

# TROUBLES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Les troubles de la différenciation sexuelle sont à différencier des troubles de l'identité du genre.

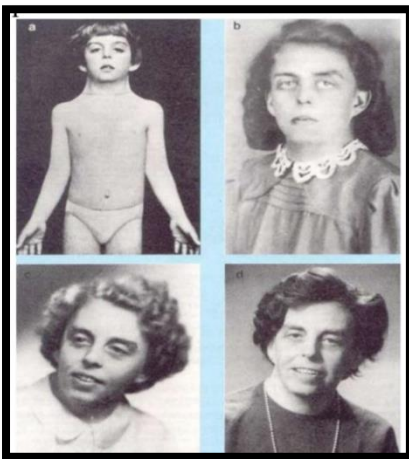
## I- Anomalies des gonosomes

### A. Klinefelter

**Caryotype** : 47,XXY → 1 KX supplémentaire

**Phénotype** : **Homme** macroskèle avec des longs bras, bassin plutôt féminin et gynécomastie possible avec hypofertilité voire infertilité → interruption de la spermatog

⚠ En cas de forme mosaïque, les cellules 46,XY peuvent entrer en méiose et former des spz



### B. Turner

**Caryotype** : 45,XO → 1 KX en moins

**Phénotype** : **Femme** présentant un ptérygium colli (*cou palmé, court, large*), des oreilles implantées basses, un hypertélorisme et des malformations cardiaques et rénales possibles avec une ménopause précoce.

⚠ Dans 30% des cas, le caryotype peut être 46,XX avec un X possédant une anomalie :

- Fusion de 2 bras formant un X isochromosome
- X en anneau qui ne peut pas être inactivé (seule forme qui peut provoquer des troubles cognitifs +++)

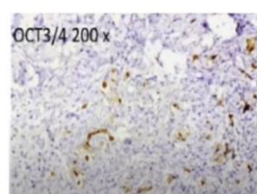
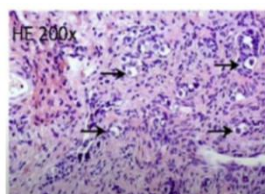
### C. Mosaïque / Dysgénésie gonadique mixte

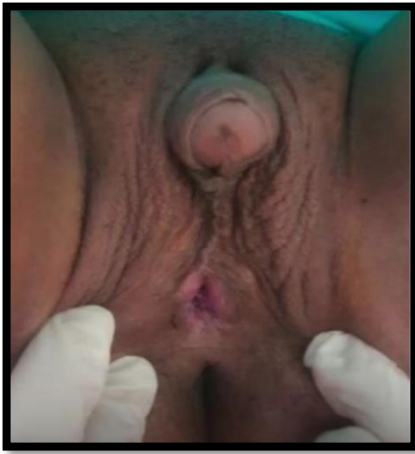
**Caryotype** : 45,XO + 46,XY → Les deux formes caryotypiques sont portées par le même individu – *càd qu'on a des cellules 45,XO et d'autres 46,XY*

**Phénotype** : Utérus avec ses trompes avec une **bandelette fibreuse** → résidu de la gonade non développée



Histologiquement, on retrouve un stroma ressemblant à celui de l'ovaire mais avec des cellules germinales non développées et donc non différenciées qui peuvent être identifiées par marquage immunohistochimique.





### D. Chimère / Ovotestis

**Caryotype :** 46,XX + 46,XY → Coexistence des deux formules caryotypiques saines.

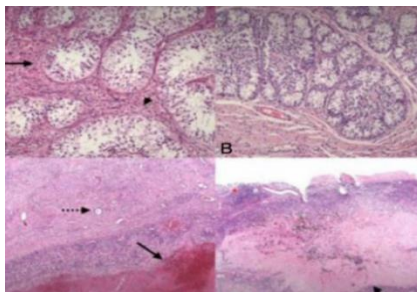
Ses anomalies surviennent généralement en post zygotique

**Phénotype :** OGE = verge peu développée (faible androgénie) + orifice vaginale entourée des replis labio-scrotaux

→ Par exemple : *Garçon possédant une barbe et une gynécomastie*

Les gonades sont en intra-abdominal, rattachées aux dérivés müllériens → coexistence de tissus ovarien et testiculaire fonctionnels.

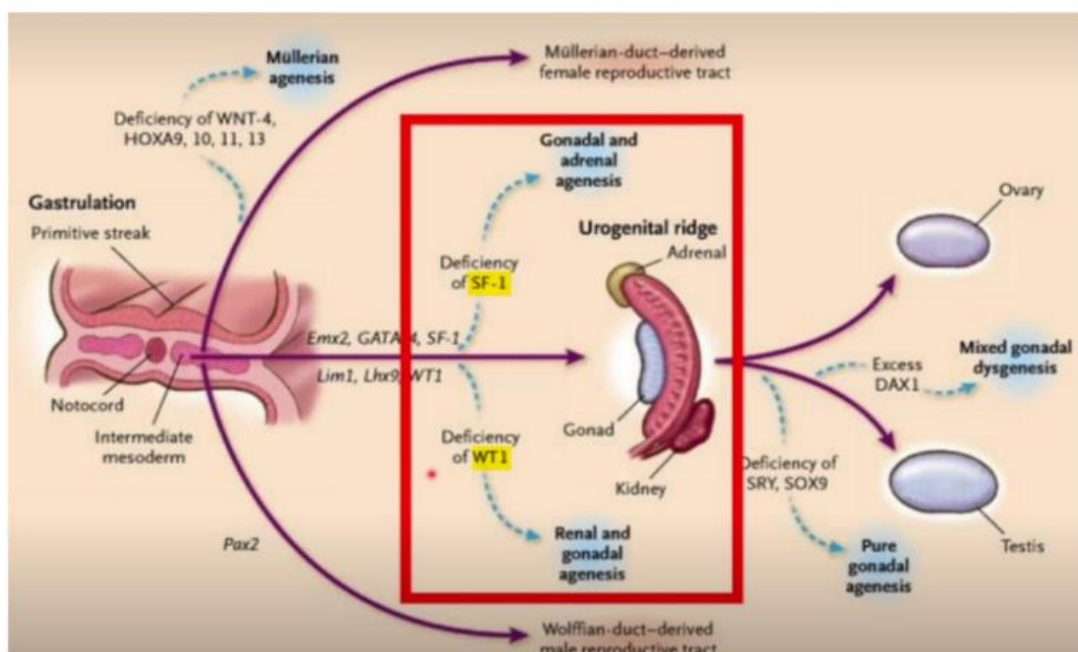
Histologiquement, on retrouve le cortex ovarien avec 1 follicule en développement et une cicatrice de corps jaune ainsi que des structures mâles avec présence d'organisation séminifère et de cellules de Sertoli



## II- Anomalies de la cascade moléculaire de différenciation

Ces anomalies portent sur les gènes de différenciation précoce → aboutissent à des phénotypes particuliers

⚠ Les gènes SF1 et WT1 sont responsables de la différenciation des ébauches rénales et surrénales



## A. Anomalies précoces

DAX1	Duplication chez 46,XY → Phénotype ♀ Effet dose du gène qui lorsqu'il est exprimé en double ( <i>comme chez 46,XX</i> ) inhibe SRY et donc la cascade de différenciation testiculaire
WT1	Chez 46,XY muté → Phénotype ♀ Si mutation, bloque l'expression de SRY + de l'AMH <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>Syndrome de Frasier</b> = DSD (phénotype ♀) + <u>syndrome néphrotique</u></li><li>➤ <b>Syndrome de Denys-Drash</b> = DSD (phénotype ♀) + sclérose glomérulaire + tumeurs rénales</li><li>➤ <b>Syndrome de WARG</b> = DSD (phénotype ♀) + aniridie + retard mental + tumeurs rénales</li></ul> <p><i>A retenir ici que le syndrome de Frasier est le plus léger et que c'est le seul avec un syndrome néphrotique</i></p>
SF1	Si <b>mutation</b> , provoque une <b>non-formation de la gonade</b> (ni ovaire, ni testicule) → Phénotype ♀ + insuffisance rénale <i>Si on écrit le gène SF1 en 1SF on peut retrouver « insuffisance » - je sais pas si le mnémo est clair :)</i>
SOX9	Chez 46,XY muté → Phénotype ♀ + dysplasie campomélisme du membre sup voire nanisme Le phénotype est féminin car plus de différenciation des cellules de Sertoli et donc de la cascade de différenciation testiculaire

## B. DSD 46,XX

Rappel : La différenciation ovarienne n'est pas une différenciation par défaut juste par absence de SRY

### Anomalie du développement gonadique

- **Dysgénésie gonadique vraie**
- **DSD testiculaires** : **Translocation** SRY sur un des deux chromosomes X ou **duplication** de SOX9 chez 46,XX → détermination testiculaire et développement génital masculin
- **Ovotestis**

### Excès d'androgènes

- **Déficit en aromatase** : au niveau placentaire, **empêche** la formation d'estradiol (oestrogènes) à partir de la testostérone en provoquant une inondation en androgènes → **Virilisation secondaire** du fœtus féminin
- **Lutéome de grossesse** : tumeur maternelle du corps jaune qui **secrète des androgènes** et qui vont inonder le fœtus en traversant le placenta → **Virilisation secondaire** du fœtus féminin
- **Anomalie de synthèse – bloc 21OH** : Anomalie surrénalienne donnant une **hyperplasie congénitale des surrénales**  
**Maladie autosomique récessive** par mutation sur le gène codant de l'enzyme 21-hydroxylase portée par le K6, caractérisée par **l'absence de sécrétions surrénaliennes**

→ L'une des maladies les plus fréquentes en France : 50 naissances/an

→ Touche aussi bien les filles que les garçons mais seules les filles auront des troubles de la différenciation (*logique, l'excès d'androgènes ne se voit pas sur les garçons vu que c'est une hormone masculine*)

**Caryotype** : 46,XX

**Phénotype** : Virilisation des OGE

**Signes cliniques** (*filles ou garçons*) : Déficit en cortisol

Excès d'androgènes

+/- Déficit en aldostérone

Il existe 2 formes :

- **Forme « classique »** → Sévère (pronostic vital engagé chez le nourrisson → Test de Guthrie)
- **Forme « non classique »** → Plus modéré (dépistée lors de la puberté avec la virilisation)

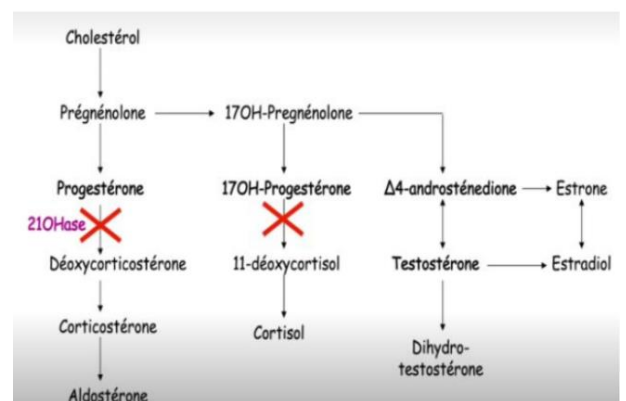
La 21-hydroxylase est une enzyme qui participe à la **transformation du cholestérol en hormones stéroïdiennes**.

Elle permet :

- ↳ La transformation de la progestérone vers la formation d'aldostérone
- ↳ La transformation de la 17-hydroxyprogestérone vers la formation de cortisol

Lorsque la 21-OH est déficitaire, les précurseurs du cortisol (17-hydroxyprogestérone) et de l'aldostérone (progestérone) s'accumulent.

Ils vont alors **emprunter la voie de production qui mène à la  $\Delta^4$ -androsténedione** et donneront des androgènes en grande quantité.

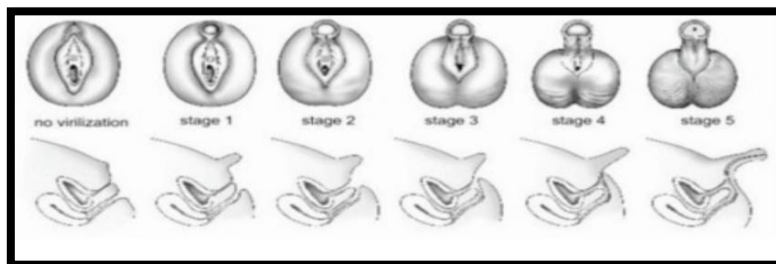


Chez la fille, l'excès d'androgène va provoquer une **virilisation des OGE** qui peut être de degrés très variable → de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect très masculin (*sans gonade palpable*)

🔪 **L'échelle de PRADER** permet de l'évaluer en **6 stades** (de 0 à 5).

On observe progressivement une augmentation de volume du clitoris et une fusion progressive des bourrelets labiaux scrotaux.

Stade 5 = abouchement du vagin directement dans l'urètre qui s'abouche lui-même au bout du clitoris



Présentation clinique :

- ↳ Perte de sel (hypotension) au 3/4<sup>ème</sup> jour de vie chez le nourrisson provoquée par le manque d'aldostérone
- ↳ Virilisation des organes génitaux externes par excès d'androgènes (fille)

⚠ **La différenciation des OGI est totalement normale avec un utérus, des trompes et des ovaires fonctionnels** ⚠

TTT par apport en hormones déficitaires, les glucocorticoïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (aldostérone) et une reconstruction chirurgicale du sinus urogénital chez la fille.

## Différenciation sexuelle du cerveau

Le cerveau fœtal s'imprègne des hormones durant la grossesse et vont agir sur la différenciation sexuelle

### 1<sup>ère</sup> phase : **Organisatrice** du SNC

- ↳ Irréversible +++
- ↳ Période précoce de grande sensibilité critique de la vie fœtale et post natale (mini puberté)
- ↳ Rôle important des androgènes et œstrogènes

### 2<sup>e</sup> phase : **Activatrice** du SNC

- ↳ Réversible
- ↳ Plus tardive, âge adulte
- ↳ Liée à la testostérone
- ↳ Conditionne libido, fantasmes – autant chez l'homme que chez la femme
- ↳ D'autres facteurs comme l'éducation, liens, vie sociale

Les hormones qui imprègnent le cerveau fœtal vont permettre méthylation et acétylation de l'ADN au niveau cérébral

<b>Chez la fille</b>	Acétylation des histones → expression des gènes indispensables à la différenciation dans le sens féminin Méthylation des gènes masculins
<b>Chez le garçon</b>	La testostérone va bloquer ce qui est observé en présence d'estradiol (en gros c'est l'inverse de ce qu'il se passe chez la fille)

### Autre

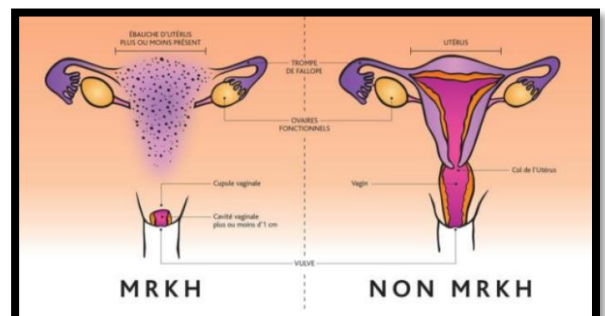
- **Extrophie cloacale** : Syndrome très rare et grave – anomalie de la membrane vésical associée à une anomalie de la membrane cloacale  
→ Donne **extrophie vésicale** (vessie mise à nue) + **absence de différenciation** du sinus uroG
- **Agénésie des dérivés müllériens**  
→ **Syndrome de Rokitansky ou MRKH** = Non développement des canaux de Müller  
Caryotype : 46,XX  
Phénotype : Féminin  
Signe clinique : **Aménorrhée** primaire (pas d'utérus donc pas d'endomètre)



On a un développement des caractères sexuels féminin totalement **normal**, **ovaires fonctionnels** et **OGE féminin**

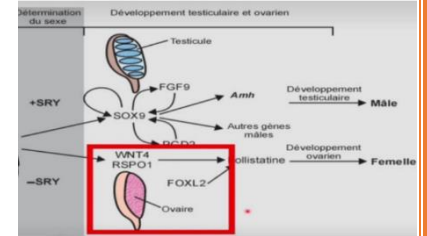
**MAIS** pas d'utérus, ni de trompes de Fallope, ni de partie haute du vagin (*vagin borgne*)

Le diagnostic est posé par une simple échographie pelvienne





## Anomalies moléculaires des gènes de la différenciation féminine



### ➤ WNT4

Code pour une **protéine** qui se fixe sur la membrane → permet la **non-dégradation** de la  $\beta$ -caténine

- La  $\beta$ -caténine active les gènes dépendant de la voie de WNT4
- Indispensable à la détermination ovarienne
- Agit dans différenciation des canaux de Müller

- ↳ **Suppresseur de la différenciation masculine**
- ↳ **Promoteur de la différenciation des canaux de Müller**
- ↳ **Gène de la maintenance ovarienne**



➔ Si mutation : inactivatrice = absence de développement des dérivés müllériens + ovaire peu développé

Ressemble au syndrome de Rokitansky mais différent par le manque de développement des ovaires

### ➤ RSP01

**Stabilise** la  $\beta$ -caténine, agit en synergie avec WNT4

- Indispensable au développement ovarien
- N'agit **PAS** sur la voie de différenciation masculine (*pas de blocage*)



➔ Si mutation = absence de dérivés müllériens + masculinisation des OGI et OGE avec un début de détermination testiculaire ➔ Réversion Sexuelle Phénotypique

**Mnémo time** : alors jsp si c'est fait exprès mais si on regarde les initiales de **R**éversion **S**exuelle **P**hénotypique ça donne **RSP0**

Du coup vous pouvez vous en souvenir comme ça de ce que ça donne pathologiquement

### ➤ FOXL2

**Facteur de transcription** présent sur le **bras long du chromosome 3** (peut s'écrire  $K3q-q$  = bras long ;  $p$  = bras court)

- Important dans la différenciation ovarienne fœtale et dans le maintien ovarien à l'âge adulte
- **Nécessaire pour obtenir un ovaire**

- ↳ **Bloque l'expression de SOX9 (différenciation de Sertoli) ➔ Bloque cascade testiculaire**
- ↳ **Développement + maintien de la réserve folliculaire** (passage follicule primordial au follicule primaire)



➔ Si mutation – autosomique dominante : **Syndrome BPES**

**Blépharophimosis**

**Ptosis**

**Epicanthus**

**Insuffisance ovarienne précoce**

Type 1 : BPES avec anomalies oculaires + infertilité féminine par insuffisance ovarienne

Type 2 : Anomalies oculaires isolées



*Et comme je tiens à mes dédis !!*

*Dédi à Titi et Mama <3*

*Dédi à Colin, Alexis, Adrien, Tata Amélie <333*

*Dédi aux tuteurs pcq c'est presque fini et que c'était une expérience incroyable et que je vous aime tellement !*

*Dédi à mon chat et mon doudou !!*

*Dédi à cette p\*\* d'équipe de fou pour l'an prochain, ça va être de la folie et je vous aime déjà*

*Dédi à Othmane (même s'il me l'a pas demandé cette fois, il mérite) et à la bande de la BUv*

