

I- Différenciation sexuelle

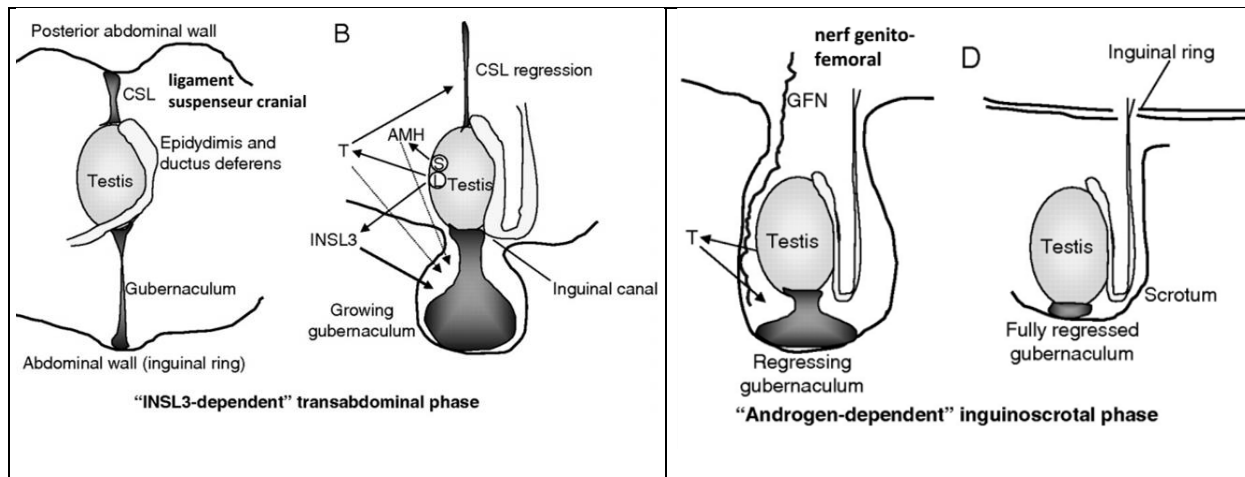
1) Grandes étapes de la différenciation sexuelle et du développement sexuel

Différenciation sexuelle = séries d'étapes, qui se font dans une fenêtre de développement précise :

- ➔ embryon XX ou XY (sexe chromosomique)
- ➔ détermination du sexe gonadique : gonade indifférenciée, primitive -> ovaires ou testicules (rôle de facteurs de transcriptions spécifiques, la différenciation ovarienne n'est pas une voie par défaut). La gonade est un organe complexe, avec un double contingent cellulaire : cellules de Leydig (synthèse de stéroïdes) et cellules de Sertoli (architecture, soutien et fabrication d'AMH et d'inhibine B)
- ➔ Développement des OGI : persistance ou régression des canaux de Wolff (précurseur du canal déférent, de l'épididyme et de la vésicule séminale) ou des canaux de Muller (précurseur de l'utérus, des trompes et des 2/3 supérieur du vagin). Double contrôle hormonal : AMH (régression des canaux de Muller, action paracrine) et testostérone (persistance des canaux de Wolff)
- ➔ Différenciation des OGE : le sinus uro-génital donne chez l'homme le pénis, le scrotum, l'urètre et la prostate, chez la femme le clitoris, les petites et les grandes lèvres. Plus précisément le bourgeon génital donne le pénis ou le clitoris, les bourrelets génitaux donnent le scrotum ou les petites lèvres. La distance ano-génitale augmente chez l'homme. La seule hormone qui agit est la DHT, en son absence on a une différenciation dans le sens féminin

Développement des OGI et des OGE entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine de développement, ensuite seulement croissance du bourgeon génital.

- ➔ Descente testiculaire : processus actif, l'INSL-3 (fabriqué par les cellules de Leydig, son récepteur est le RXFP2) contracte le gubernaculum : le testicule se rapproche de la paroi antérieure, la fin de la descente est sous la dépendance de la testostérone



Mécanismes hormonaux :

Pour synthétiser la testostérone, la cellule de Leydig a besoin d'être stimulée, donc d'avoir des récepteurs à la LH et à la hCG. Les cellules de Leydig adultes sont stimulées par la LH de l'hypophyse, mais chez le fœtus, l'hypophyse n'étant pas fonctionnelle, les cellules sont stimulées par le hCG du placenta.

La testostérone est un stéroïde, elle est donc synthétisée à partir du cholestérol. La stéroïdogénèse est avant tout mitochondriale, le cholestérol est transporté dans la mitochondrie par la protéine StAR. On a ensuite la production de testostérone puis de DHT grâce à la 5 α -reductase.

Il peut donc y avoir des problèmes de différenciation sexuelle en cas d'anomalies :

- de la production de LH et hCG (placenta non fonctionnel)
- des récepteurs des cellules de Leydig (hCG et LH)
- des transporteurs StAR.

Des bébés XY peuvent alors naître avec des organes génitaux d'aspect féminin.

- défaut de la 21-hydroxylase -> défaut de fabrication des minéralo et glucocorticoïdes -> excès de fabrication des androgènes -> surcharge en androgène (testostérone)
- défaut d'aromatase p450 -> déséquilibre de la balance androgène/œstrogène, hyperandrogénie.

Dans ces deux cas, il peut y avoir des défauts de la différenciation sexuelle et donc une hyper virilité chez des bébés XX.

Absence d'AMH ou anomalies du récepteur à l'AMH chez un individu XY entraîne donc des anomalies : les organes génitaux masculins se développent normalement mais les canaux de Muller ne régressent pas -> présence d'un utérus dans le bassin masculin ce qui peut gêner la descente testiculaire (bien qu'il n'y ait pas de problème de testicule) : cryptorchidie.

2) Sémiologie des anomalies du développement sexuel

A la naissance (anomalie peu souvent détectée avant par écho) :

- Est-ce que cette anomalie de différenciation sexuelle cache une insuffisance surrénalienne néonatale (peut être létale) ?
- Déclaration du sexe de l'enfant à l'état civil : peut être retardée d'1 mois mais on ne peut retarder le choix du prénom
- Choc pour les parents : utiliser des mots neutres : pas « hermaphrodisme, ambiguïté, pénis, clitoris, testicules, ovaires » mais plutôt « anomalie de la différenciation sexuelle, bourgeon génital, gonade »
- Raisonner sur le fonctionnement sexuel futur de l'enfant, les possibilités de réparation, les questions de fertilité et d'identité de genre (l'exposition anté et périnatale du cerveau à la testostérone influe sur l'identité du genre)
- Déterminer l'aspect des bourrelets génitaux, le nombre d'orifice (1 ou 2), la taille du bourgeon génital, la position de l'orifice par rapport au bourgeon génital (urètre au bout ?), palper les bourrelets génitaux afin de détecter la présence ou non de gonades, leur taille, la symétrie ou dissymétrie. S'il y en a, il s'agit le + svt d'un individu XY hypovirilisé, par insensibilité aux androgènes, anomalie du récepteur à la LH/hCG ou aux androgènes, déficit enzymatique. Sinon, il s'agit le + souvent d'un individu XX, anormalement virilisé, par excès de production d'androgènes par la surrénale ou le placenta

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de gonade palpable et hypertrophie clitoridienne isolée (>10mm) / hypospade <ul style="list-style-type: none"> ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++) ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY ▶ Une gonade palpable et hypospade et/ou micropénis (< 25 mm à terme) et/ou bifidité scrotale <ul style="list-style-type: none"> ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY ▶ - (Mâle XX) ▶ Absence d'hypospade (méat urinaire au bout du bourgeon) et pas de gonade palpable ou ectopie testiculaire bilatérale +/- micropénis <ul style="list-style-type: none"> ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++) ▶ - Hypogonadisme hypogonadotrope ▶ - Régression testiculaire ▶ - Persistance des dérivés Mullériens <p>(ici le nouveau-né a un aspect normal mais pas de testicules)</p>	<p>→ Mosaïque : si les cellules 45X se mettent dans une gonade et les cellules 46XY se mettent dans l'autre, on aura une dysgénésie gonadique asymétrique</p> <p>→ différenciation testiculaire s'est faite en absence de chromosome Y et de gène SRY : anomalie de la différenciation ovarienne</p>
---	--

Hypospade : urètre à la base du bourgeon génital. Bloc en 21OHase = déficit en 21OHase

II- La puberté

Ensemble des phénomènes maturatifs amenant un individu à un stade de développement permettant la reproduction, période de transition de l'enfance à l'âge adulte, apparition de caractères sexuels secondaires, acquisition de la fertilité, pic de croissance pubertaire et période de transformation psychologique.

Commandée par l'hypothalamus : axe gonadotrope, qui passe par des phases d'allumage et d'extinction durant la vie : plusieurs pics. Celui durant la période fœtale est indispensable à la croissance des testicules et du pénis, celui durant la période néonatale (mini puberté : taux de testo ≈ moitié du taux adulte) est indispensable pour éviter cryptorchidisme et micropénis.

1) Développement pubertaire normal

Stades de Tanner : stade 1 = absence de développement et de puberté

Fille	Garçon
<p>S2 = début du développement des seins = début de la puberté</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Normales ≈ 8 à 13 ans, moyenne = 10 ans et demi <ul style="list-style-type: none"> ▶ Avance <8 ans ▶ Retard >13 ans ▶ Progression d'un stade à l'autre ≈ 6 mois ▶ Premières règles ≈ 2 à 3 ans après le stade S2 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Avance <10 ans (ce délai a tendance à augmenter) ▶ Retard >15,5 ans ▶ Pilosité pubienne <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stades P en général en parallèle ou un peu en retard sur les stades S <p>Si stade P en avance sur stade S c'est dû à un excès d'androgènes (ovarien et surrénalien)</p> <p>Pic de croissance précoce, peut se faire avant la puberté</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Début puberté clinique: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stade G2 = début du développement des testicules ▶ taille >25x15 mm ou 3 ml ▶ Normales ≈ 9,5 à 14 ans, moyenne = 11,5 ans <ul style="list-style-type: none"> ▶ Avance <9,5 ans ▶ Retard >14 ans ▶ Progression d'un stade à l'autre ≈ 6 mois ▶ Pilosité pubienne <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stades P en général en retard sur les stades G <p>Si stade P en avance sur stade S c'est dû à un excès d'androgènes (testiculien et surrénalien).</p> <p>Action de la FSH, de la LH et de la testostérone sur les tubes séminifères : augmentation de taille.</p> <p>Pic de croissance tardif, vers la fin de la puberté</p>

Facteurs de variation de la puberté (âge de début de la puberté = trait multifactoriel):

<u>Facteurs Internes</u>	<u>Facteurs externes</u>
<ul style="list-style-type: none"> - héréditaire - maladie génétique - « programming périnatal » : une carence nutritionnelle in utero, un retard de croissance intra-utérin modifie le timing de la puberté 	<ul style="list-style-type: none"> -importance de la nutrition, du stock du tissu adipeux : plus on est gros, plus on fait notre puberté tôt, et inversement. -adoption internationale : si un enfant est adopté jeune, en provenance de pays étranger et qu'il a vécu dans des conditions difficiles dans les 1^{er} années de sa vie, il fera sûrement une puberté précoce. -composition familiale : les 1^{ères} règles arrivent plus tard chez une fille ayant son père biologique habitant avec elle. -influence du stress : dans un environnement stressant, la puberté vient plus tôt -perturbateurs endocriniens comme les phtalates, les pesticides jouent possiblement un rôle dans le développement de la puberté

2) Développement pubertaire pathologique

a) Puberté précoce

Mécanisme central, dépendant des gonadotrophines, idiopathique ou non (=lésionnel) : taux d'hormones normaux mais trop précoces. Ex : hamartome hypothalamique (lésion malformative)

Mécanisme périphérique, indépendant des gonadotrophines (elles sont basses, l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas touché) -> fausse puberté précoce. Ex : syndrome d'autonomie gonadique, tumeurs des gonades ou des surrénales, administration exogène de stéroïdes sexuels

b) Retard pubertaire

Absence de développement des seins/des testicules à 13 ans/14,5 ans ou absence de passage de stades en stades.

Dosages de testostérone, d'œstradiol, de LH, de FSH pour déterminer cause centrale ou périphérique.

c) Aménorrhée primaire

Peut être due à maladie génétique (syndrome de Turner) : chercher antécédents à l'interrogatoire.

Examen clinique (stade de Tanner, courbe de croissance et de poids, IMC) : l'aménorrhée peut être due à des pathologies générales : anorexie mentale, mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique... Aménorrhée isolée (-> anomalie de développement de l'utérus, ovaires normaux : syndrome de Rokitansky) ou avec impubérisme.

Examen biologique :

- FSH, LH, œstradiol normaux -> défaut de développement de l'appareil génital
- FSH élevée, LH variable et œstradiol bas -> insuffisance ovarienne primitive
- FSH et LH normal ou bas et œstradiol bas -> hypogonadisme central : pathologies génétiques, syndrome de Kallman, tumeurs hypothalamiques)

En fonction des dosages, on peut faire échographie pelvienne (aplasie utérine ? syndrome de Rokitansky ? syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser reprend ton souffle ;) ?) ou IRM hypothalamo-hypophysaire.