

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

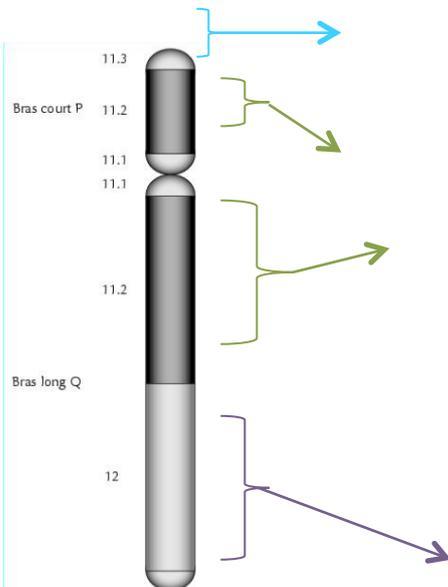
Généralement on dit que :

- ☛ 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^{er} 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 Müllerienne

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 2nd 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 ^{ème} mois)	2ème étape : Inguino-scrotale (8 ^{ème} /9 ^{ème} mois)
Contrôlée par INSL3 Ligament cranio suspenseur	Contrôlée par la testostérone Ligament gubernaculum testis

4- Les anomalies du développement sexuel

Le syndrome de Turner (XO)

Caractéristique	Maladie chromosomique se caractérisant par une monosomie partielle ou totale : XO Cette monosomie est souvent due à : - l'absence de l'X (dans la majorité des cas) - Anomalie de l'X
Phénotype	Féminin
Clinique	Petite taille, cou palmé, syndrome dysmorphique, retard pubertaire, stérilité (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)

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

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

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

Caractéristique SF1 / WT1	Ces gènes sont présents chez l’individu XY et XX Ils interviennent dans la formation de la gonade indifférenciée
Mutation	Gonade indifférenciée (qui n’est pas complètement terminée : pas d’ovaires ni testicules) - pas de cellules de Sertoli - pas de cellules de Leydig -> Donc pas de testostérone = régression des canaux de Wolff -> Pas d’ AMH = développement des canaux de Müller
Phénotype	Féminin avec : - Dysgénésie gonadique - OVI + OGE féminins

Mutation de SRY

Caractéristique SRY	Gène présent dans la différenciation de l’individu dans le sens masculin (XY)
Mutation	Dysgénésie gonadique : gonade indifférenciée Pas de testicules -> pas de testostérone + pas de DHT = régression des canaux de Wolff -> pas d’AMH = développement des canaux de Müller
Phénotype	Féminin avec - Dysgénésie gonadique - OVI féminins (pas d’AMH) - OGE féminins (pas de DHT)

Absence d'AMH ou mutation du récepteur

Caractéristique AMH	Hormone responsable de la régression des canaux de Müller
Mutation	Persistance des canaux de Müller mais présence de testicules Présence de testostérone car présence de cellules de Leydig
Phénotype	Masculin avec : - Testicules mais cryptorchidie bilatérale (partie supérieure du vagin gênant la descente testiculaire) - OGI féminins (pas d'AMH) et masculin (testostérone) - OGE masculins (DHT)

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)

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

3) Défaut de 5 α réductase = absence de DHT

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

4) Exposition à de fortes doses d'oestrogènes

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

Virilisation d'un fœtus féminin

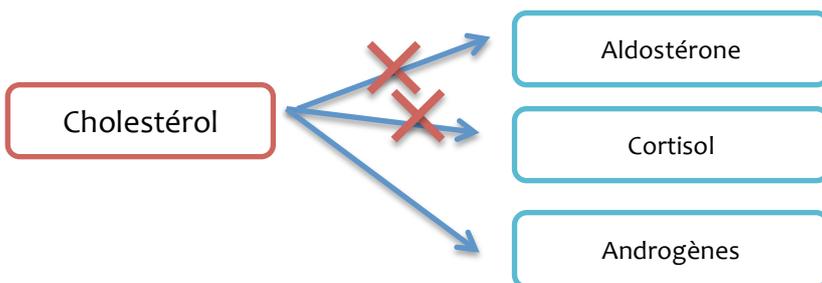
1) Mère : tumeur virilisante surrénalienne ou **bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase**

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

Caractéristique	21 hydroxylase : participe à la stéroïdogénèse surrénalienne *
Mutation	Anomalie de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Dérivation vers la synthèse d'androgènes → en excès - Synthèse de testostérone - Synthèse de DHT
Phénotype	Féminin mais : virilisation des OGE + 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

