

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 +++)

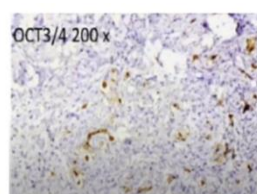
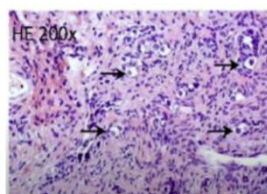
C. Mosaïque / Dysgénésie gonadique mixte

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.

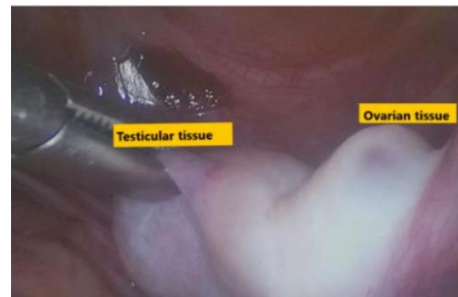
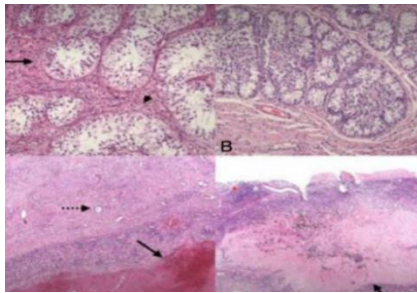
Ses anomalies surviennent généralement en post zygotique

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.

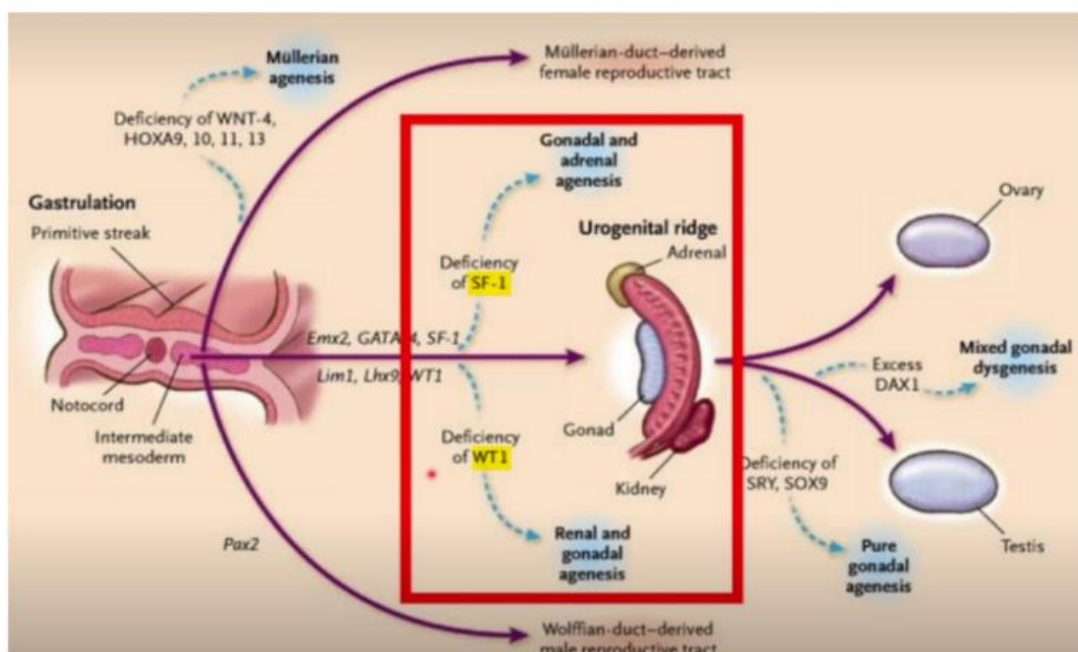
Histologiquement, on retrouve le cortex ovarien avec 1 follicule en développement et une cicatrice de corps jaune ainsi que des structures mâles avec présence d'organisation séminifère et de cellules de Sertoli



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">➤ Syndrome de Frasier = DSD (phénotype ♀) + <u>syndrome néphrotique</u>➤ Syndrome de Denys-Drash = DSD (phénotype ♀) + sclérose glomérulaire + tumeurs rénales➤ Syndrome de WARG = DSD (phénotype ♀) + aniridie + retard mental + tumeurs rénales <i>A retenir ici que le syndrome de Frasier est le plus léger et que c'est le seul avec un syndrome néphrotique</i>
SF1	Si mutation , provoque une non-formation de la gonade (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 campomélique 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

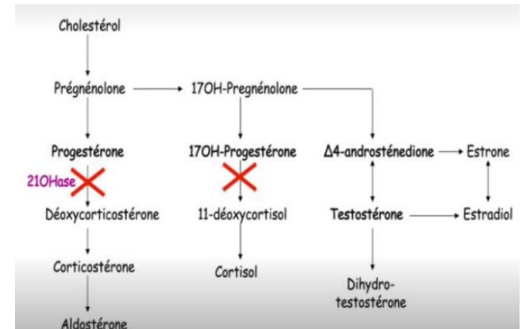
Il existe 2 formes :

- **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.

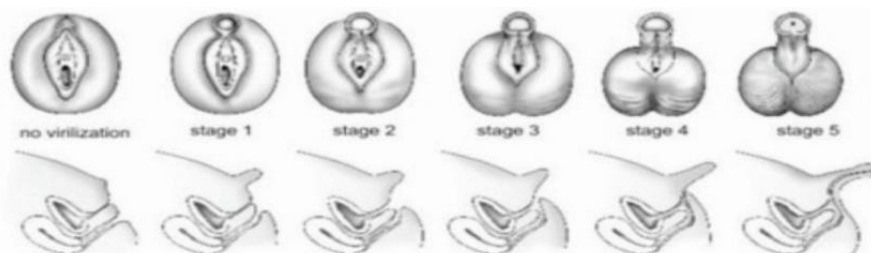
Ils vont alors **emprunter la voie de production qui mène à la Δ4-androsténédione** et donneront des androgènes en grande quantité.

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^{ème} 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^{ère} 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^e 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



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**

→ **Syndrôme de Rokitansky ou MRKH** = Non développement des canaux de Müller

Caryotype : 46,XX

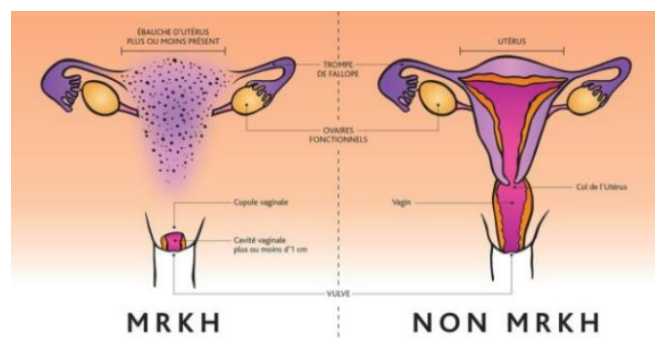
Phénotype : Féminin

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

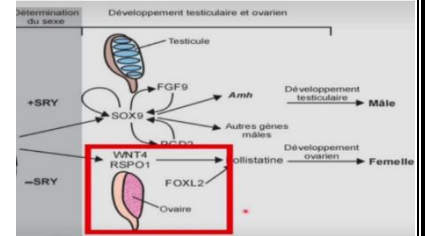


Anomalies moléculaires des gènes de la différenciation féminine

➤ WNT4

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

- La β -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

➤ RSPO1

Stabilise la β -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

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

