



RONEO N°5 : CHRONOLOGIE ET MECANISMES IMPLIQUES DANS LA DIFFERENCIATION SEXUELLE PT.1



Date et heure : distanciel
Professeur : Pr. CHEVALIER
Nombre de pages : 9
Ronéiste : Clara Beny – relu par clemss

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

I – ONTOGENESE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR

II – LES DIFFERENTS SYNDROMES

- 1) Syndrome de Turner
- 2) Syndrome de Klinefelter
- 3) Autres troubles



coucou tout le monde, cette année je vous ferai les ronéos sur la différenciation sexuelle mais aussi sur la gamétogénèse (en présentiel yay !). Vous allez voir ce cours a l'air compliqué, mais il faut essayer d'avoir une vue d'ensemble :p

Ontogénèse de l'appareil reproducteur

On appelle ontogénèse tout ce qui correspond au développement *progressif* d'un individu à travers le *temps*, depuis sa conception (\neq naissance), jusqu'à sa forme mature (\approx sa mort). Dans l'espèce humaine globalement, elle se termine à notre décès.

Si on regarde la gonade, elle a **5 stades** d'ontogénèse :

- stade **indifférencié** : c'est la période embryonnaire précoce
- stade de **différenciation** : périodes embryonnaire et fœtale avec 2 étapes importantes revues plus bas, la détermination puis la différenciation gonadique.
- stade de **maturation** : pendant l'enfance pour le SNC, et à la puberté avec l'acquisition des caractères sexuels secondaires (CSS) puis tertiaires.
- stade **fonctionnel** : adolescence et vie adulte
- stade de **déclin** : ménopause avérée chez la femme et andropause (ou déficit androgénique lié à l'âge) chez l'homme.

Il y a **4 étapes séquentielles majeures** dans cette **ontogénèse gonadique** pour aller du *caryotype* vers le *phénotype* final de l'individu. La première étape correspond à la « loterie » de la fécondation avec l'acquisition du **sexe génétique** : soit XX soit XY.

Ensuite, il y a l'acquisition du **sexe gonadique** (détermination puis différenciation de la gonade soit vers le testicule soit vers l'ovaire).

Puis vient le **sexe** dit **hormonal** qui dépend principalement des sécrétions d'hormone antimüllérienne (AMH) et de testostérone.

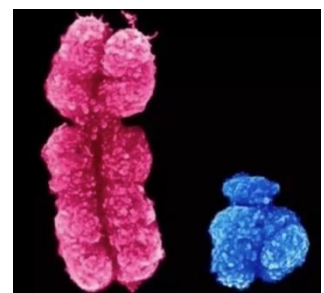
Et enfin le **sexe phénotypique**, qui correspond à la différenciation ultime du sinus uro-génital et des organes génitaux externes (OGE) qui est principalement soumise au contrôle de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT). Les CSS appartiennent aussi à ce sexe phénotypique.

À chacune des étapes peuvent survenir des anomalies, le phénotype qui en découlera sera complètement différent, ce qui explique que des individus 46XX peuvent avoir des organes génitaux masculins et vice versa.

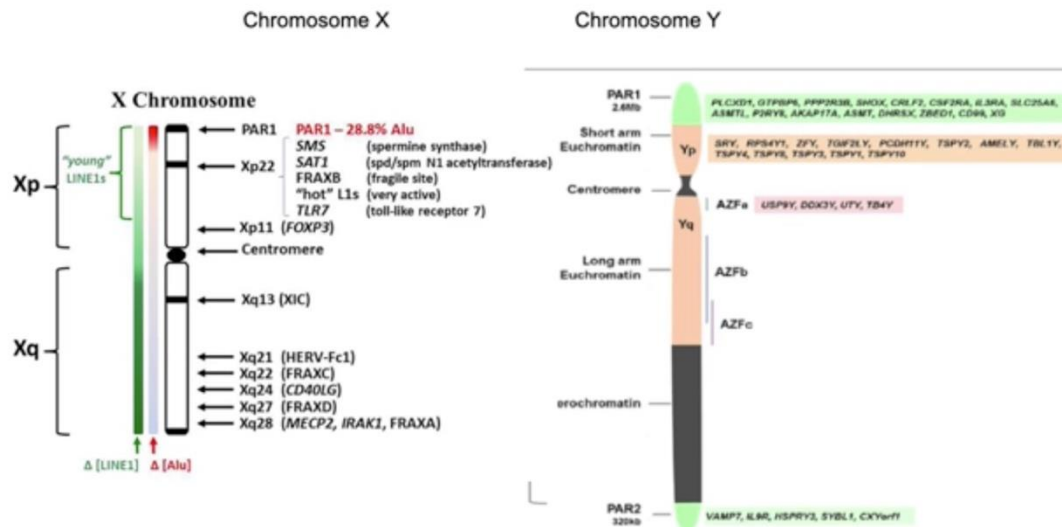
L'établissement du **sexe chromosomique** est probablement l'étape la plus simple. En effet, on part de gamètes *haploïdes* qui se réunissent à la *fécondation*, un ovocyte (23,X) et un spermatozoïde (23,X) ou (23,Y). La fusion aléatoire de ces gamètes va déterminer le sexe *chromosomique* ou sexe *génétique*, le zygote diploïde peut alors être de caryotype féminin (46,XX) ou masculin (46,XY). Globalement, la présence d'un chromosome Y va permettre le développement de gonade masculine alors que l'absence d'Y va forcément entraîner une différenciation féminine vers l'ovaire.

++ Ce n'est pas le nombre de K sexuels qui détermine le sexe mais la présence ou l'absence du K Y ++

Ce chromosome Y a évolué à travers le temps, au niveau morphologique, il est aplati sur lui-même avec son bras court **p** extrêmement réduit. Le bras long **q** est lui aussi raccourci.



Au fil du temps, on a découvert qu'un grand nombre de gènes importants sont portés par ces gonosomes.



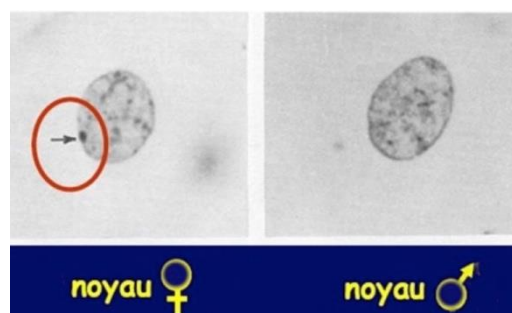
Par exemple, le KX porte des gènes liés à la différenciation gonadique, la spermatogénèse, mais aussi la croissance staturale, et au maintien du pool souche des ovogonies. A contrario sur le KY, on a peu de choses, beaucoup d'hétérochromatine inactive (rectangle gris). Sur le bras court Yp, on retrouve **SRY** qui est le facteur principal de la détermination gonadique. Sur le bras long Yq, on trouve les facteurs AZFa, b, ou c, qui vont permettre le maintien de la spermatogénèse et finalement, seules ces 2 grandes zones sur le KY sont extrêmement importantes dans la détermination gonadique et le maintien de la spermatogénèse.

À l'extrémité du KY, on trouve des régions PAR que l'on retrouve aussi sur KX, ce sont des régions **pseudo-autosomiques**, elles permettent aux KX et Y de s'apparier et de suivre une division mitotique convenable sans se perdre, sans quoi ils ne se reconnaîtraient pas, on perdrait alors un des 2 chromosomes.

Si l'homme a 1 seul KX, la femme en a 2, on peut alors se demander à raison, pourquoi ?

En réalité, il n'est pas physiologique de maintenir un deuxième KX fonctionnel, on obtiendrait des anomalies géniques de surexpression de certains facteurs avec des traductions cliniques très graves, où l'on retrouve des doubles dosages de KX. Pour pallier ce problème, a lieu chez la femme une **inactivation** de l'un des deux chromosomes X. Cette inactivation est **systématique**, il s'agit d'une surcompaction de la chromatine. En microscopie, on recherchait des **amas, des mottes d'hétérochromatine** visible sur des noyaux cellulaires qui constitue le **corpuscule de Baar (Cdb)**. Ce Cdb permet de détecter la présence éventuelle et pathologique de 2 KX actifs dans la cellule.

Corpuscule de Barr



Cette inactivation survient très tôt, très précocement dans la vie de l'embryon, au stade **blastocyste**. Elle va concerner **au hasard le chromosome X d'origine paternelle ou maternelle**. Ce qui explique in fine, que lorsqu'on a une anomalie génétique portée par le KX, celle-ci ne s'exprime pas forcément, ceci est fonction du territoire de l'X qui a été inactivé ou non.

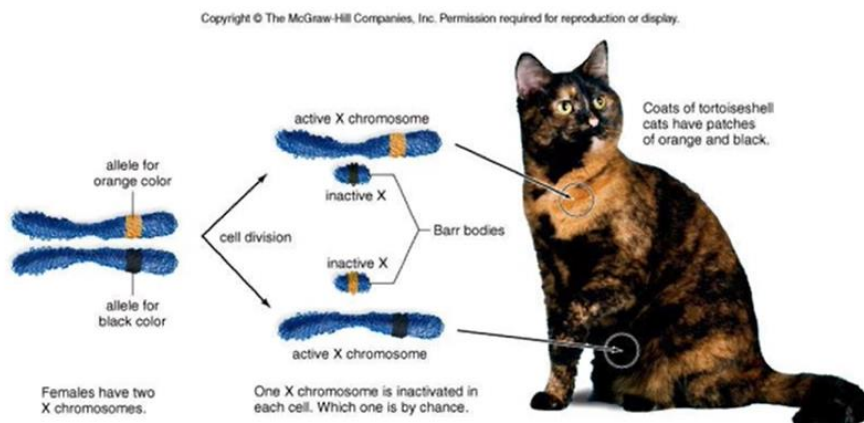
Donc en fait cette inactivation partielle d'un X peut permettre de « camoufler », d'empêcher l'expression d'une anomalie génétique.

Aujourd'hui, des sondes d'hybridation nous permettent d'identifier aisément le KX et le KY par fluorescence sans avoir à rechercher le CdB.

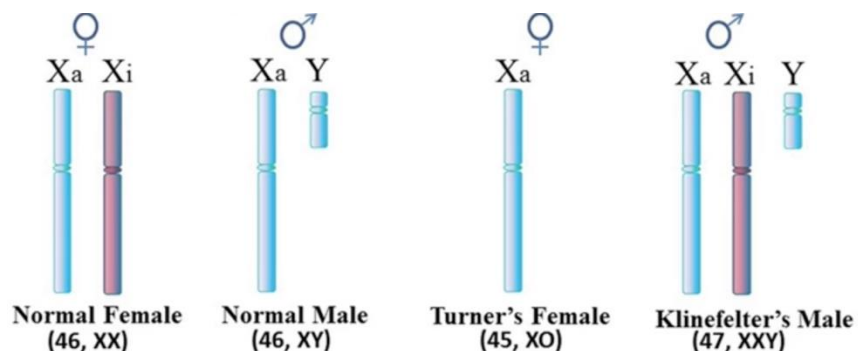
Cette inactivation du KX fait appel à des mécanismes moléculaires très complexes qui font intervenir des protéines portées par le KX mais également codées par les autosomes. Globalement, le prof vous demande de retenir une **hypercompaction** par des processus de **méthylation** et **d'acétylation** des histones qui permettent la surcompaction de la chromatine : le **corpuscule de Baar**. Le Cdb empêche donc totalement l'expression des gènes portés par le KX.

Ce phénomène d'inactivation est très bien connu notamment dans les espèces animales.

Le prof prend l'exemple d'un chat « écaillé de tortue », ces chats sont forcément des femelles puisque la couleur du pelage chez le chat est portée par le KX et ce pelage tacheté témoigne d'une inactivation de l'X qui est totalement aléatoire, ici le chat a un gène qui code pour du orange, l'autre du noir/marroné. Cette inactivation au hasard dans les tissus va donner ce phénotype extrêmement caractéristique.



Passons aux exemples pathologiques ...



✓ Le **syndrome de Turner** est un caryotype (45,XO) chez une femme, donc la perte d'un des KX.

✓ Le **syndrome de Klinefelter** est un caryotype (47,XXY) chez un homme, avec un deuxième KX.

Ces 2 syndromes sont les plus fréquents.

Syndrome de Turner

Il est considéré comme une *dysgénésie gonadique* relativement fréquente, avec une apparition dans la population de 1 fille/2500 naissances. Cependant, cette fréquence doit sûrement être réajustée du fait d'une très grande **hétérogénéité clinique** ++++. La description initiale du Sd de Turner a énormément évolué à travers le temps. Aujourd'hui on sait donc qu'un bon nombre de femme reste non diagnostiquées, cette fréquence est donc très certainement sous-estimée.

Globalement, on retrouve de manière assez systématique une petite taille, un retard pubertaire voire un impubérisme total, une stérilité (inconstant) et des déformations (sd dysmorphique). *Détaillées ci-après.* Ce phénotype s'explique par la présence d'un unique KX, qui engendre des anomalies phénotypiques caractéristiques, mais aussi un défaut de maintien de l'ovogénèse, ce qui explique ce retard pubertaire et cette stérilité potentielle. Le retard de croissance est lié à la perte du gène **SHOX** (short stature homeobox-containing gene) porté par le KX, on parle de retard staturo-pondéral.

Attention c'est un peu paradoxal, chez une femme saine on a 2KX dont l'un partiellement inactivé mais présent, sinon on tombe dans un sd de Turner XO qui lui est pathologique. Les 2 KX sont donc bien nécessaires.

Au niveau génétique, plusieurs cas de figures sont envisageables.

- **Perte d'un des chromosome X (70 % des cas):**

- origine **paternelle**
- le plus souvent accidentelle au cours d'une mitose post-zygotique → mosaïques possibles
- parfois spermatozoïde avec 22 autosomes seuls sans gonosome

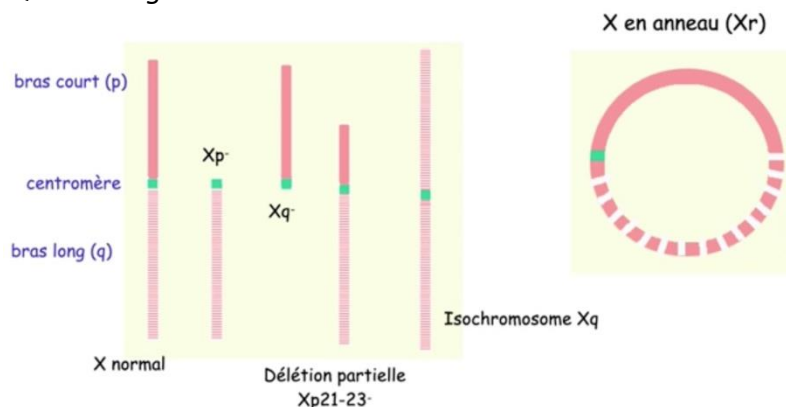
- **Anomalie structurale de l'X (30 % des cas):** délétion partielle de l'Xp ou de l'Xq, isochromosome...

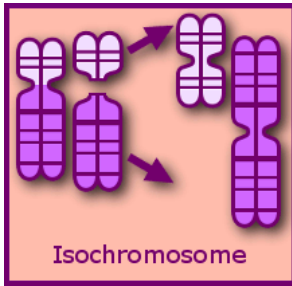
→ La **perte de l'X paternel** (cas majoritaire) se fait le plus souvent après la fécondation ce qui explique cette hétérogénéité clinique qui correspond au phénomène de mosaïcisme ou mosaïque, toutes les cellules de l'organisme ne sont pas touchées, certaines cellules seront 46,XX et d'autres 45,XO.

→ Le spz peut n'avoir que 22 autosomes, du fait d'une anomalie méiotique de disjonction des bivalents.

→ Les 30% restants correspondent à une **anomalie dite structurale** d'un des X qui peut être une délétion partielle ou totale d'un bras du KX, un isochromosome, un X en anneau etc...

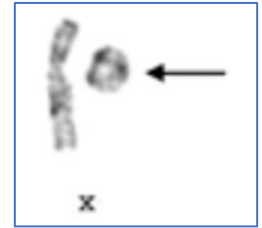
Retenez, malgré les 30% restants où on l'on a bien 2KX, que la caryotype type d'un sd de Turner est une femme (45,XO), pas de QCM ambigu là-dessus.





Un isochromosome est un K constitué de 2 copies du même bras de K reliées par le centromère (par exemple un isochromosome Xq avec 2 bras longs reliés), le KX est alors totalement aberrant et ne pourra pas s'apparier.

L'X en anneau (Xr, pour *ring* : bague), la forme la plus sévère, il y a un raboutage du K par ses 2 extrémités, il se referme sur lui-même et ne pourra absolument pas être la cible de l'inactivation par le CdB.



Dans la description initiale du Sd de Turner, la petite fille a un sd malformatif, avec un **cou palmé** ou *pterygium colli* avec une **implantation basse** des oreilles mais également des cheveux. Au niveau du visage, on trouve un **hypertélorisme** c'est-à-dire un écartement excessif des orbites, donc les yeux écartés et surtout orientés différemment, inclinés, regardant vers le bas. Ce signe est assez *typique* du sd de Turner. Il y a également d'autres anomalies morphologiques notamment au niveau du palais qui sont plus problématiques. Le diagnostic sera facilement posé dans l'enfance, en revanche à un âge plus avancé, le phénotype se fait plus discret et on pourrait passer totalement à côté du diagnostic.



	Signes	Incidence
Squelette	Petite taille	100 %
	Ostéoporose	50 %
	Cubitus valgus	45 %
	Brachymétopie	35 %
	Palais ogivale	35 %
Gonades	Insuffisance ovarienne primitive	95 %
	Infertilité	98 %
	Gonadoblastome	3 %
Apparence	Cou court	25 %
	Implantation basse des cheveux	40 %
	Oedèmes mains/pieds	20 %
	Dysplasie unguéale	12 %
Cardio-vasculaire	Coarctation aortique	5 %
	Bicuspidie aortique	15 %
	HTA	25 - 40 %
Autres	Malformations rénales	35 %
	Noévi pigmentaires	25 %
	Hypothyroïdie	35 %
	Intolérance HC	30 - 40 %

Le tableau et ses valeurs ne sont pas à connaître ;)

Dans les tableaux les plus sévères, on rencontre le syndrome de *Bonnevie-Ulrich*, qui donne des anomalies vasculaires très précoces dans l'embryon, notamment au niveau du système azygos, ces anomalies aboutissent fréquemment à une **mort in utero**, c'est pourquoi aussi l'incidence du Sd de Turner est *sous-estimée*.

⚠ **Le retard mental ne fait pas partie des signes cliniques habituels +++** du sd de Turner sauf dans les cas d'isochromosome ou d'X en anneau. On sait que la présence de 2KX n'est pas physiologique au niveau des structures cérébrales.

(Oui on parle quand même de Turner dans ces cas avec 2X, mais je le redis pas de qcm la dessus car pas de consensus, le prof dit de retenir Turner = 45,XO)

Syndrome de Bonnevie-Ulrich



Ici, il s'agit d'un **œdème fœto-placentaire généralisé**, qui engendre la mort in utero, on l'appelle l'**anasarque**.

Il englobe tout l'embryon/fœtus et est totalement incompatible avec la vie. On voit un œdème nuchal à l'échographie, et on peut alors proposer une interruption de grossesse précoce.



Syndrome de Klinefelter

Il s'agit d'un caryotype **47,XXY** chez un homme, sa fréquence est bien plus élevée que Turner, elle est la plus fréquente des **dysgénésies gonadiques**, avec une apparition dans la population de **1/500** ou **1/700**, probablement car il y a moins de signes pendant la vie fœtale et moins de malformations que celles rapportées dans le Turner.

D'un point de vue clinique, ces garçons ont une **puberté inachevée**, on retrouve le plus souvent un **impubérisme** plus ou moins profond. Ces patients ont un aspect assez typique dit **eunuchoïde** c'est-à-dire qu'ils sont grands, avec une **macroskélie** : de grands bras. L'envergure des 2 bras ouverts est supérieure à la taille du patient.

La puberté étant inachevée, on a très souvent une **hypotrophie testiculaire** liée à l'absence ou à la production moindre de spermatozoïdes, un **hypoandrisme** partiel, c'est-à-dire un infantilisme masculin : persistance de certains caractères infantiles chez un adulte de sexe masculin.

La spermatogénèse est altérée avec une **hypofertilité** voire une **stérilité**.

Dans cette population, des **troubles cognitifs** sont souvent associés, avec une instabilité psychologique et parfois des anomalies d'acquisition de certains domaines de compétences.

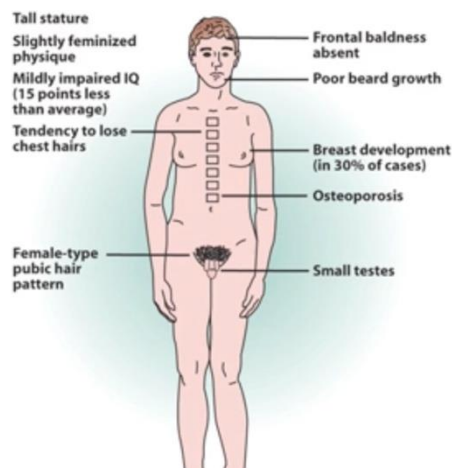
Attention ce n'est pas un véritable retard mental ++

Le diagnostic est posé sur l'**examen de la taille testicules** à l'aide d'un orchidomètre (<4mL de diamètre), sachant que le volume testiculaire normal se situe entre 15 et 20mL. La taille la plus grande est elle aussi pathologique.



Cliniquement, on retrouve une grande taille, une **répartition des graisses** et de la **pilosité** typiquement **féminine**. Cela est dû à l'hypogonadisme qui engendre un déficit androgénique. Le garçon a des hanches relativement marquées avec un bassin plutôt féminin. On peut retrouver un petit bourgeon mammaire (gynécomastie).

Syndrome de Klinefelter



Il existe d'autres troubles de la différenciation sexuelle beaucoup plus compliqués, qui vont faire intervenir des molécules qui sont impliquées dans la cascade de différenciation de la gonade. On avait l'habitude de parler de troubles de la différenciation sexuelle ou de DSD (Disorders of Sex Development). On parlait aussi d'hermaphrodisme ou de pseudo-hermaphrodisme, ou encore d'ambiguïté sexuelle.

Aujourd'hui, cette terminologie a été totalement abandonnée. Les pathologies dont il est question sont à distinguer de la notion de **trouble de l'identité de genre**, qui correspond à une variation de la sexualité. C'est un tout autre domaine.

La notion de DSD a été renommée dans le but d'être moins conflictuelle notamment au niveau sociétal, en **VDG : variation du développement génital**. Ainsi, il y a une moindre connotation par rapport aux troubles de l'identité de genre et donc moins de confusion.

Nous allons donc parler de la classification VDG qui est assez simple.

VDG par anomalie des gonosomes	
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis	45, X Syndrome de Turner et apparentés

→ Dans les **dysgénésies gonadiques mixtes** (\neq sd de Turner), le caryotype **45,X** coexiste avec le caryotype **46,XY**, il y a donc une **coexistence** de **2 formules caryotypiques** complètement différentes. Dans ce cas de figure, il n'y aura pas de développement de structure testiculaire, le développement sera plutôt orienté vers le sexe féminin. On trouvera donc chez ces patients un *utérus*, des *trompes*, ainsi que des *bandelettes fibreuses* qui correspondent au tissu gonadique restant non développé.

Au niveau microscopique, on retrouve un cortex semblable à celui du tissu ovarien, à l'intérieur des structures ressemblent à des cellules germinales souches, cependant celles-ci ont été incapables d'avancer dans la différenciation, principalement à cause de la coexistence de 2 formules caryotypiques qui a supprimé certains mécanismes moléculaires clés.



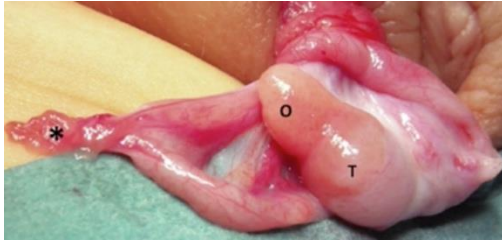
Habituellement, les sujets touchés sont plutôt des *jeunes filles* qui n'auront pas de puberté et chez qui le diagnostic sera posé à la suite d'une *exploration chirurgicale* qui mettra en évidence l'absence d'ovaire.

→ L'autre forme encore plus rare, est appelée **chimère** ou **ovotestis**. Il s'agit de la **coexistence** dans la gonade d'un caryotype **46,XX** et **46,XY**, on retrouve des tissus ovarien et testiculaire ++. Ce cas de figure est absolument exceptionnel. Phénotypiquement, on trouve des organes génitaux externes non aboutis, en avant la structure semble correspondre à un clitoris extrêmement développé avec un capuchon clitoridien refoulé vers l'arrière et un abouchement qui pourrait être celui de l'urètre. En arrière, on a bien un orifice périnéal avec un orifice anal plus en arrière. Il y a donc là encore, comme au niveau caryotypique, une **coexistence de structures génitales externes masculine et féminine**.



Au niveau interne, si on regarde en exploration, il y aura une coexistence de tissus gonadique. En effet, la gonade est complètement **dystrophique**. De même au niveau histologique, des tubes séminifères coexistent avec un corps jaune.

Souvent, on résèque, on retire entièrement cet appareil génital, puisque le fait d'avoir un tissu testiculaire au niveau abdominal en situation où la température est extrêmement élevée peut donner des tumeurs gravissimes des gonades.



Cliniquement, le patient reste tout de même *virilisé* puisqu'il produit des androgènes, cependant il présente une **vraie poitrine développée** (\neq gynécomastie), qui régresse très rapidement spontanément dès lors qu'on retire le matériel gonadique. (*image C de droite*)

Maintenant, nous allons nous pencher sur des anomalies moléculaires qui vont orienter vers un phénotype masculin ou féminin. Ces anomalies peuvent se situer au niveau de la *cascade de différenciation* de la gonade ou bien à un stade encore plus **précoce**, lorsque la gonade est encore *bipotente* et *intra abdominale*. On parle d'anomalies de *détermination* et de *différenciation* gonadique. Souvent, elle impacte le développement **rénal** et de la glande endocrine **surrénale** juste au-dessus du rein, puisqu'au niveau embryologique, les filières urinaires et génitales sont en contact étroit. On obtient de ce fait des anomalies rénales et/ou surrénaliennes associées. Le plus souvent il s'agit d'insuffisances surrénaliennes.

À ce jour, les anomalies les plus fréquemment rapportées sont les anomalies de **DAX1**, **Wt1**, **SF1**, et **Sox9**.

- **DAX1**, porté par le KX, s'il est dupliqué chez un *garçon* (46,XY), donner un phénotype **féminin**. Toute la cascade de différenciation testiculaire est court-circuitée.
- **WT1**, s'il est anormal, donnera un blocage de l'expression de SRY et de la synthèse d'AMH chez un garçon, le phénotype sera **féminin**.

- *syndrome de Frasier = DSD + syndrome néphrotique*

- *syndrome de Denys-Drash = DSD + sclérose glomérulaire + tumeurs rénales*

- *syndrome WAGR = DSD + aniridie + retard mental + tumeurs rénales*

*Le prof précise que ces 3 sd ne sont pas à connaître mais il faut savoir que chacun va donner une variation de dvlpt génital plus ou moins important ainsi que des anomalies rénales fonctionnelles, anatomiques, voire tumorales, surrénaliennes, soit des anomalies beaucoup plus profondes comme dans le sd WAGR, qui donne un **retard mental** mais surtout une **aniridie** = une absence d'iris. Le diagnostic est évident.*

- **SF1**, est le gène de détermination de la surrénale, sans lui, il n'y aura pas de développement surrénalien : insuffisance surrénalienne profonde, le phénotype sera **féminin** par absence de sécrétion d'androgènes et d'AMH.
- **SOX9**, principalement liée au développement des cellules de Sertoli, il est exprimé juste après SRY. S'il est anormal, le phénotype sera **féminin** avec des anomalies morphologiques extrêmement typiques regroupées sous le terme de **dysplasie campomélique** (voire nanisme sévère).

La suite en partie 2 (J'w`)/: ·°*