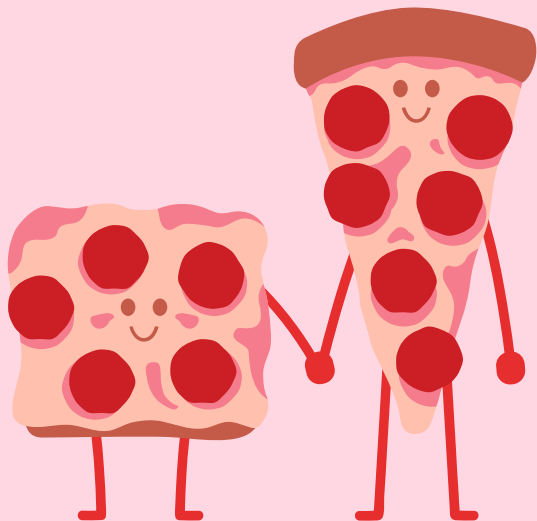



DIFFÉRENCIATIONS SEXUELLES (PARTIE 1)



PAR MARIELOUXATION

Salut les p'tits potes j'espère que vous allez bien, on se retrouve pour ma dernière fiche de cette année (et oui déjà je suis tellement triste) mais ne vous inquiétez pas je n'ai pas fini de vous embêter avec mes dédis ! Enfin bref, voici la **partie 1** sur le cours des **différenciations sexuelles** (vous avez normalement déjà vu la version TTR de mon incroyable co-tut **Lisoncogène** de la **partie 2** de ce cours) Les deux parties de ce cours peuvent être vu **séparément** c'est pour cela qu'on avait décidé de vous faire la partie 2 en premier à la TTR car elle était ~~un peu plus intéressante~~ . Dans tout les cas la fiche complète de la **partie 2** sortira incéssamment sous peu après cette fiche . **ATTENTION** je répète cette fiche est bien **complète** c'est sur la fiche de la **partie 2** qu'il y aura des rajouts ! Sur ce bon cours et on se retrouve pour les dédis 

1) 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.

La gonade a **5 stades d'ontogénèse** :

- **Stade indifférencié** : C'est la période embryonnaire précoce
- **Stade de différenciation** : Périodes embryonnaire et fœtale avec 2 étapes importantes, 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 tertiaire .
- **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 ou 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.

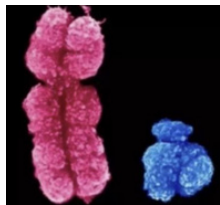
Et enfin le **sexe phénotypique**, qui correspond à la différenciation ultime du sinus uro-génital et des organes génitaux externes (OGE) qui est principalement soumise au contrôle de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT). Les CSS appartiennent aussi à ce sexe phénotypique.

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.

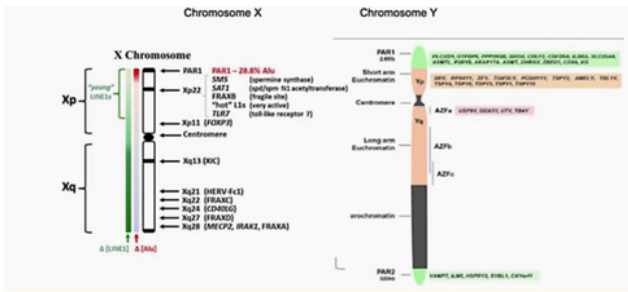
L'établissement du sexe chromosomique est probablement l'étape la plus simple. En effet, on part de gamètes haploïdes qui se réunissent à la fécondation, un ovocyte(23,X) et un spermatozoïde (23,X) ou (23,Y). La fusion aléatoire de ces gamètes va déterminer le sexe chromosomique ou sexe génétique, le 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 chromosomes sexuels qui détermine le sexe mais la présence ou non du chromosome Y+++

Le chromosome Y a évolué à travers le temps ,au niveau morphologique , il est plus 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(=chromosome X) 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(= chromosome Y), 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 charnières 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, mais 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.

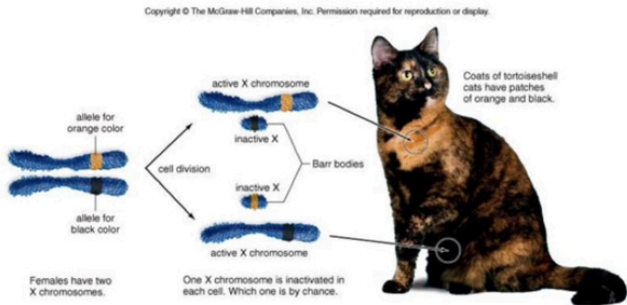
En microscopie, on recherchait des amas, des mottes d'hétérochromatine visible sur des noyaux cellulaires qui constitue le corpuscule de Baar (CdB). Ce CdB permet de détecter la présence éventuelle et pathologique de 2 KX actifs dans la cellule.

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.

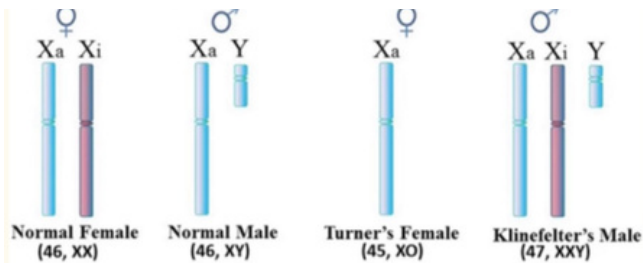
Donc en fait cette inactivation partielle d'un X peut permettre de « camoufler », d'empêcher l'expression d'une anomalie génétique.

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 « écaille de tortue », ces chats sont forcément des femelles puisque la couleur du pelage chez le chat est porté 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/marronné. Cette inactivation au hasard dans les tissus va donner ce phénotype extrêmement caractéristique.



Nous allons dès à présent démontrer des exemples pathologiques :



Le syndrome de Turner est une caryotype (45,XO) chez une femme donc la perte d'un KX.
 Le syndrome de Klinefelter est un caryotype (47,XXY) chez un homme, avec un deuxième KX.

Ces 2 syndromes sont les + 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).

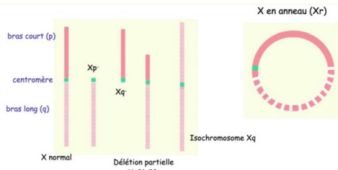
Ce phénotype s'explique par la **présence d'un unique KX**, qui engendre des anomalies phénotypiques caractéristiques, mais aussi un défaut de maintien de l'ovogenèse, ce qui explique ce retard pubertaire et cette stérilité potentielle. Le retard de croissance est **lié à la perte du gène SHOX** (short stature homeobox-containing gene) porté par le KX, on parle de retard staturo-pondéral.

Au niveau génétique, plusieurs cas sont envisageables :

- 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 45,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...

• 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...

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.

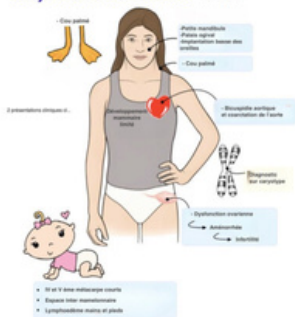


On retrouve la **petite taille** de façon **systématique**, mais aussi des **anomalies articulaires** plus variées avec le **cubitus valgus**, c'est-à-dire des bras qui regardent vers l'extérieur, une **ostéoporose** due à la carence hormonale, ainsi qu'une **bradymétabolie** : les doigts sont plus courts. Il y a un **risque** manifeste d'**infertilité** par insuffisance ovarienne due à la majoration de l'atrésie folliculaire. D'autres **anomalies malformatives** extrêmement délétères existent, notamment **cardiaques**, au niveau des valves aortiques, avec une coarctation de l'aorte (=resserrement de l'aorte à la sortie du cœur), mais aussi rénales et endocriniennes. 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, le prof dit de retenir Turner = 45,XO)

Le syndrome de TURNER 45,XO



Le 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 **macroscélie** : de grands bras. L'envergure des 2 bras ouverts est supérieure à la taille du patient.

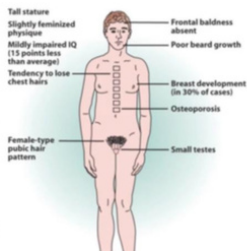
La puberté étant inachevée, on a très souvent une **hypotrophie testiculaire** liée à l'**absence ou à la production moindre de spermatozoïdes**, un **hypoandrisme partiel**, c'est-à-dire un infantilisme masculin : persistance de certains caractères infantiles chez un adulte de sexe masculin.

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 !

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).

Syndrôme 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 **totalemt 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 autre chose ça encore.

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.

Dans les dysgénésies gonadiques mixtes (**≠ 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.

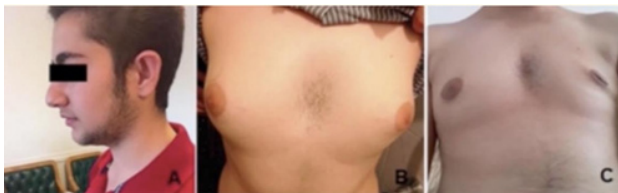
L'autre forme encore plus rare, est appelée chimère ou ovotestis. Il s'agit de la coexistence dans la gonade d'un caryotype (46,XX) et (46,XY), on retrouve des tissus ovarien et testiculaire.

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 résecte, 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.

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**.
- **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).

- *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.

FIN

Maintenant place aux dédis pour mon dernier cours de l'année sniff (mais pas ma dernière fiche donc je Vais encore vous embêter avec mes lonnnngues dédis comme a mon habitude !

dédis à toi d'avoir fini cette fiche t'es le Boss!
dédis mes incroyables co-tut Lisoncogène et Auréline ❤️
dédis à mes vieux Terrence et Marina 🤪🤪
dédis à mes vieilles vieilles Gersende et Manon 🤪🤪
dédis à mes CT 📧
dédis à ma famille ❤️
dédis à mon papi 😊
dédis à Enzo ✂️ qui m'a fait une dédis trop mimi dans sa fiche 🍷
dédis à Enzoonose le meilleur tuteur du S2 (enfin je crois)
dédis à Cys'tit (bon il est tuteur d'histo mais on l'aime quand même)
dédis à vos tut de BioCell 📱 pck c'est de très bon copaing
dédis à Mathis et Maxime mes deux troubadours favoris 🎸
dédis à Clémentine pck que serait une fiche de marielouaxation sans sa dédis à
Molinaribosome finalement
dédis à ma marraine de P1 Nélia ❤️
dédis à ma marraine de K1 Ophélie ❤️
dédis à Iris (la vraie)
dédis à Yass la meilleure 🍷
dédis à mon parrain Greg car pareil que serait mes fiches si je ne lui faisait pas de dédis 🦊
dédis au 🦊 devenu l'embleme de la BDR et ma signature (au grand désespoir de Greg 🤪)
dédis à la kiné (meilleure filière) 📖
dédis à Mey 🌟
Dédis à mon bungalow fiesta boom boom : Manon, Maëlis et Noa
dédis à Yassin qui me parle comme si on était encore en P1 🎮
dédis à Kaeloo
Dédis à mes fillot(e)s : Gabrielle , Nahel, Soufiane, Laura, Baptiste 🤪
Dédis à mes zouzous : Maxence, Clara, Mael, Matisse 🤪
dédis à Clémence ma nouvelle fillote ❤️
dédis à Carla qui me manque fort ❤️
dédis à Camilia et ses 8 oiseaux 🌿
dédis 🌿
dédis au pain au chocolat
dédis à Ziak et Dali (oui 2 styles opposés je vous l'accorde)
dédis au Make U Move 🦊

Cela aura été un honneur d'avoir été votre tutrice cette année je crois fort en vous ! N'hésitez pas à venir me voir aux EB ou par messages si vous avez besoin de parler!

BDRement votre Marielouaxation 🦊❤️



Le tutorat est gratuit (en plus d'être incroyable) Toute reproduction ou utilisation non autorisée est interdite