

## Les anomalies de la différenciation sexuelle

### 3 stades de la différenciation sexuelle du fœtus

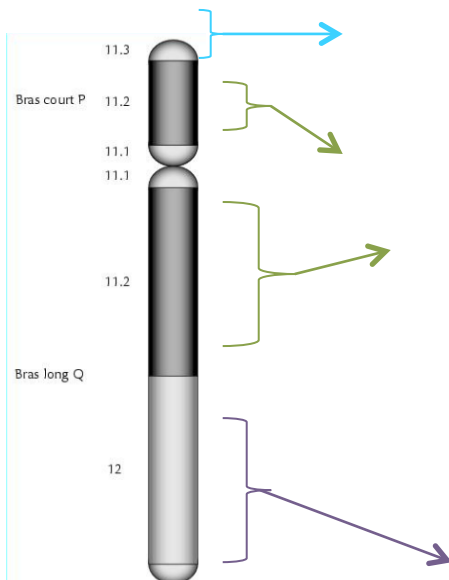
- Etablissement du sexe chromosomique : XX ou XY
- Mise en place du sexe gonadique : testicule ou ovaire
- Développement du sexe phénotypique : OGI & OGE

Généralement on dit que :

- ☛ La **présence** du chromosome Y → différenciation ♂
- ☛ L'**absence** de chromosome Y → différenciation ♀

### 1 – Etablissement du sexe génétique

#### Chromosome Y



3 parties :

① **Région pseudo- autosomale** : région strictement **homologue** (allèle correspondant) à une région le chromosome X.

② **Région active** : **codante** portant des gènes de la différenciation sexuelle masculine

**Gène SRY** : situé sur le bras court du K Y, **gène indispensable** à la **différenciation** de la gonade en testicule.

**Région AZF** : Comporte des gènes dans le **contrôle du stock de cellules germinales souches**.

Une anomalie de ces gènes ou une délétion de cette zone provoquera une infertilité par absence de spermatozoïdes (azoospermie) ou en petite quantité (oligospermie)

③ **Région d'hétérochromatine** : région totalement **non codante**

☞ En plus d'être présent, le chromosome Y doit porter les **gènes adéquats** pour aboutir à une différenciation sexuelle masculine.

#### Chromosome X

Comporte des gènes indépendants de la différenciation sexuelle (gène impliqué dans la croissance par exemple)

Chez la femme, **l'un des deux X** est **inactivé** sous forme d'un **corpuscule de Barr** (= amas d'hétérochromatine visible sur des noyaux cellulaires)

Cette inactivation :

- Se produit au **stade blastocyste**
- Touche au hasard le chromosome X paternel ou maternel
- Est **partielle**, car certains gènes ont besoin d'être en **double dose** pour être exprimés.

**Corpuscule de Barr = nombre de chromosome X – 1** ♥  
**Donc on ne retrouve pas de corpuscule de Barr chez le 46,XY**

- XX : 1 corpuscule de Barr
- XXX : 2 corpuscules de Barr
- XY : 0 corpuscule de Barr
- Xo : 0 corpuscule de Barr
- XXY : 1 corpuscule de Barr

## Un individu YO n'est pas viable !

👉 L'absence du chromosome Y ne suffit pas pour la **différenciation féminine complète**, certains gènes autosomiques (chromosomes non sexuels) jouent un rôle dans le contrôle de la différenciation

→ **La différenciation féminine ne se fait pas par défaut !** (Certains gènes sur le KX sont indispensables en double dose comme DAX1)

## 2 – La mise en place du sexe gonadique

### Les gènes de la différenciation

- **SF1 + WT1** : Indispensables dans la **formation de la gonade indifférenciée**  
 → Toute mutation de WT1 ou de SF1 : pas formation de la gonade indifférenciée (dysgénésie gonadique)

- **SRY + SOX 9** permettent la **différenciation sexuelle masculine**  
**Dans les futures cellules de Sertoli** : expression de **SRY** → induit l'expression du gène **SOX 9** → interagit avec les gènes SF1 et WT1 → Différenciation des cellules en **cellules de Sertoli**.  
 Ces cellules de Sertoli vont exprimer **l'AMH** qui permettra la **régression des canaux de Müller**

→ **Différenciation des cellules de Sertoli = 1<sup>er</sup> phénomène de détermination testiculaire ♥**

**Dans les futures cellules de Leydig** : expression de **SRY** → induit le gène **SF1** → code pour des facteurs de transcriptions induisant des gènes de la **stéroïdogénèse** → cellules de Leydig synthétisent la **testostérone**

- **L'absence** de SRY donc **l'inactivité** de SOX9 permettent la **différenciation sexuelle féminine**  
 Mais, il faut des **gènes indispensables** comme :  
 - **DAX1** (2 allèles chez la femme) inhibe l'activité de SRY = effet **anti-testiculaire**  
 - **Wnt4** permettant une inhibition indirecte de SRY

## **CF le super schéma récapitulatif**

## 3 – Mise en place du sexe phénotypique

### L'AMH = Hormone Anti Müllérienne

Une des composantes endocriniennes de la différenciation

- Sécrétée par **Sertoli** chez le fœtus masculin  
 - Facteur de croissance de la famille des **TGF – β**  
 - Inhibe la prolifération des canaux de Müller et entraîne leur **régression**.  
 - Chez la femme elle est sécrétée **après la naissance** à taux faible par la **granulosa** et **freine la perte folliculaire**.

Le gène de l'AMH est localisé sur le chromosome 19.

## Testostérone

- Stéroïde **sexuel androgénique**
- Sécrétée par les cellules de **Leydig**
- Subit des évolutions au cours de la grossesse, avec différent taux de sécrétions (taux maximum au 2<sup>nd</sup> semestre)
- Responsable de la **mini-puberté** : ré-augmentation brutale à la naissance

### La testostérone peut agir de 3 façons ♥

1) En tant que **Testostérone** agit sur

→ La différenciation des **OIG** :

- ✓ Epididyme
- ✓ Canaux déférents
- ✓ Vésicules séminales

→ **Canal de Wolff** via les récepteurs à la testostérone



2) En tant que **DHT** agit sur

→ La différenciation des **OGE**

- ✓ Pénis (tubercule génital)
- ✓ Scrotum
- ✓ Prostate (sinus uro-génital)



3) En tant qu'**Oestrogènes** agit sur

→ Le cerveau

→ L'os

→ Glande mammaire

### La descente testiculaire ♥

2 étapes → 2 hormones → 2 ligaments

1ère étape : Trans-abdominale (6 <sup>ème</sup> mois)	2ème étape : Inguino-scrotale (8 <sup>ème</sup> /9 <sup>ème</sup> mois)
Contrôlée par <b>INSL3</b> <i>Ligament cranio suspenseur</i>	Contrôlée par la <b>testostérone</b> <i>Ligament gubernaculum testis</i>

## 4- Les anomalies du développement sexuel

### Le syndrome de Turner (XO)

Caractéristique	Maladie chromosomique se caractérisant par une monosomie partielle ou totale : <b>XO</b> Cette monosomie est souvent due à : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>l'absence de l'X</b> (dans la majorité des cas)</li><li>- Anomalie de l'X</li></ul>
Phénotype	<b>Féminin</b>

<b>Clinique</b>	<b>Petite taille, cou palmé, syndrome dysmorphique, retard pubertaire, stérilité</b> (les ovaires ne fonctionnent pas à l'âge adulte), malformations de nombreux organes, pas de retard mental.
-----------------	---

### **Pourquoi l'individu est stérile ?** (Explication tutorielle)

Certains gènes (notamment de la croissance et de la maintenance ovarienne) sont déficitaires car ils ont besoin d'être en **double dose**. (comme DAX1) Dans le syndrome de Turner on a une accélération de l'apoptose des follicules (avant 20 ans il y a une disparition du stock folliculaire)

## Le syndrome de Klinefelter (XXY)

<b>Caractéristique</b>	Maladie chromosomique se caractérisant par une aneuploïdie (nb de chromosome anormal) par excès de type <b>XXY</b>
<b>Phénotype</b>	<b>Masculin</b>
<b>Clinique</b>	<b>Garçon très grand, hétérogénéité clinique</b> (développement mammaire, pilosité réduite, testicules de petites tailles), <b>stérilité</b>

Dans les deux cas, c'est souvent dû à un **mosaïcisme fréquent** (population de cellules normales + cellules anormales : du à une anomalie dans la division cellulaire de l'embryon)

<b>Turner</b>	<b>Mos 45X/46 XX :</b> Population de cellule normale = 46 XX Population de cellule anormale = 45 XO
<b>Klinefelter</b>	<b>Mos 46 XY/ 47 XXY :</b> Population de cellule normale = 46 XY Population de cellule anormale = 47 XXY

## Syndrome de réversion sexuelle

⊗ **Le caryotype ne correspond pas au phénotype**

### ① 46 XX – translocation de SRY sur l'X :

- Phénotype **masculin**
- testicule sans spermatogénèse

### ② 46 XY– délétion ou mutation de SRY ou mutation liée à l'X (duplication de DAX1) :

- Phénotype **féminin**
- Dysgénésie gonadique

**Dysgénésie gonadique** : anomalie de développement de la gonade

**Reversion sexuelle** : discordance entre le caryotype et le phénotype, OGE et OGI féminins malgré la présence d'un caryotype XY.

### ③ Mosaïcisme 45 X/ 46XY : dysgénésie gonadique mixte (gonade mi-ovaire mi-testicule)

Population de cellule normale = 46 XY → Former un garçon

Population de cellule anormale = 45 X → Former une fille

④ **46 XX / 46 XY** : Ovotestis ou chimère : ovaire d'un côté / testicule de l'autre. (hermaphrodisme)

### Mutation de SF1 ou WT1

<b>Caractéristique SF1 / WT1</b>	Ces gènes sont présents chez l'individu <b>XY et XX</b> Ils interviennent dans la formation de la <b>gonade indifférenciée</b>
<b>Mutation</b>	Gonade indifférenciée (qui n'est pas complètement terminée : pas d'ovaires ni testicules) <ul style="list-style-type: none"><li>- pas de cellules de Sertoli</li><li>- pas de cellules de Leydig</li></ul> -> Donc <b>pas de testostérone</b> = <b>régression des canaux de Wolff</b> -> Pas d' <b>AMH</b> = <b>développement des canaux de Müller</b>
<b>Phénotype</b>	<b>Féminin</b> avec : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Dysgénésie gonadique</b></li><li>- <b>OIG + OGE féminins</b></li></ul>

### Mutation de SRY

<b>Caractéristique SRY</b>	Gène présent dans la différenciation de l'individu dans le sens masculin ( <b>XY</b> )
<b>Mutation</b>	Dysgénésie gonadique : <b>gonade indifférenciée</b> Pas de testicules -> <b>pas de testostérone</b> + <b>pas de DHT</b> = <b>régression des canaux de Wolff</b> -> <b>pas d'AMH</b> = <b>développement des canaux de Müller</b>
<b>Phénotype</b>	<b>Féminin</b> avec <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Dysgénésie gonadique</b></li><li>- <b>OIG féminins</b> (pas d'AMH)</li><li>- <b>OGE féminins</b> (pas de DHT)</li></ul>

### Absence d'AMH ou mutation du récepteur

<b>Caractéristique AMH</b>	Hormone responsable de la <b>régression des canaux de Müller</b>
<b>Mutation</b>	<b>Persistance des canaux de Müller</b> mais présence de <b>testicules</b> Présence de <b>testostérone</b> car présence de cellules de Leydig
<b>Phénotype</b>	<b>Masculin</b> avec : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Testicules</b> mais <b>cryptorchidie bilatérale</b> (partie supérieure du vagin gênant la descente testiculaire)</li><li>- <b>OIG féminins</b> (pas d'AMH) et <b>masculin</b> (testostérone)</li><li>- <b>OGE masculins</b> (DHT)</li></ul>

### Féminisation des OGE chez un fœtus 46 XY

#### 1) Mutation de SRY

Cf p.4

#### 2) Récepteurs des androgènes mutés (= résistance aux androgènes = syndrome du testicule féminisant)

<b>Caractéristique</b>	La <b>testostérone</b> permet : le maintien des canaux de Wolff = formation des <b>OGI masculins</b> La <b>DHT</b> permet : la formation des <b>OGE masculins</b>
<b>Mutation</b>	<b>Testicule</b> présent et normaux donc - Sécrétion de testostérone et de DHT SAUF que les <b>récepteurs ne fonctionnent pas</b> → <b>Régression des canaux de Wolff</b> - Sécrétion d'AMH → <b>Régression des canaux de Müller</b>
<b>Phénotype</b>	<b>Féminin</b> mais - <b>Gonade : testicule</b> mais non descendu car il n'y a pas de scrotum et pas de récepteur à la testostérone - <b>OIG</b> : il n'y en a pas - <b>OGE : féminin</b> (2/3 externe du vagin, pas de pilosité, développement des seins)

### 3) Défaut de 5 $\alpha$ réductase = absence de DHT

<b>Caractéristique</b>	<b>DHT</b> : formation des OGE masculins
<b>Mutation</b>	Absence de DHT par <b>défaut de la 5 <math>\alpha</math> réductase</b> <b>Testicules</b> présent : - Sécrétion de <b>testostérone</b>
<b>Phénotype</b>	<b>Féminin</b> mais - <b>Gonade : testicule</b> mais non descendu car il n'y a pas de scrotum - <b>OIG : masculin</b> (épididyme, canaux déférents, vésicules séminales) - <b>OGE : féminins</b> (2/3 vagin + hyperclitoridie ou micropénis)

### 4) Exposition à de fortes doses d'oestrogènes

<b>Caractéristique</b>	Les <b>oestrogènes</b> freinent la descente testiculaire par inhibition de INSL3
<b>Exposition forte</b>	Cryptorchidie Féminisation des OGE Restes Müllériens Hypofertilité Cancer testiculaire

### Virilisation d'un fœtus féminin

1) Mère : tumeur virilisante surrénalienne ou **bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase**

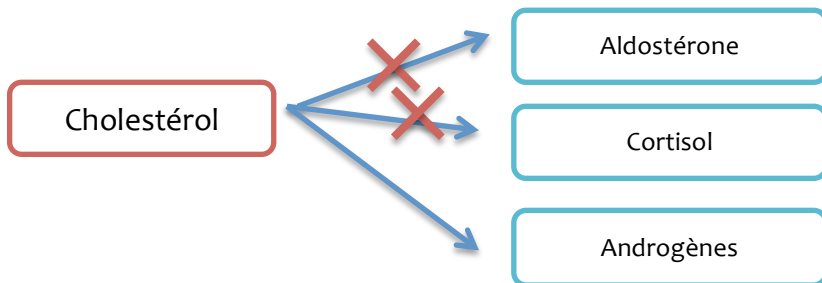
2) Fœtus : **bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase = hyperplasie congénitale des surrénales**

<b>Caractéristique</b>	<b>21 hydroxylase</b> : participe à la <b>stéroïdogénèse surrénalienne</b> *
<b>Mutation</b>	Anomalie de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Dérivation vers la <b>synthèse d'androgènes</b> → <b>en excès</b>

	- Synthèse de testostérone - Synthèse de DHT
<b>Phénotype</b>	<b>Féminin</b> mais : <b>virilisation des OGE</b> + déshydratation (syndrome de perte en sel)

**\*La stéroïdogénèse :**

Synthèse de l'aldostérone, du cortisol et des androgènes à partir du cholestérol.



**Exposition à de fortes doses d'oestrogènes chez le fœtus féminin**

- Malformation utérine
- Hypofertilité
- Adénocarcinome vaginal

Autres

Un individu 47 XXX → différenciation normale, phénotype féminin, fertilité

Un individu 47 XYY → différenciation normale, testicule normaux, phénotype masculin, fertilité.

**Un individu 45 YO → N'est pas viable**

Classification des anomalies des OGE = classification de Prader

