

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

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

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  $\text{Na}^+$  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
<b>Irréversible</b>	<b>Réversible</b>
Concomitante à la différenciation sexuelle <b>Précoce</b> , sensibilité critique foetale, post-natale	<b>Tardive</b> , fin puberté, tout au long de l'âge adulte
<b>Androgènes</b> (testostérone) et <b>oestradiol</b>	<b>Testostérone</b> : 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

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

## 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- $\alpha$ -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
<b>Sécrétée par Sertoli</b> <b>Facteur de croissance</b> de la famille des <b>TGFβ</b> Gène sur le <b>bras court du K19</b>	Gène sur le <b>bras long du K12</b>

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

<b>Bloc en 3βHSD</b>	La prégnénolone ne sera pas transformée en progestérone
<b>Bloc en 11βhydroxylase</b>	La 17OH-prégnénolone ne sera pas transformée en 17OH-progestérone
<b>Bloc en 17hydroxylase</b>	La prégnénolone ne sera pas transformée en 17OH-prégnénolone, <b>pas d'insuffisance surrénalienne</b> , uniquement dysgénésie gonadique
<b>Bloc en StAR</b>	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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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<sup>ère</sup> partie sous la dépendance de l'INSL3 et 2<sup>ème</sup> 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 :)