

LES ANOMALIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Pathologies dues à une atteinte des gènes de la différenciation sexuelle

1. Duplication du gène DAX 1 sur le chromosome X d'un individu 46 XY.

Du coup expression de DAX 1 en double dose chez un individu 46 XY
→ blocage de la différenciation gonadique testiculaire
→ **réversion sexuelle** : individu 46 XY au phénotype féminin.

2. Surexpression / mutation de WnT4.

La surexpression de WnT4 induit une **HYPOMasculinisation**.
Nota : mutation rarement observée aux effets controversés, pourrait entraîner un syndrome de Mayer Rokitanski Kuter Hauser.

3. Mutation de FOX L2.

Insuffisance ovarienne avec stock folliculaire très réduite ou absent.
Signes cliniques regroupés sur le terme « BPES »
= **Blénopharophimosis + Ptosis + Epicanthus inversus + Stérilité**
→ morphologie typique, diagnostic visuel immédiat.

4. Syndrome de Sweyer.

Mutation ou délétion de SRY entraînant une réversion sexuelle = « reversus sexuel » → individu 46 XY au phénotype strictement féminin.
Signes : **absence de testicules + dysgénésie gonadique + utérus + trompes de Fallope + OGE féminins.**

5. Délétion dans la zone AZF du chromosome Y.

Azoospermie.

6. Mutation inactivatrice de SOX 9.

Entraîne une **réversion sexuelle** chez un individu 46 XY qui présente donc un phénotype féminin.
Autres signes : **syndrome campomiélique voire acampomiélique.**

7. Mutations de WT1.

Peut engendrer un cancer rénal chez les enfants.
Empêche aussi la formation de la gonade indifférenciée.
Engendre plusieurs symptômes différents selon le type de mutation :
Denys-Drash / Frasier / WAGR.

SYNDROME DE DENYS-DRASH = insuffisance rénale aigüe + néphroblastome (= tumeur de rein de Wilms) + dysgénésie gonadique + ambiguïté sexuelle

8. Mutation de SF1.

Empêche la formation de la gonade indifférenciée.
Entraîne des **insuffisances surrénaliennes et hypophysaires.**

9. Mutation de DMRT 1 et 2.

Réversion sexuelle chez un individu 46 XY présentant un phénotype féminin.

10. Mutation de DHH.

Dysgénésie gonadique + neuropathie périphérique.

Pathologies dues à une atteinte d'autres gènes

1. Déficit de récepteurs aux androgènes.

= syndrome d'insensibilité aux androgènes = testicule féminisant.

- Féminisation testiculaire + absence de masculinisation du tractus génital et des OGE.

- Diagnostic à la puberté, jeunes filles avec :
Aménorrhée + testicules non descendus + taux élevés de testostérone
- Phénotype variable selon le caractère partiel ou complet de l'insensibilité :
→ insensibilité complète aux androgènes (ICA) = phénotype féminin sans ambiguïté génitale externe.
→ insensibilité partielle aux androgènes (IPA) = phénotypes hétérogènes étendus de « presque féminin » à « masculin sans ambiguïté génitale mais stérile ».

2. Mutation du gène de l'AMH.

Entraine cryptorchidie bilatérale + utérus + ébauches de trompes de Fallope.

La mutation du gène pour le récepteur à l'AMH a le même effet.

Pathologies dues à une anomalie concernant une enzyme impliquée dans le métabolisme des androgènes

1. Déficit en 5alpha-réductase.

- Ce sont des individus 46 XY présentant un phénotype totalement féminin
→ **Leurs organes génitaux externes sont phénotypiquement féminin du fait de l'absence de DHT.**
- *La puberté, par production de testostérone, peut corriger ce problème.*
- Cette pathologie a été retrouvée chez certaines athlètes dont les taux de testostérone avoisinaient les taux masculins.

2. Bloc enzymatique surrénalien.

- Maladie autosomique récessive touchant environ 50 enfants par an en France.
- La forme hétérozygote touche asymptomatiquement environ 1 personne sur 30.
- Hyperplasie congénitale des glandes surrénales par déficit en 21-hydroxylase
- La mutation du gène de la 21-hydroxylase bloque la voie de synthèse des hormones corticoïdes → Production maternelle excessive d'androgènes.
- Développement excessif du tubercule génital donnant un très grand clitoris voire un petit pénis.
- Caractérisé par: un déficit en Cortisol
un excès d'Androgènes
+/-un déficit en Aldostérone
- **Risque : risque est la masculinisation des OGE du fœtus féminin.**
- **2 formes:** classique (=sévère) et non classique (=plus modérée) en fonction de la mutation.
- **Signes cliniques de la maladie :**
Perte de sel (2/3 des cas) par manque d'Aldostérone
OU forme virilisante pure avec virilisation des OGE chez la fille (qui peut être un simple clitoris hypertrophie jusqu'à un pénis normal).

3. Déficit en aromatasase.

Troubles de la différenciation sexuelle.

Pathologies dues à des anomalies chromosomiques quantitatives

Caryotype	Sexe Phénotypique	Gonade	Mécanisme Génétique	Clinique
47 XXY 1/700 ♂!!!!	♂	Testicule sans spermatogonie	Non inactivation d'un X	Syndrome de Klinefelter: morphotype particulier, Stérilité
47 XYY	♂	Testicules normaux	Différenciation normale	Phénotype ♂ normal Fertilité
47 XXX	♀	Ovaires normaux	Différenciation Normale	Phénotype ♀ normal Fertilité
45 X0	♀	Absence d'ovaires	Régression des ovaires chez le fœtus	Syndrome de Turner: nanisme, malformations, Stérilité
45 Y0			Létal	

46 XX	♂	Testicule sans spermatogonie	Translocation du locus TDF (SRY) sur X	Stérilité	Turnériennes Françaises = 1,50m. Turnériennes Japonaises = 1,46m. Turnériennes Suédoises = 1,53m.
46 XY	♀	Ovaire Dysgénésique	Délétion du locus TDF (SRY) ou de SOX9 mutation liée à l'X	Stérilité	<i>Le diagnostic s'envisage souvent à la puberté et parfois plusieurs prélèvements à des endroits différents sont réalisés pour détecter les formes mosaïques.</i>
45 XO	Pseudo-Hermaphrodisme	Testicule sans cellules germinales	Translocation du locus Y sur autosome	Ambiguïté Sexuelle Stérilité	2. Syndrome de Klinefelter.
46 XX	Hermaphrodisme Vrai	Tissu ovarien + Tissu Testiculaire	Mutation autosomale	Ambiguïté Sexuelle	Touche 1 homme sur 700 donc c'est relativement fréquent. Hommes 47XXY → chromosome X surnuméraire inactivé = corpuscule de Barr. Existence de formes mosaïques.

Nota : depuis le Consensus de Chicago en 2005, on a établi une nouvelle classification des troubles de la différenciation sexuelle ou DSD (Disorders of Sexual Development).

On a établi 3 classes de DSD;

46 XX DSD(ex: mutation du gène de la 21-Hydroxylase)

46 XY DSD (ex: mutation du gène SRY)

Sex Chromosomes DSD(ex: Syndromes de Turner ou de Klinefelter)

1. Syndrome de Turner.

Touche 1 femme sur 2500 donc ce n'est pas une maladie rare.

55% des cas = femmes 45 XO → on peut vivre avec 1 seul chromosome X.

45% des cas = anomalies sur un des deux chromosomes X, les 2 étant présents.

Forme complète très rare.

Forme mosaïque très fréquente due à l'apparition de l'anomalie après le stade zygote et la première mitose → l'individu adulte présente des organes/tissus sains et d'autres malades.

Conséquence : les gènes présents sur le chromosome X qui ont besoin d'être en double dose ne s'expriment plus.

C'est le cas pour le gène SHOX d'où les problèmes staturaux des turnériennes.

Symptômes: petite taille + syndrome dysmorphique + retard pubertaire + stérilité + malformations de nombreux organes,...

Troubles de la différenciation sexuelle du cerveau

1. Transsexualité.

- Il s'agit dans le cours d'une expérience qui montre que le nombre de récepteurs à la somatostatine chez les transsexuels est identique à celui d'une femme (alors que celui des homosexuels est proche de celui d'un homme).

- L'étiologie de la transsexualité est mal connue : purement génétique ? exposition précoce de la mère aux œstrogènes ?

- **Conséquence vérifiée : différenciation sexuelle du cerveau différente du phénotype de l'individu.**

2. Mouettes mâles féminisés par DDE et méthoxychlore.

Les « Herring Gulls » ou « mouettes gays » vivant sur les bords du lac Ontario ont été exposées au PCB → elles présentent des caractéristiques physiques et comportementales particulières :

Féminisation de l'appareil génital masculin.

Inhibition du comportement sexuel des mâles envers les femelles.

Absence de surveillance des œufs par les femelles.

Accouplement des femelles entre elles.

L'exposition au DDE ou au méthoxychlore donne les mêmes effets.

EN RESUME

Causes de féminisation des OGE chez individus 46 XY:

- Absence de sécrétion de Testostérone.
- Absence de sécrétion de DHT par mutation du gène de la 5 α -Réductase.
- Résistance aux androgènes: mutation du récepteur aux androgènes.
- Exposition à de fortes doses d'Œstrogènes.

Cause de masculinisation des OGE chez individus 46 XX:

- Venant de la mère = bloc enzymatique surrénalien ou tumeur surrénaliennes virilisante (sécrétion d'androgènes).
- Venant directement du fœtus = bloc enzymatique surrénalien.

HYPOSPADIAS = anomalie de la fusion et de l'abouchement de l'urètre qui se fait non pas à l'extrémité du gland mais à la face postérieure/dorsale du pénis.

Touche 1 garçon sur 1000.

Signe le plus modéré d'anomalie de la différenciation sexuelle dans le sens masculin.

CRYPTORCHIDIE = testicules non descendues dans les bourses.

Touche 2 à 5 garçons sur 100.

Examen systématique des bourses à la naissance !

Peut être le premier marqueur d'un trouble de la différenciation sexuelle.

Nota : éventuel lien entre l'exposition maternelle aux œstrogènes et leur dérivés pesticides et cette pathologie puisque la descente des testicules dans les bourses dépend des œstrogènes et de l'hormone Ins L3.

Petit mot de la fin :

Pour vos moments d'angoisse ou d'énerverment

<http://www.youtube.com/watch?v=ceRznKkg0rY>

N'oubliez pas de gérer vos émotions ! Vous en aurez besoin dans votre futur métier, et P1 est un très bon entraînement alors profitez en ☺.
