

ED de Physiologie Endocrinienne n°3

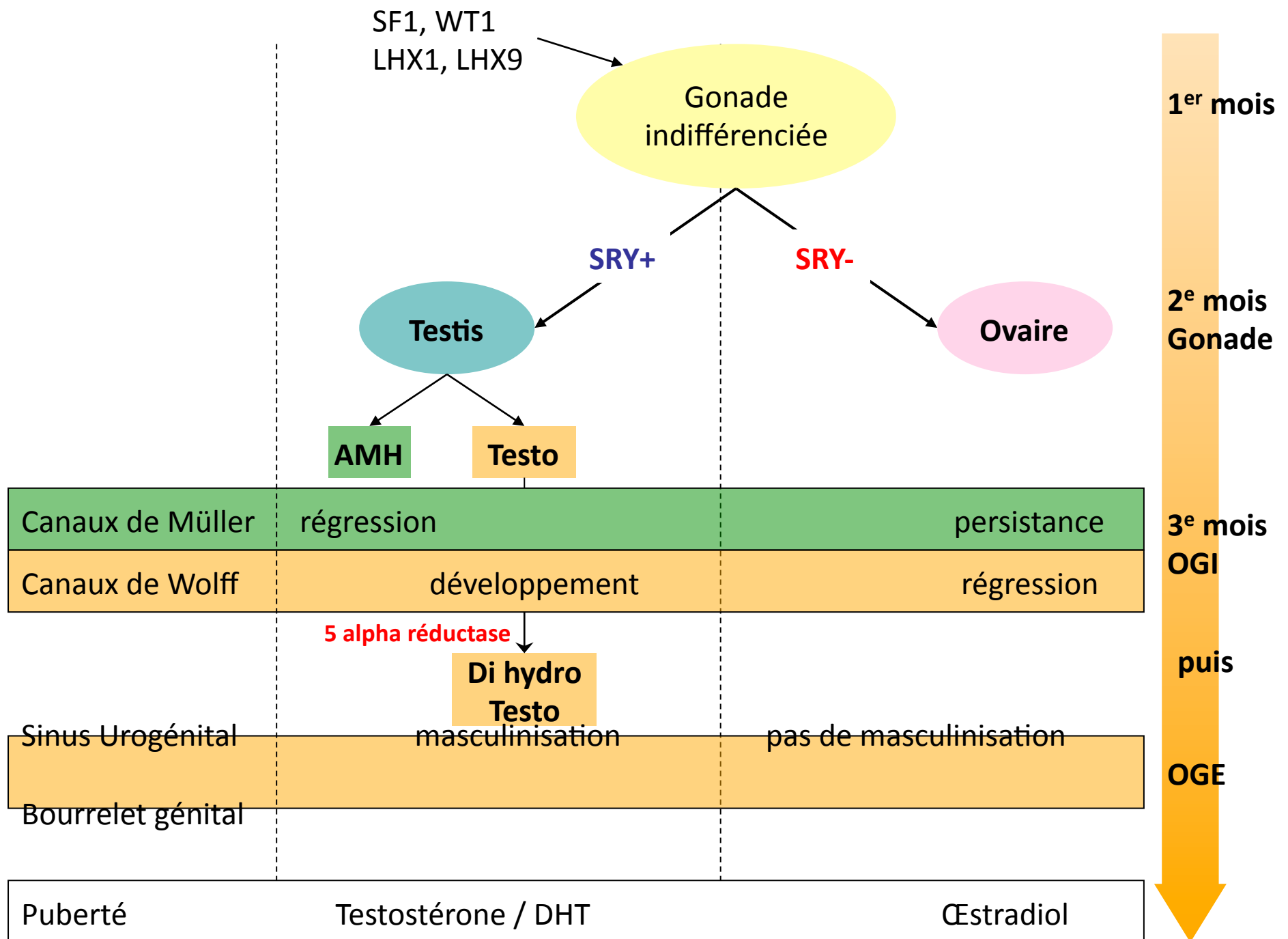
Différenciation sexuelle

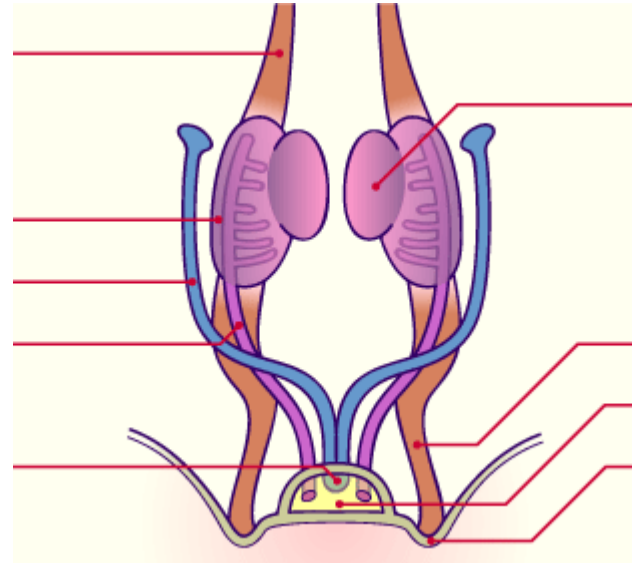
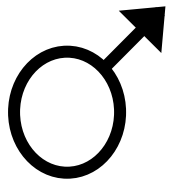
Axe Gonadotrope

**Irène Netchine, Sylvie Rossignol, Nicolas Danziger,
Frédéric Brioude, Yves Le Bouc**



Mars 2010





Gonade indifférenciée

Sinus urogénital

AMH

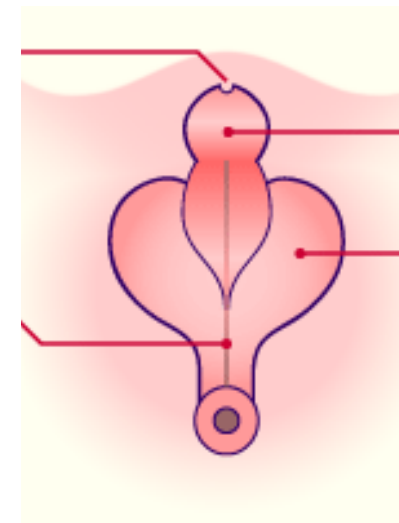
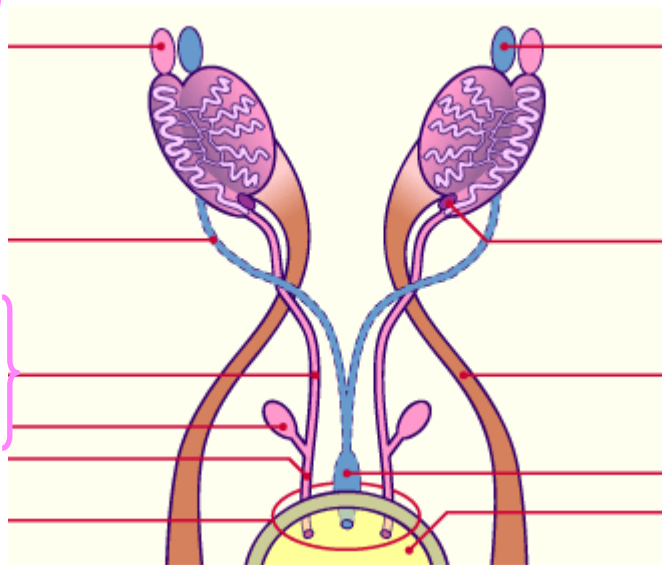
c. de Müller
c. de Wolff

Testo

Di hydro
Testo

c. de Müller

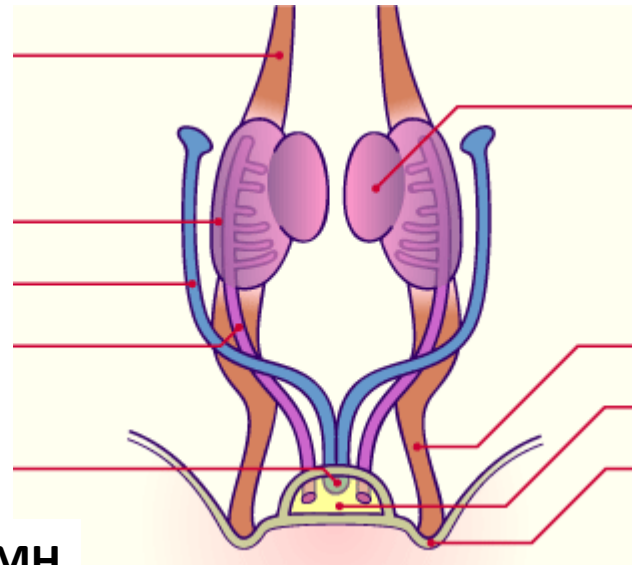
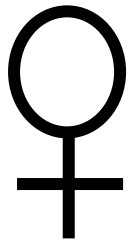
Épididyme
Défèrent
Vésicules sem



Pénis

Scrotum

Urètre
Prostate



Gonade indifférenciée

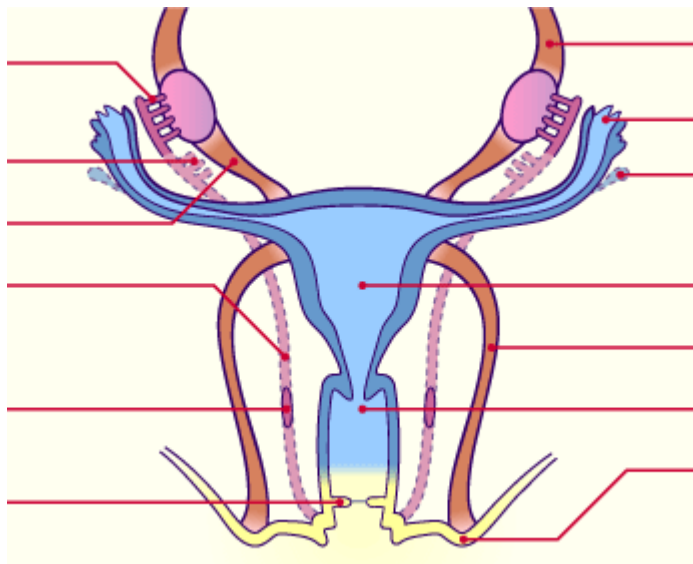
c. de Müller
c. de Wolff

Sinus urogénital

∅ Testo

∅ AMH

∅ DHT

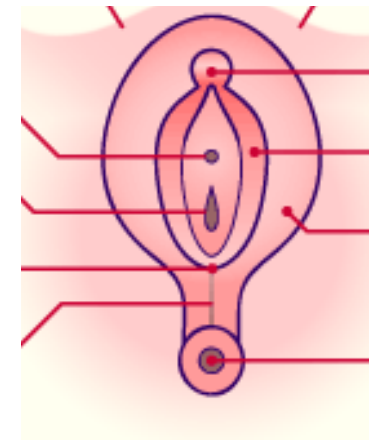


trompe

utérus

2/3 sup du vagin

c. de Wolff



Clitoris

Petites et

Grandes

lèvres

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale				
XY + castration bilatérale				
XY + castration bilatérale + implants de testostérone				
XY + anti-androgènes				
XX + implants de testostérone				

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale				
XY + castration bilatérale + implants de testostérone				
XY + anti-androgènes				
XX + implants de testostérone				

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale + implants de testostérone				
XY + anti-androgènes				
XX + implants de testostérone				

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale + implants de testostérone	+	+	F+M	M
XY + anti-androgènes				
XX + implants de testostérone				

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale + implants de testostérone	+	+	F+M	M
XY + anti-androgènes	-	-	Ø	F
XX + implants de testostérone				

Expériences chez l'embryon de rat

	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	OGE	OGE
46, XX	-	+	F	F
46, XY	+	-	M	M
XX + ovariectomie bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale	-	+	F	F
XY + castration bilatérale + implants de testostérone	+	+	F+M	M
XY + anti-androgènes	-	-	∅	F
XX + implants de testostérone	+	+	F+M	M

Cas clinique N° 1

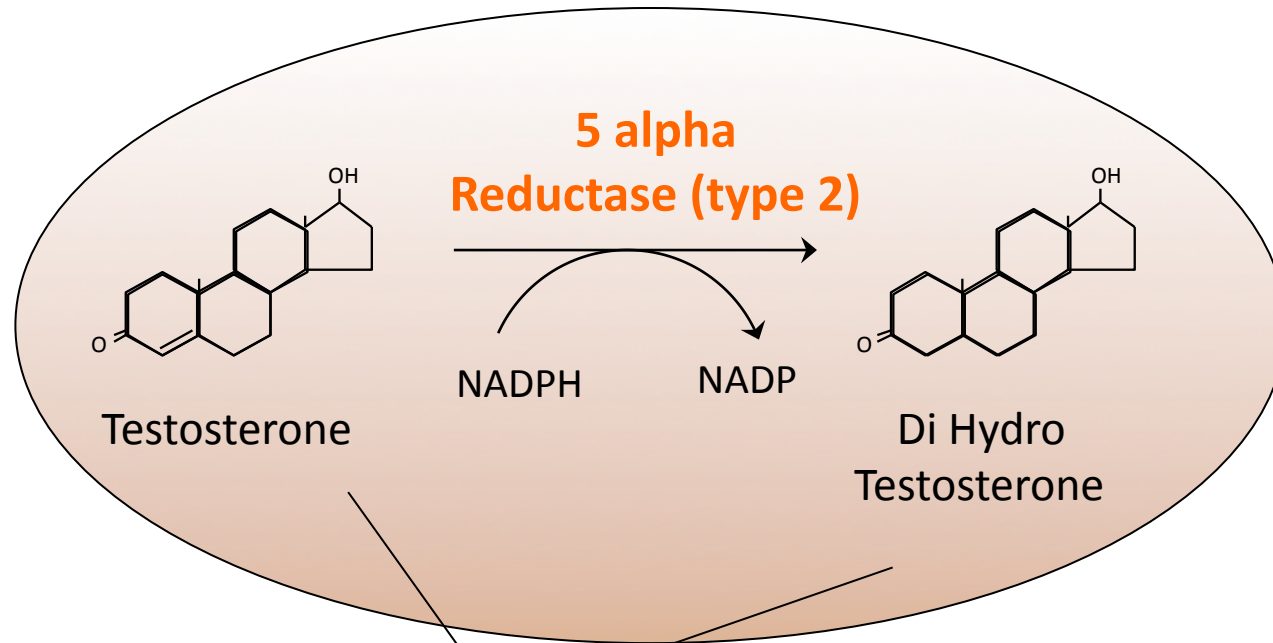
Louise, une petite fille de 2 ans est opérée en urgence pour étranglement d'une **hernie ovarienne droite**. Le chirurgien lors de l'intervention constate qu'il y a également une **hernie ovarienne gauche**. En raison du caractère bilatéral de la hernie ovarienne, il dissèque le sac herniaire avant réintégration de la gonade en position pelvienne et constate que les gonades ont un **aspect testiculaire** et non pas ovarien.

1) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

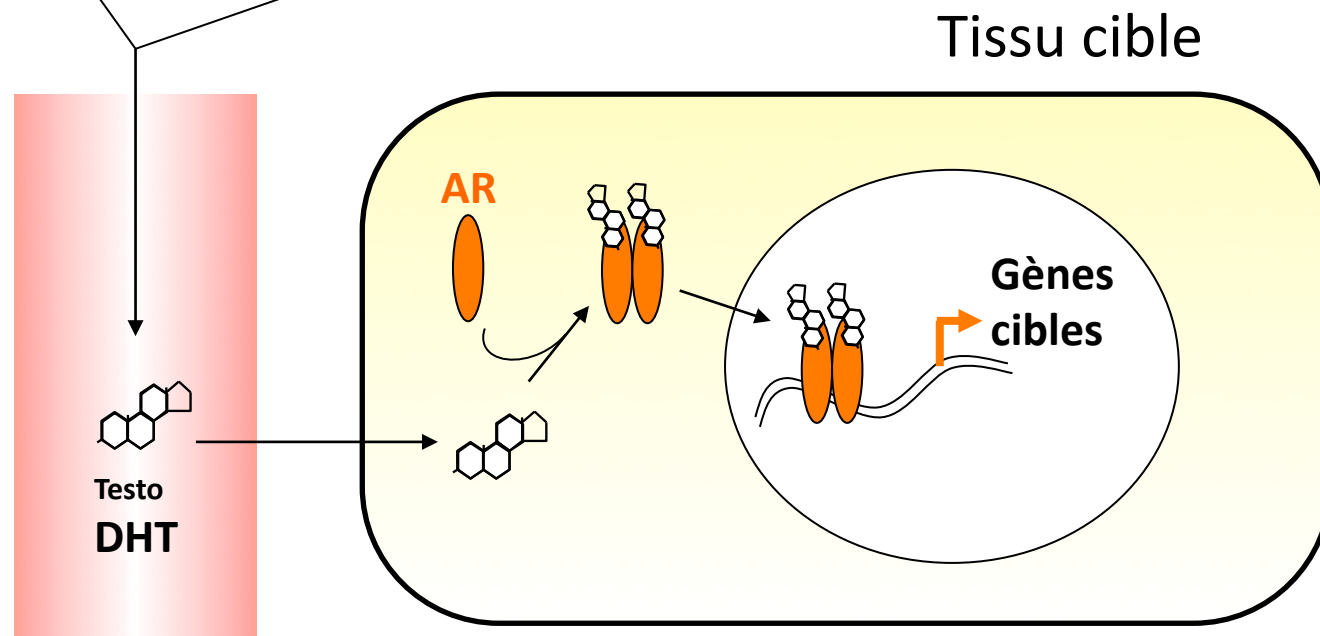
1) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

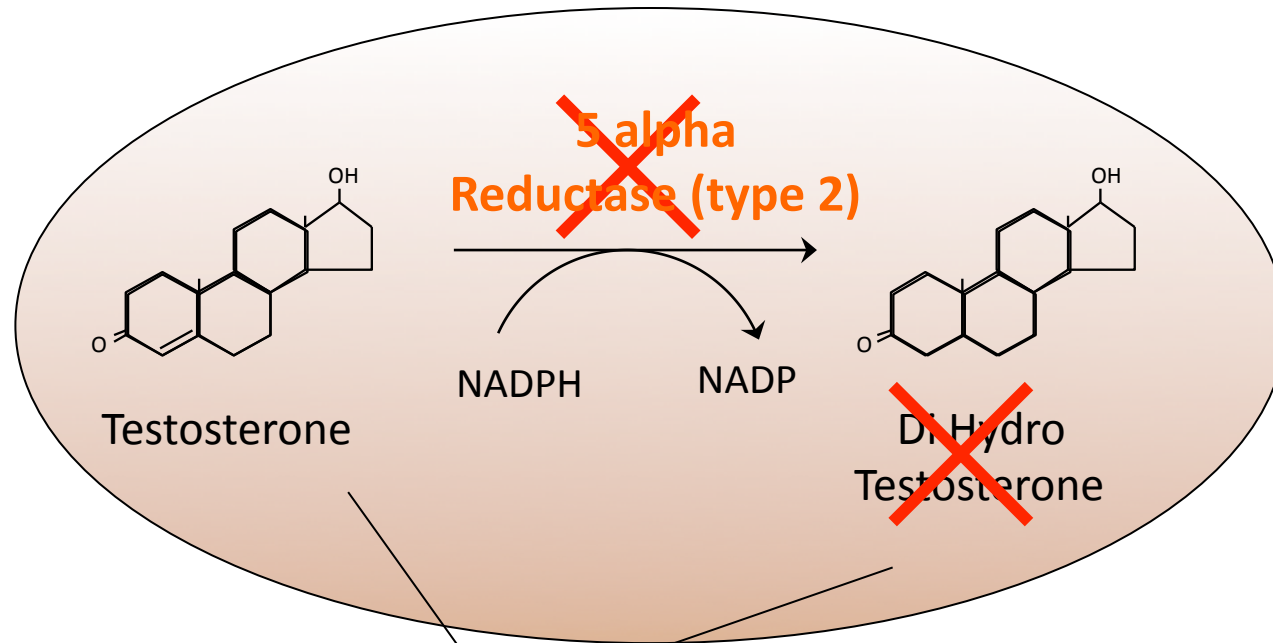
2 hypothèses :

- Défaut de synthèse des androgènes par la gonade
 - Déficit enzymatique responsable d'un défaut de biosynthèse de la testostérone (*17 hydroxylase, 17 ceto réductase*)
 - Mutation de la **5 alpha reductase**
- Défaut d'action des androgènes correctement synthétisés
 - Mutation du **récepteur aux androgènes**



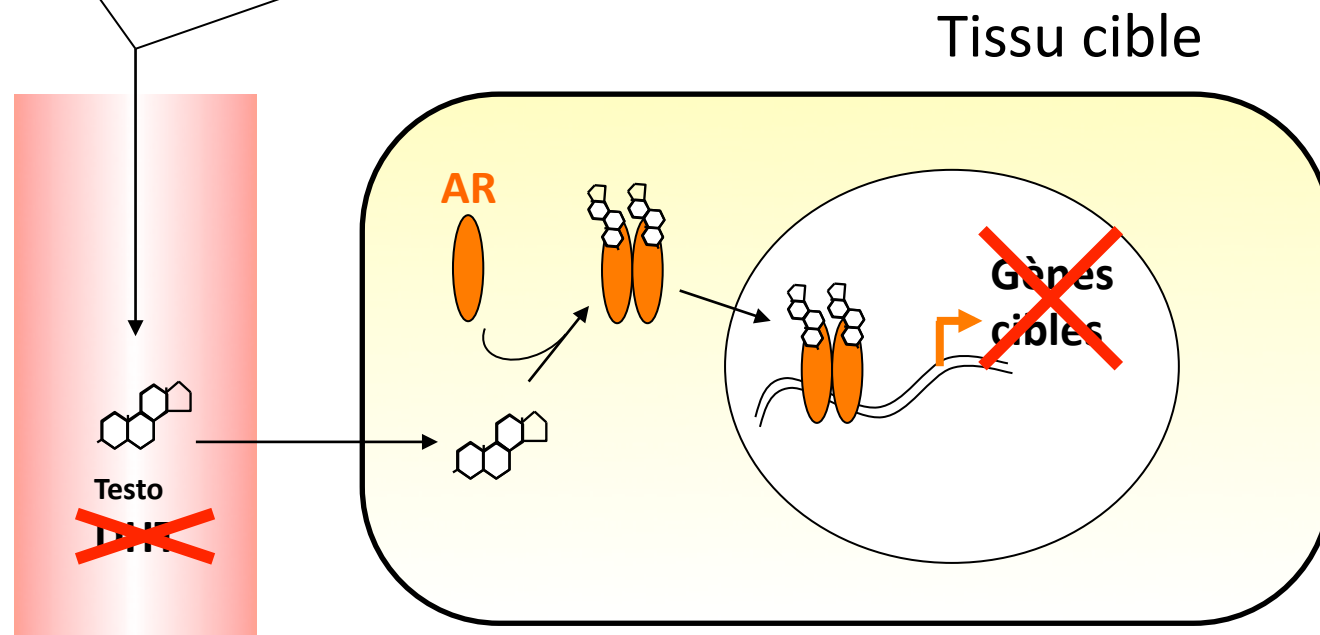
Testicule
Prostate
Peau génitale

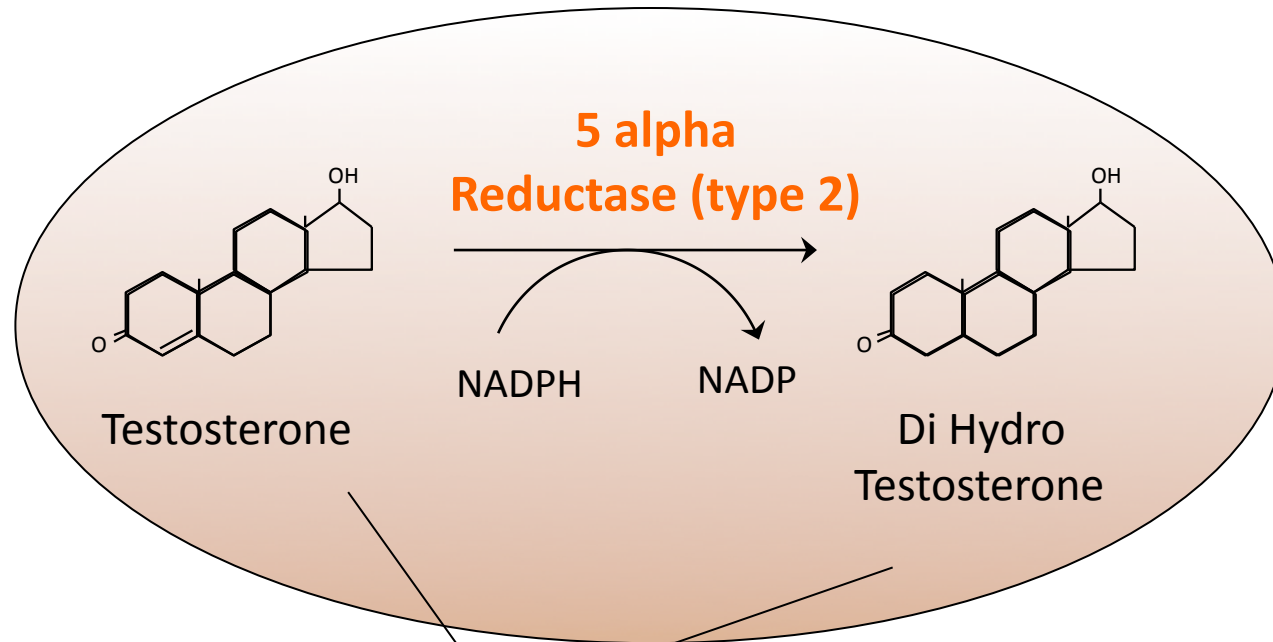




Testicule
Prostate
Peau génitale

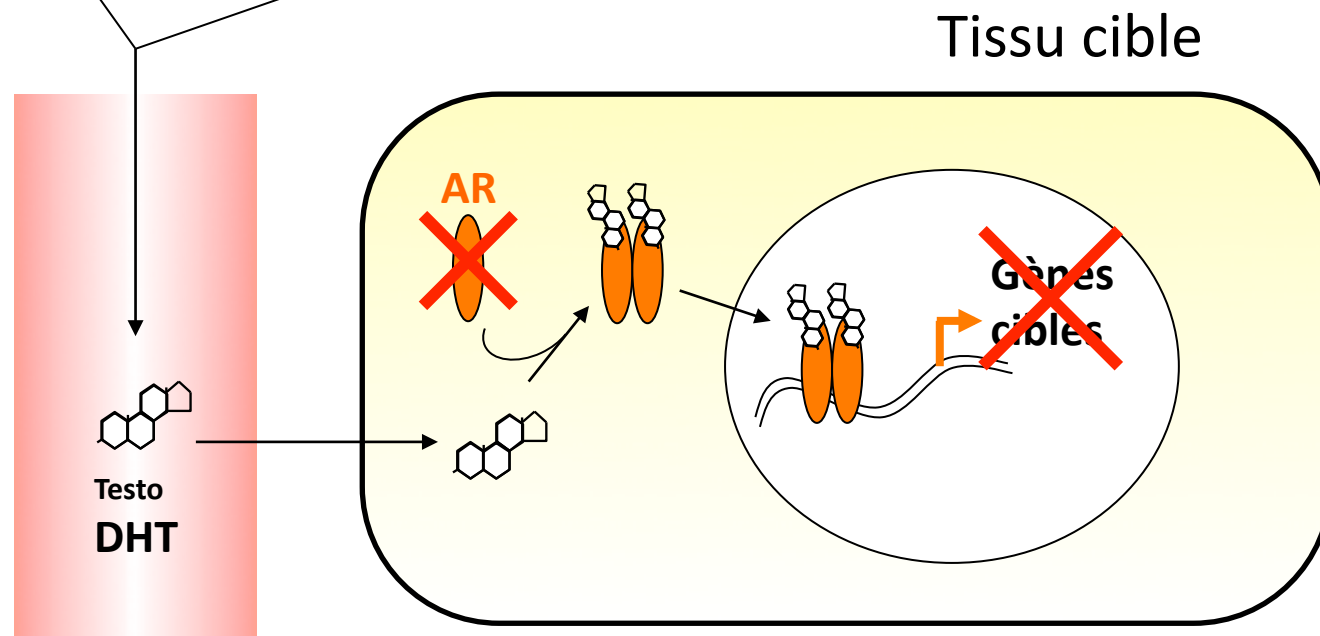
**Mutation de la
5 alpha reductase**

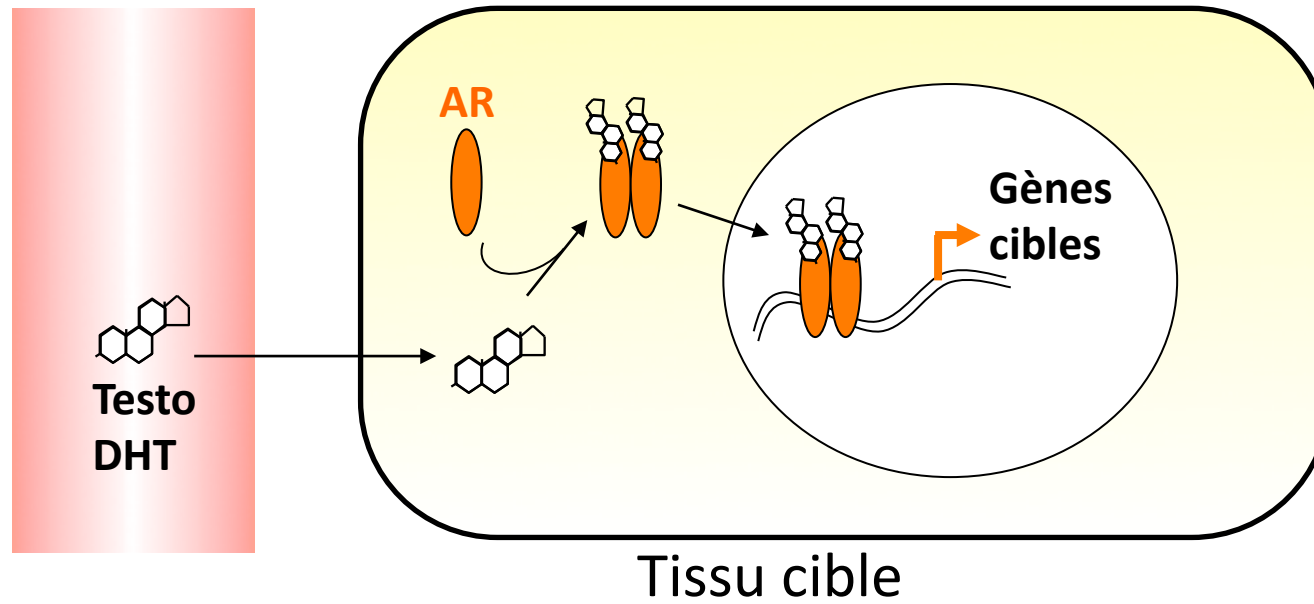




Testicule
Prostate
Peau génitale

**Mutation du
Récepteur aux
Androgènes (AR)**





Testosterone

Canaux de Wolff



Canaux déférents
Epididyme
Vésicules séminales

DHT

Sinus urogénital



Urètre
Prostate

Bourrelets génitaux



Pénis
Scrotum

**2) Quel bilan complémentaire demandez-vous ?
Qu'attendez-vous de chacun de ces examens ?**

2) Quel bilan complémentaire demandez-vous ?
Qu'attendez-vous de chacun de ces examens ?

Biologie : Caryotype 46, XY

Sous stimulation	5 alpha reductase	AR
Testostérone	augmentée	augmentée
DHT	diminuée	augmentée
AMH	Normale	Normale

Imagerie : échographie pelvienne +/- génitographie
résidus wolffiens : vésicules séminales, épидидyme, déférents
résidus müllériens : **utérus** ++, vagin

2) L'analyse moléculaire du gène du récepteur aux androgènes retrouve une mutation non-sens (codon stop prématuré).

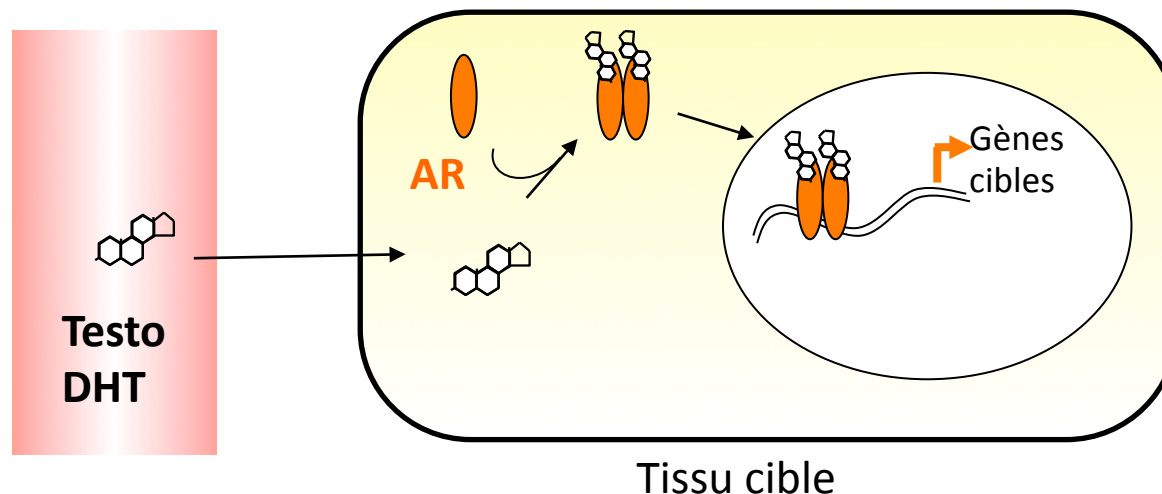
a) Cette patiente aura-t-elle une virilisation des OGE à la puberté ?

2) L'analyse moléculaire du gène du récepteur aux androgènes retrouve une mutation non-sens (codon stop prématuré).

a) Cette patiente aura-t-elle une virilisation des OGE à la puberté ?

NON

car le récepteur aux androgènes médie les effets à la fois de la testostérone et de la DHT



2) L'analyse moléculaire du gène du récepteur aux androgènes retrouve une mutation non-sens (codon stop prématuré).

b) Cette patiente aura-t-elle un développement spontané des seins ?

2) L'analyse moléculaire du gène du récepteur aux androgènes retrouve une mutation non-sens (codon stop prématuré).

b) Cette patiente aura-t-elle un développement spontané des seins ?

OUI

car la testostérone peut être aromatisée en œstradiol par action de l'**aromatase** des tissus périphériques (tissu adipeux)

L'œstradiol possède son propre récepteur (ER)

Cas clinique N° 2

Stanislas, 17 ans, consulte pour une **absence de démarrage pubertaire**.

Sa mère rapporte que son frère, l' oncle de Stanislas, n' avait pas de puberté spontanée et avait du avoir un traitement par testostérone.

Stanislas a eu à l' âge de 1 an un abaissement chirurgical de son testicule gauche qui était en position abdominale.

A l' examen clinique, les organes génitaux externes sont infantiles avec une verge de petite taille même pour un garçon en période pré pubertaire, les testicules sont très petits également surtout le gauche.

1) A l'interrogatoire, quel symptôme pouvez-vous rechercher (chez le patient et dans la famille) afin de préciser l'étiologie de ce tableau clinique ?

1) A l'interrogatoire, quel symptôme pouvez-vous rechercher (chez le patient et dans la famille) afin de préciser l'étiologie de ce tableau clinique ?

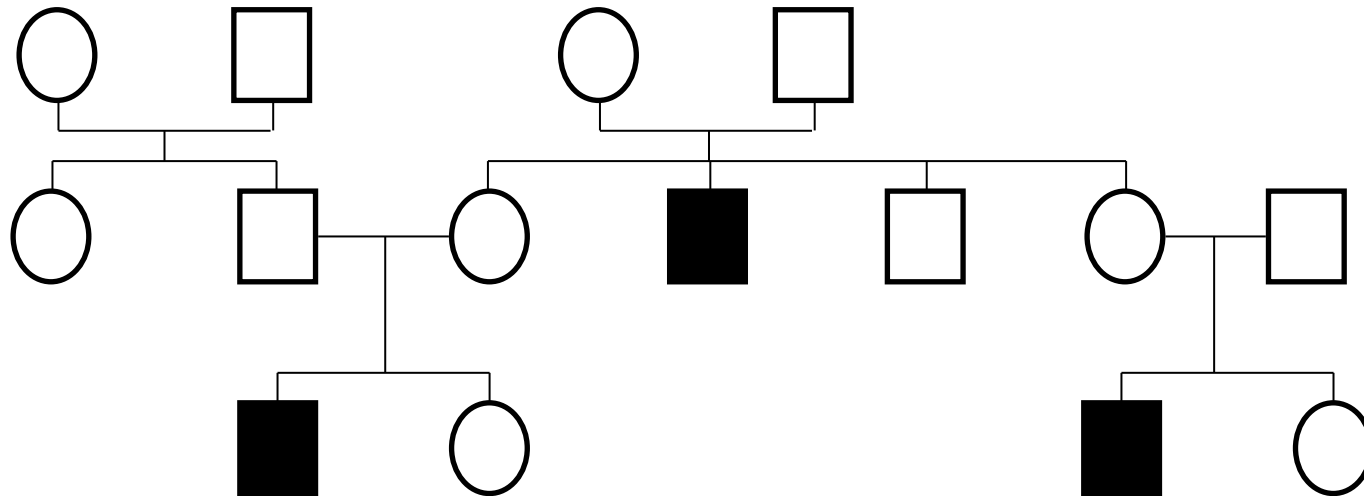
Existence d'une **anosmie**

Qui orienterait vers un **syndrome de Kallmann (de Morsier)**

Anosmie

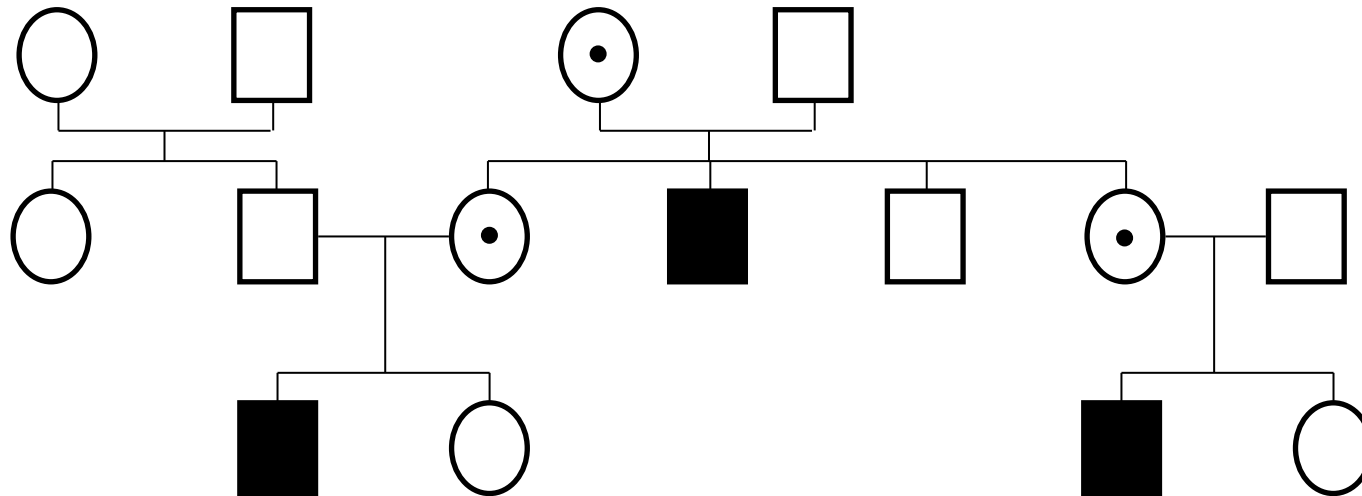
Hypogonadisme (hypogonadotrope)

Voici l'arbre généalogique de la famille de Stanislas.



2) Quel est le mode de transmission dans cette famille ?

Voici l'arbre généalogique de la famille de Stanislas.



2) Quel est le mode de transmission dans cette famille ?

Transmission liée à l' X

Car uniquement des garçons atteints et mères conductrices

3) Quel est le lien entre l'anosmie et l'absence de développement pubertaire spontané chez Stanislas et son oncle ?

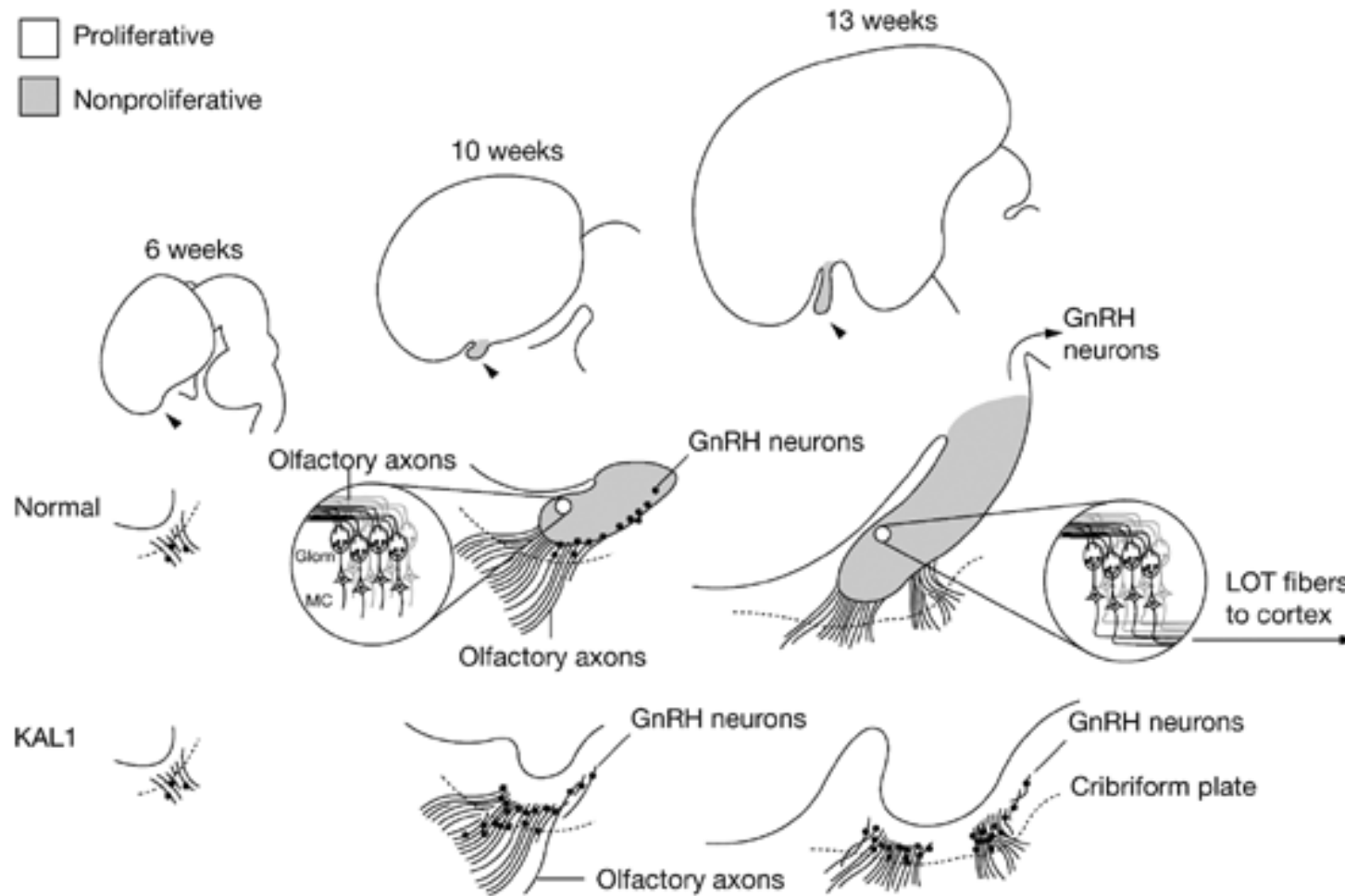
3) Quel est le lien entre l'anosmie et l'absence de développement pubertaire spontané chez Stanislas et son oncle ?

Syndrome de Kallmann = anomalie dans l'embryogenèse des bulbes olfactifs

Or,

Les neurones à GnRH se forment à 6 semaines d'aménorrhées au niveau de la placode olfactive, puis migrent dans l'hypothalamus en suivant le trajet des nerfs olfactifs

Physiopathologie : sd de Kallmann



4) Quel bilan allez-vous prescrire à Stanislas ?
Qu' en attendez vous ?

4) Quel bilan allez-vous prescrire à Stanislas ?
Qu'en attendez vous ?

Radiographie d'âge osseux

Dosage de testostérone plasmatique

Test de stimulation à la GnRH

IRM encéphalique

4) Quel bilan allez-vous prescrire à Stanislas ?
Qu'en attendez vous ?

Radiographie d'âge osseux
> 13 ans, pour l'interprétation des explorations

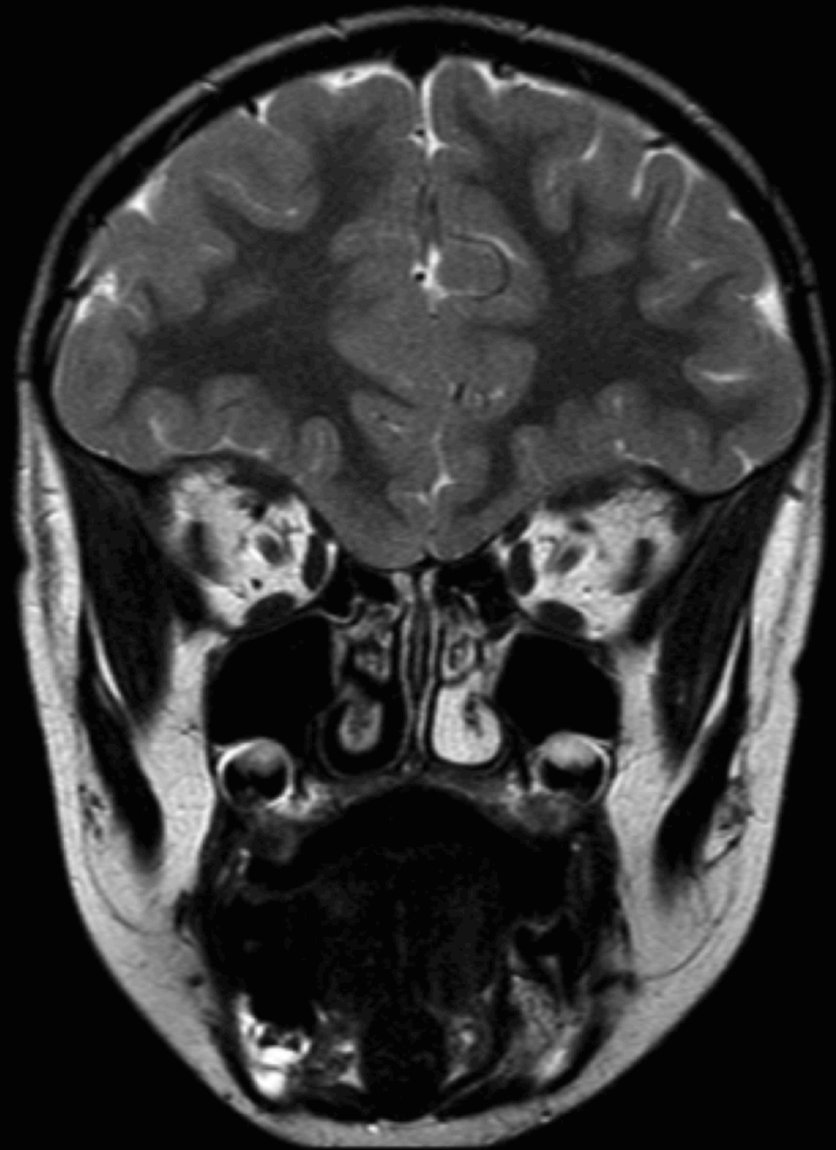
Dosage de testostérone plasmatique
bas pour l'âge (doser tôt le matin)

Test de stimulation à la GnRH
hypogonadisme hypogonadotrope

IRM encéphalique
hypothalamo-hypophyse normal
agénésie / hypoplasie des bulbes olfactifs



IRM normale

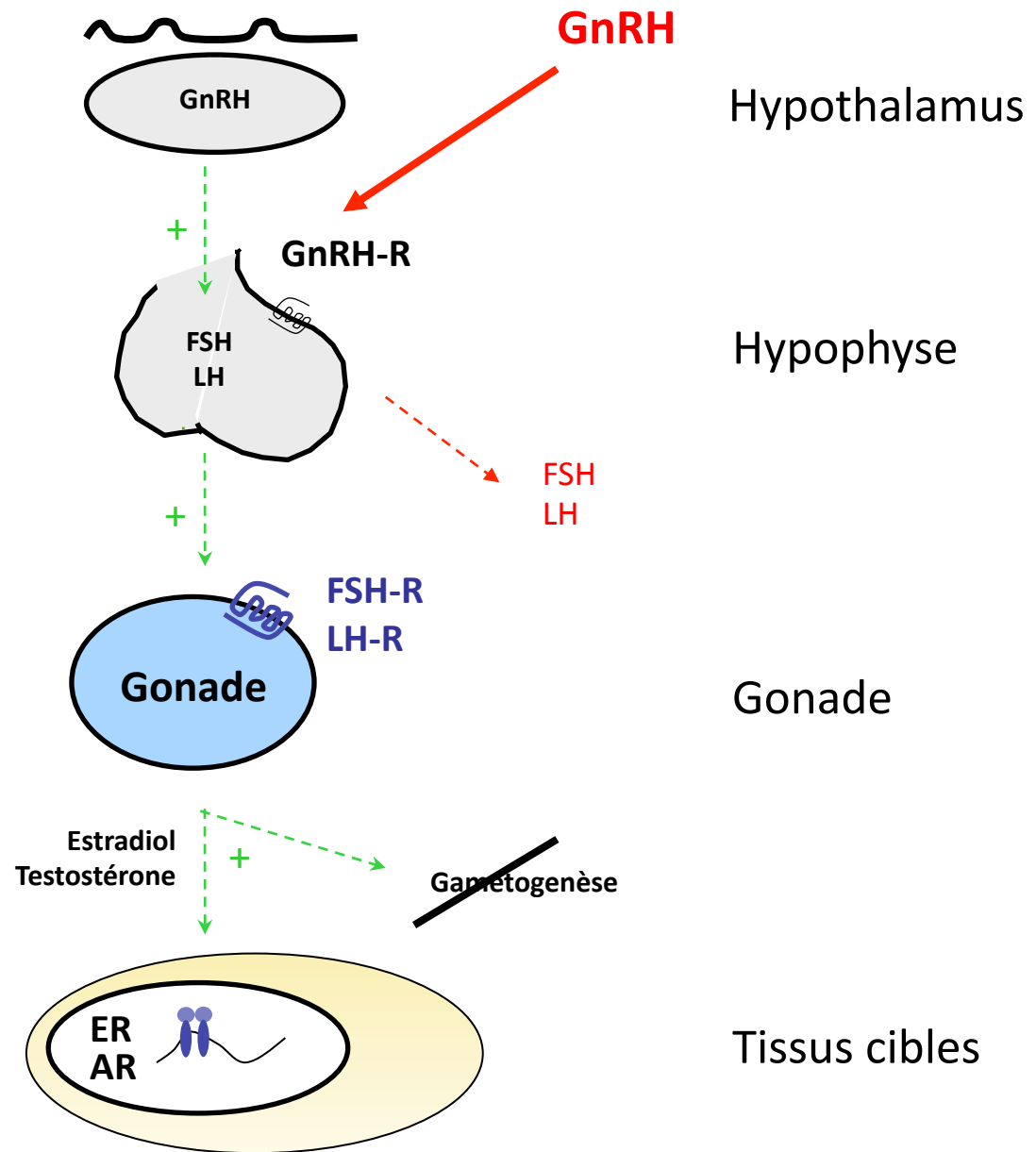


Agénésie des lobes olfactifs

Période pré pubertaire

Faible sécrétion de GnRH

Réceptivité faible
de l'hypophyse à la GnRH
de la gonade à FSH/LH



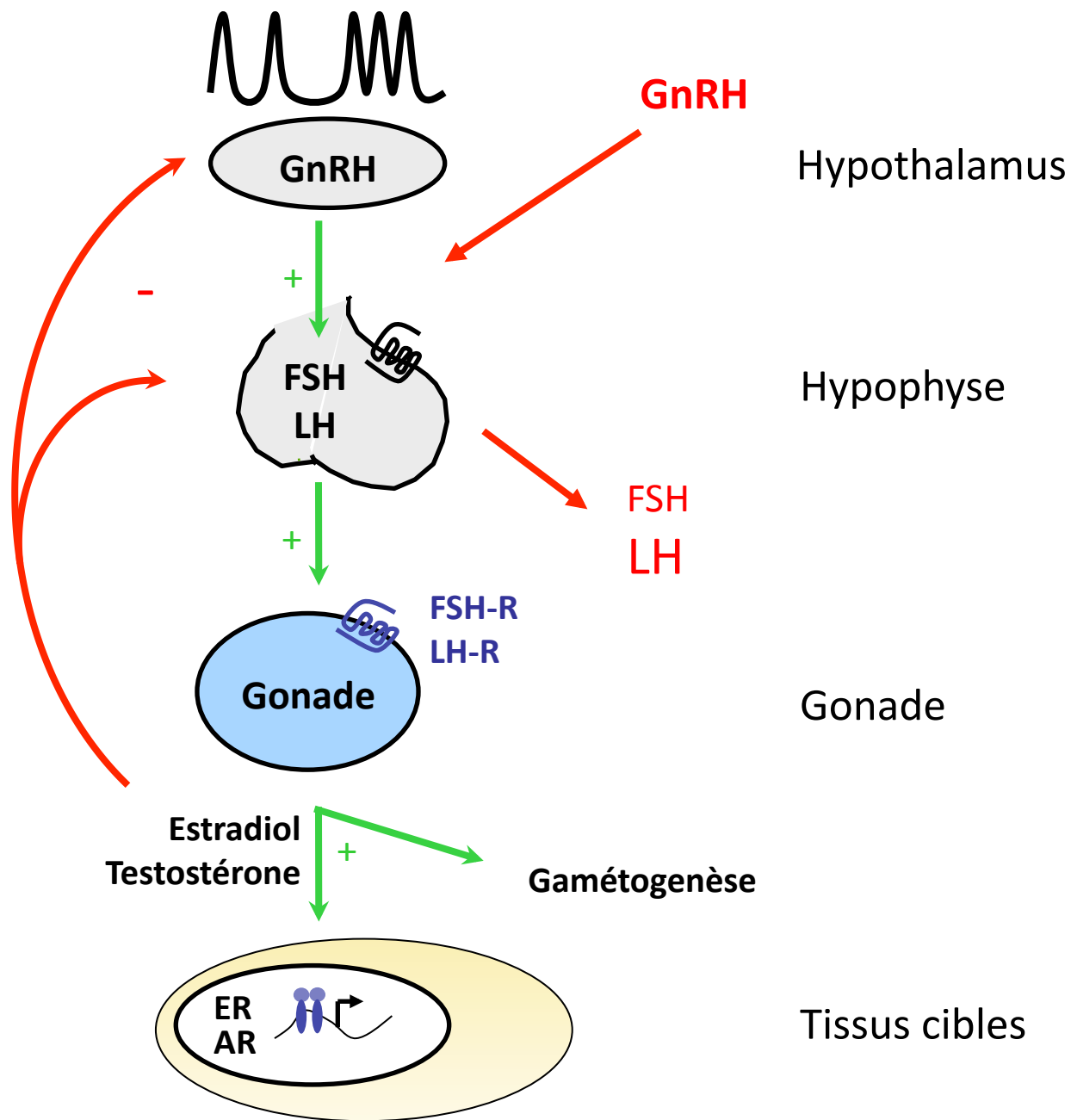
Puberté

↗ sécrétion de GnRH

↗ Réceptivité de
l'hypophyse à la GnRH

↗ LH

↗ stéroïdogénèse



5) Le diagnostic de syndrome de Kallmann est confirmé en biologie moléculaire. Un traitement par testostérone est débuté. Quels seront les effets de ce traitement ?

5) Le diagnostic de syndrome de Kallmann est confirmé en biologie moléculaire. Un traitement par testostérone est débuté. Quels seront les effets de ce traitement ?

Virilisation

- mue de la voix

- augmentation de la pilosité (pubienne, axillaire)

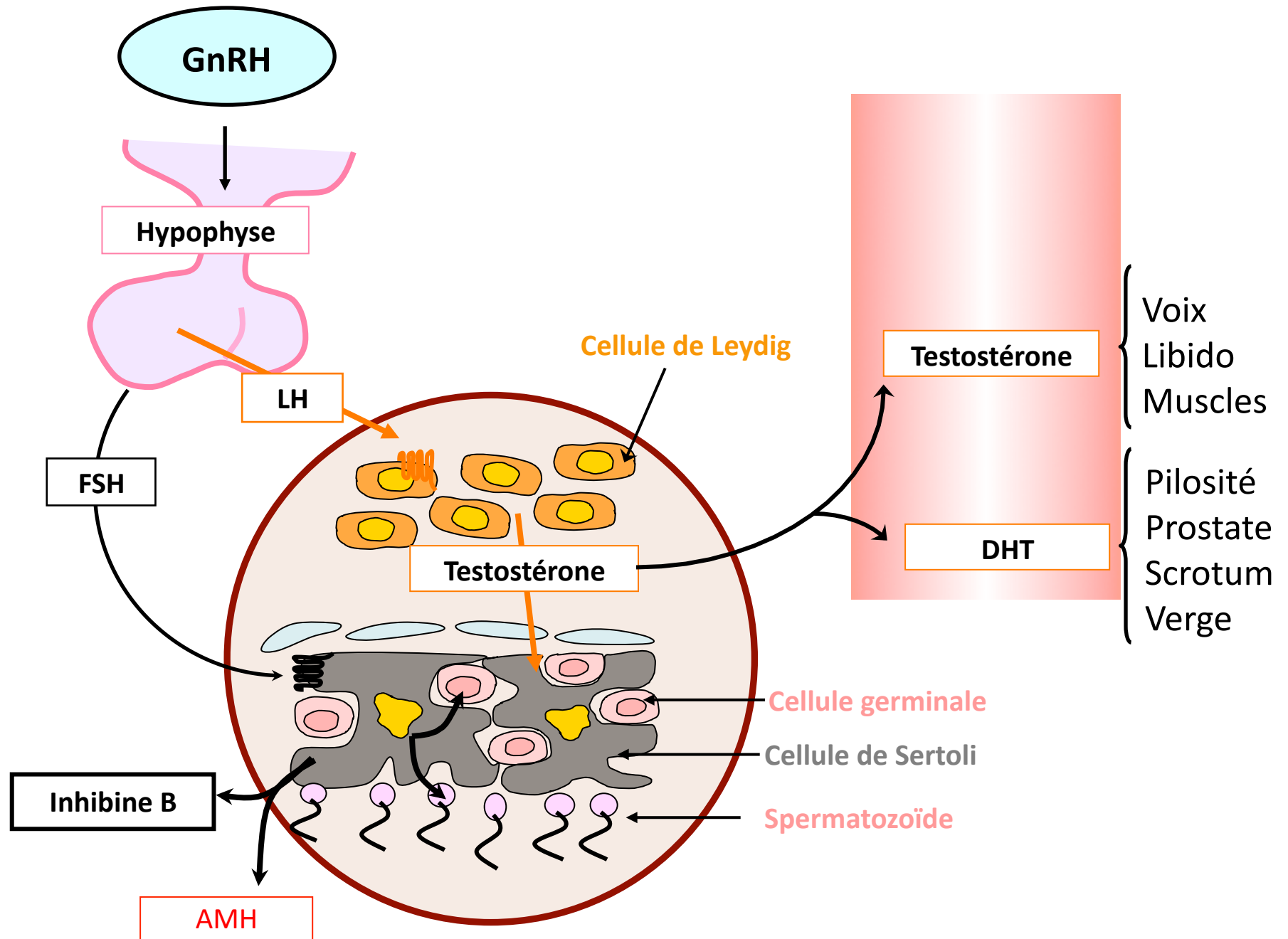
- augmentation de la taille de la verge

- augmentation de la musculature

- accélération de la vitesse de croissance

Comment évoluera le volume testiculaire sous traitement ?

Les testicules restent petit, en l'absence de stimulation des cellules par les gonadotrophines FSH et LH.



6) Quelques années plus tard, Stanislas émet un désir de paternité. Quel traitement pouvez-vous alors proposer ?

6) Quelques années plus tard, Stanislas émet un désir de paternité. Quel traitement pouvez-vous alors proposer ?

2 options :

- **GnRH** pulsatile (continu = désensibilisation du récepteur)
= pompe à GnRH
- **FSH** recombinante + **HCG** (mime la fonction de la LH)



Cas clinique N° 3

Patiente de 32 ans, mariée, 1 enfant, consulte pour **infertilité**.

Règles irrégulières depuis un an.

Écoulement mamelonnaire lactescent reproduit lors de l'examen clinique

1) Quel est le mécanisme probable de cette infertilité ?

1) Quel est le mécanisme probable de cette infertilité ?

Hyperprolactinémie

La prolactine :

- stimule la lactogénèse
→ écoulement lactescent
- a une action anti-gonadotrope en $\searrow$ FSH et GnRH
→ aménorrhée secondaire

2) Quelles en sont les causes possibles ?

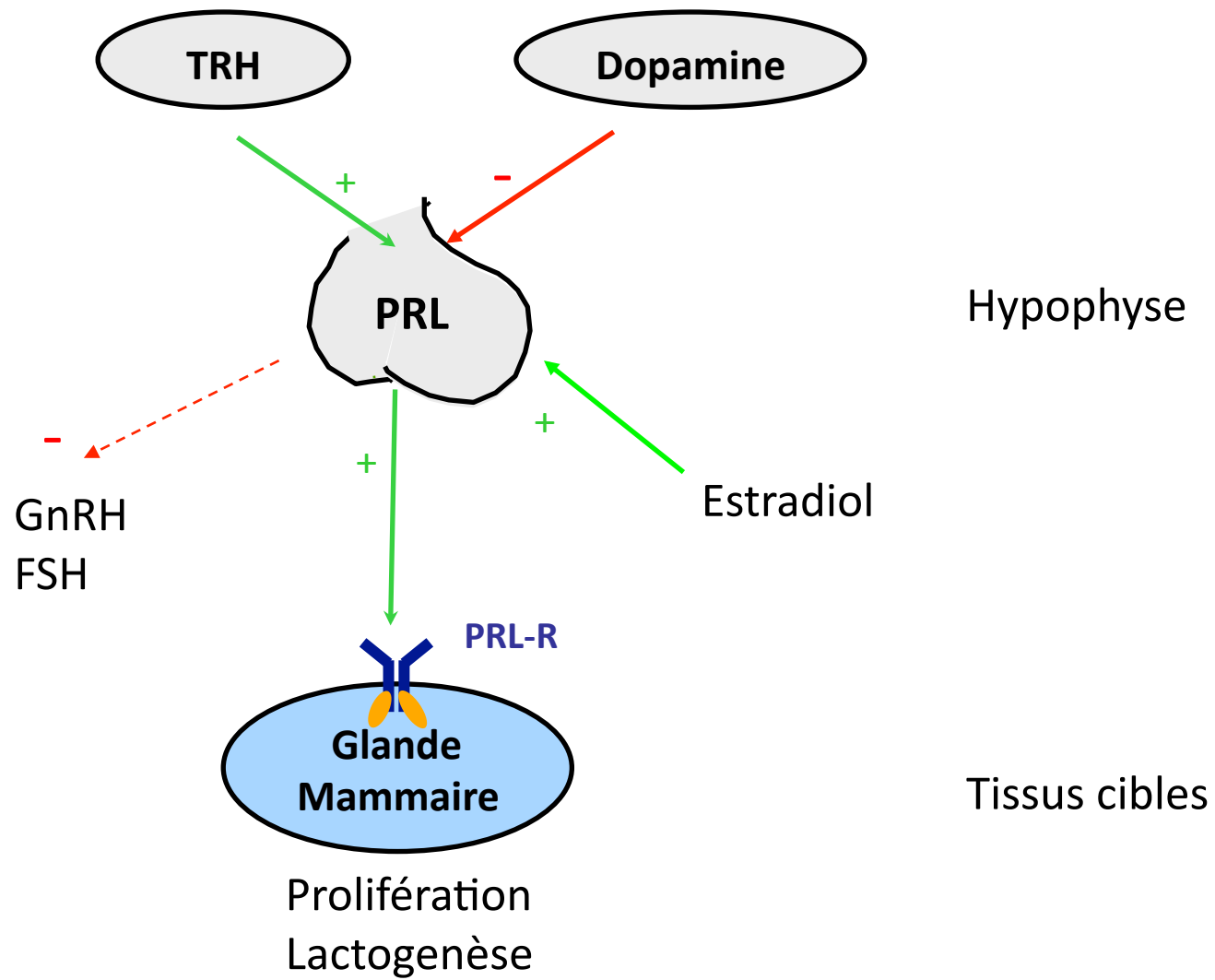
Adénome hypophysaire à Prolactine

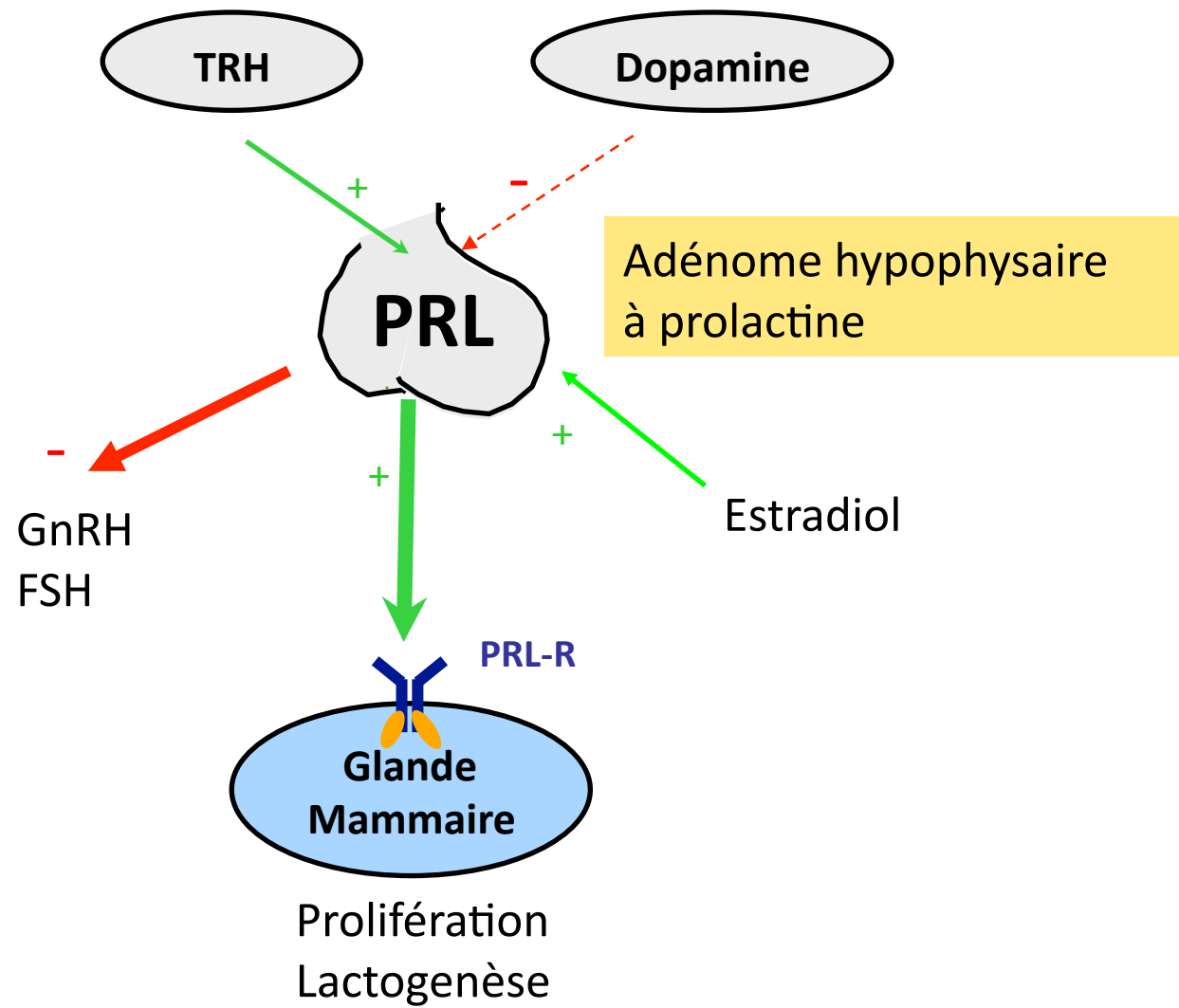
Diminution du tonus inhibiteur dopaminergique
médicaments (neuroleptiques ++, anti-émétiques...)
déconnexion hypothalamo-hypophysaires

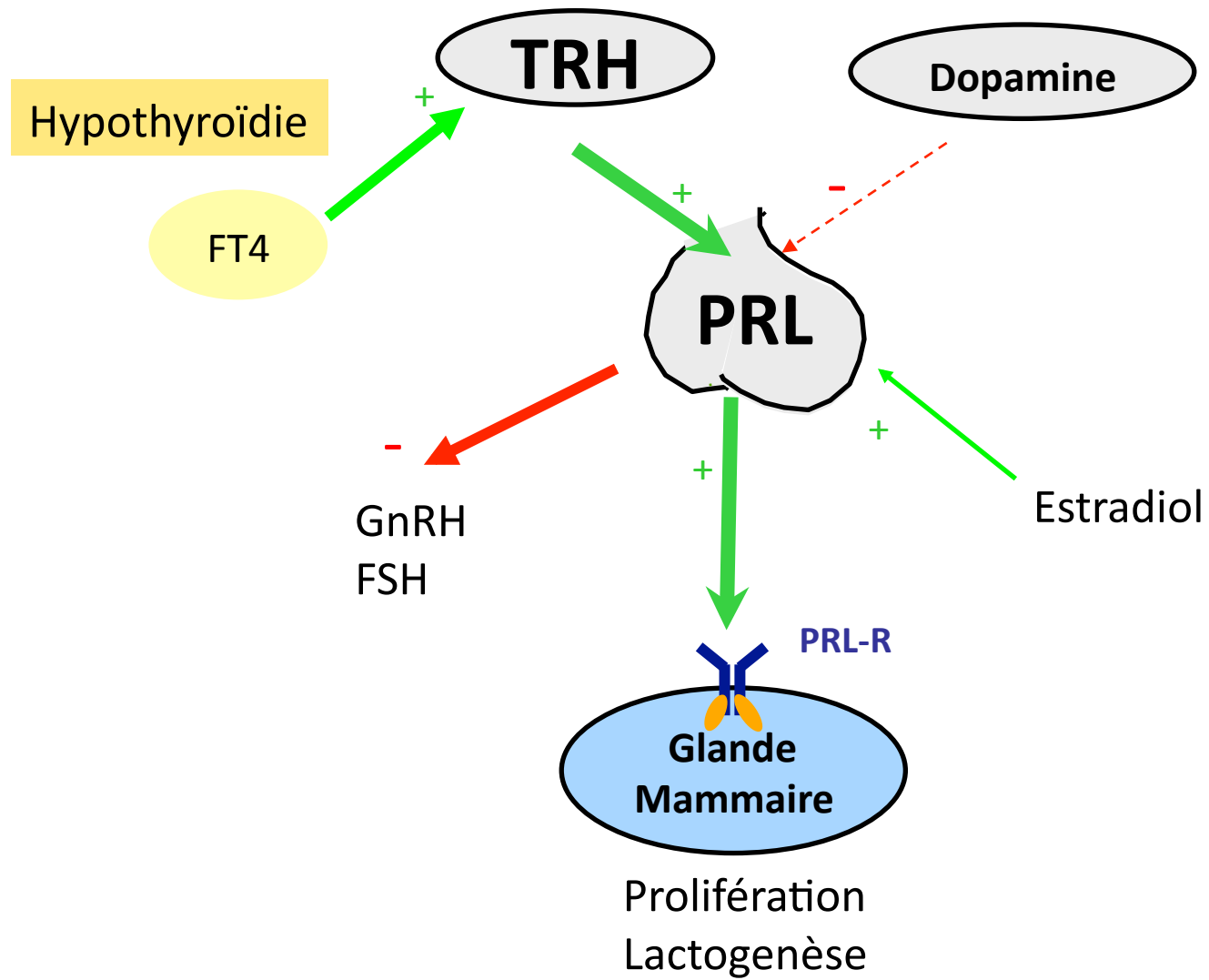
Élévation de la TRH = hypothyroïdie périphérique

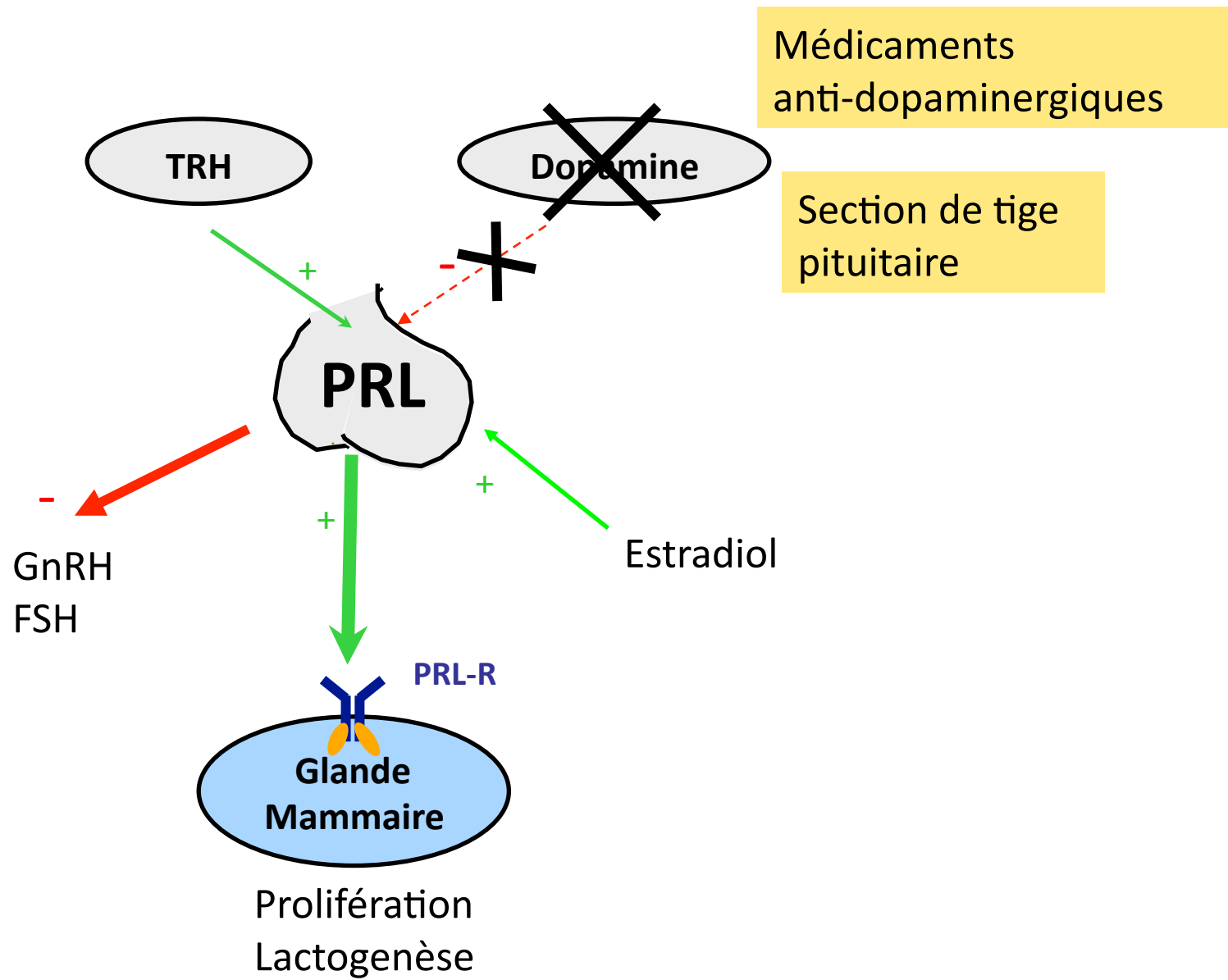
Élévation de l'estradiol

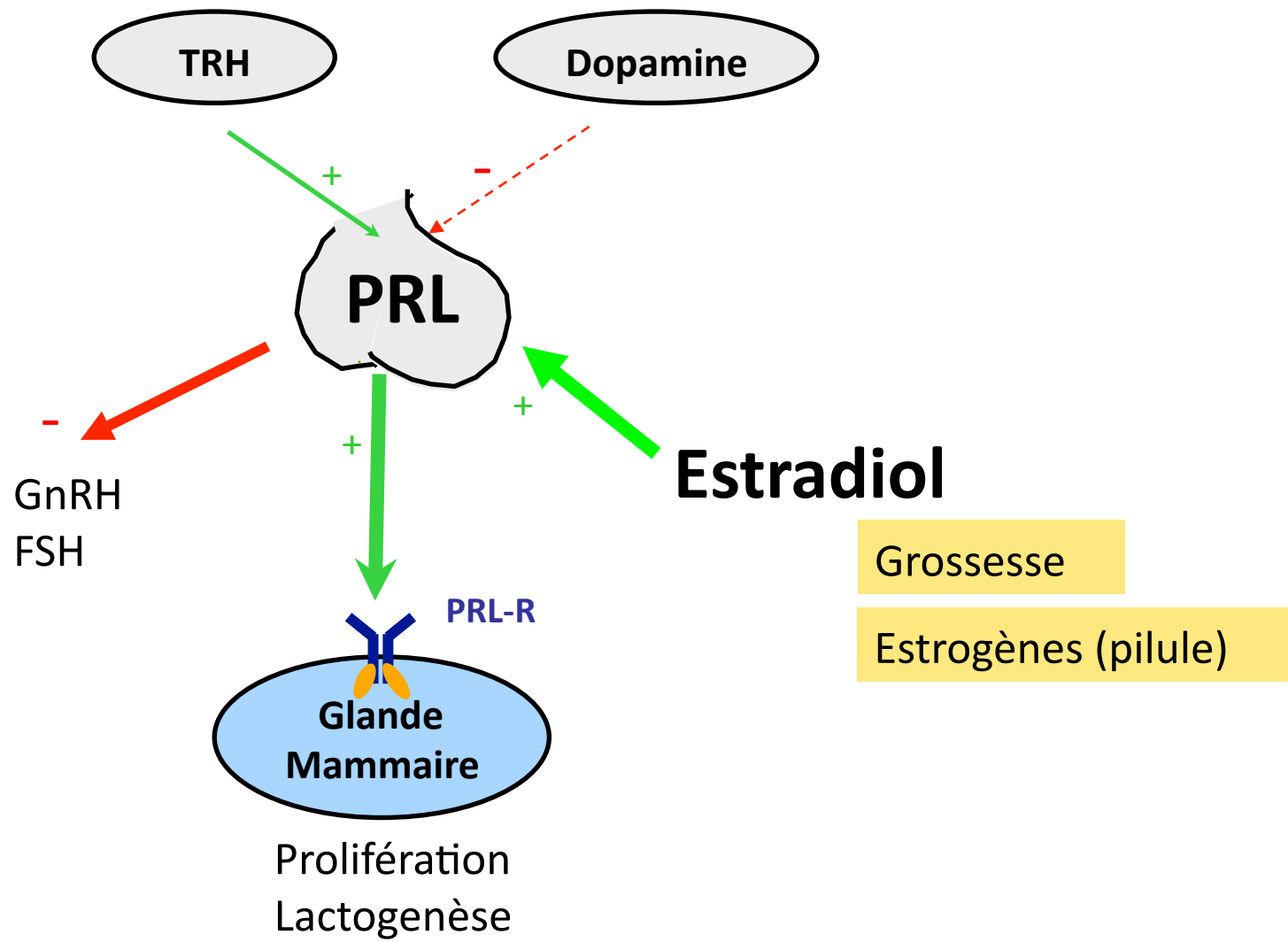
grossesse
estrogènes exogènes (pilule)











3) Quel bilan complémentaire proposez-vous ?

3) Quel bilan complémentaire proposez-vous ?

Bilan biologique

- confirmer l'hyperprolactinémie : dosage de Prolactine
- bilan étiologique :
 - Hypothyroïdie : FT4 et TSH
 - Hyperoestrogénie : Estradiol
 - Grossesse : beta HCG

Bilan d'imagerie

- Radiographie de crâne de profil (élargissement de la selle turcique)
- IRM hypothalamo-hypophysaire

4) La biologie confirme l'hyperprolactinémie. Le reste du bilan sanguin est normal.
L'IRM montre un microadénome hypophysaire de 6 mm.
Quel traitement proposer à la patiente ?

4) La biologie confirme l'hyperprolactinémie. Le reste du bilan sanguin est normal.
L'IRM montre un microadénome hypophysaire de 6 mm.
Quel traitement proposer à la patiente ?

Bromocriptine (Parlodel*)

Agoniste dopaminergique

= augmente le tonus inhibiteur dopaminergique

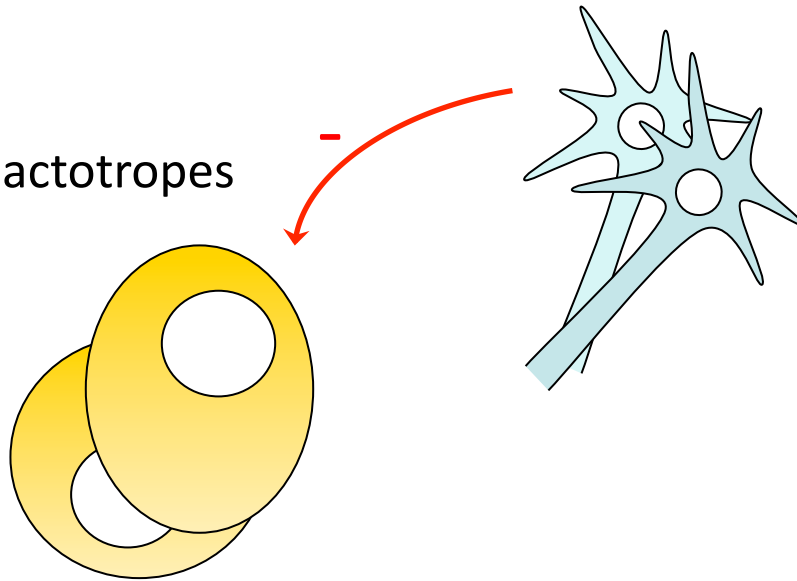
5) Votre traitement est efficace (retour des cycles réguliers). Mais 6 mois plus tard, la patiente présente une aménorrhée, sans galactorrhée
Quel diagnostic évoquez-vous ? Comment le confirmer ?

5) Votre traitement est efficace (retour des cycles réguliers). Mais 6 mois plus tard, la patiente présente une aménorrhée, sans galactorrhée
Quel diagnostic évoquez-vous ? Comment le confirmer ?

Grossesse → Dosage de beta-HCG

Neurones dopaminergiques

Cellules lactotropes

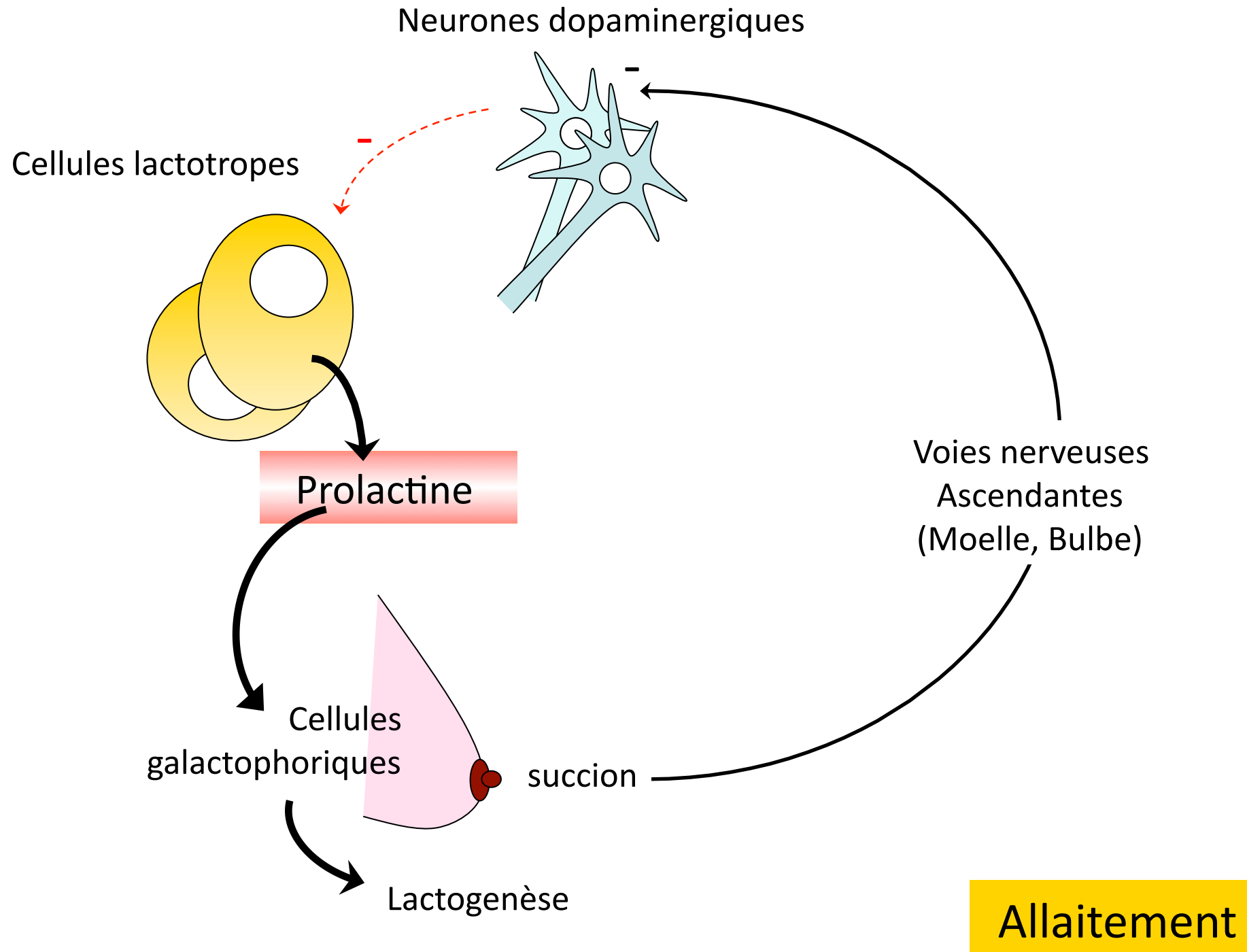


Prolactine

Cellules
galactophoriques

Lactogenèse

Hors allaitement



6) Pourquoi n' existe-t-il pas de galactorrhée pendant la grossesse ?

Alors que les taux d' estrogènes diminuent après l' accouchement, comment est entretenue la lactogenèse ?

6) Pourquoi n' existe-t-il pas de galactorrhée pendant la grossesse ?

Alors que les taux d' estrogènes diminuent après l' accouchement, comment est entretenue la lactogenèse ?

Grossesse : Progestérone ↗↗↗

= Inhibition de l' action lactogène de la Prolactine

= Pas de galactorrhée

Fin de grossesse : Progestérone ↘↘↘

= Levée de l' inhibition de la lactogenèse = montée laiteuse

Allaitement : stimulation aréolaire → inhibition du tonus dopaminergique

= ↗ Prolactine

6) Quelle hormone régule l' éjection du lait lors de l' allaitement ?
Quel en est le stimulus principal ?

6) Quelle hormone régule l' éjection du lait lors de l' allaitement ?
Quel en est le stimulus principal ?

L' ocytocine

sécrétée par les neurones de la post-hypophyse

