

Différentiation sexuelle 1

Coucou !! On se retrouve pour un des meilleurs cours de BDR :)
Toujours pareil mes annotations seront dans cette couleur, on se retrouve à la fin pour les dédis, bonne lecture !!

1. Ontogenèse de l'appareil reproducteur

On appelle ontogenèse tout ce qui correspond au développement progressif d'un individu à travers le temps. Soit 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 possède 5 stades d'ontogenèse :

- **Stade indifférencié** : C'est la période embryonnaire **précoce**
- **Stade de différenciation** : Période 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 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 ontogenèse gonadique pour aller du caryotype vers le phénotype final de l'individu.

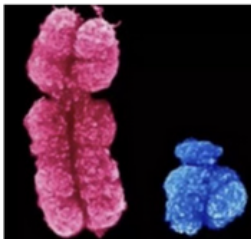
- La première étape correspond à la "loterie" de la fécondation avec l'acquisition du **sexe génétique** soit XX ou XY.
- Ensuite, il y a l'acquisition du **sexe gonadique** (détermination puis différenciation de la gonade soit vers le testicule soit vers l'ovaire).
- Puis vient le **sexe dit hormonal** qui dépend principalement des sécrétions d'hormones antimüllériennes (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 (caractères sexuels secondaires) 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).

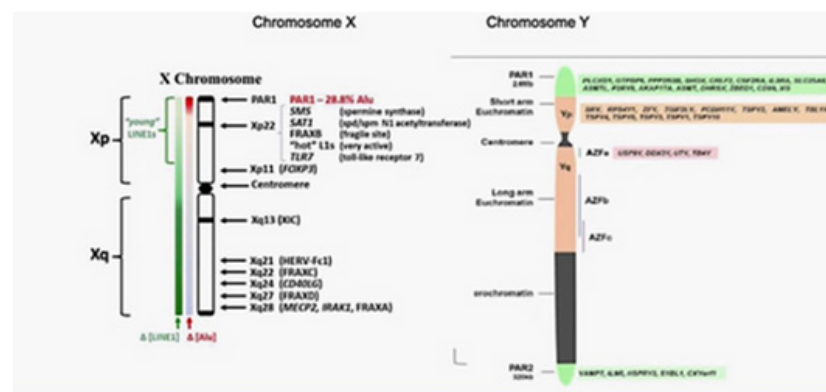
La fusion aléatoire de ces gamètes va déterminer le sexe chromosomique ou sexe génétique, le **zygote diploïde** peut alors être de caryotype féminin (46,XX) ou masculin (46,XY). Globalement, la présence d'un chromosome Y va permettre le développement de gonade masculine alors que l'absence d'Y va forcément 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+++



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

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



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 charnière dans la détermination gonadique et le maintien de la spermatogénèse.

À l'extrémité du KY, on trouve des régions PAR (les petites régions vertes aux extrémités des chromosomes sur la photo juste au dessus) 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.

(Et oui, comme ils sont pas homologues ils ont pas de quoi se reconnaître :(donc on leur a mit des petites régions communes aux deux chromosomes pour pouvoir se trouver 😊)

Ensuite, nous avons le KX (=chromosome X) qui porte des gènes liés à :

La différenciation gonadique, la spermatogénèse, mais aussi la croissance staturale, et au maintien du pool souche des ovogonies.

Alors la faites bien attention, c'est une formulation un peu maladroite.

Chez la femme il n'y a PAS de pool souche des ovogonies, cependant le chromosome X est indispensable pour la constitution initiale et la survie du stock ovocytaire avant le départ vers la différenciation.

Si c'est toujours pas clair pour vous, venez me voir sur le forum <3

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 génétiques de surexpression de certains facteurs avec des traductions cliniques très graves, où l'on retrouve des doubles dosages du KX.

Pour pallier ce problème, à 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.

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.

Petite explication au cas où si c'est pas très clair :

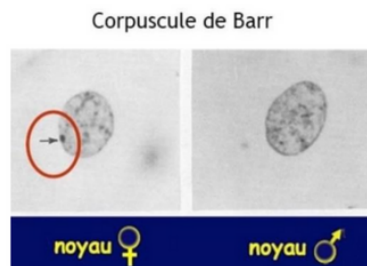
Le chromosome X contient beaucoup de gènes importants, qui n'ont pas d'équivalent sur le chromosome Y. Ce qui fait que deux chromosomes X actifs chez la femme entraîneraient une surdose de gènes nuisible à la cellule.

C'est pourquoi il y a l'inactivation d'un de ses X pour n'en garder qu'un actif, assurant ainsi l'équilibre.

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.

Comme l'inactivation se fait par surcompaction d'adn on cherche la petite boulette d'adn (le corpuscule de baar) pour s'assurer qu'il y a bien eu l'inactivation chez la femme. Si elle est pas là ça veut dire qu'il n'y a pas eu inactivation et la c'est les problèmes.

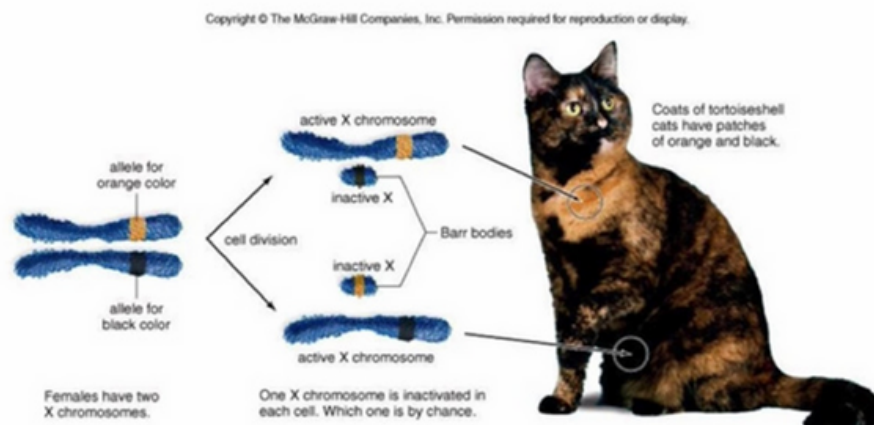


Cette inactivation survient très tôt, très précocement dans la vie de l'embryon, au stade **blastocyste**.

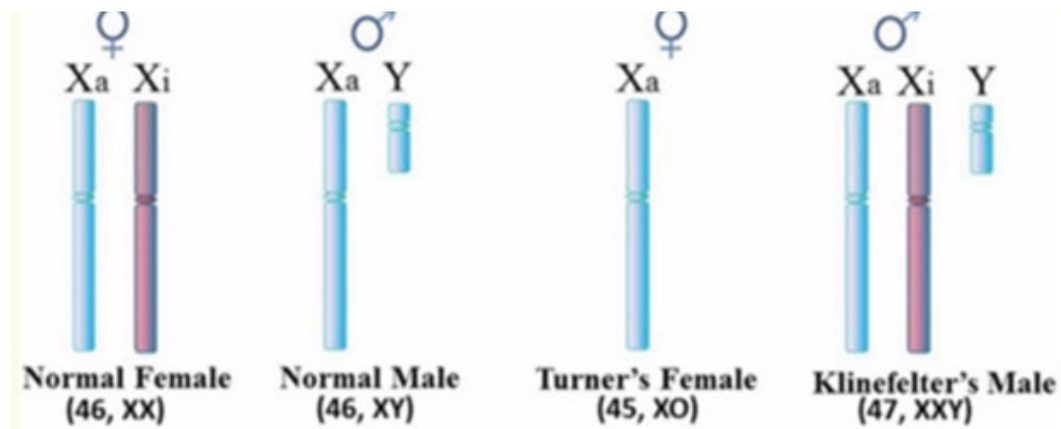
Elle va concerner au hasard le chromosome X d'origine paternelle ou maternelle. Ce qui explique in fine, que lorsqu'on a une anomalie génétique portée par le KX, celle-ci ne **s'exprime pas forcément**, ceci est fonction du territoire de l'X qui a été inactivé ou non. Donc, cette inactivation partielle d'un X peut permettre de « camoufler », d'empêcher l'expression d'une anomalie génétique.

Aujourd'hui, des sondes d'hybridations 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**.

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/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 un 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 d'**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 :

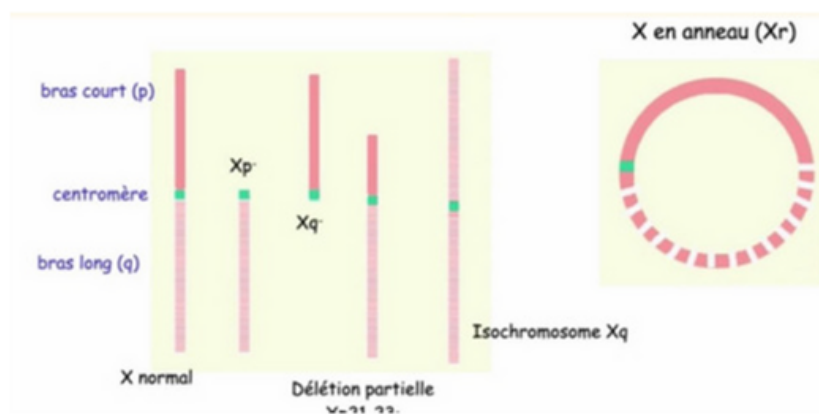
La perte de l'X paternel (cas majoritaire) se fait le plus souvent **après la fécondation** ce qui explique cette hétérogénéité clinique qui correspond au phénomène de mosaïcisme ou mosaïque, toutes les cellules de l'organisme ne sont pas touchées, certaines cellules seront 45,XX et d'autres 45,XO.

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..

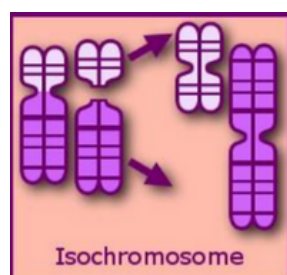
Donc on a un chromosome X qui est aukay et on a le deuxième qui présente une anomalie structurale et qui est pas du tout aukay

Retenez que malgré les 30% restants où l'on a bien 2KX, le 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.

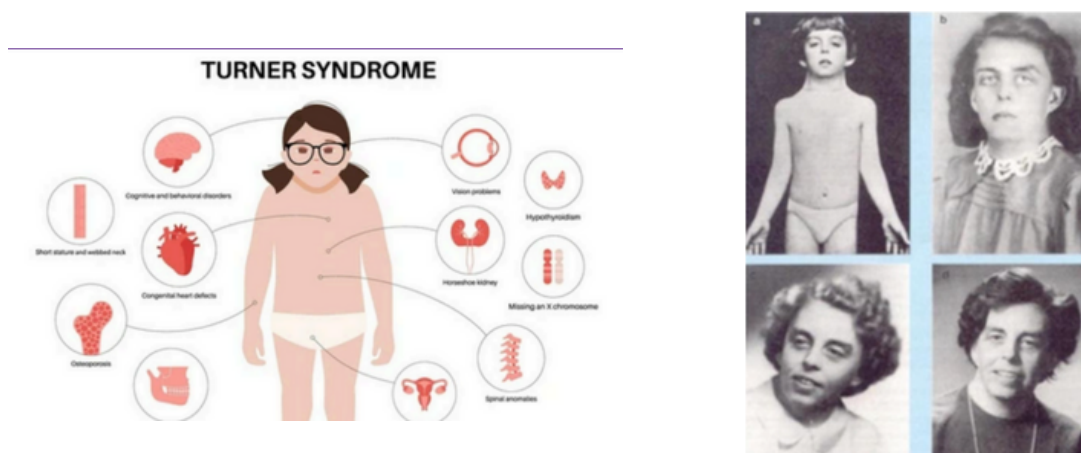


Dans la description initiale du Sd de Turner, la petite fille a un sd malformatif, avec un **cou palmé ou pterygium colli**, une implantation basse des oreilles mais également des cheveux.

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 **systematique**, 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 **bradymétopie** : les doigts sont plus courts.

Il y a un risque manifeste **d'infertilité** par insuffisance ovarienne due à la majoration de l'atrésie folliculaire.

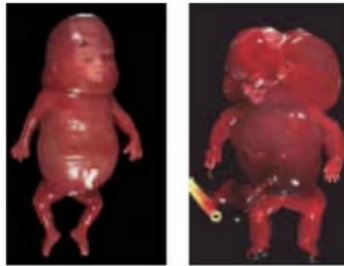
D'autres anomalies malformatives extrêmement délétères existent, notamment cardiaques, au niveau des valves aortiques, avec une **coarctation de l'aorte** (=resserrement de l'aorte à la sortie du cœur), mais aussi rénales et endocriniennes.

On rencontre le **syndrome de Bonnevie-Ulrich**, qui donne des anomalies vasculaires très précoces dans l'embryon, notamment au niveau du système azygos (c'est un système vasculaire très important situé au niveau du thorax), 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.

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.



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.

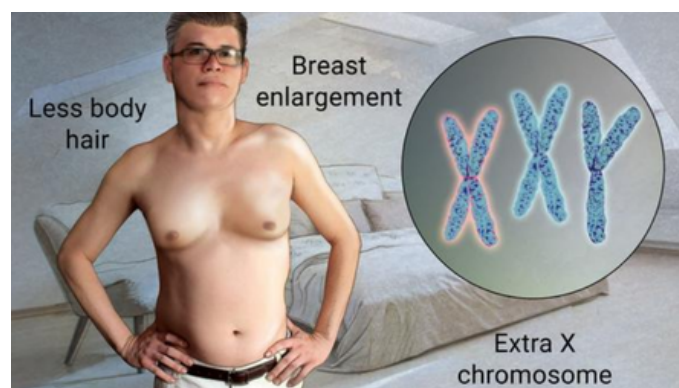
D'un point de vue clinique, ces garçons ont une puberté inachevée, on retrouve le plus souvent un impubérisme plus ou moins profond.

Ces patients ont un aspect assez typique dit **eunuchoïde** c'est-à-dire qu'ils sont grands, avec une **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 !



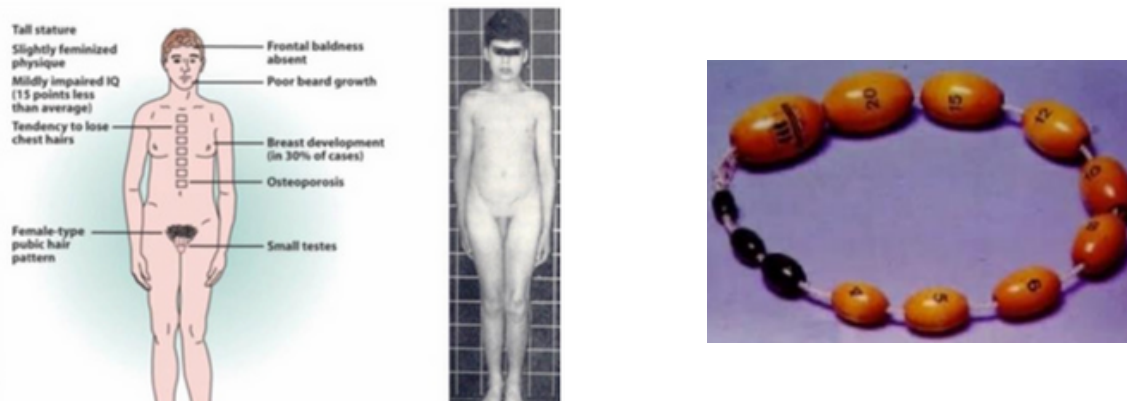
Regardez le comme il est coquette un peu

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).

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.



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 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:

Le caryotype (45,X) coexiste avec le caryotype (46,XY), \neq sd de Turner

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**.

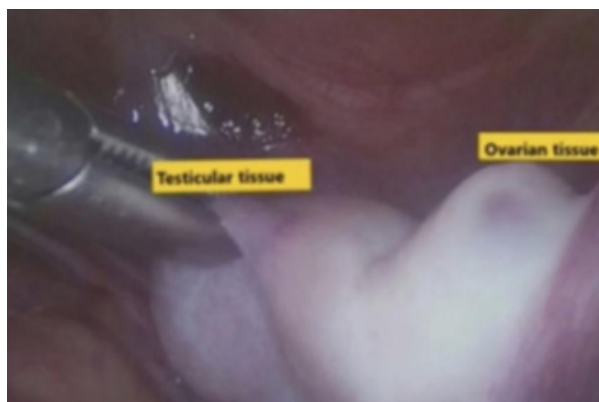
Au niveau microscopique, on retrouve un cortex semblable à celui du tissu ovarien, à l'intérieur des structures ressemblent à des cellules germinales souches, cependant celles-ci ont été incapables d'avancer dans la différenciation, principalement à cause de la coexistence de 2 formules caryotypiques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

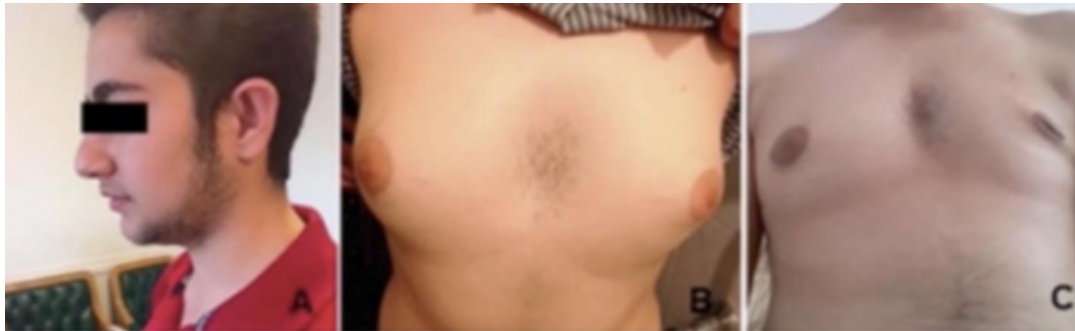
Ce cas de figure est absolument exceptionnel. Phénotypiquement, on trouve des organes génitaux externes non aboutis, en avant la structure semble correspondre à un clitoris extrêmement développé avec un capuchon clitoridien refoulé vers l'arrière et un abouchement qui pourrait être celui de l'urètre. 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)



Anomalies moléculaires :

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).

Pour finir le prof présente 3 petit syndromes

- Syndrome de Fraisier = DSD + syndrome néphrotique
- Syndrome de Denys-Drash = DSD + sclérose glomérulaire + tumeurs rénales
- Syndrome de WAGR = DSD + anirie + 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 anirie = une absence d'iris. Le diagnostic est évident.

Petit mot de la fin :

Tout d'abord bravo à vous d'avoir fini ce cours vous pouvez être fiers de vous !
Désolée d'avoir tater à poster la fiche, j'espère que vous m'en vouliez pas trop, promis la partie 2 sort d'ici mercredi dernier délai et je vous ferais des fiches récaps et des Dms pour me faire pardonner :(

Pour finir quelques petites dédis pour remercier tous mes amis

Dédi à Danou ma première et meilleure amie

Dédi à ma petite Nana d'amour, qui a toujours été là pour moi quoi qu'il arrive, et qui est l'une des personnes les plus importantes à mes yeux

Dédi à Ines et Seboule ces gros gueux

Dédi à la Colo : Mathis, Elia, Nais, Alexis, Manon, Léo, Tim, Nathan et Timothé

Dédi à Pauline qui est partie vivre 1 an à Tokyo sans moi la honte

Dédi à ma petite Bestie et à l'internat (Dédi à Jules Ferry)

Dédi à Alexane et Manon et aux afters groovin

Dédi à Clem, Marie-Lou, Emma et Noémie <3

Dédi à Emna, la plus grosse squatteuse que le monde ait connue mais on l'aime quand même

Dédi à Anouck et Sarah !

Dédi à Anto moche et à notre été inoubliable

Dédi à ma petite Luisa à toutes les galères dans lesquels on se met ensemble :)

Dédi à Marina, Juliette, Charlotte, Iris, Elly, Mathys et Nahélé les meilleurs vieux qu'on puisse avoir

Dédi à Hugo, Vincent, Emna, Lilou, Julien, Andreea, Robin et Corentin avec qui j'ai passé toute mon année <3

Enorme Dédi à Ophélie Carla et Tom qui sont toujours resté derrière moi l'année dernière et qui m'ont jamais lâché malgré toutes mes galères (ça vaut pour tout le monde enft)

Dédi à mes copines du tut : Inès, Inès, Inès (ca fait beaucoup la non ?), Prunelle, Camille, Anaïs, Emna, Claudia, Louise, Margaux, Romane, Laura, Alexane, Manon, Marie Lou et Chloé

Dédi à mes copains du tut cette fois : Wassim, Cédric, Julian, Julien, Iwan, Sandro, Maxence, Matteo, Lucas et Nico

Et pour finir dédi à Ines et Nico et à notre famille de mâle Alpha