

Différenciation Sexuelle partie 2

Coucou, j'espère que vous tenez bon ! On se retrouve pour ma dernière fiche, vous allez voir c'est vraiment super intéressant, je sais qu'on peut vite s'y perdre donc j'essayerais de vous sortir une fiche récap qui résume les deux cours, sur ce bonne lecture et courage pour cette année, oubliez pas que vous êtes les plus forts 😊

Variation du développement génital pour un caryotype 46 XX

Dans ces anomalies 46XX, on a globalement 3 familles :

- Anomalies du développement de la gonade elle-même
- Excès d'androgènes
- Autres

1. anomalies du développement gonadique :

Concernent toutes les anomalies moléculaires extrêmement précoces, qu'on a pu voir dans le cours précédent :

- anomalie de gènes régulant la différenciation de la gonade bipotente donc très en avant de la cascade moléculaire
- ovotestis
- variation du développement génital (VDG) à orientation testiculaire (avec apparition d'un testicule et donc d'un phénotype totalement masculin).

Ce sont en fait des caryotypes 46XX pour lesquels on aurait :

- Soit une **translocation de SRY** qui peut survenir sur 1 des 2 chromosomes X ou sur un autosome. Donc si on a un caryotype 46 XX et qu'on a le gène SRY qui est exprimé à un endroit et bien de fait, on va différencier notre gonade dans un **sens masculin**. (et oui souvenez vous, SRY est le gène principal impliqué dans la différenciation gonadique)
- Soit, même si on n'a pas SRY, mais qu'on a une **duplication de SOX9** (le plus souvent sur un autosome) et bien on va avoir l'orientation de la gonade dans le **sens masculin**.

On a vu précédemment (**dans diff 1**) que si on n'a pas SOX9, chez un garçon, on s'orientait vers un ovaire et bien au contraire si chez une fille, on a 2 fois SOX9, on aura forcément un testicule, puisque ça va renforcer la différenciation des cellules sertoliennes et donc apparition de structures wolffiennes et disparition des canaux de Muller.

2. Anomalies liées à des excès d'androgènes

Ce sont les anomalies les **plus fréquentes**, elles correspondent à des excès d'hormones mâles qui surviennent chez un individu de caryotype XX.

Rappel : si on a des androgènes chez un individu de sexe féminin, notamment pendant la vie in utero, on va avoir une persistance des dérivés wolffiens et l'orientation du sinus urogénital va se faire forcément dans le sens masculin puisqu'elle est portée par les dihydrotestostérone (DHT)

Causes liées à ces excès d'androgènes sont par ordre de fréquence :

- **Bloc en 21-OH** : anomalie de synthèse des stéroïdes (on va le voir au niveau surrénalien)
- **Lutéome de grossesse** : tumeur du corps jaune qui sécrète dans androgènes
- **Déficit en aromatase au niveau du placenta** (donc excès d'androgène qui pénètre de placenta)

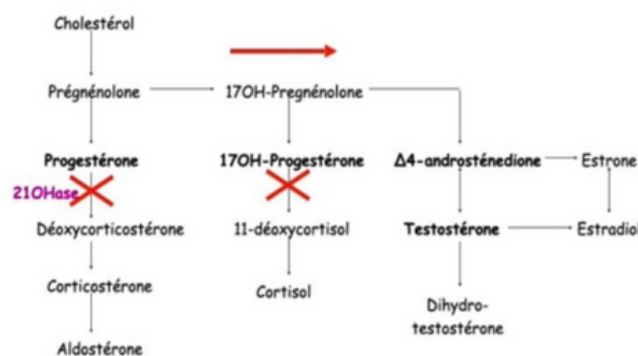
Anomalie du bloc 21-OH :

anomalie enzymatique qui est la plus fréquente, qui correspond à une anomalie **autosomique récessive** dont la fréquence est 1/25 personnes ou 1/60 en fonctions des régions du globe.

Ça correspond à peu près à 50 naissances/an en France dans sa forme classique.

Cette maladie est extrêmement grave puisque que ça provoque un **déficit en cortisol** (hormone du stress produite par les glandes surrénales) qui est incompatible avec la vie, et un **excès d'androgène** qui justifie son dépistage néonatal systématique (on a tous été dépisté à notre naissance par le test de Guthrie).

Au niveau enzymatique :

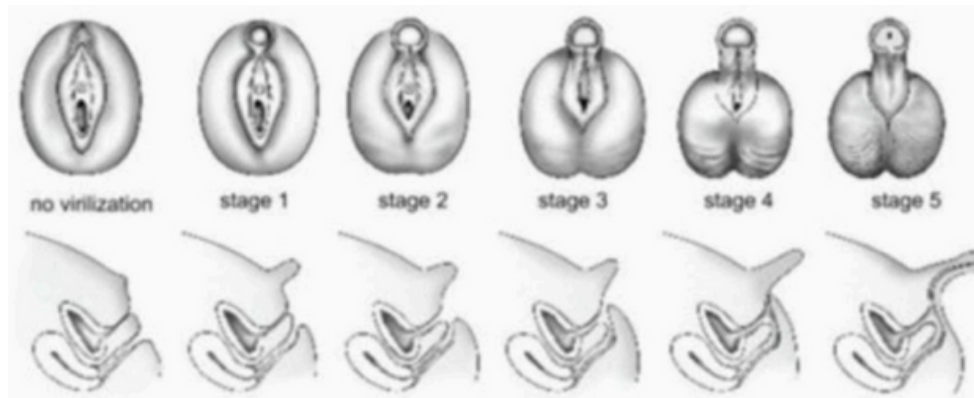


Cascade de production des stéroïdes au niveau surrénalien avec la fabrication du cortisol (indispensable à la vie) et de l'aldostérone (régulation de la TA) où, le bloc en 21-OH permet de passer de :

- la progestérone à l'aldostérone
- la 17-OH progestérone vers le cortisol

si on n'a pas cette enzyme : plus de production de cortisol ni d'aldostérone donc les précurseurs en amont vont s'accumuler et vont se dérouter vers la voie de sécrétion des androgènes (Δ -4-androsténédione) qui va donner de la testostérone puis d'autres hormones par aromatisation ou réduction. (Suivez bien avec le schéma sinon vous allez vous perdre)

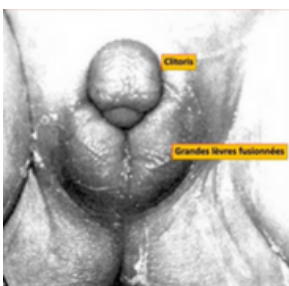
Cet excès d'androgène va être extrêmement impactant au niveau du développement du sinus urogénital puisque ça va donner des anomalies que l'on classe grâce à l'échelle de Prader. Plus on avance dans les stades, plus on voit un sinus virilisé.



Il s'agit d'une absence de virilisation qui correspond à un phénotype féminin tout à fait normal avec un orifice périnéal, l'urètre et le clitoris au dessus (on voit bien l'orifice urétral en haut et l'orifice vaginal en bas sur cette coupe de profil).

Plus on va ajouter des androgènes, plus on va se retrouver vers un phénotype qui est totalement masculin au stade 5 avec 1 seul orifice périnéal, en effet l'urètre va directement s'aboucher dans le clitoris.

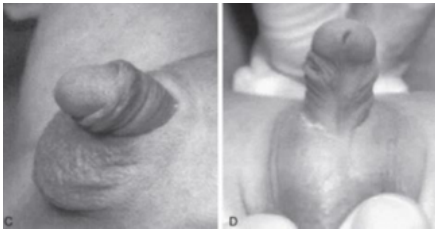
On aura donc un clitoris avec un orifice urétral dans lequel va se jeter l'orifice vaginal et donc cet aspect à la naissance peut être confondu avec un aspect de garçon



Ici on a un stade Prader 4 avec des grandes lèvres fusionnées sur la ligne centrale et un clitoris avec son capuchon clitoridien



Ici on a un stade Prader 3/4 pour la photo A avec une fusion partielle sur la ligne médiane, et quasiment un stade 5 pour la photo B avec un aspect quasiment de scrotum qui est bien renflé.



Enfin on a des formes beaucoup plus évoluées (stade 5) où on retrouve presque une verge totalement normale, mais dans le scrotum il n'y aura pas de bourse (ce qui peut orienter le pédiatre ou la sage-femme sur le diagnostic)

On va prendre en charge ces patientes en leur substituant des hormones qui sont déficitaires en leur donnant des glucocorticoïdes (forme de synthèse du cortisol) et des minéralocorticoïdes (forme de synthèse de l'aldostérone) dès les premiers jours de vie. Puis, on pourra les accompagner sur le plan chirurgical quand il s'agit de petites filles pour leur permettre d'avoir une vie sexuelle tout à fait normale à l'âge adulte

3. Autres anomalies

On observe des anomalies bien plus rares comme les anomalies syndromiques



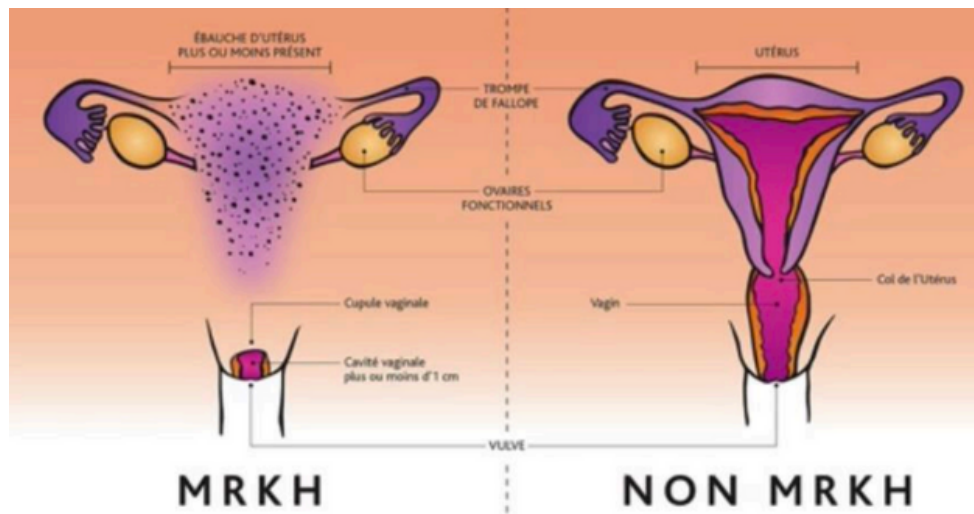
L'extrophie cloacale : anomalie syndromique de différenciation du sinus urogénital avec une mise à nue du cloaque au niveau de la paroi abdominale: la paroi antérieure de la vessie va venir fusionner avec la paroi abdominale.
Il faudra soigner ce syndrome chirurgicalement en plusieurs temps.

On peut aussi avoir une **agénésie des dérivés müllériens** ici on va voir le **syndrome de Rokitansky ou MRKH**. Il reste assez inexplicable car il ne s'agit pas d'anomalies moléculaires. Ces patientes auront un développement pubertaire normal puisqu'il y a la **présence de gonades**, et donc un fonctionnement ovarien totalement normal (puberté, développement mammaire, libido de type féminin).

En revanche, elles n'auront jamais leurs règles donc le diagnostic sera porté sur une **aménorrhée primaire**, lorsqu'on va faire une échographie on se rend compte qu'il n'y a **PAS d'utérus**. (allez voir à la page juste après je vous ai mis la photo)

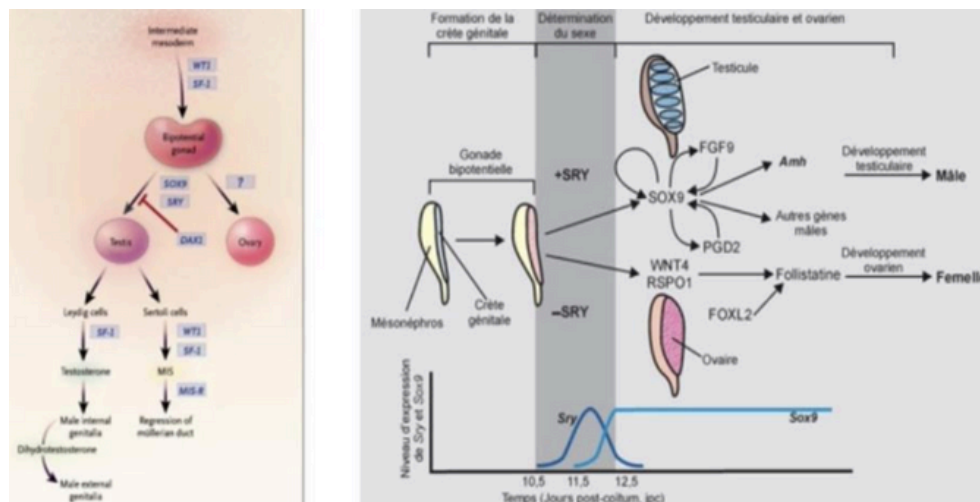
On peut retrouver l'ébauche de l'utérus qui peut être plus ou moins absente (parfois on a des résidus de trompes, parfois on n'a rien du tout)

La seule possibilité que l'on offre à ces patientes, avec un orifice vaginal court et une absence quasi-totale d'utérus, c'est la grossesse pour autrui / GPA (interdite en France) ou une greffe d'utérus. Elles pourront donc dans ce dernier cas avoir une grossesse avec leur ovocyte. (on se rappelle qu'elles ont quand même des gonades fonctionnelles)



On peut avoir également aussi avoir des anomalies moléculaires ponctuelles dans la cascade de différenciation ovarienne, qui est extrêmement complexe. Il y a 3 gènes fondamentaux : WNT4 ; RSP01 ; FOXL2.

La particularité de ces molécules est que si elles sont mutées, on n'aura pas de développement folliculaire : donc ni de la folliculogénèse, ni d'ovogénèse.



WNT4 : on est très en amont de la différenciation, donc on pourra avoir une absence de dérivés müllériens qui y sera associée mais habituellement on est plutôt sur une absence de développement des follicules (comme pour FOXL2)

FOXL2 : c'est celui qui est le plus emblématique et qui a été le plus décrit à ce jour. Il s'agit d'un gène qui va permettre de maintenir la différenciation ovarienne (**c'est le marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne**) puisqu'il est capable de bloquer l'expression de SOX9.

Donc sans FOXL2, on a une apparition de SOX9 (**comme il est plus inhibé**) dans le tissu ovarien et une destruction progressive des follicules ovariens.

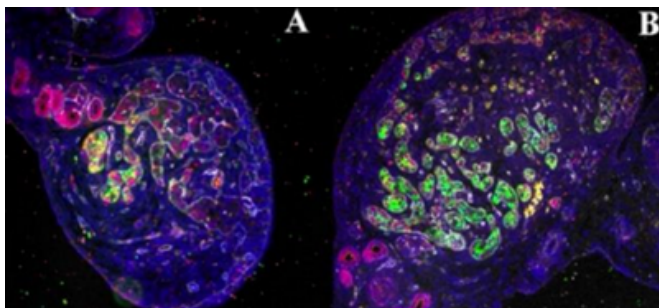
La particularité c'est qu'au niveau de l'ovaire, on aura une structure histologique qui sera totalement différente de celle qu'on a habituellement.

Au niveau phénotype, on ne peut pas le louper puisque ces patientes, avant qu'elles soient dépistées pour une **insuffisance ovarienne**, vont être dépistées sur les anomalies morphologiques avec un **blépharophimosis** (paupières sous développées qui ne s'ouvrent pas totalement), un **ptôsis** (paupières qui tombent) et un **épicanthus** (yeux bridés).

Ces symptômes correspondent au syndrome BPES, qui est autosomique dominant. (chromosome 3q 22-23)

Nous pouvons retrouver 2 types :

- type 1 : anomalies oculaires + infertilité féminine
- type 2 : anomalies oculaires isolées



Au niveau histologique, on a des gonades avec des pseudo-tubes séminifères dans leurs ovaires.

Variation du développement génital pour un caryotype 46 XY

Alors on fait bien attention, ici on parle des variations du développement génital qui vont se produire chez un individu de formule chromosomique 46XY et qui peuvent altérer son phénotype de base.

A ne pas confondre avec les variations chez les individus 46XX (qu'on a vu juste avant). Vous verrez que le prof aime bien faire des qcms type : Concernant les variations du développement génital chez un individu XX, le(s)quel(s) peuvent être à l'origine d'un phénotype masculin. Donc faut bien faire gaffe qui est qui et à quoi

On va retrouver dans ces variations du développement génital :

- Dysgénésie gonadique vraie (complète ou partielle)
- Ovotestis (vu dans la pt.1)
- Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes
- Autres

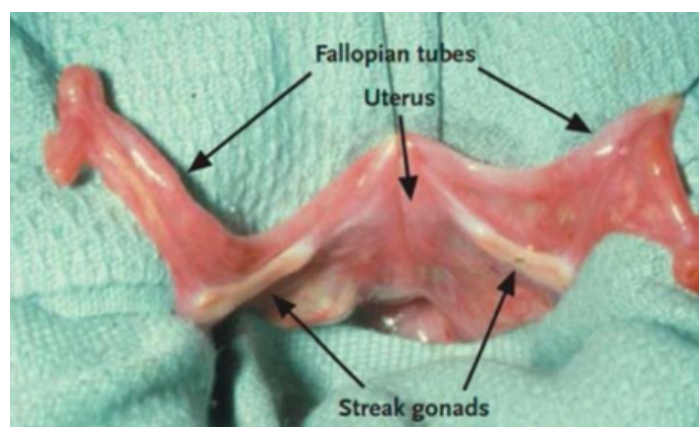
1. Dysgénésie gonadique vraie

C'est ce qu'on appelle le plus souvent les testicules évanescents ou le syndrome des testicules qui ont disparus.

Syndrome de Swyer : individus à caryotype 46 XY mais qui ont un **phénotype strictement féminin** car on n'a pas eu de détermination de la gonade donc pas de sécrétion ni d'androgènes ni d'AMH.

On aura des patients qui auront un tractus génital de type féminin (donc OGE et OGI) par contre ils ne pourront pas avoir de règles car ils n'ont pas de gonades fonctionnelles, ce tractus ne pourra pas être imprégné en oestrogènes.

- Au niveau histologique : les gonades n'existent quasiment plus, elles sont réduites à des bandelettes fibreuses, on ne retrouve plus du tout de structure à ce niveau.
- Au niveau anatomique : on va retrouver des structures typiquement féminines avec un utérus, les trompes et puis ces bandelettes fibreuses (en blanc) qui n'ont pas du tout l'aspect de gonade.



Pourquoi opère-t-on ces patients ?

On les enlève car on sait qu'il y a du matériel du chromosome Y à l'intérieur et le risque est qu'il dégénère en gonadoblastome (tumeur extrêmement agressive).

- Comme ce risque vient du chromosome Y, chez les individus à caryotype 46XY on les enlève systématiquement.
- Chez les mosaïques 45X0/46XY, ce risque est présent et il faudra donc en discuter avec les parents.

Gènes responsables :

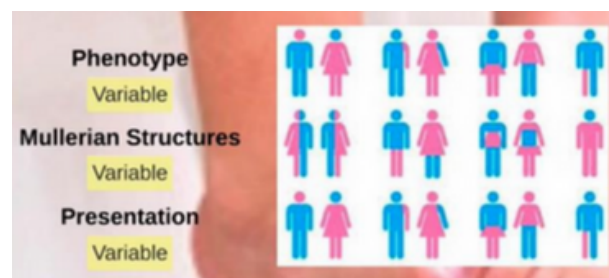
- SRY (**le plus important**) soit totalement absent, soit avec une mutation faux sens
- CBX2 : facteur transcriptionnel qui active la voie SOX9 et inhibe la voie WNT4 (de manière plus ponctuelle)
- DHH, DMRT1, NR5A1 (de manière plus ponctuelle)

2. Anomalie de synthèse ou d'action des androgènes (et autres hormones)

Pour continuer, on va parler des anomalies de synthèse ou d'action des androgènes sécrétés par les testicules.

Ce qu'il faut retenir est que le phénotype va être variable en fonction de la sévérité du déficit du compartiment d'atteinte : si on a tout le testicule ou juste une partie (leydigien ou sertolien).

On n'a donc pas de description phénotypique extrêmement claire sauf un seul cas.



A. Mutation de l'AMH ou de son récepteur

AMH (Hormone Anti-Müllérienne) est sécrétée par les cellules de Sertoli, elle permet la régression des canaux de Müller.

Il s'agit d'un facteur de croissance du TGF Bêta, présent sur le gène en 19p13

La mutation de l'AMH ou de son récepteur donne une **persistance de dérivés müllériens** chez le garçon.

On verra donc un homme à utérus : des tractus génitaux internes masculins et féminins qui coexistent.

Les gonades ne descendront pas au niveau scrotal car elles vont être accrochées à ce tractus génital féminin en intra-abdominal. On aura une cryptorchidie, une verge et un scrotum vide mais aussi un utérus absent dans l'enfance.

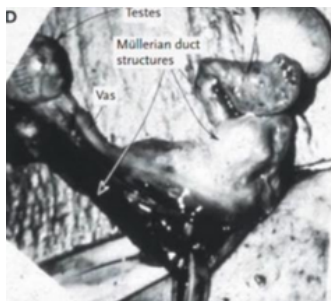
Le diagnostique est souvent donné sur la **cryptorchidie** ou dans des formes très avancés à travers d'**hématuries cycliques** (du sang dans les urines de manières mensuelle). Celles-ci sont des règles qui s'observent à cause de la testostérone aromatisée en œstrogènes qui réaliseront un cycle au niveau de l'endomètre menstruel.

En gros même si la personne a un caryotype 46,XY (génétiquement masculin), ses testicules produisent de la testostérone, et une partie de cette testostérone est aromatisée en œstrogènes grâce à une enzyme appelée aromatase.

Ces œstrogènes vont stimuler l'endomètre (muqueuse de l'utérus), exactement comme chez une femme.

Résultat : un cycle menstruel se met en place, avec :

- Prolifération de l'endomètre sous l'effet des œstrogènes
- Puis destruction et saignement quand les taux d'hormones chutent



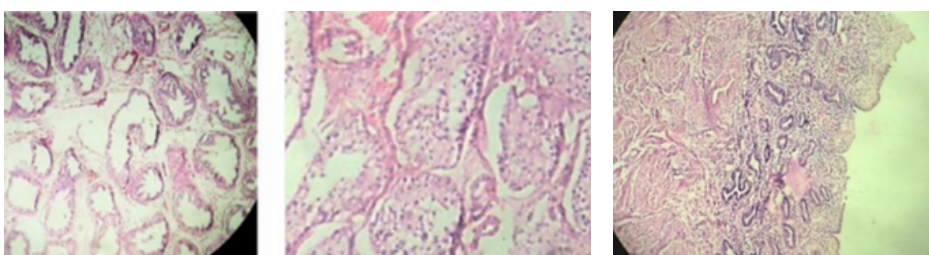
Ici on retrouve des structures müllériennes centrales (plus ou moins développées)



Dans les formes les plus avérées, on retrouve ici un vrai utérus avec une trompe, on a aussi d'autres canaux qui vont être raccrochés : il s'agit des canaux déférents qui vont être collés aux trompes

Au niveau histologique : on retrouve un testicule, on n'a pas de follicule mais bien des tubes.

A plus gros grossissement, on retrouve bien ces tubes séminifères avec autour les cellules de Sertoli. Bien évidemment, le testicule étant resté en position intra-abdominale, on a un développement de la spermatogenèse qui est quand même très altéré donc elle ne sera pas vraiment aboutie.



B. résistance aux androgènes/ défaut du récepteur

Si on regarde les androgènes, cela devient plus compliqué car ça dépend du moment auquel on va se situer dans le développement génital.

1. Pas du tout de synthèse

Le plus souvent à cause de blocs enzymatiques (les mêmes que dans le bloc en 21-OH chez la fille) mais on est beaucoup plus haut dans la cascade de la stéroïdogénèse (avant la voie qui permet d'aller vers la synthèse d'androgènes).

Dans ces cas là on n'aura pas de différenciation du sinus urogénital dans le sens masculin, donc forcément de manière externe des OGE de type féminin, par contre au niveau des OGI, on aura un phénotype masculin parce qu'on a des cellules de Sertoli qui sont fonctionnelles et donc on n'aura pas de persistance des dérivés mullériens (pas d'utérus, ni de trompes : on retrouve un vagin borgne avec un clitoris, des grandes lèvres).

De plus, puisqu'il s'agit de bloc enzymatique on retrouve également souvent une insuffisance surrénale (comme dans le bloc en 21-OH).

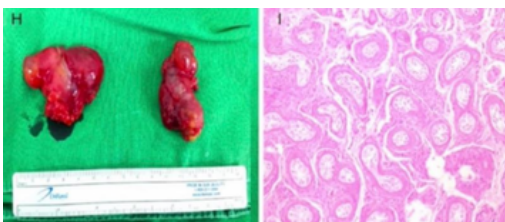
2. Défaut du récepteur

Si le récepteur n'est pas fonctionnel, on n'aura pas assez de signalisation moléculaire pour avoir une différenciation génitale

On a longtemps parlé de « testicule féminisant », qui n'est pas capable de donner un garçon. Aujourd'hui on parle de syndrome de résistance aux androgènes car ce récepteur porte une mutation du chromosome X, ce qui nous donne soit :

- un CAIS (syndrome d'insensibilité aux androgènes complet) : même tableau qu'en absence d'androgènes, donc phénotype féminin avec un vagin borgne et des OGI masculins
- un PAIS (syndrome d'insensibilité aux androgènes partiel) : on a un fonctionnement androgénique possible, donc un phénotype beaucoup moins altéré ce qui donne un phénotype masculin hypovirilisé (puberté qui ne se termine pas) et une stérilité

Les deux sont caractérisés par des niveaux très élevés de testostérone chez un individu d'aspect féminin. Ces niveaux peuvent atteindre des niveaux tumoraux avec des gonadotrophines à FSH et LH en regard qui sont augmentés. Si on fait des prélèvements des gonades de ces patients, on a un aspect morphologique testiculaire avec un épидидyme au-dessus. On a même histologiquement des structures en tubes avec des spermatozoïdes.

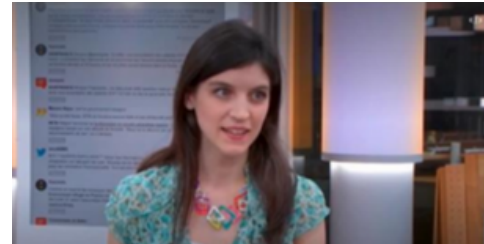


Ici nous avons un prélèvement des gonades avec un aspect testiculaire (pas du tout ovarien) et au niveau histologique nous avons des structures en tubes avec des spermatozoïdes

D'un point de vue phénotypique, ce n'est pas la statue d'hermaphrodite d'une petite fille avec un pénis et des testicules. Elles sont totalement normales.

Le professeur met des photos de personnes ayant ce syndrome pour montrer qu'elles ont un aspect physique féminin, même si elles n'ont pas d'utérus car ni de règles car leurs androgènes ne sont pas du tout actifs.

Elles ressemblent un peu aux gens atteints du syndrome de Rokitansky.



C. Défaut de transformation des androgènes

La dernière anomalie moléculaire est plus complexe et plus rare que les antérieures.

La différenciation du sinus urogénital dépend des androgènes mais dépend surtout de la dihydrotestostérone (DHT). Il faut donc être capable de convertir la testostérone en DHT.

Si on a une anomalie de la 5-alpha-réductase :

on n'aura pas de conversion de la testostérone en DHT. On aura donc des OGI masculins dans leur intégralité (comme initialement on est chez les XY) mais par contre on n'a pas assez de DHT pour différencier le sinus urogénital dans le sens masculin donc on se retrouvera avec des OGE qui ressemblent à ceux d'une fille

/!\ le déficit en 5-alpha-réductase est rarement complet donc au moment de la puberté, lorsqu'on a des taux de testostérone qui sont beaucoup plus élevés que ceux qu'on a dans l'enfance ou dans la vie in-utéro, cette enzyme va quand même faire de la conversion en DHT et progressivement, on va avoir une différenciation des OGE vers le sens masculin. C'est la virilisation secondaire.



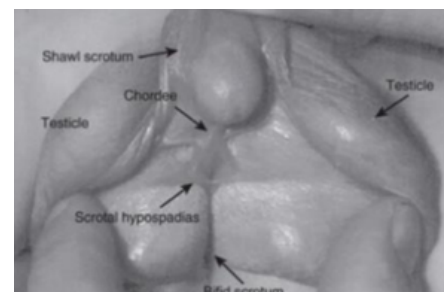
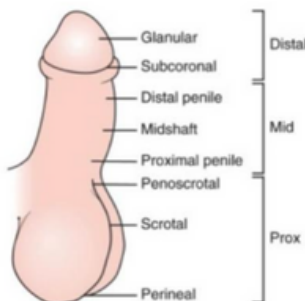
On a ici une patiente avec un déficit en 5-alpha-réductase qui a une verge et un prépuce, un orifice périnéal qui est borgne, un scrotum vide avec des grandes lèvres non fusionnées et avec des testicules justes à l'orifice du canal inguinal.

3. Autres

Extrophie cloacale : qu'on a vu dans les variations de développement génital pour un caryotype 46XX

Hypospadias : anomalie d'abouchement de l'urètre qui au lieu de se faire à l'extrémité de la verge, va se faire sur sa face inférieure avec un positionnement qui peut être plus ou moins complexe. Plus l'abouchement est distal, moins le problème est compliqué à reconstruire.

- distal (assez facile à reconstruire)
- médial (aussi relativement facile à reconstruire en cathétherisant)
- proximal : au niveau scrotal ou périnéal, au niveau du raphé médian, il faudra tunneliser l'urètre pour le ramener au niveau du gland



On voit ici un hypospadias périnéal/raphé médian qui a deux orifices à retunnéliser.

Cryptorchidie : correspond à la non-descente d'un ou des 2 testicules (2 à 5% des naissances)

Petit rappel sur la migration du testicule qui fait pas de mal. Elle se déroule en deux phases

- abdominale : avec la sécrétion d'Insl3
- scrotale : c'est la phase de traction par raccourcissement du gubernaculum testis sous l'effet de la testostérone (fait passer le testicule de l'orifice inguinal au scrotum à la fin de la grossesse)



On voit ici une cryptorchidie unilatérale.

Il s'agit de 2 à 5% des naissances chez le garçon, la plupart se corrigent pendant la première année de vie. Au delà il faudra faire une intervention chirurgicale pour éviter des séquelles au niveau de la spermatogénèse et d'éviter un risque de cancérisation car le testicule en position intra-abdominale n'est pas à la bonne température

Et voila c'est fini pour cette fiche et mes fiches en général, j'espère qu'elles vous auront plus. Si vous avez des questions hésitez pas toujours pareil. Quelques petites dédis et on se retrouve pour des DMs et fiches récaps un peu plus tard dans le semestre :)

Comme promis dédis à mes fils :

Duncan et à sa descente légendaire (apprends moi)

Léo et à son petit air narquois qui visiblement à son succès auprès des filles (ratio 3/4)

Raph et à son flow et son talent pour la basse (apprends moi)

Yoann le bdp (ban... de parents) originel et à ses sappes trop classes

Thanh Dat et à son absentéisme mais on l'aime quand même :)

Et Marc et à sa détermination pour devenir un véritable mâle alpha comme ses (futurs) frères

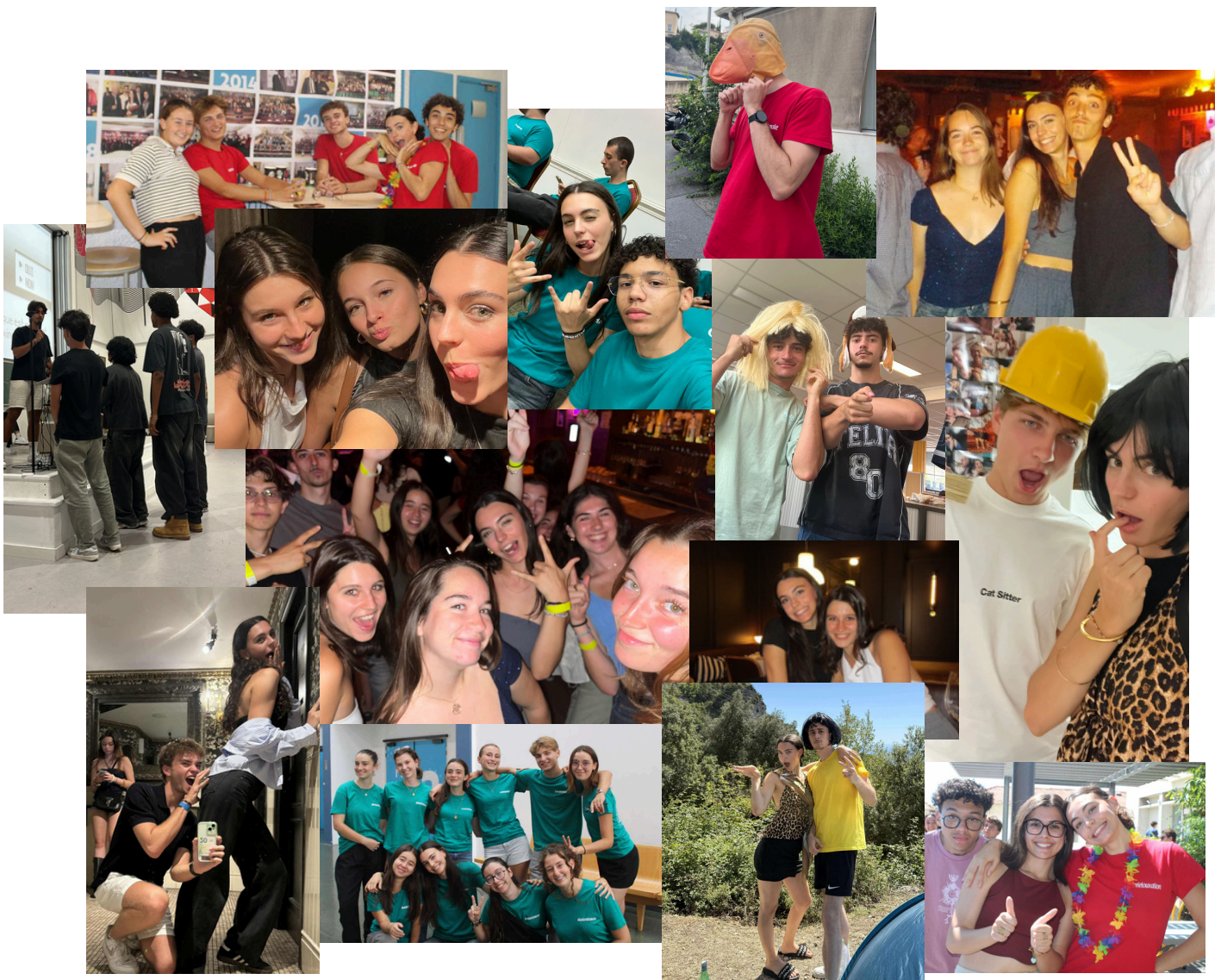
Bien sûr Dédi à Nico et Inès et à notre parentalité Grrr Baww

Dédi à ma petite Lili, toujours rayonnante et pleine de bonne humeur <3

Dédi à Estelle, remplie douceur et de gentillesse <3

Dédi à Laurie, toujours toute pétillante (et au KK)

Dédi à la sortie cinéma avec Inès, Maxence, Sandro, Laurie, Etienne et Clémentine et au P1 qu'on a croisé au restau en bas de chez moi (Si tu lis cette fiche viens me voir et je t'offrirais un petit truc à manger !!)



Le tutorat est gratuit (et génial). Toute reproduction ou vente est interdite.