

Détermination sexuelle 2

I. Rappels

Pour passer du caryotype au phénotype on retrouve **4 étapes séquentielles**:

- Le **sexe génétique** : XX ou XY
- Le **sexe gonadique**: détermination puis différenciation gonadique en ovaires ou testicules
- Le **sexe hormonal** : sécrétion d'AMH et de testostérone
- Le **sexe phénotypique**: différenciation ultime du sinus uro-génital et des OGE (via testostérone et DHT) et apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté (reprise des sécrétions hormonales testiculaires et ovariennes)

La **différenciation gonadique** a lieu très précocement. Elle a très longtemps été considérée par défaut chez la fille. Actuellement, la cascade moléculaire de détermination dans le sens masculin et féminin est bien connue.

Dans l'**ovaire**, les gènes indispensables sont **WNT4**, **RSP01** et **FOXL2**.

Le gène **DAX1** est responsable de la **1^{ère} étape** de cette différenciation gonadique. Il permet l'évolution de la **gonade bi-potentielle**. Puis le gène **SRY** est indispensable pour la détermination testiculaire.

Les **sécrétions hormonales** se mettent en place avec l'**AMH**, via les cellules de **Sertoli** chez le garçon, qui modifie la constitution du tractus génital interne en faisant régresser les canaux de Müller.

Les **canaux de Müller** donnent chez la **fille**: les trompes, l'utérus, et la partie supérieure du vagin.

Les **canaux de Wolff** donnent chez le **garçon**: les canaux éjaculateurs, les canaux déférents et l'ébauche prostatique.

La différenciation du tractus génital interne survient après la différenciation gonadique.

II. Troubles de la différenciation sexuelle

On ne parle plus d'ambiguïté sexuelle, d'hermaphrodisme ni de pseudo-hermaphrodisme.

Ces troubles **ne correspondent pas aux troubles de l'identité de genre**, anciennement appelés transsexualisme.

A. Classification des DSD par anomalies des gonosomes

L'une des principales causes des DSD (Discorders of Sex Development) correspond à une anomalie des gonosomes:

- Le **syndrome de Klinefelter XXY**: phénotype clinique « macroskèle » et impubérisme ou hypo-virilisation à la puberté
- Le **syndrome de Turner XO** (absence d'un X ou anomalie structurale de l'un des 2 X): ptérygium coli, ménopause précoce et aménorrhée primaire (absence de règle à 16 ans)

Anomalies plus rares:

- **Mosaïques ou dysgénésies gonadiques mixtes 45X/46XY**: coexistence de tissu féminin et masculin
 - > Utérus avec une trompe et coexistence entre tractus Wolffien et Müllerien chez un même individu: extrêmement rare et principalement retrouvé chez les individus à caryotype 45 X/46 XY
 - > Histologie: **architecture gonadique** ressemblant à un cortex ovarien avec une **grosse couche pavimenteuse**
 - > A fort grossissement: pas de structuration ovarienne ou testiculaire, mais des **cellules germinales en train de se différencier** (et non dans leur phase finale), visibles avec la **coloration OCT3/4**
- **Chimères ou ovotestis 46 XX/46 XY**: hermaphrodite
 - > **Double orifice périnéal** avec l'orifice anal en arrière puis l'orifice vaginal avec un hymen et en avant une verge avec un gland pénien
 - > À l'examen coelioscopique: cavité utérine en arrière, du tissu testiculaire et du tissu ovarien. Il y a donc **coexistence des 2 tissus** au sein de la même gonade
 - > Histologie: fragment de gonade avec des **tubes séminifères** mais aussi une **structure ovarienne** avec une potentielle ovulation
 - > Poitrine (pas une gynécomastie), en intra-abdominal une cavité utérine. Sur la gonade: partie ovarienne en haut et partie testiculaire en bas

Ces anomalies sont **rare**s. Il s'agit d'une coexistence de tissu masculin et féminin dans les gonades. Dysgénésie gonadique mixte: cellules germinales en différenciation au niveau histologique tandis que pour l'ovotestis on retrouve une architecture ovarienne d'un côté et testiculaire de l'autre.

B. Classification des DSD par anomalies des gènes

La cascade génétique depuis la gonade bi-potentielle jusqu'à sa différenciation dans le sens ovarien ou testiculaire nécessite des gènes tels que GATA4, SF1, Lhx9 et WT1 puis SRY, SOX9 et DAX1.

La gonade bi-potentielle est issue du blastème mésonéphrotique donnant également les reins et les surrénales. Donc plus l'anomalie est précoce, plus le phénotype sera sévère et associé à des anomalies surrénaliennes et rénales.

a) Anomalies précoces de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle

- **Duplication de DAX1** chez un **46 XY** : apparition d'un **phénotype féminin**
- **Mutation de WT1** : blocage de l'expression de SRY et de la production d'AMH entraînant l'apparition d'un **phénotype féminin associé à des tumeurs rénales**

Il existe 3 syndromes liés à la mutation de WT1 :

—> **Syndrome de Denys-Drash** = DSD + sclérose glomérulaire focale + tumeurs rénales

—> **Syndrome WAGR** = DSD + aniridie + retard mental modéré à sévère + tumeurs rénales

—> **Syndrome de Frasier** (le plus modéré) = DSD + syndrome néphrotique

- **Mutation de SF1** : absence de formation de la gonade et des surrénales entraînant un **phénotype féminin et une insuffisance surrénale**
- **Mutation de SOX9** : **phénotype féminin avec dysplasie campomélique** et parfois un vrai nanisme

b) Anomalies de la différenciation sexuelle chez des individus 46 XX

Catégories d'anomalies	Anomalies	Conséquences
Anomalie de développement gonadique	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout SRY / duplication SOX9 - Ovotestis 	<ul style="list-style-type: none"> - Phénotype masculin
Excès d'androgènes maternel / foetal (+ fréquentes)	<ul style="list-style-type: none"> - Bloc en 21OH - Lutéome de grossesse (maternel) - Déficit en aromatasase (foeto-placentaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur du corps jaune - Absence de transformation de la testostérone en oestrogène
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies syndromiques - Agénésie müllerienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Extrophie vésicale associée à une extrophie cloacale: absence de paroi abdominale avec vessie mise à nue - Non développement des canaux de Müller chez un individu 46XX*

* **Agénésie müllerienne**: Absence d'utérus et de la partie supérieure du vagin. On aura uniquement les ovaires, l'ébauche des trompes et l'introït de la cavité vaginale borgne. Cela correspond au **syndrome de Rokitansky ou MRKH**.

Le développement dans le sens féminin est normal : les CSS se développent à la puberté mais il existe une aménorrhée. Une greffe d'utérus est envisageable.

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est autosomique récessive, elle concerne 50 naissances par an en France dans sa forme classique.

Forme classique	Forme non classique
<ul style="list-style-type: none"> - Sévère à l'état homozygote - Se manifeste dès la naissance: insuffisance surrénale aigüe, choc vasoplégique = syndrome de perte de sel 	<ul style="list-style-type: none"> - Modérée - Se manifeste à la petite enfance, à la puberté ou à l'entrée dans la vie sexuelle

La **cascade moléculaire** qui aboutit à la synthèse des minéralocorticoïdes (aldostérone), glucocorticoïdes (cortisol) et androgènes se fait **au niveau des mitochondries** de la gonade et des surrénales à **partir du cholestérol** qui entre à l'intérieur des mitochondries grâce à l'**enzyme StAR**.

La **21-hydroxylase** permet la formation d'hormones matures et agit juste après la progestérone et la 17OH-progestérone.

Si **mutation** —> l'aldostérone et le cortisol ne sont plus produits, l'accumulation des précurseurs va saturer la voie de la **Δ -4-androsténédione** pouvant aboutir à la synthèse de testostérone et de DHT.

Caractéristiques:

- **Excès d'androgènes**
- **Déficit en cortisol**
- **Perte de sel due au déficit en aldostérone** (permet normalement la réabsorption de Na^+ au niveau rénal)
- **Virilisation des OGE chez la fille** (de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des OGE sans gonade palpable) avec un **utérus et des ovaires normaux**

Traitement:

Compensation des lignées déficitaires par administration d'aldostérone et de cortisol de synthèse et reconstruction chirurgicale de la filière vaginale par dilatation vaginale et par réalisation d'un manchon vaginal à partir de morceaux intestinaux le plus souvent.

L'échelle de Prader classe les **OGE** selon leur **virilisation en 6 stades** de 0 (féminins) à 5 (masculins). Au fur et à mesure des stades le noyau périnéal remonte en fusionnant sur la ligne médiale jusqu'à l'obturation de l'orifice vaginal pour aboutir à un seul orifice périnéal. Parfois, chez le garçon, on peut avoir l'abouchement du tractus vaginal dans l'urètre, ce qui pourra être reconstruit secondairement.

Cette virilisation est importante à prendre en compte durant la vie in-utero car il existe une différenciation sexuelle du cerveau en 2 périodes :

Organisatrice	Activatrice
Irréversible	Réversible
Concomitante à la différenciation sexuelle Précoce , sensibilité critique foetale, post-natale	Tardive , fin puberté, tout au long de l'âge adulte
Androgènes (testostérone) et oestradiol	Testostérone : libido, fantasmes, érection, orgasmes Rôle moindre oestradiol et DHT

La testostérone :

- **stimule les HDAC** pour déacétyler les histones : répression de certains gènes
- **inhibe les Dnmt** : expression de gènes indispensables à la masculinisation du comportement

Les œstrogènes ont une activité contraire.

c) Anomalies moléculaires chez les individus 46XX

WNT4	<ul style="list-style-type: none"> - Protéine se fixe sur la membrane → blocage de la destruction β-caténine + activation des gènes WNT4 dépendants - Suppresseur de la différenciation sexuelle masculine - Promoteur de la différenciation des canaux de Müller - Gène de maintenance du développement ovarien et folliculaire - Inactivation chez les souris → problèmes uniquement pour la femelle: ovaires pauvres en ovocytes + absence développement müllérien - Inactivation chez la femme → insuffisance ovarienne précoce + absence d'utérus
RSP01	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilisation de la β-caténine, synergique avec WNT4 dans les ovaires - Aucun rôle dans le développement testiculaire - Indispensable au développement ovarien - Inactivation → absence de dérivés müllériens + masculinisation OGI et OGE car détermination testiculaire de la gonade: réversion sexuelle phénotypique. - Ne peut pas agir seule: quand phénotype masculin et caryotype 46 XX → expression de RSP01 plus faible et il manque un facteur majeur : le gène FOXL2.
FOXL2	<ul style="list-style-type: none"> - Facteur de transcription avec rôle plus important que RSP01 - Marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne - Blocage de SOX9 - Développement et maintenance de la réserve folliculaire ovarienne - Invalidation conditionnelle → expression de SOX9 dans la gonade + architecture de type tubes séminifères (et non plus folliculaire ronde) <p>Mutation sur le bras long du K3 → Syndrome BPES, autosomique dominant:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Blépharophimosis (malformation des paupières) → Ptosis → Epicanthus (repli cutané de l'angle interne des yeux, yeux bridés) → Insuffisance ovarienne précoce (ménopause précoce) <p>Deux types de syndromes BPES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type I : anomalies oculaires associées à l'infertilité féminine - Type II : anomalies oculaires isolées

d) Anomalies de la différenciation sexuelle chez des individus 46 XY

- **Dysgénésie gonadique vraie** (complète ou partielle)
- **Ovotestis**
- **Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes**
 - > Anomalies de la stéroïdogénèse complexes : déficit en 17 HSD, 5- α -réductase, Rc-LH
 - > Syndromes de résistance aux androgènes partiels ou complets : PAIS et CAIS
 - > Anomalies de l'AMH et de son récepteur
- **Autres** : syndromiques (extrophie cloacale avec non développement des OGE) et hypospadias

d.1) Dysgénésies gonadiques vraies

Elles sont regroupées sous le nom de **Syndrome de Swyer** ou **des testicules évanescents**.

On retrouve :

- Un **phénotype féminin** (OGE et OGI) à caryotype 46 XY par absence de SRY
- Une **aménorrhée primaire** à la puberté du fait du non développement des gonades qui sont sous forme de bandelettes fibreuses
- Les gènes responsables sont **SRY**, **CBX2** (facteur de transcription activant SOX9), **DHH**, **DMRT1/2**, **NR5A1**

Le risque principal est la survenue d'un **gonadoblastome** à l'âge adulte (12%). L'aspect initial est un carcinome in situ (limité à l'épithélium, ne franchit pas la LB) qui se développe par la suite en dysgerminome.

Le risque est plus important si la gonade dysgénétique conserve du matériel Y :

- > **46 XX** : rarissime
- > **45 XO / 46 XY** : 20 à 25%
- > **46 XY** : 15 à 50%

La gonade reste en position intra-abdominale à une température plus élevée favorisant les anomalies mutagènes au niveau de ces cellules déjà altérées.

d.2) Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes

Le phénotype sera variable en fonction du niveau de l'anomalie et du maintien ou non des structures müllériennes.

SRY est présent —> la gonade se différencie dans le sens testiculaire. Deux possibilités:

- **Absence d'AMH** : non régression des canaux de Müller; phénotype masculin et persistance des dérivés müllériens
- **Anomalies au niveau de la testostérone** : canaux de Wolff non développés ou au contraire aberrants ou absence de masculinisation du sinus uro-génital avec phénotype féminin

👉 L'AMH et son récepteur:

AMH	Récepteur de l'AMH
Sécrétée par Sertoli Facteur de croissance de la famille des TGFβ Gène sur le bras court du K19	Gène sur le bras long du K12

Si défaut du gène de l'AMH ou de son Rc → pas de régression des canaux de Müller → **homme à utérus : phénotype masculin** car la testostérone est présente, mais **scrotum vide** car les testicules accrochés aux structures müllériennes ne peuvent pas descendre et restent en intra-abdominal: **cryptorchidie**. Ces hommes peuvent présenter des **hématuries** car l'utérus s'abouche au niveau de l'urètre.

👉 Les androgènes:

Les anomalies de la testostérone impactent le développement des canaux de Wolff, la différenciation génitale terminale et la descente testiculaire.

➤ Absence de stimulation de la synthèse:

→ **Mutation inactivatrice du Rc de la LH** porté par la cellule de Leydig: aucune stimulation de la synthèse de testostérone → phénotype féminin avec gonades en bandelettes fibreuses

→ **Mutation par inactivation partielle du Rc possible** : phénotype variable allant de la simple infertilité par azoospermie ou oligospermie sévère à un phénotype masculin avec hypovirilisation, micropénis, hypospadias

➤ Absence de synthèse:

→ **Bloc enzymatique** sur la synthèse des stéroïdes

→ **Phénotype féminin** par absence d'androgènes mais **OGI masculins** car Sertoli sécrète bien l'AMH

→ Insuffisance surrénale chronique

Bloc en 3βHSD	La prégnénolone ne sera pas transformée en progestérone
Bloc en 11βhydroxylase	La 17OH-prégnénolone ne sera pas transformée en 17OH-progestérone
Bloc en 17hydroxylase	La prégnénolone ne sera pas transformée en 17OH-prégnénolone, pas d'insuffisance surrénalienne , uniquement dysgénésie gonadique
Bloc en StAR	Déficit complet, plus sévère

Ces mutations sont rarissimes.

➤ **Défaut d'action des androgènes = syndrome de résistance aux androgènes = testicule féminisant**

—> **Mutation du Rc aux androgènes** dont le gène est situé sur le bras long du chromosome X avec inactivation partielle à complète

—> **Testostérone élevée** avec gonadotrophines élevées (LH)

—> **Phénotype féminin et OGI masculins** dans la forme complète (CAIS) avec un vagin borgne et des testicules en intra-abdominal ou inguinal

—> **Phénotype masculin hypovirilisé** avec stérilité dans la forme partielle (PAIS)

➤ **Mutation de la 5- α -réductase**

—> **Absence de conversion** de la testostérone en DHT

—> **OGI masculins** dans leur intégralité et **fonctionnels**

—> **OGE féminins** car pas de différenciation du sinus uro-génital

—> **Bloc rarement complet**: la production de testostérone augmente à la puberté → 5- α -réductase surchargée et transforme la testostérone en DHT → virilisation secondaire

Caractéristiques:

- Squelette et bassin typiquement masculins
- **Lèvres fusionnées avec orifice vaginal**
- **Clitoris hypertrophié**
- À l'IRM, les **gonades sont en position inguinale** et ont un **aspect testiculaire**
- Une partie de la testostérone s'est transformée en DHT car très élevée dans le sang: la **poitrine n'est pas développée** et il y a une **virilisation secondaire**

d.3) Hypospadias

Ceux sont des **anomalies de l'abouchement de l'urètre**.

Au lieu de s'aboucher au niveau terminal du gland, il peut s'aboucher à tous les niveaux.

Les plus sévères sont les abouchements au niveau périnéal, certains sont au niveau scrotal, et plus on remonte, plus les anomalies sont légères.

d.4) Cryptorchidies

Il s'agit de la **non descente d'un ou des deux testicules**.

C'est l'anomalie la plus fréquente (2-5% naissances).

Elles se résolvent normalement seule avant 1 an.

Seules les cryptorchidies persistant au-delà de 18-24 mois seront prises en charge chirurgicalement afin d'éviter les séquelles au niveau spermatique.

Les deux paramètres de cette descente sont :

—> **Contrôle anatomique**: raccourcissement des ligaments cranio-suspendeur et gubernaculum testis

—> **Contrôle hormonal**: 1^{ère} partie sous la dépendance de l'INSL3 et 2^{ème} partie sous la dépendance de la **testostérone**

Certaines **anomalies hypothalamiques et hypophysaires** bloquent la sécrétion de LH et de FSH et se traduisent à la naissance uniquement par cette cryptorchidie.

Observations dans le monde animal au niveau de la différenciation sexuelle :

- Baisse de la fertilité chez les bisons
- Malformations chez les nouveaux nés cormorans
- Baisse de la fertilité chez les goélands avec l'adoption de comportements féminisés

Dans ces 3 cas, les animaux ont été exposés à des molécules toxiques (PCB, dioxines, DDE et méthoxychlore). Ces molécules ont une analogie structurale avec les **œstrogènes** et pourraient **rentrer en conflit avec les voies de signalisation hormonales** habituelles.

- Baisse de fertilité, micropénis et cryptorchidies chez des alligators contaminés par du DDT
- Cryptorchidies chez des panthères contaminées par du DDT ou des métaux lourds

Dans l'espèce humaine, ces anomalies ont été rapportées dans des **zones extrêmement polluées** et font l'objet d'une surveillance renforcée. Ces molécules portent le nom de **perturbateurs endocriniens** et peuvent **interférer dans la différenciation sexuelle** au cours de la vie fœtale.

Au-delà de la génétique, il faut aussi prendre en compte l'environnement puisqu'on peut largement réduire l'imprégnation des femmes enceintes.

C'est terminé pour la deuxième partie de ce cours!

Je vraiment repris la ronéo de l'année dernière pour que vous ayez une fiche complète et qu'il ne manque rien puisque ce cours a changé l'année dernière et que nous n'avons pas assez de recul sur les QCM du prof...

Attention, j'ai retiré toutes les coupes! Si vous les voulez checkez le diapo du prof ou la ronéo!

Instant dédié:

Amélie et **Emilie**: leur humour +++

Carl et ses conseils indispensables

Céleste son insta: @celeste_kelili, rajoutez ma co-tut elle est incroyable, je vous le promets

Ayez un meilleur ami comme **Simon**, vous ne vous ennuierez pas, promis! Son num: **06.01.19.38.35**

Alexis pour tous les snaps ridicules que je t'envoie, merci de rire 🥑

Bref, le tuto gang :)