



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

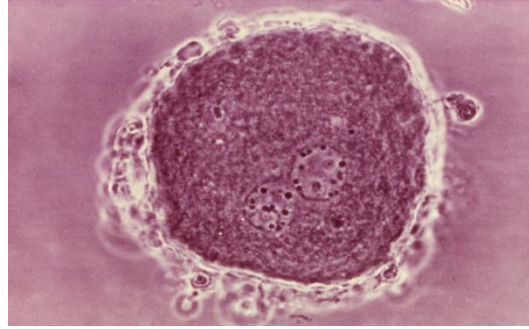
# La détermination du sexe et le développement du système reproducteur

Serge Nef

Département de Médecine génétique et  
développement

[Serge.Nef@unige.ch](mailto:Serge.Nef@unige.ch)

# La détermination du sexe



Zygote



La détermination du sexe d'un individu est l'une des questions fondamentales de l'embryologie, qui a suscité des interrogations et des hypothèses depuis l'Antiquité la plus ancienne



# Détermination du sexe : conceptions antiques

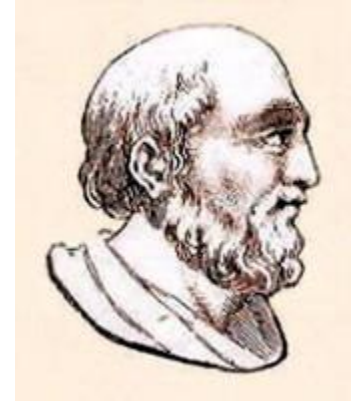
**droite = male, gauche = femelle**

- **Anaxagore (500-428 av J.-C.):**

Le sexe de l'enfant dépend de la latéralité:

- les garçons proviennent du côté droit
- les filles proviennent du côté gauche

- Cette distinction s'applique au corps et à l'utérus
- Jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle, ce principe est resté largement admis
- De nombreux médecins recommandaient que, pour concevoir un garçon, la femme se couche sur le côté droit après le rapport



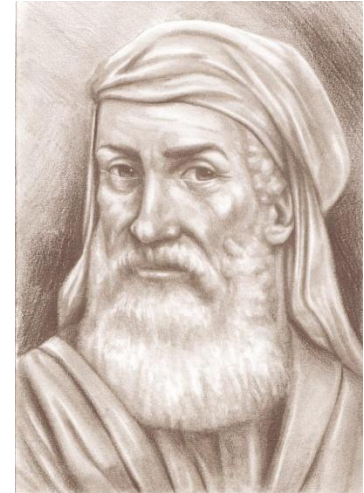
# Détermination du sexe : conceptions antiques

**chaud = male, froid = femelle**

- **Empédocle d'Akragas** (Ve siècle av. J.-C.)

Le sexe dépend de la température de l'utérus :

- une température élevée favoriserait la naissance de mâles
- une température basse favoriserait la naissance de femelles.



- **Aristote** (IVe siècle av. J.-C.):

Le sexe dépendrait de la chaleur du sperme

- sperme « chaud » → mâle
- sperme « froid » → femelle

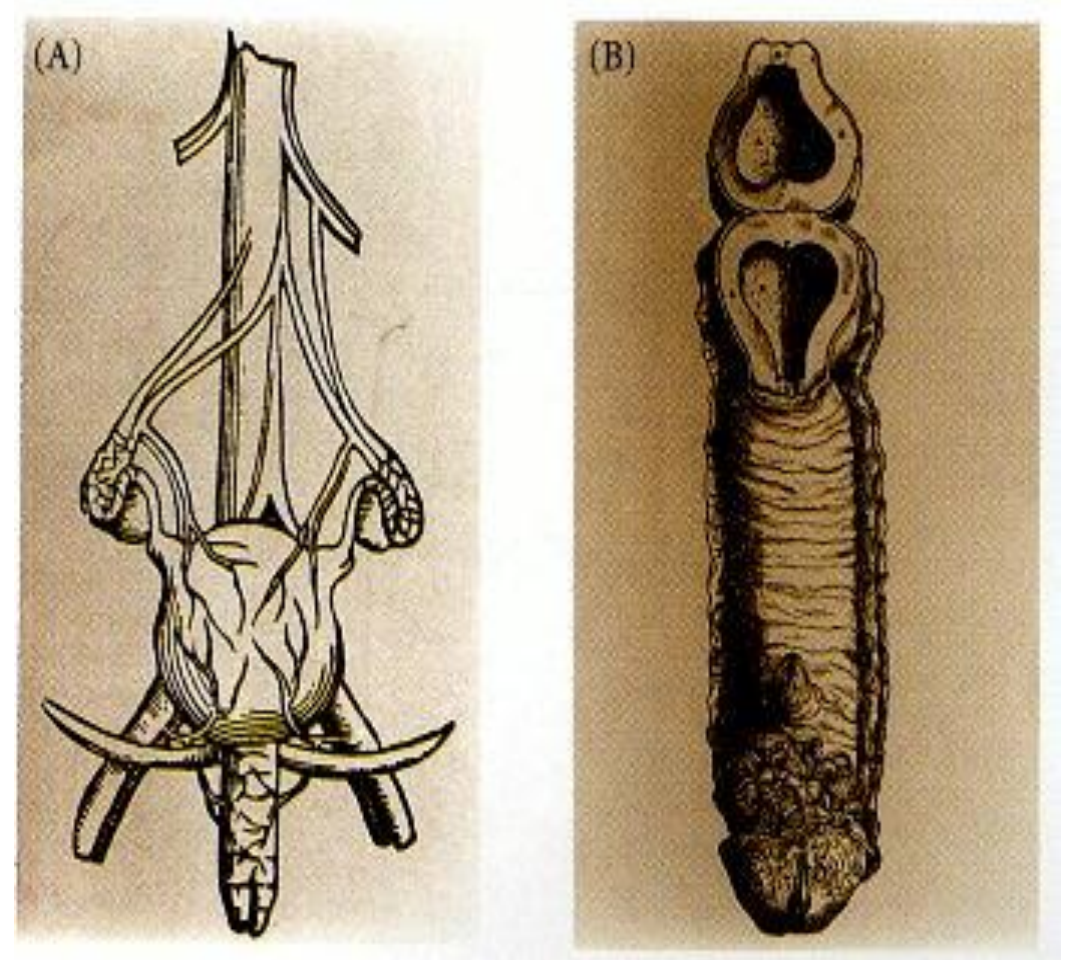
La vigueur et l'intensité de la passion sexuelle sont ainsi associées à la naissance de mâles.



# La femme: un male sous-développé...

Dans la pensée antique et médiévale, la femme était considérée comme un mâle sous-développé.

- Les femmes sont des mâles dont le développement s'est arrêté prématurément
- Le développement féminin résulte d'un arrêt prématuré du développement, dû à la froideur de l'utérus maternel aurait surpassé la chaleur du sperme paternel. Les organes reproducteurs féminins restant internes par manque de chaleur pour les exterioriser.
- L'anatomiste André Vésale (XVI<sup>ème</sup> siècle) représentait les organes reproducteurs de la féminins comme une version interne des organes masculins.



**Dessins de Vésale** (1538, 1543) représentant les organes reproducteurs de la femme

# La détermination du sexe

- Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la détermination du sexe était encore largement attribuée à des **facteurs environnementaux**.
- La température, la nutrition, l'âge des parents et leur constitution physique étaient considérés comme des éléments déterminants du sexe de l'enfant.

## 1976, Seveso:

Explosion d'une usine de fabrication de pesticides et libération dans l'environnement de dioxines.  
61 garçons pour 100 filles dans la descendance des hommes contaminés avant 19 ans.



# La détermination du sexe

- Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la détermination du sexe était encore largement attribuée à des **facteurs environnementaux**.
- La température, la nutrition, l'âge des parents et leur constitution physique étaient considérés comme des éléments déterminants du sexe de l'enfant.

## 1976, Seveso:

Explosion d'une usine de fabrication de pesticides et libération dans l'environnement de dioxines.

61 garçons pour 100 filles dans la descendance des hommes contaminés avant 19 ans.

## •Région des grand lacs (Canada, E.-U.):

Consommation de poissons contaminés par des PCB (polychlorobiphényles)

Chez les femmes exposées peu avant la grossesse :

- déséquilibre du sex-ratio à la naissance
- 69 garçons pour 100 filles



# La détermination du sexe

- Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la détermination du sexe était encore largement attribuée à des **facteurs environnementaux**.

- La température, la nutrition, l'âge des parents et leur constitution physique étaient considérés comme des éléments déterminants du sexe de l'enfant.

## 1976, Seveso:

Explosion d'une usine de fabrication de pesticides et libération dans l'environnement de dioxines.

61 garçons pour 100 filles dans la descendance des hommes contaminés avant 19 ans.

## 2001, attentats du 11 septembre:

Stress maternel aigu à grande échelle

- Analyses du sex-ratio des fausses couches après l'événement

- Chez les femmes exposées au stress :

- augmentation des pertes fœtales masculines

- diminution du nombre de naissances de garçons

## •Région des grand lacs (Canada, E.-U.):

Consommation de poissons contaminés par des PCB (polychlorobiphényles)

Chez les femmes exposées peu avant la grossesse :

- déséquilibre du sex-ratio à la naissance

- 69 garçons pour 100 filles



En général, les catastrophes sont reliées à une inversion du sexe-ratio en faveur des filles

# La détermination du sexe

- Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la détermination du sexe était encore largement attribuée à des **facteurs environnementaux**.
- La température, la nutrition, l'âge des parents et leur constitution physique étaient considérés comme des éléments déterminants du sexe de l'enfant.

1956: mise au point du 1er caryotype human par Tjio and Levan.

46 chromosomes

22 paires d'autosomes

1 paire de chromosomes sexuels, X et Y

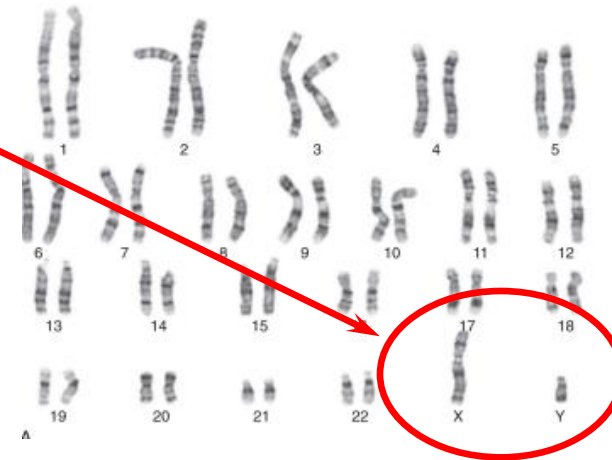


# Le système XX/XY de détermination sexuelle

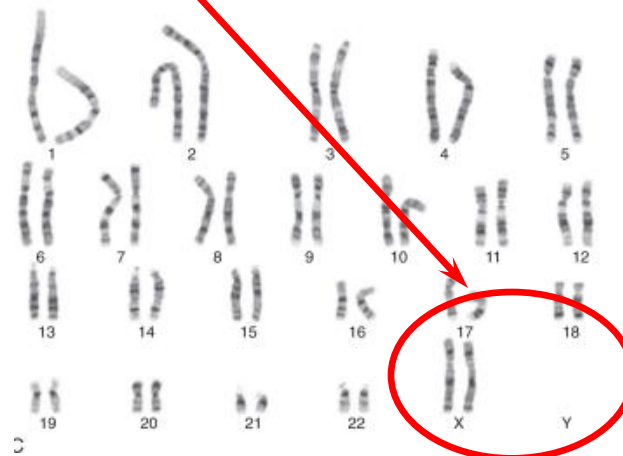
Le système détermination sexuelle chez les mammifères supérieurs est basé sur la présence de chromosomes sexuels.

- les mâles possèdent un chromosome X et un chromosome Y.
- les femelles possèdent deux chromosomes X.
- Cette différence génétique permet la différenciation sexuelle au cours du développement.
- La détermination sexuelle n'est pas conservée au cours de l'évolution (chromosomique, température, densité,...)

Caryotype mâle (46,XY)



Caryotype femelle (46,XX)

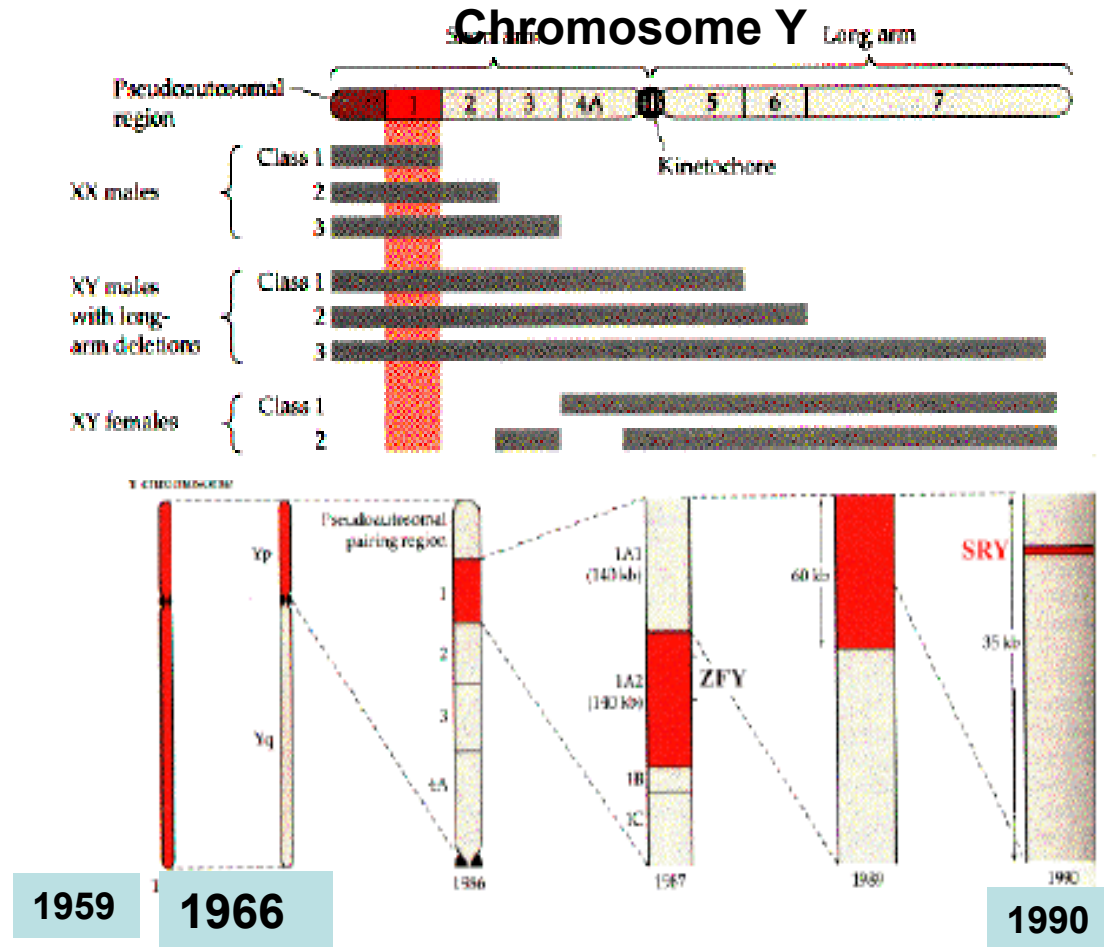


# A la recherche du Testis determining factor (TDF)

1959: TDF (testis determining factor) identifié sur le chromosome Y

1966: TDF est sur le bras court du chromosome (Yp).

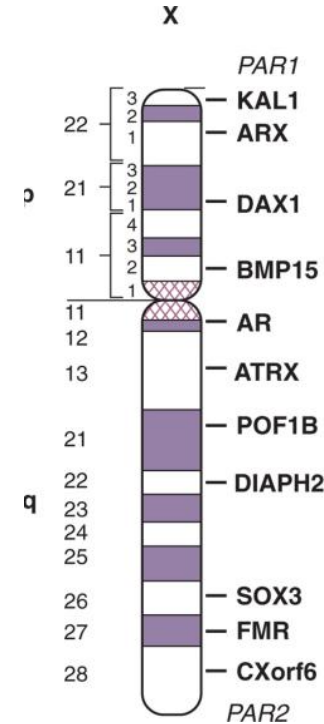
1990: Le gène *SRY* est identifié comme le TDF



# Le système XX/XY de détermination sexuelle

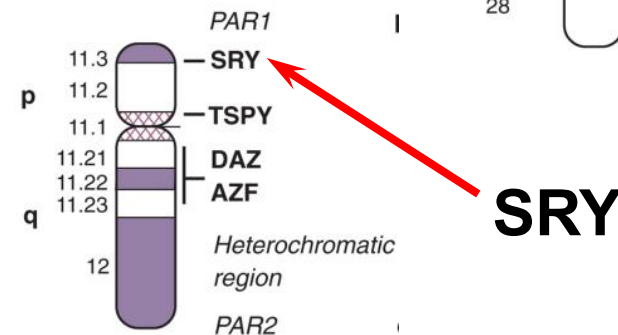
## Le chromosome X:

- Relativement large comparé au chromosome Y (160Mb, 5% du génome humain)
- Environ 1000 gènes
- Gènes impliqués dans de multiples fonctions



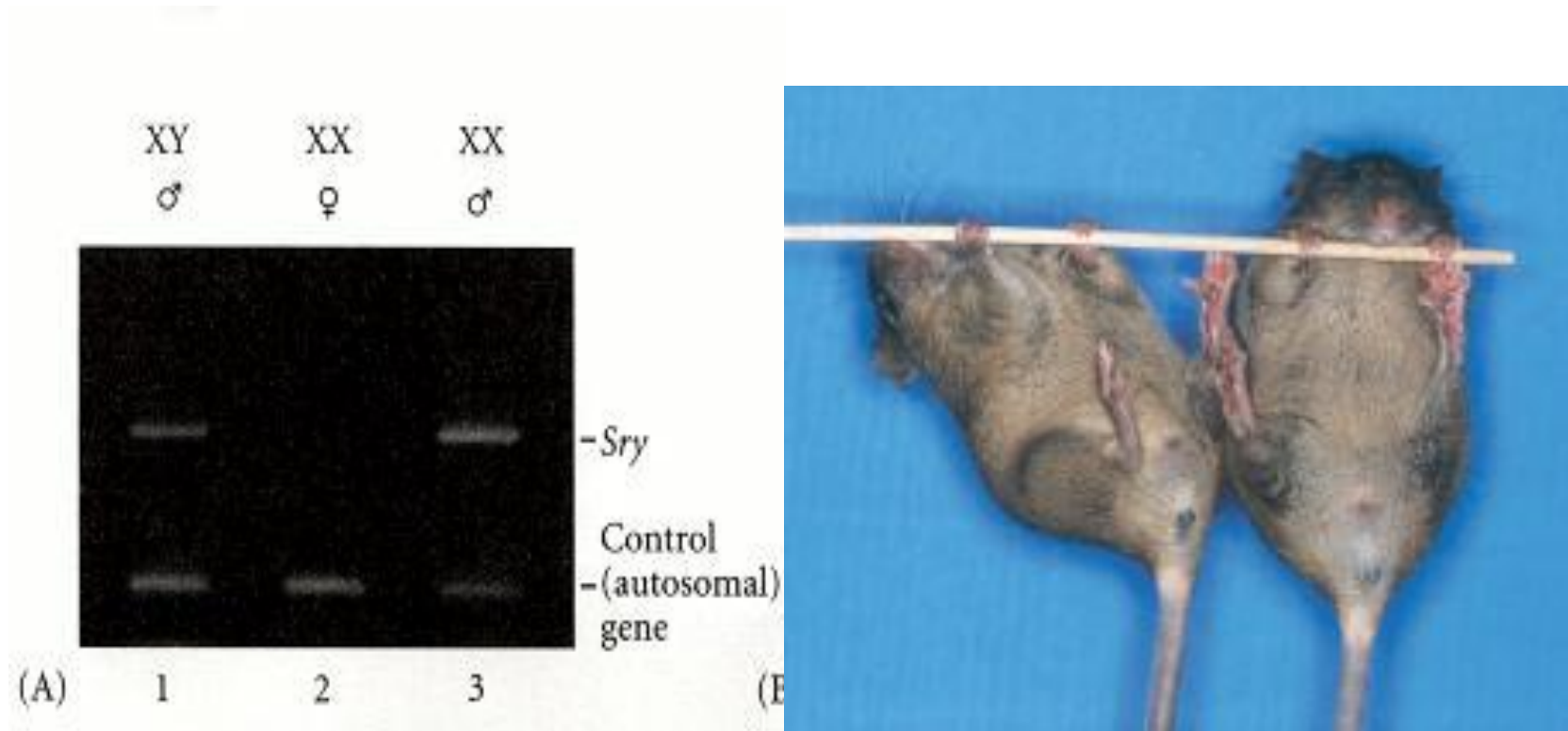
## Le chromosome Y:

- Le plus petit des chromosomes (60Mb, 2% du génome humain)
- Peu de gènes (env. 70)
- Gènes impliqués dans le développement reproducteur et la spermatogenèse (région Yq11.22, AZF)



# *SRY*: le gène du chromosome Y qui détermine le sexe masculin

Des souris XX dans lesquelles s'exprime un transgène portant le gène *Sry* se développent en males.



XY

XX  
+ transgène *Sry*

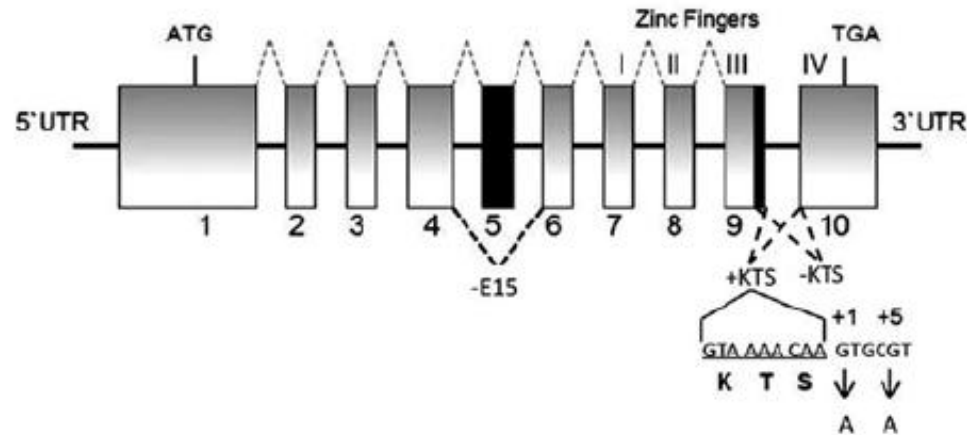
# A la recherche du Ovarian determining factor (ODF)

2023: identification de l'ODF comme étant **WT1-KTS**

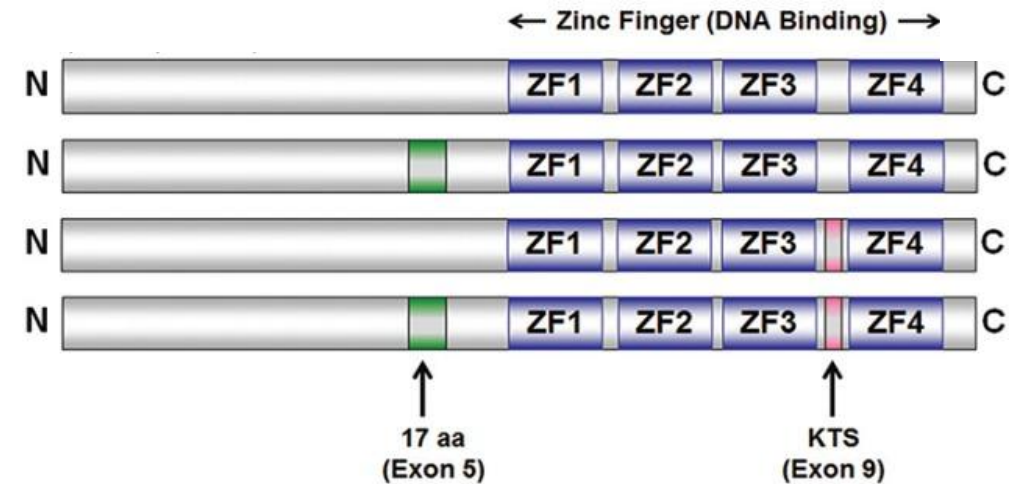
-isoforme particulier du gène *Wilms' tumor suppressor gene 1* (WT1)

- Facteur de transcription de type zinc finger important pour le développement urogénital. Plusieurs isoformes existent:

## Épissages alternatifs du gène Wt1



## 4 principaux isoformes de Wt1



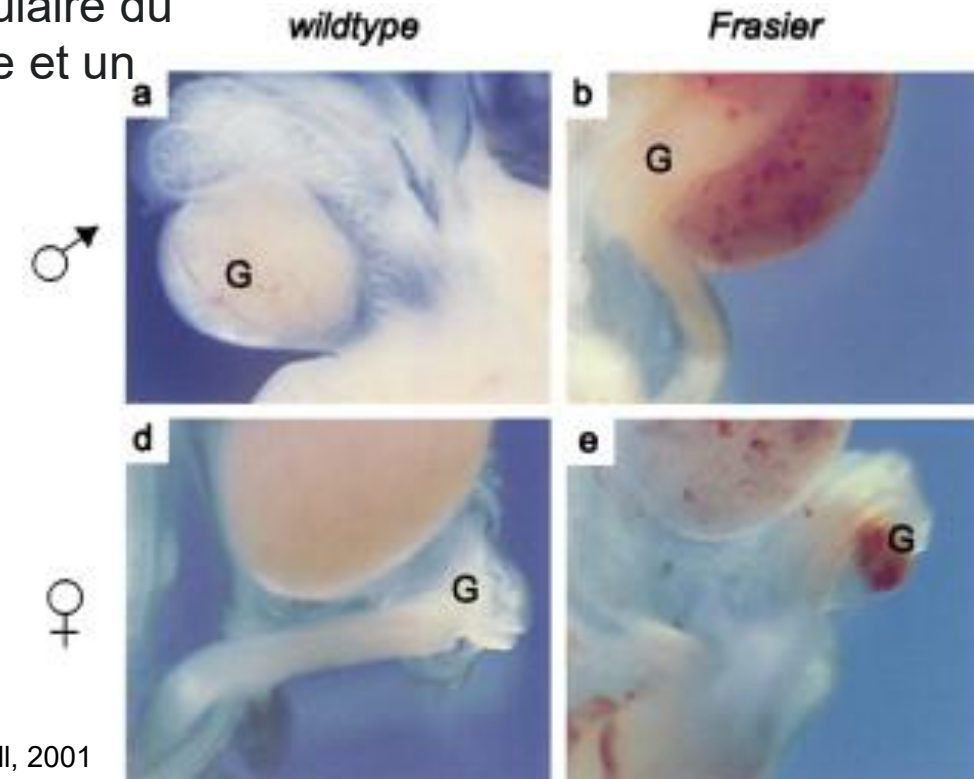
# A la recherche du Ovarian determining factor (ODF)

2023: identification de l'ODF comme étant **WT1-KTS**

- isoforme particulier du gène *Wilms' tumor suppressor gene 1* (WT1)

- Wt1-KTS agit comme un activateur ou un répresseur transcriptionnel

- Un déséquilibre en faveur de Wt1-KTS est la base moléculaire du syndrome de Frasier, caractérisé par une inversion du sexe et un développement ovarien indépendant du sexe génétique



# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Il se développe à partir de:

- **Cellules germinales primordiales**
  - Gamètes
- **Mésoderme intermédiaire**
  - Mésonéphros
  - Partie somatique des gonades
  - Voies génitales
- **Cloaque**
  - Sinus urogénital
  - Organes génitaux externes

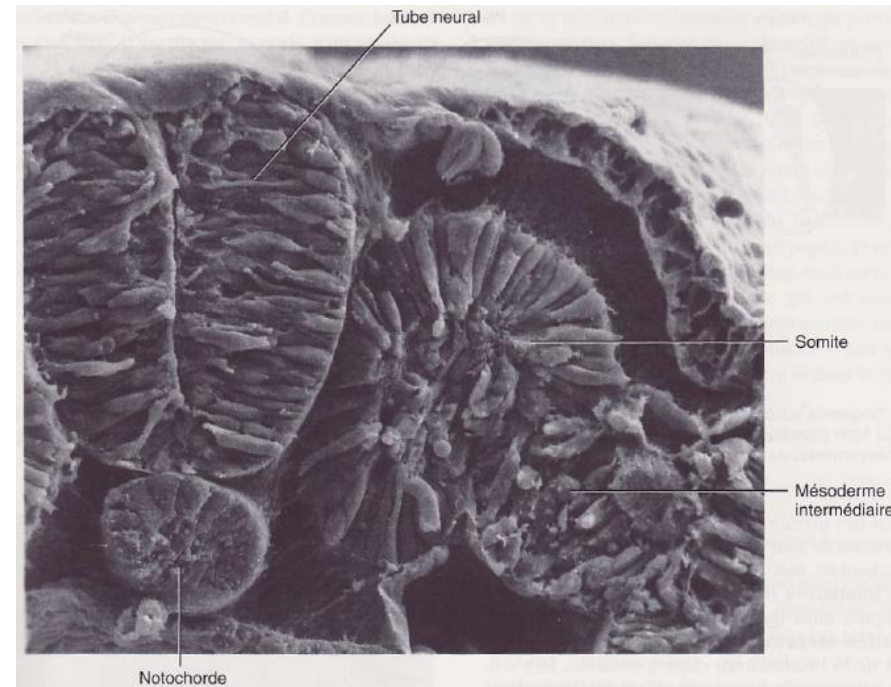
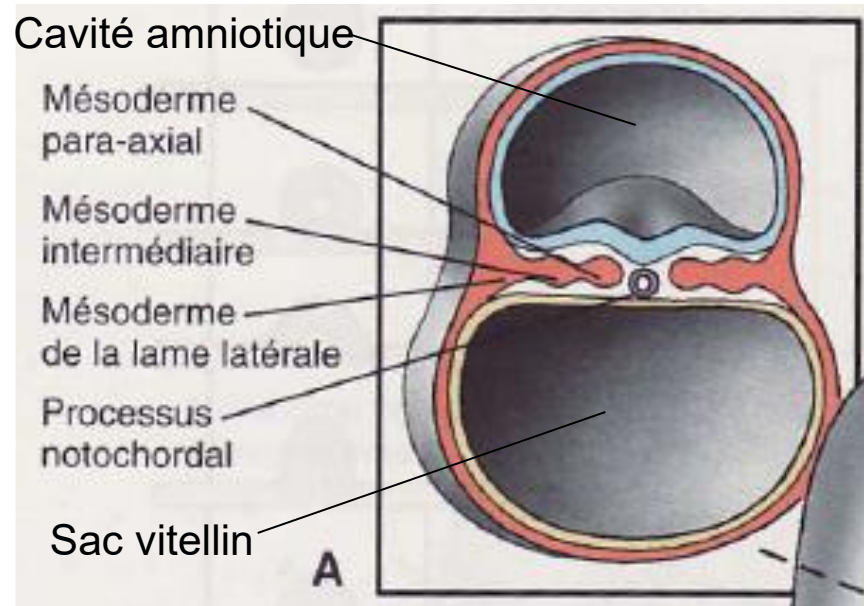
# 3 EME SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

## Développement du mésoderme intraembryonnaire **segmentation en colonnes longitudinales**

- • mésoderme paraxial
- mésoderme intermédiaire
- mésoderme latéral

en continuité avec le mésoderme extraembryonnaire

- somatique - de l'amnios -
- splanchnique - du sac vitellin -



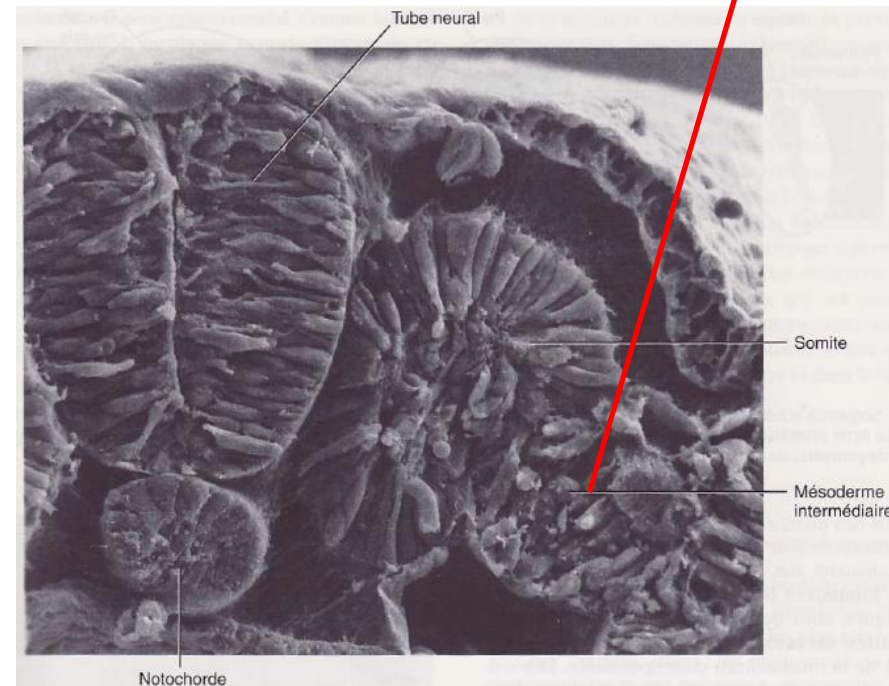
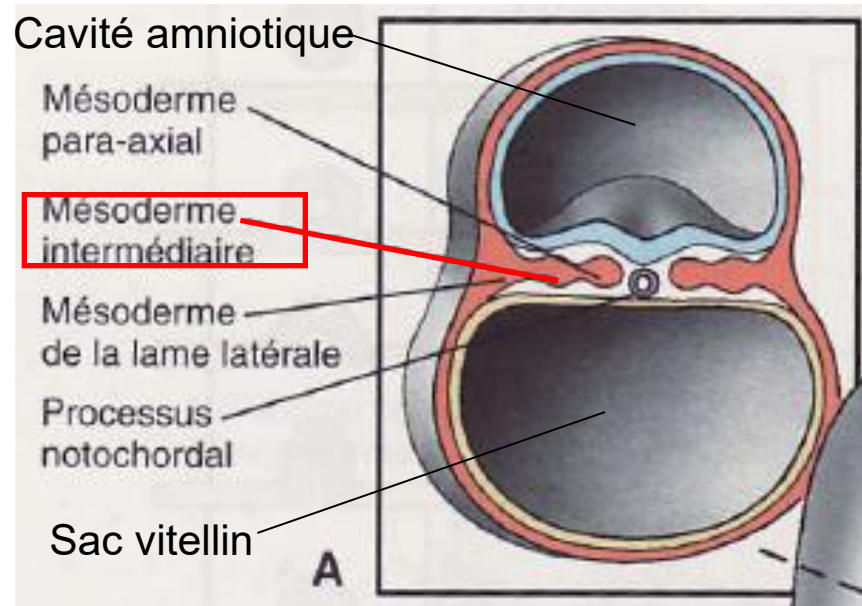
# 3 EME SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

## Développement du mésoderme intraembryonnaire segmentation en colonnes longitudinales

- • mésoderme paraxial
- **mésoderme intermédiaire**
- mésoderme latéral

en continuité avec le mésoderme extraembryonnaire

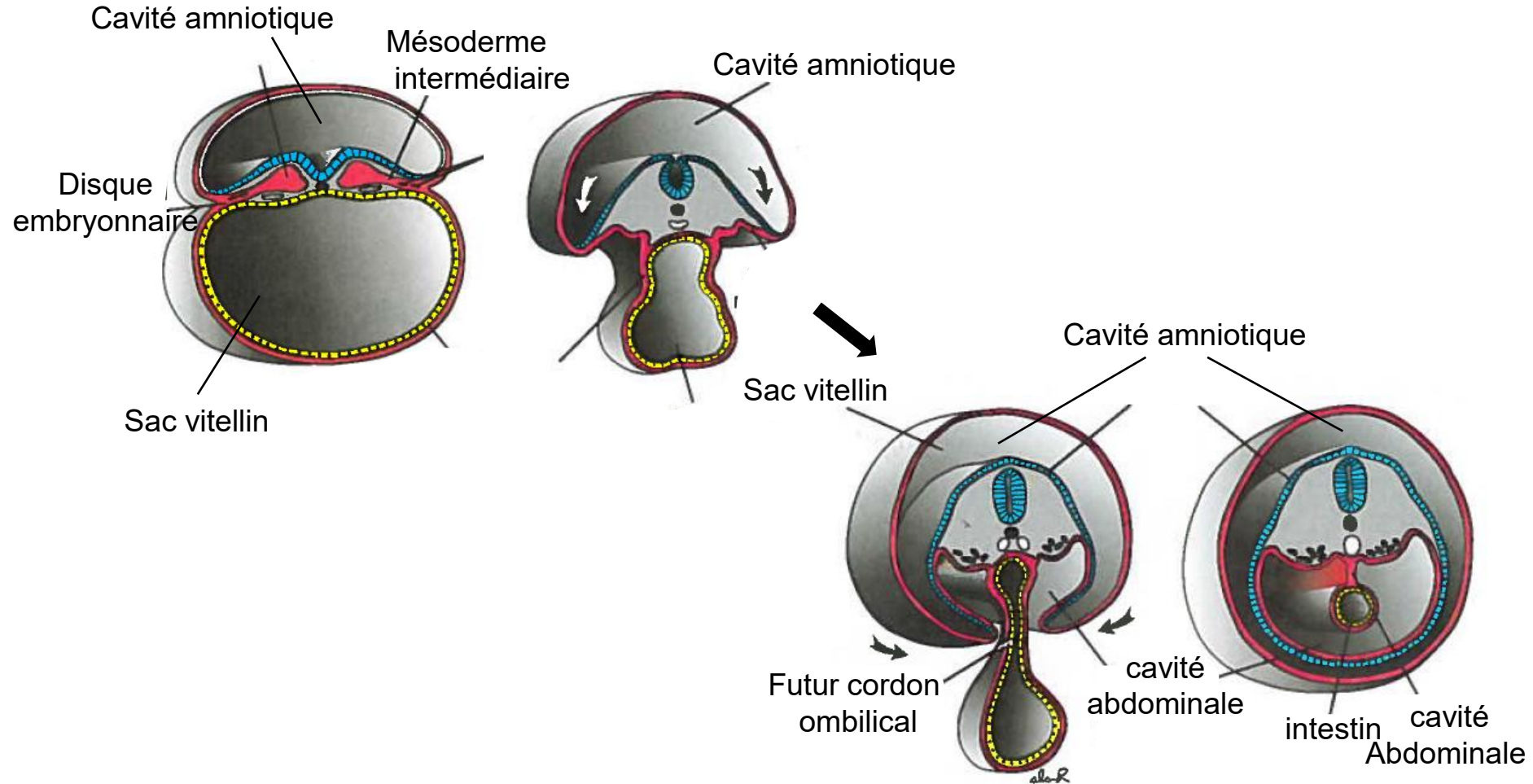
- somatique - de l'amnios -
- splanchnique - du sac vitellin -



**mésoderme intermédiaire**

# 4 EME SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

L'embryon prend une forme cylindrique

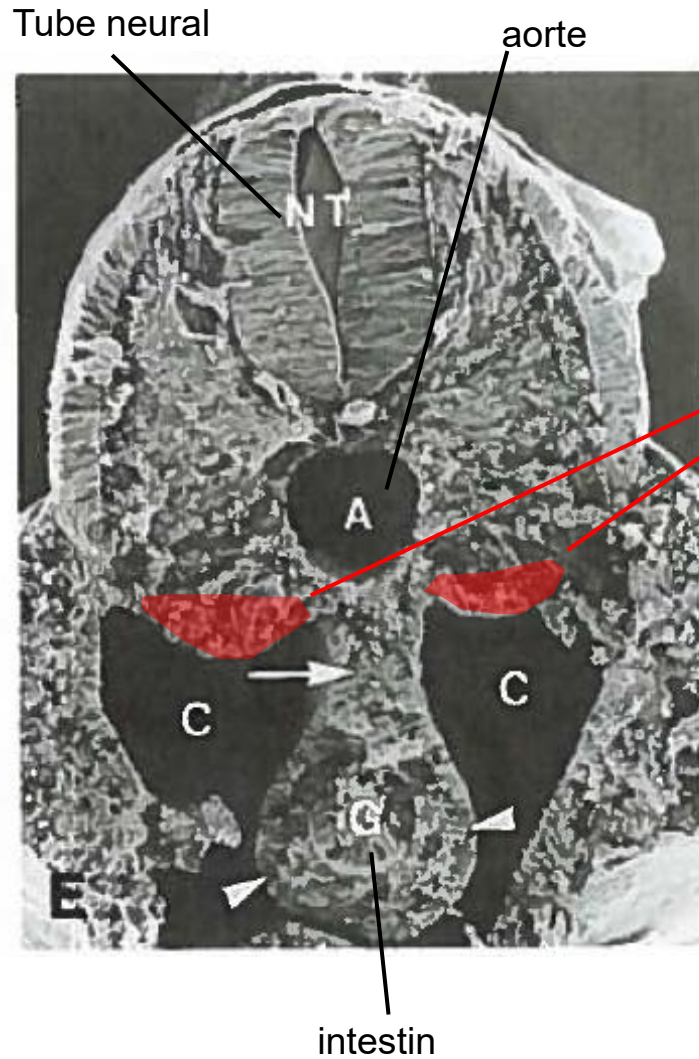


au niveau de l'intestin moyen

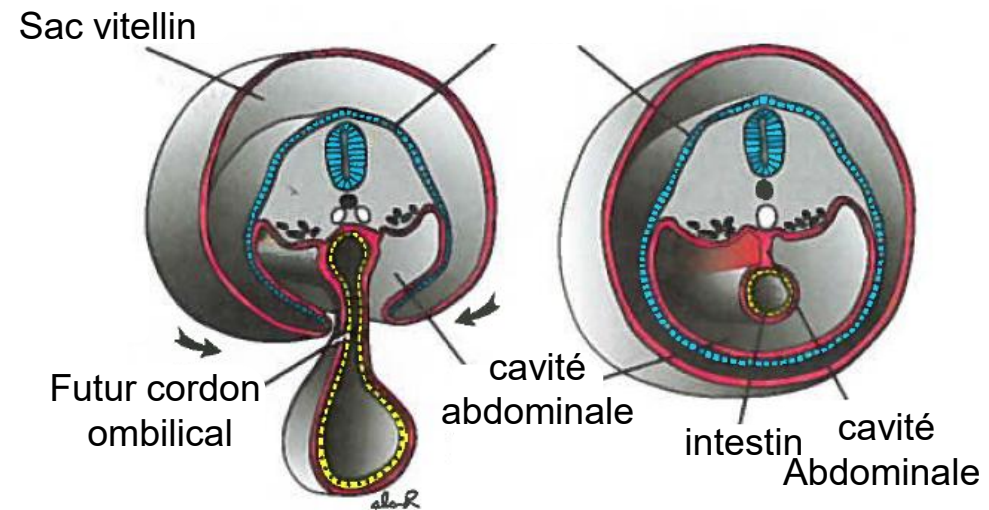
....de l'intestin post.

# 4 EME SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

L'embryon prend une forme cylindrique



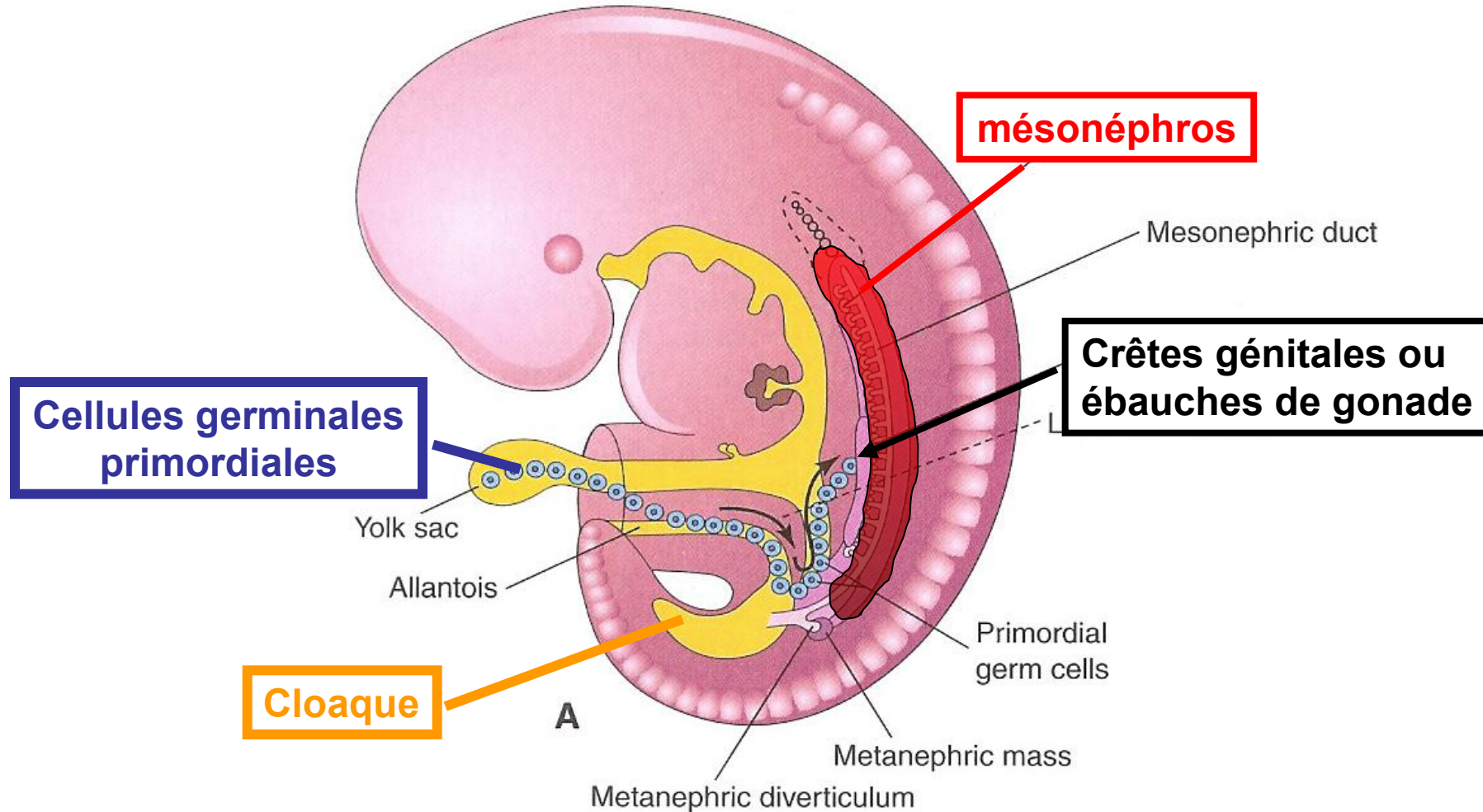
**Mésoderme intermédiaire**  
**CRETES UROGENITALES**



au niveau de l'intestin moyen

....de l'intestin post.

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR



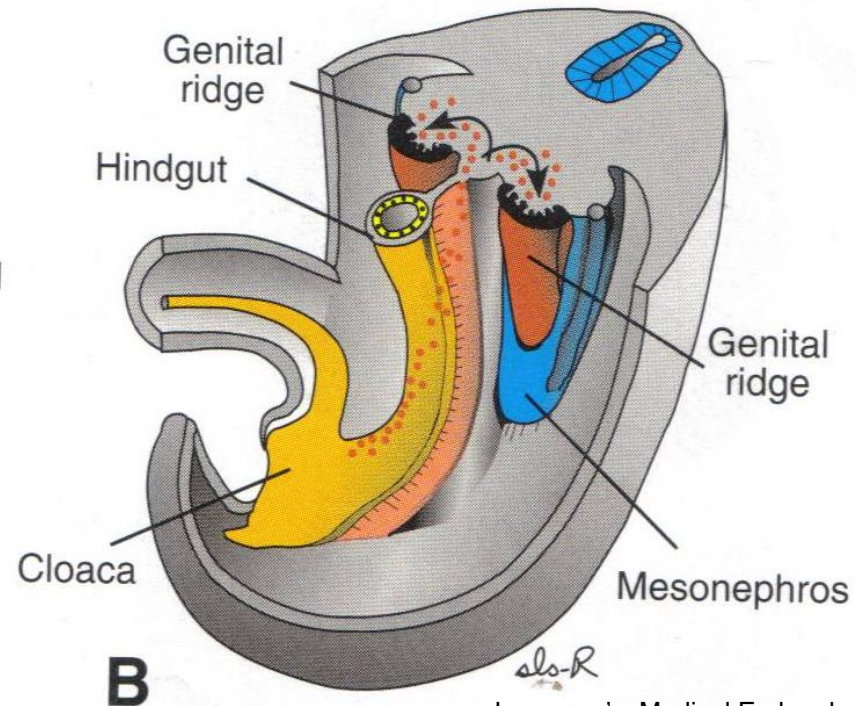
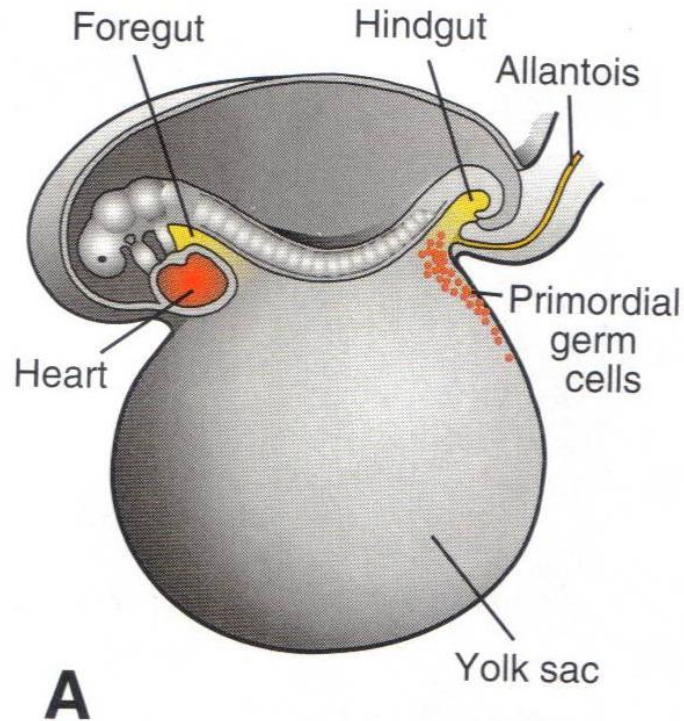
# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

### Cellules germinales primordiales:

- migrent de la région de l'allantoïde
- par le mésentère dorsal
- vers les crêtes urogénitales (~ 6<sup>ème</sup> semaine)

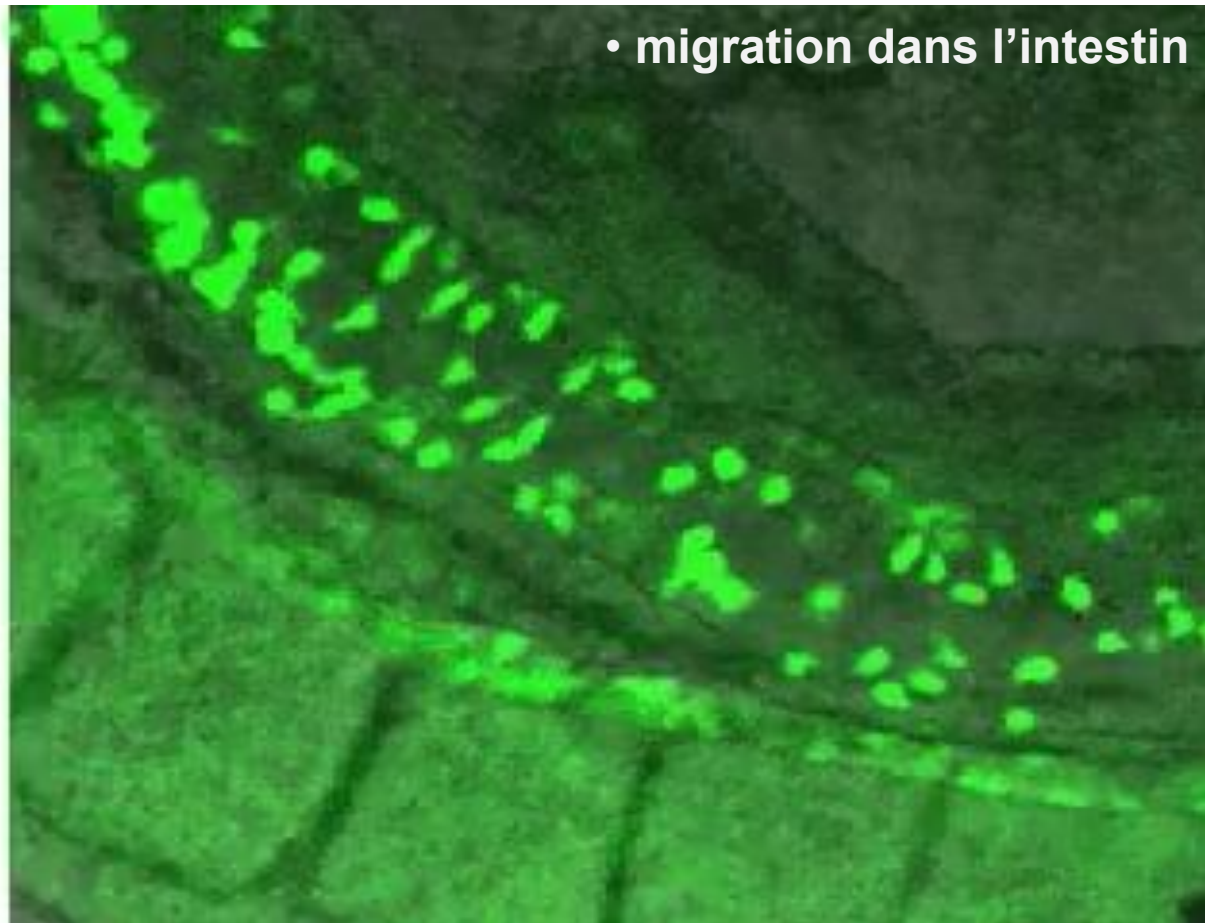


# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

Cellules germinales primordiales:



SOURIS: A E9.0, les PGCs (en vert) sont confinées dans l'intestin. Les mouvements cellulaires observés semblent aléatoires.

Source: Christopher Wylie  
Cincinnati Children's Hospital Medical Center

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

**Cellules germinales primordiales:**



Vers E9.5, les PGCs émergent du mésentère dorsal, se séparent en deux groupes puis migrent dans les crêtes génitales.

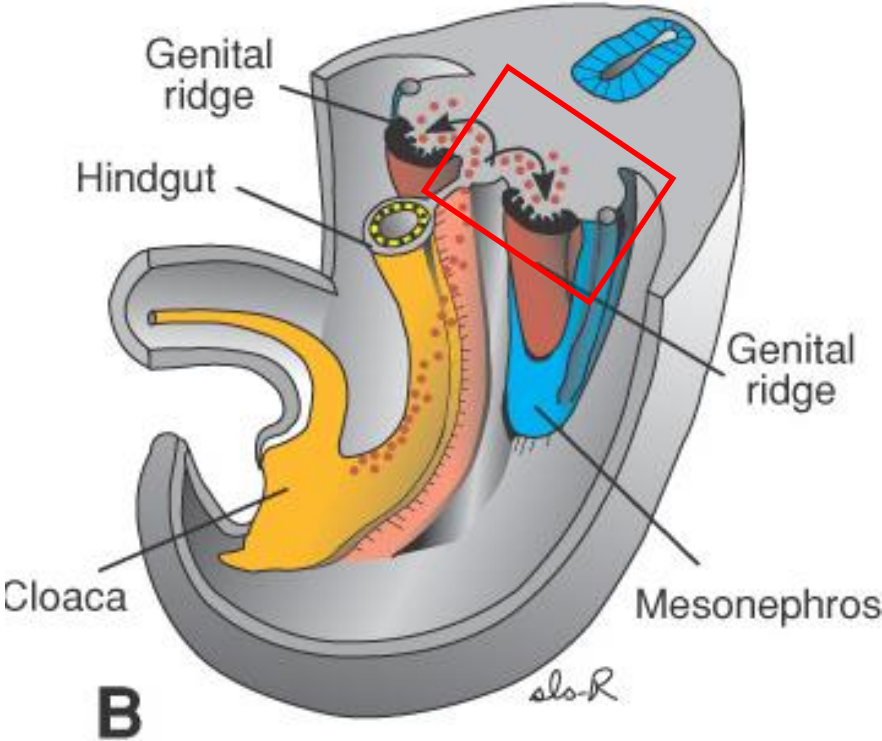
Source: Christopher Wylie  
Cincinnati Children's Hospital Medical Center

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

**Cellules somatiques:**



Gonade  
indifférenciée

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

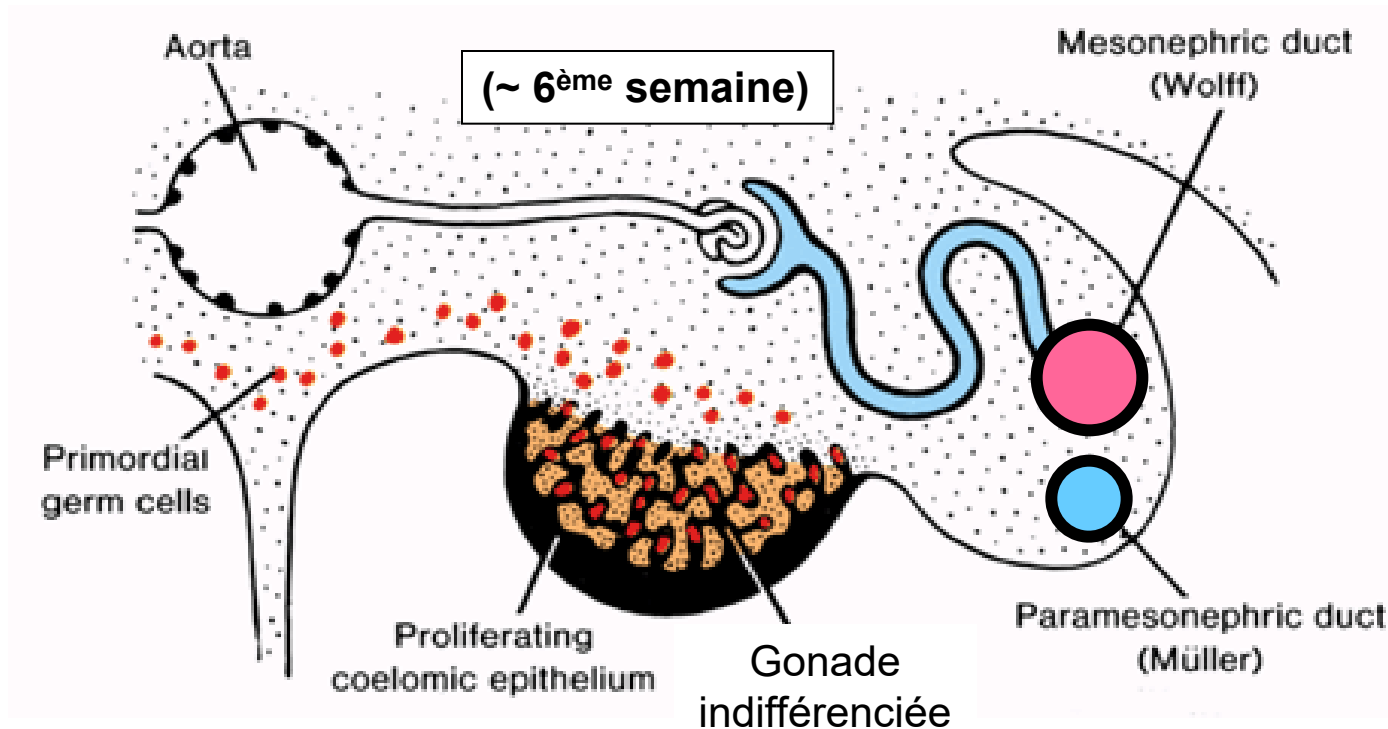
Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

Cellules somatiques:

•2 types principaux de cellules:

- Précurseurs des cellules supportrices (épithélium coelomique)
- Précurseurs des cellules stéroïdogéniques (épith. coelomique et mésonephros)



# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

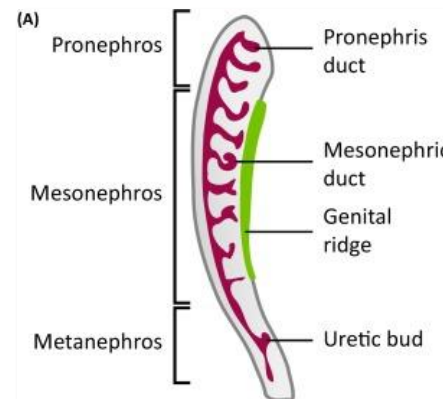
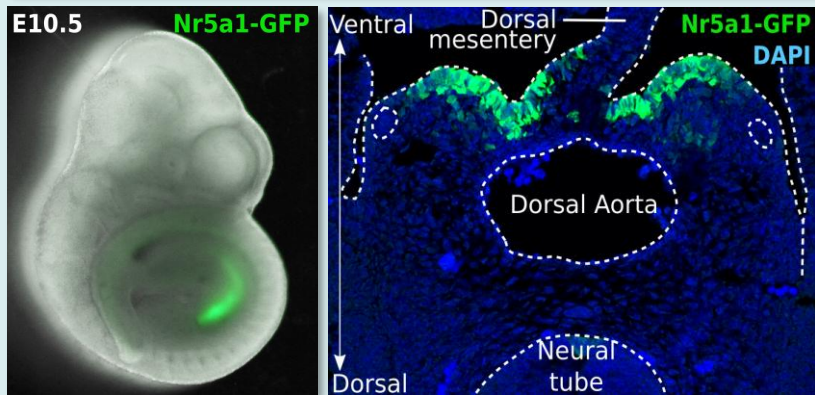
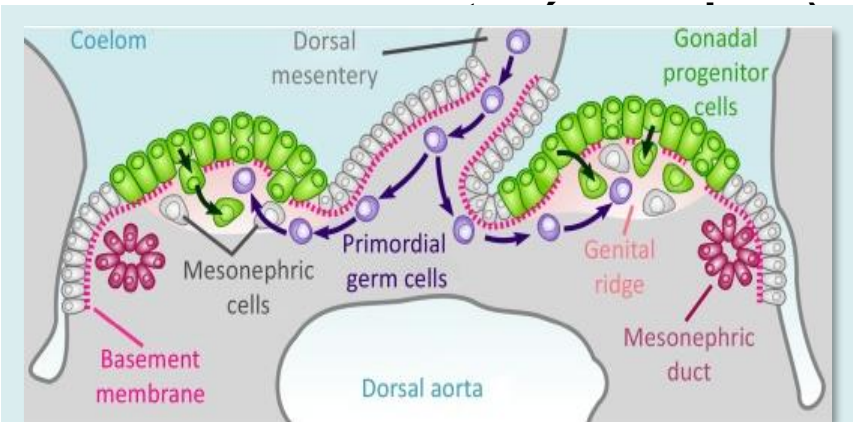
Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## a) Gonades

**Cellules somatiques:**

•2 types principaux de cellules:

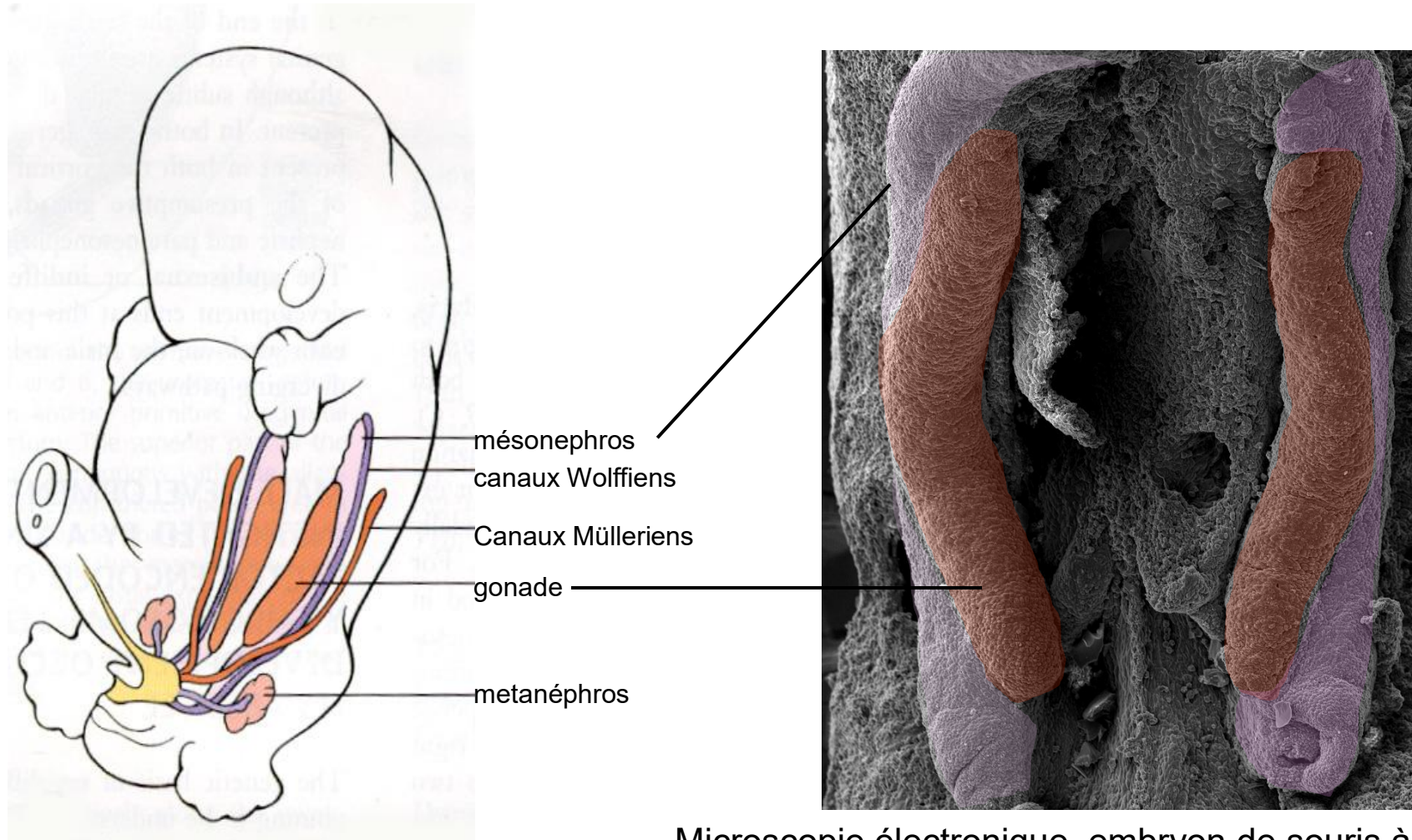
- Précurseurs des cellules supportrices (épithélium coelomique)
- Précurseurs des cellules stéroïdogéniques (épith. coelomique)



GATA4<sup>+</sup>  
NR5A1<sup>+</sup>  
WT1<sup>+</sup>

# CRETES GENITALES ET MESONEPHROS

- Les gonades sont visibles à partir de la 4-5<sup>ème</sup> semaine de gestation



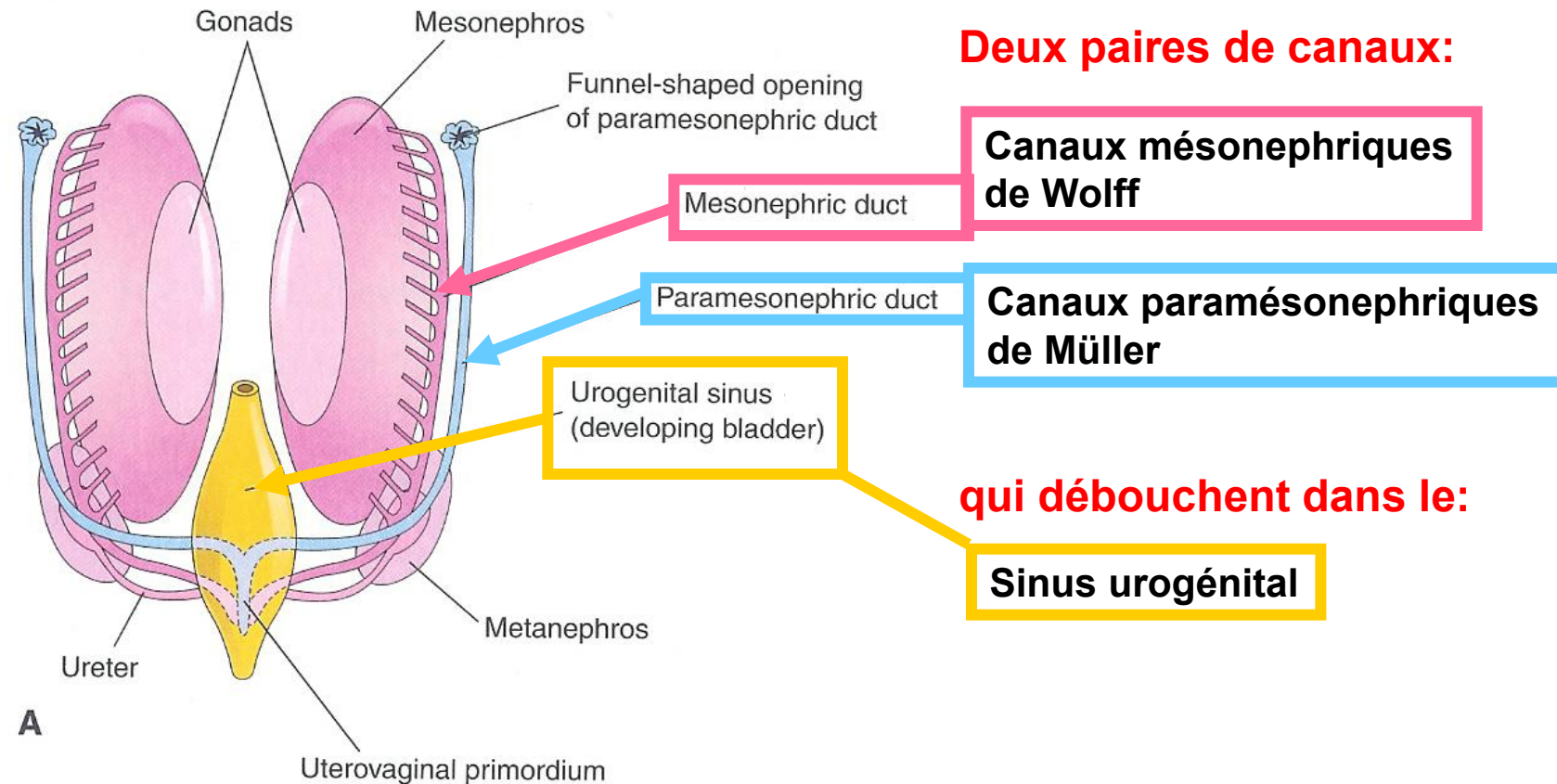
Microscopie électronique, embryon de souris à E11.5

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## b) Voies génitales

Vue antérieure:



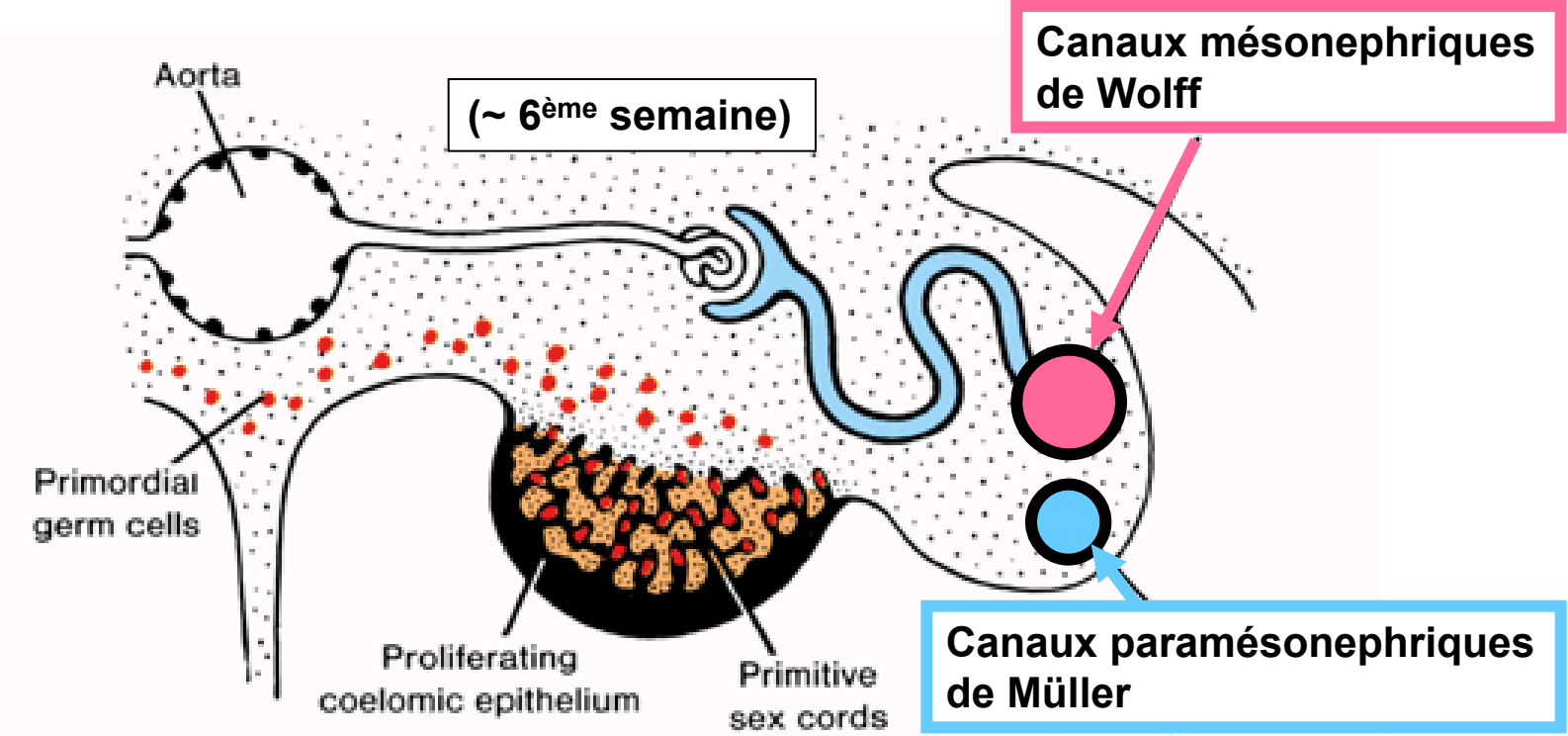
**(6-7<sup>ème</sup> semaine)**

# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## b) Voies génitales

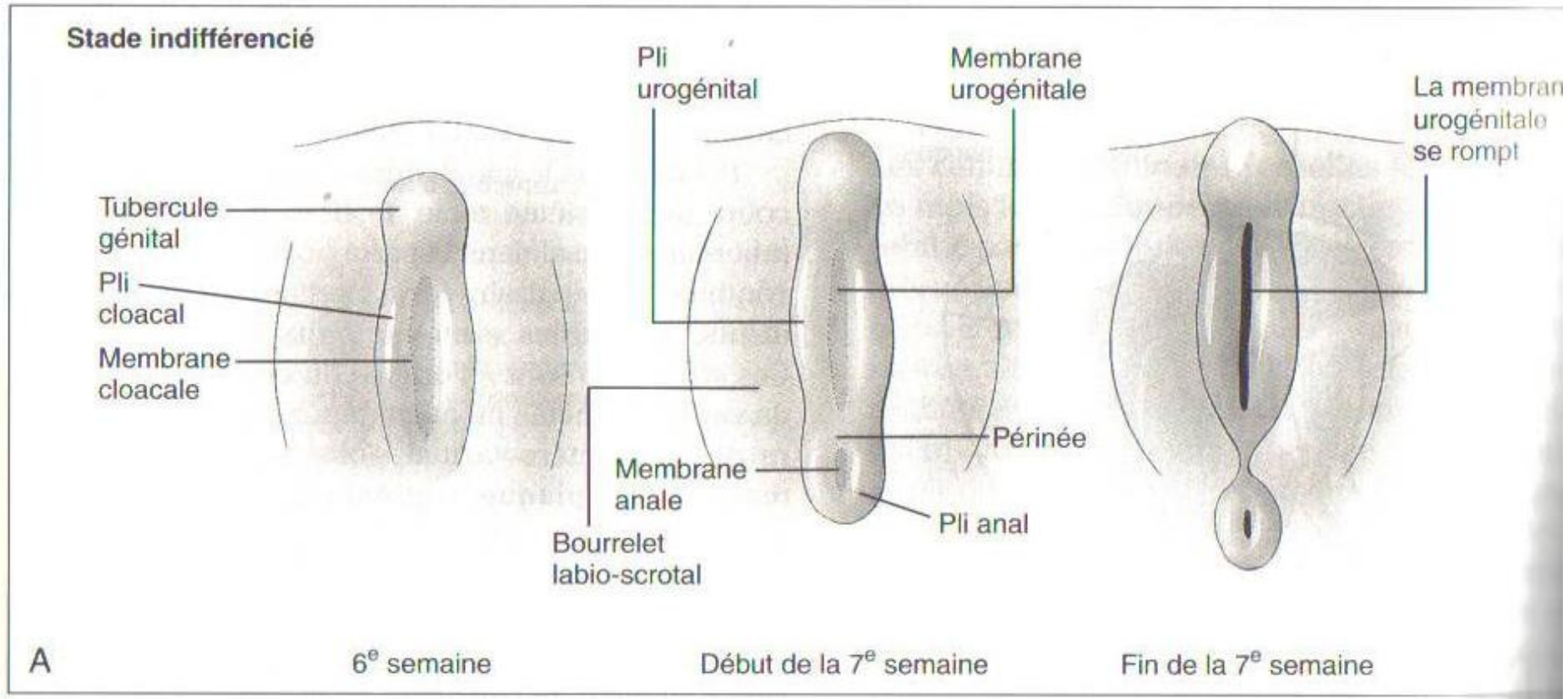
En coupe:



# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME REPRODUCTEUR

Période sexuellement indifférente (4 à 7<sup>ème</sup> semaines)

## c) Organes génitaux externes



**L'aspect des organes génitaux externes est semblable dans les embryons des deux sexes jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine**

# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR à partir de la 7-8<sup>ème</sup> semaine

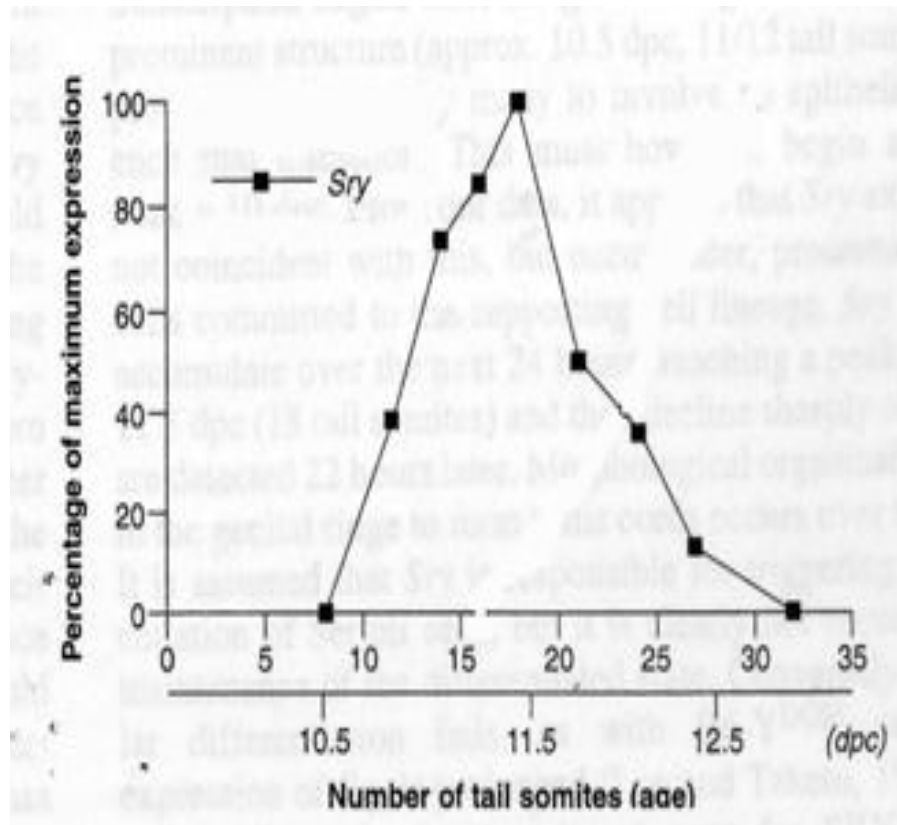
- **Développement des gonades**
  - **XY**: Testicules
  - **XX**: Ovaires
- **Développement des voies génitales**
  - **Wolff**: Persistent seulement chez le male  
Cônes efférents, épидидyme, canal déférent
  - **Müller**: Persistent seulement chez la femelle  
Trompes, utérus, vagin (1/3 sup)
- **Développement des organes génitaux externes**

# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

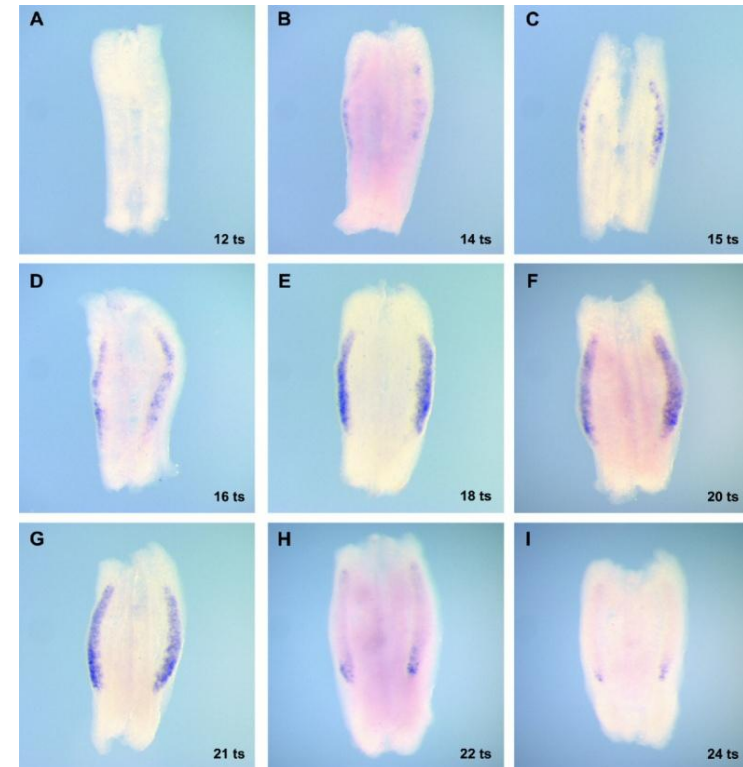
## a) Gonades

7<sup>ème</sup> semaine

- Le gène *Sry* est exprimé de manière transitoire dans les précurseurs des cellules de Sertoli



Hacker et al., Dev. 1995, 121:1603



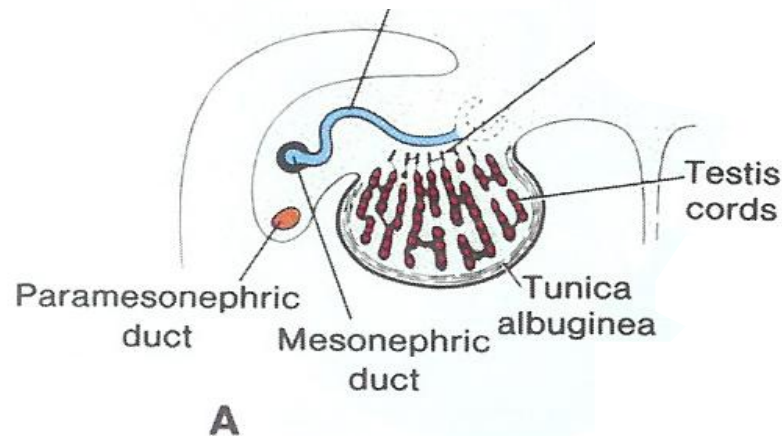
Bullejos and Koopman,  
2001

# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## a) Gonades

7<sup>ème</sup> semaine

En présence du gène *SRY* → testicules



- Cellules supportrices entourant les cellules germinales = cellules de Sertoli
- Cellules germinales = spermatogonies (prolifération et méiose post-puberté)
- Cellules de Sertoli + spermatogonies = cordons séminifères
- Cellules stéroïdogéniques = cellules de Leydig
- Capsule conjonctive épaisse = tunique albuginée

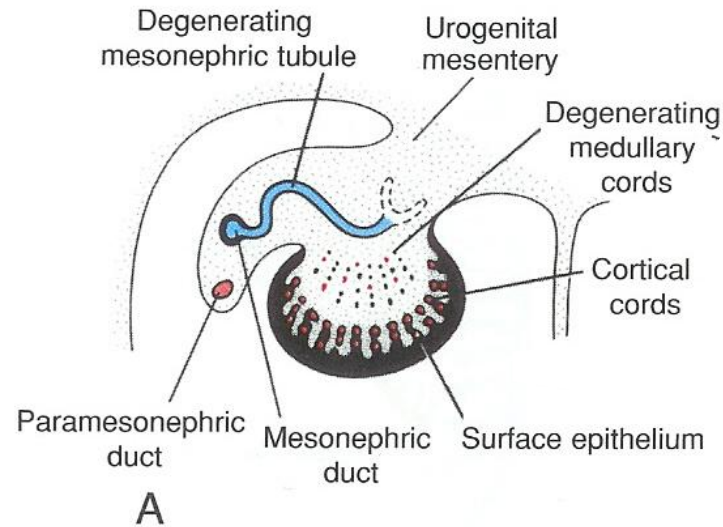
# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## a) Gonades

En absence du gène *SRY*

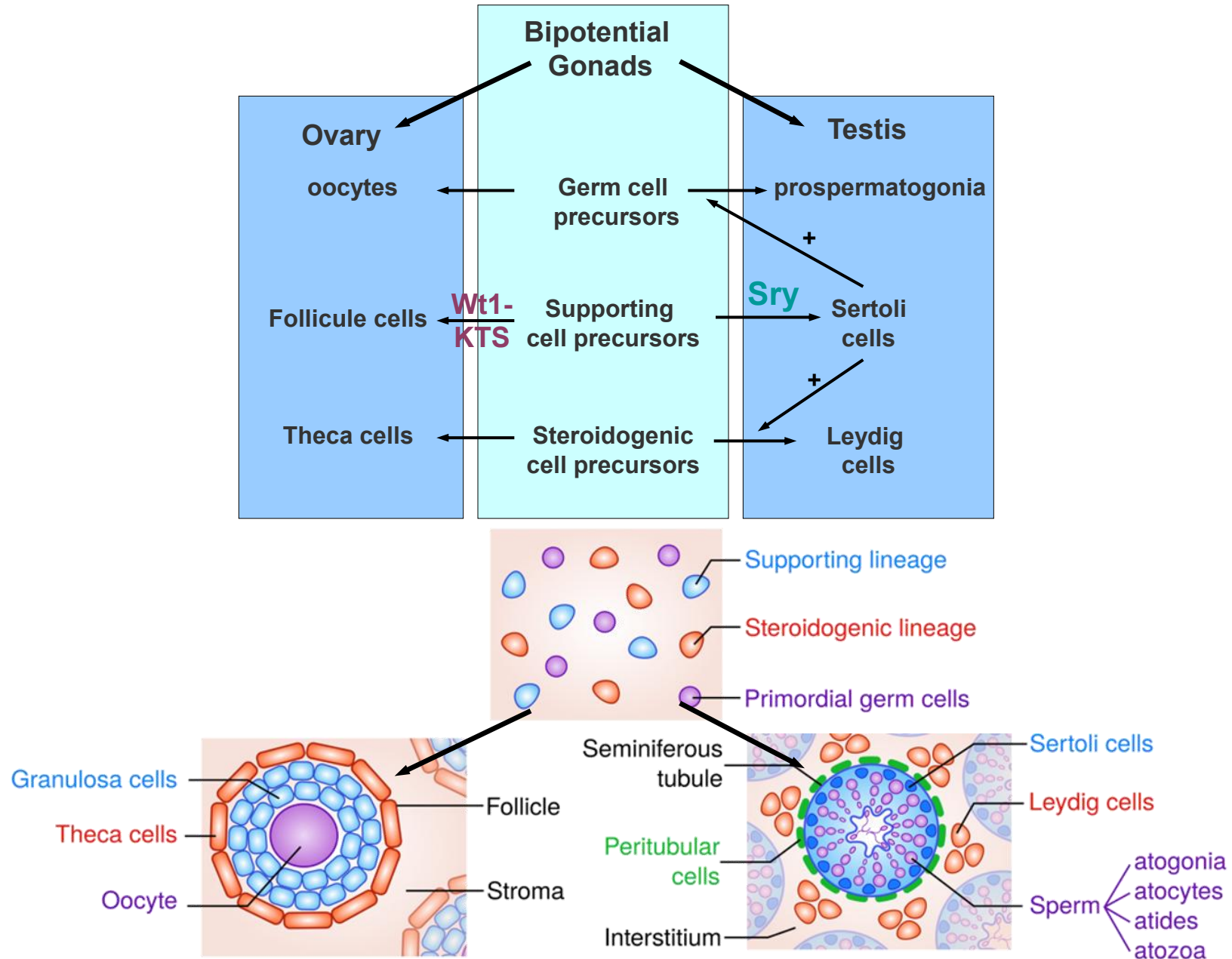


ovaires

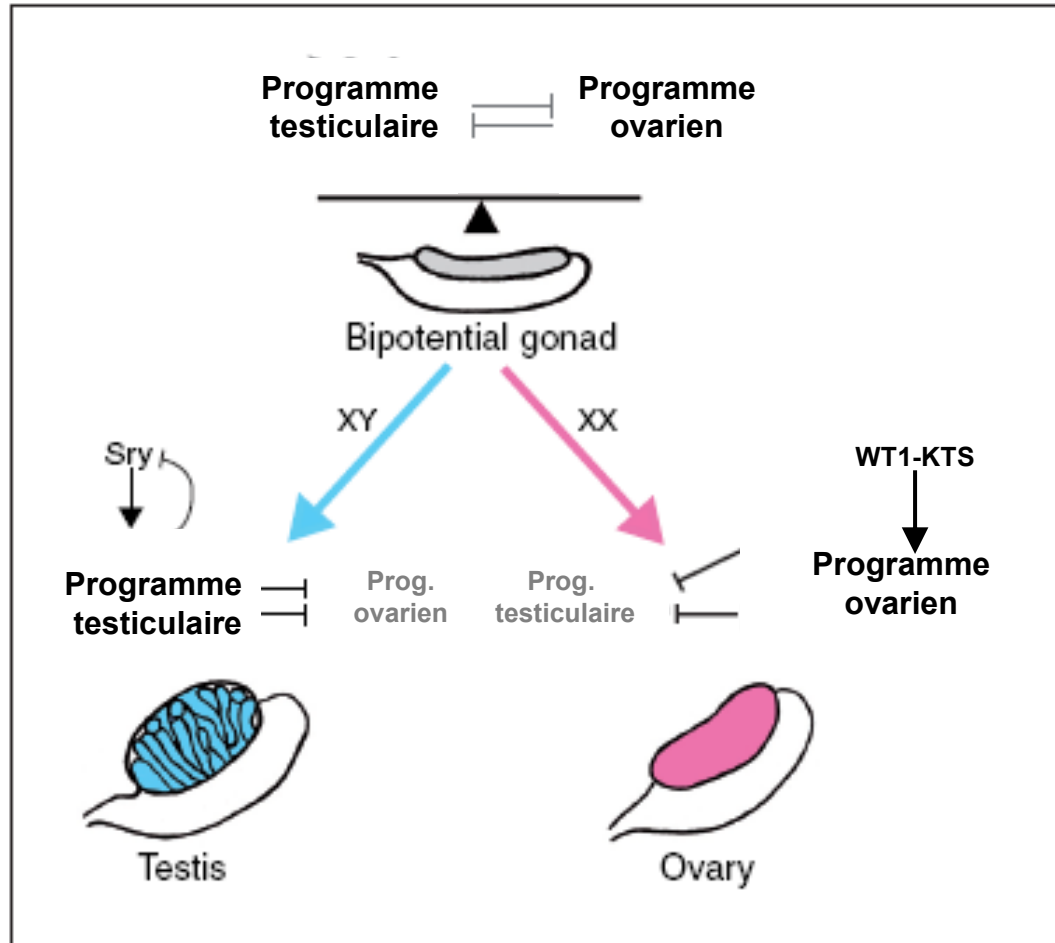


- Cellules supportives entourant les cellules germinales = cellules folliculaires
- Cellules germinales = ovogonies. Prolifération et entrée en méiose: ovocytes I
- Cellules folliculaires + ovocytes I = follicules primordiaux
- Cellules stéroïdogéniques = cellules du stroma (thèques des follicules)
- Pas de capsule conjonctive épaisse (pas de tunique albuginée)

# La détermination du sexe: résumé



# LA DETERMINATION DU SEXE



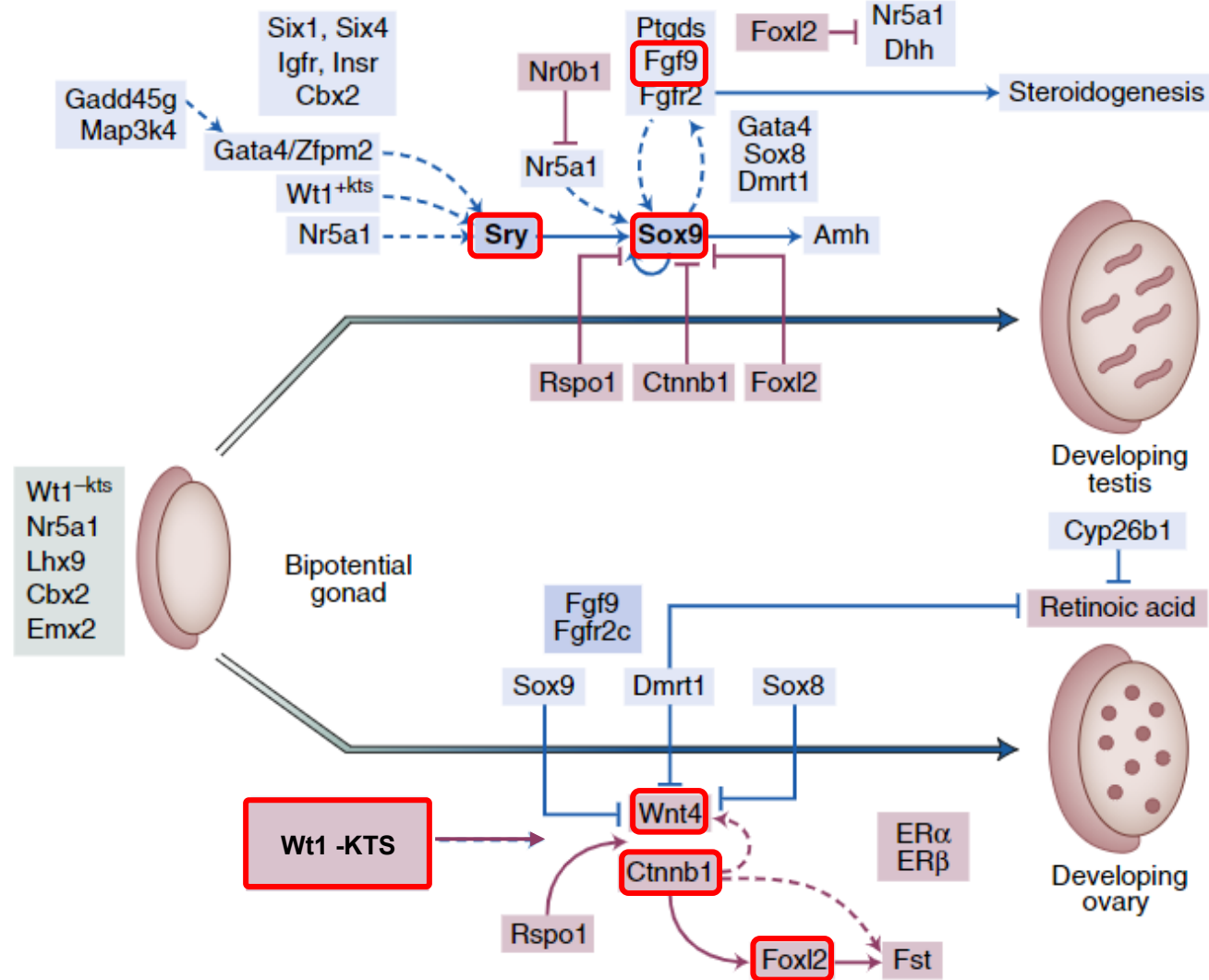
- initiée dans la lignée supportrice (cellules de Sertoli ou folliculaires)

- La détermination du sexe est contrôlée par une balance entre deux voies de signalisation antagonistes qui vont induire la surrégulation ou la sous-régulation des programmes testiculaires ou ovariens.

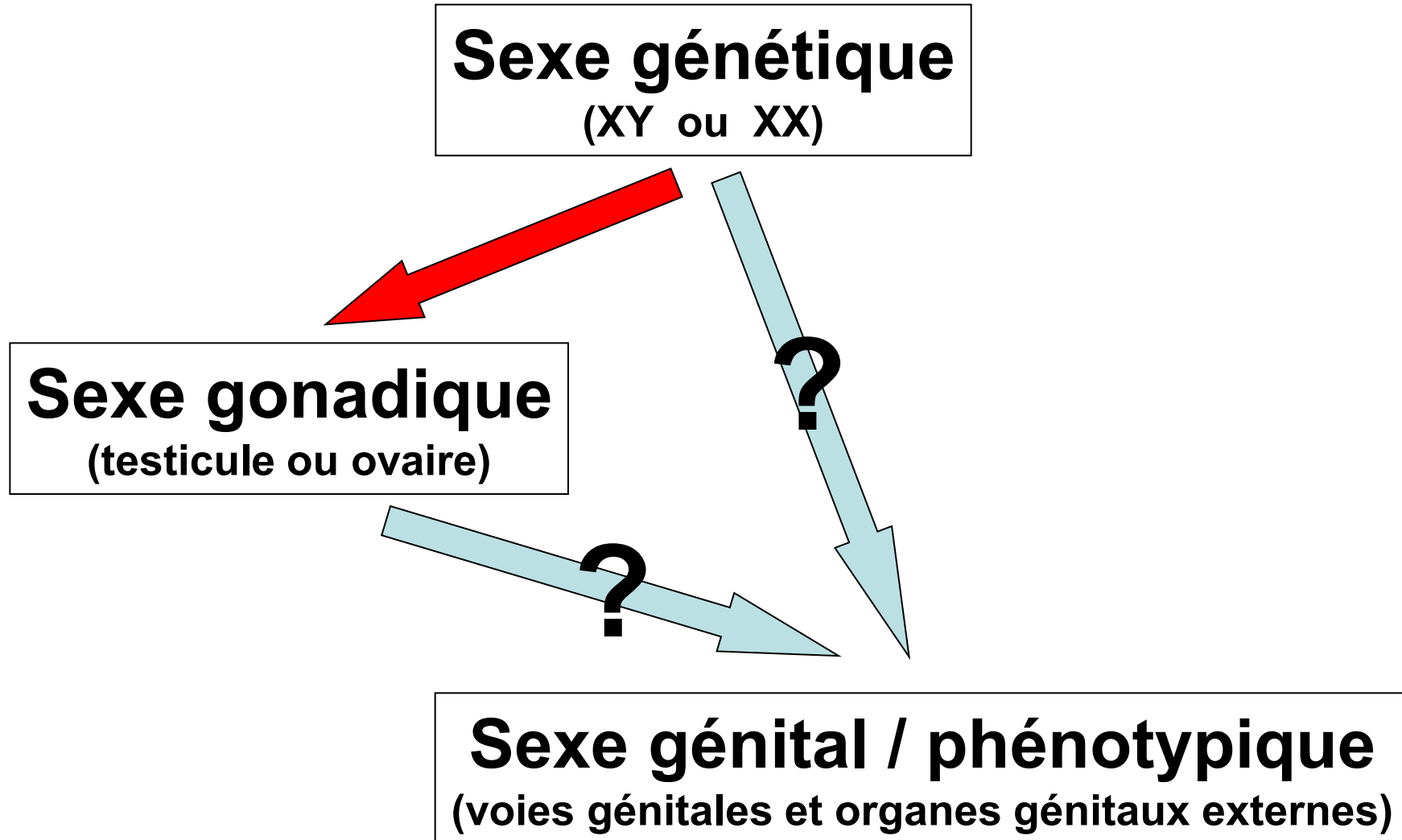
- voie de signalisation mâle:  $SRY \rightarrow \uparrow Sox9/Fgf9 \rightarrow$  Sertoli  $\rightarrow$  testicules

- voie de signalisation femelle:  $Wt1-KTS \rightarrow \uparrow Wnt4$  et  $FoxL2 \rightarrow \downarrow Sox9$  et  $Fgf9 \rightarrow$  cellules folliculaires  $\rightarrow$  ovaires

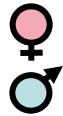
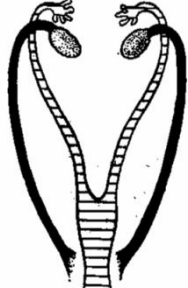
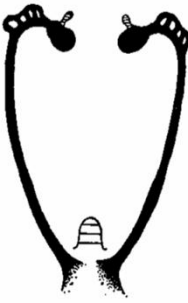
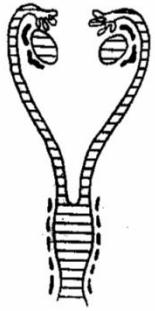
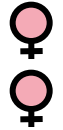
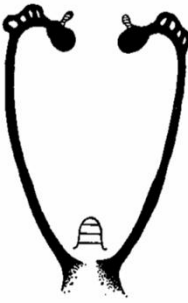
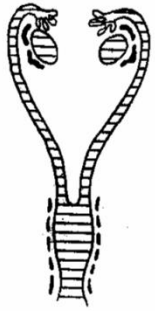
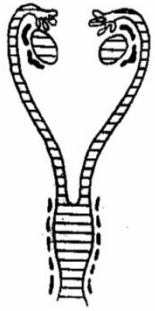

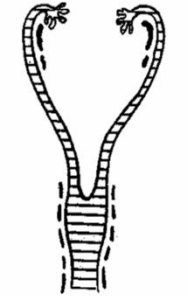

# Facteurs génétiques et moléculaires de la détermination gonadique



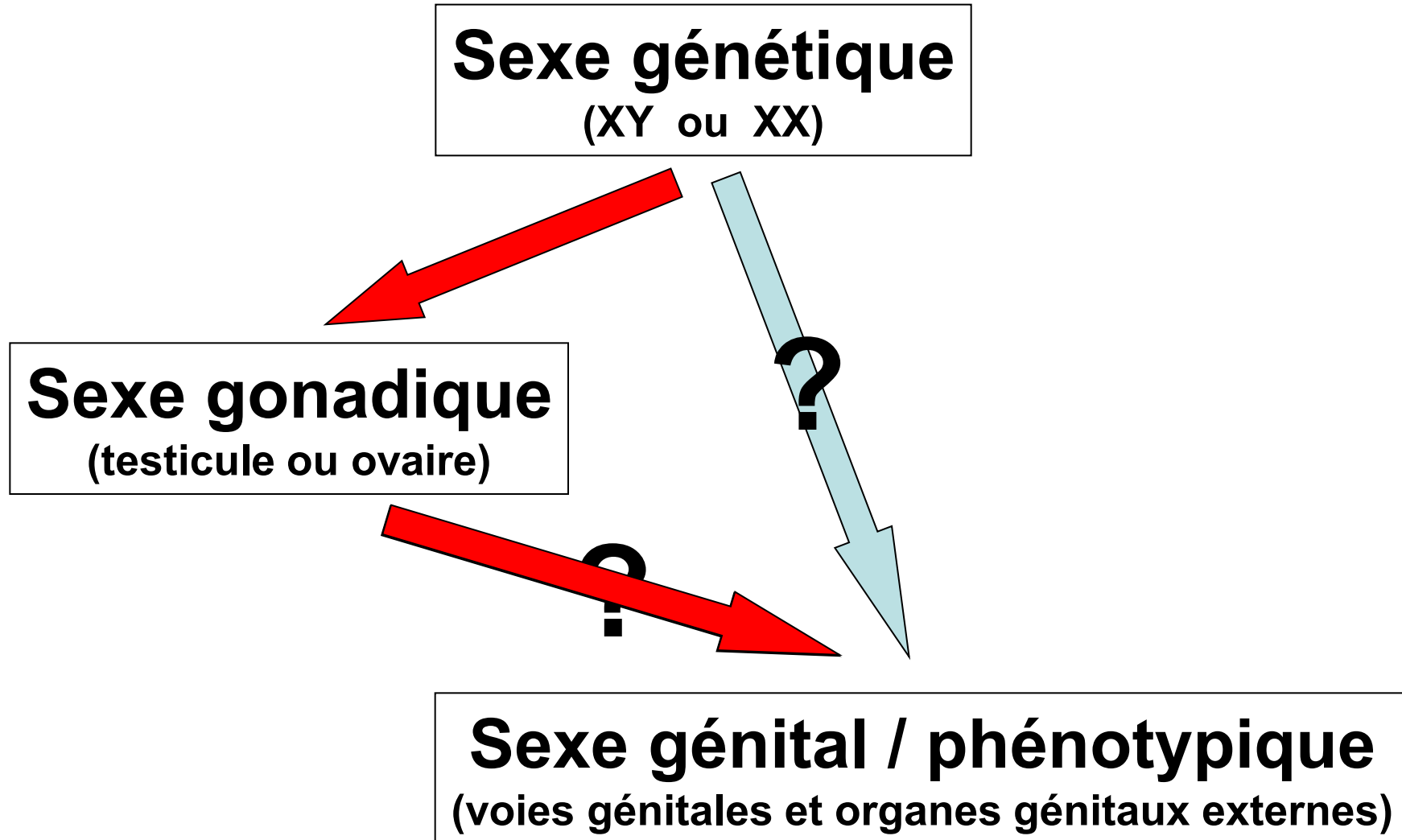
# DETERMINATION DU SEXE



# DETERMINATION DU SEXE: EXPERIENCES CLASSIQUES

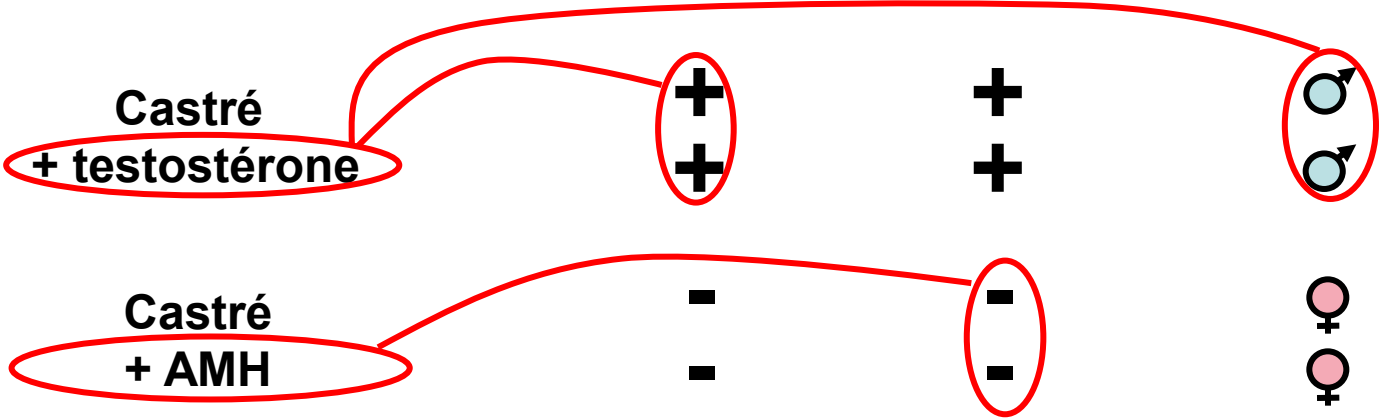
Génotype	Expérience	Voies génitales		OGE	Diagrammes	
		Wolff	Müller		INDIFFERENT STAGE	
XX	Contrôle	-	+			
XY		+	-			
XX	Castré	-	+			
XY		-	+			
XX	+ greffe testicule	+	-			

# DETERMINATION DU SEXE

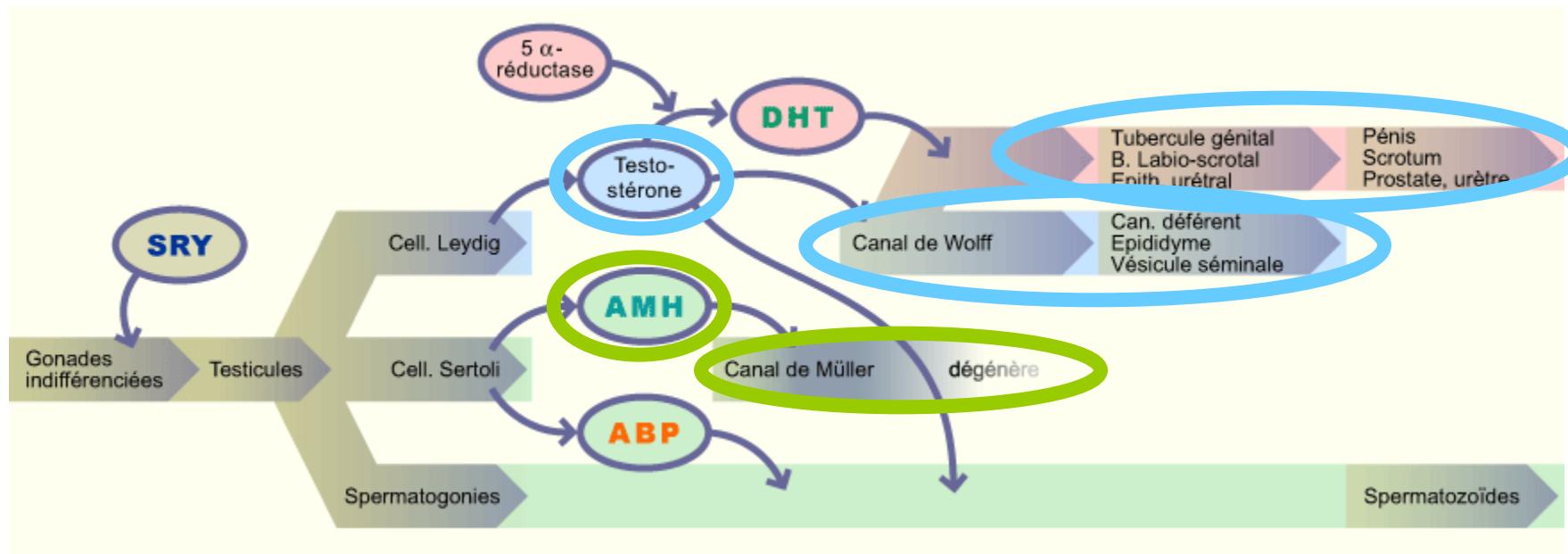


# DETERMINATION DU SEXE: EXPERIENCES CLASSIQUES

Génotype	Expérience	Voies génitales		OGE
		Wolff	Müller	
XX XY	Normal	- +	+ -	♀ ♂
XX XY	Castré	- -	+ +	♀ ♀
XX XY	Castré + greffe testicule	+ +	- -	♂ ♂
XX XY	Castré + testostérone	+ +	+ +	♂ ♂
XX XY	Castré + AMH	- -	- -	♀ ♀



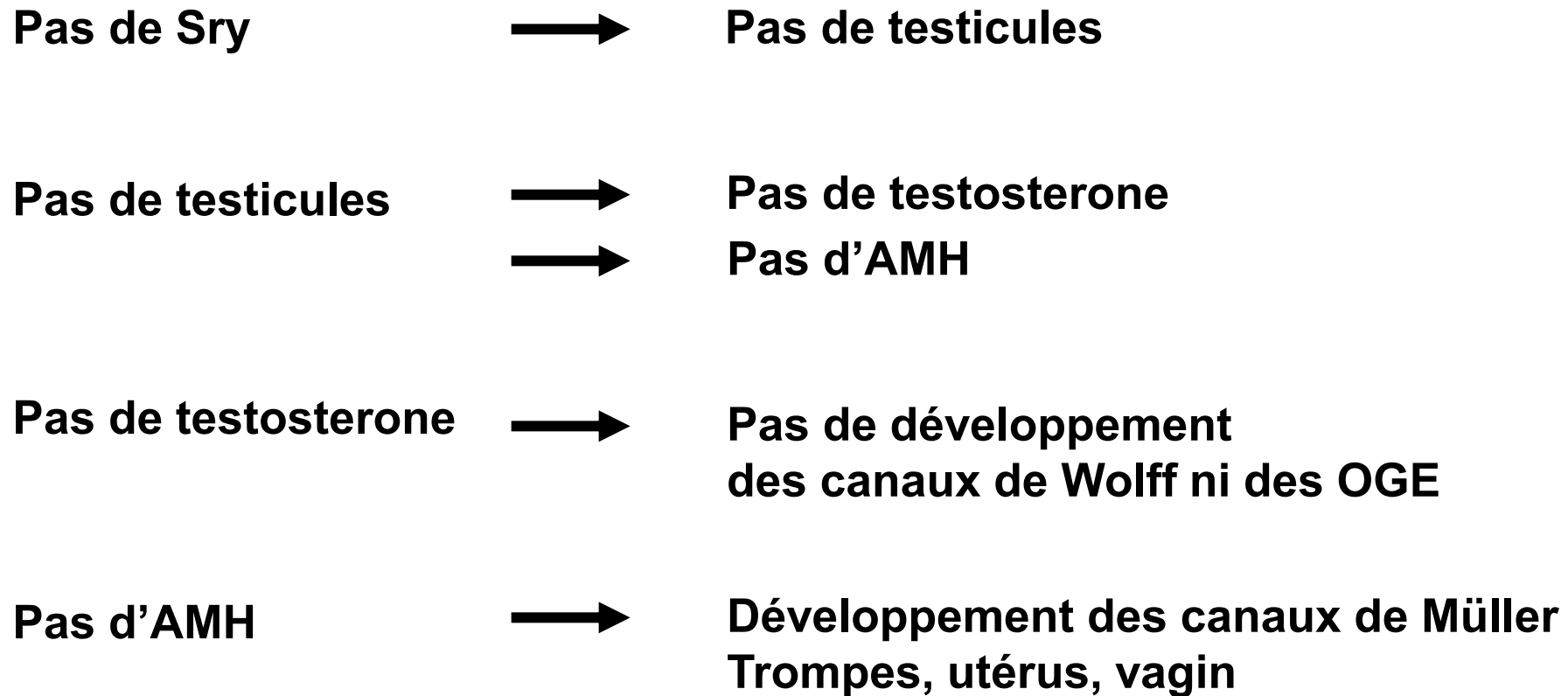
# FACTEURS GENETIQUES ET HORMONAUX DU DEVELOPPEMENT DU PHENOTYPE MASCULIN



**Testostérone: développement des canaux de Wolff → épididyme, canal déférent  
développement des organes génitaux externes**

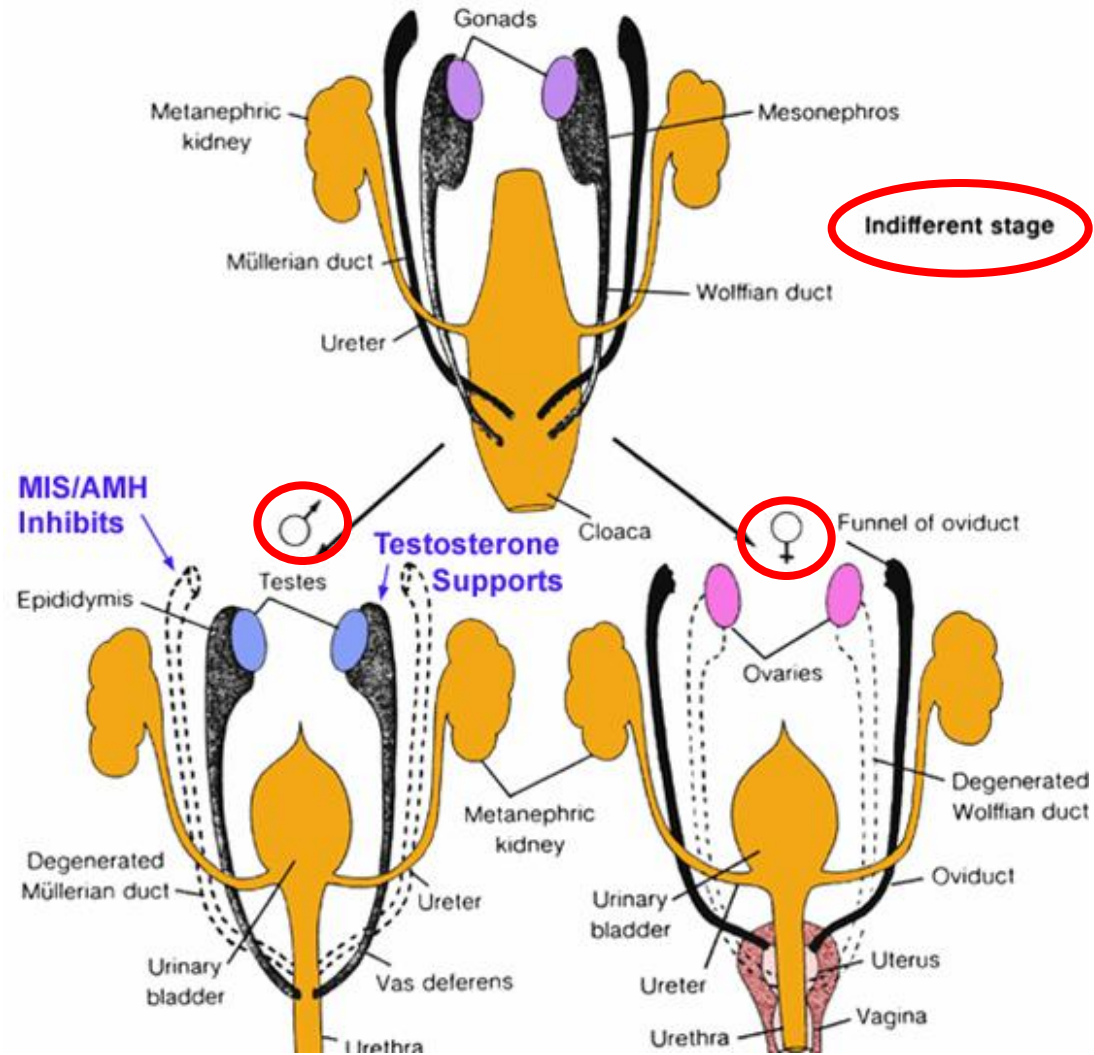
**AMH: dégénérescence des canaux de Müller**

# FACTEURS GENETIQUES ET HORMONAUX DU DEVELOPPEMENT DU PHENOTYPE FEMININ



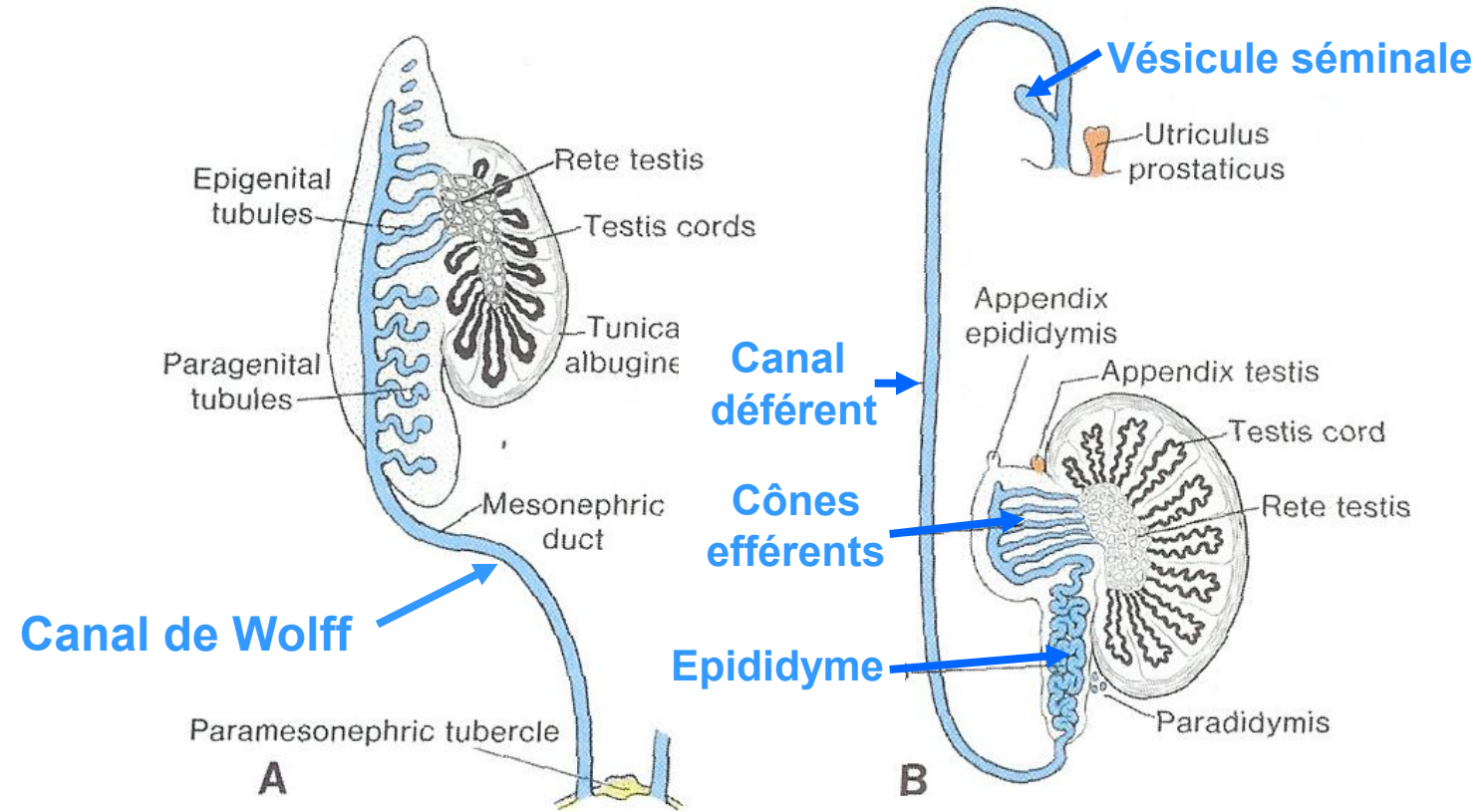
# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## a) Voies génitales



# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

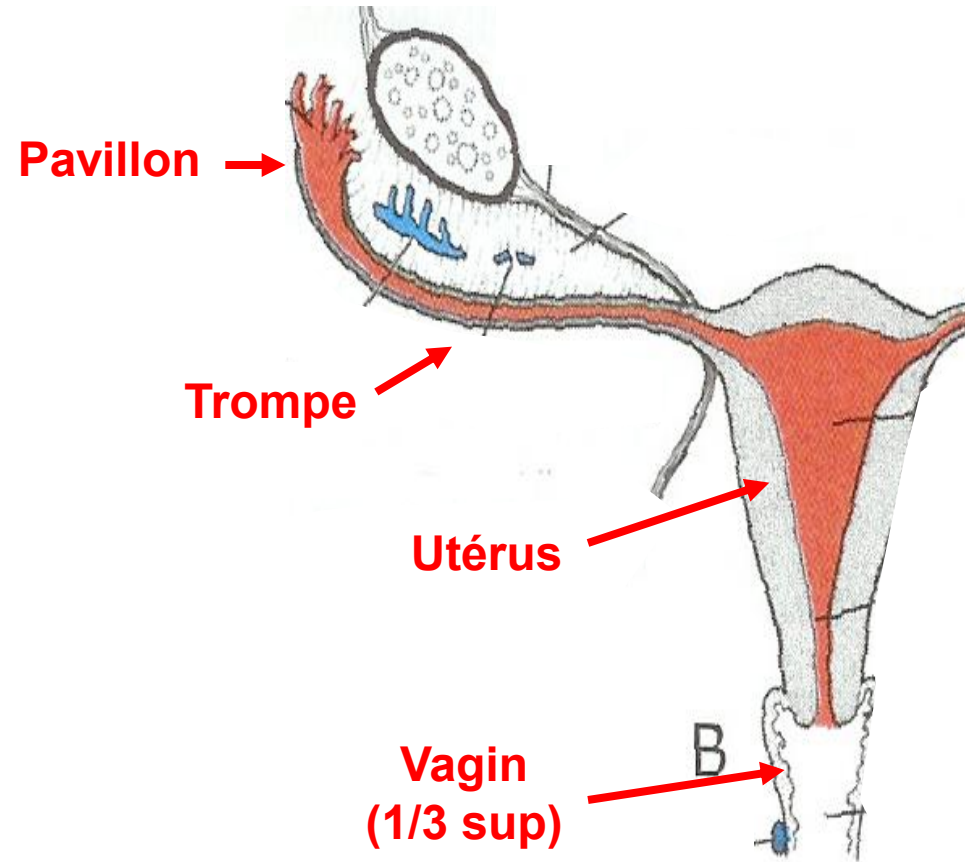
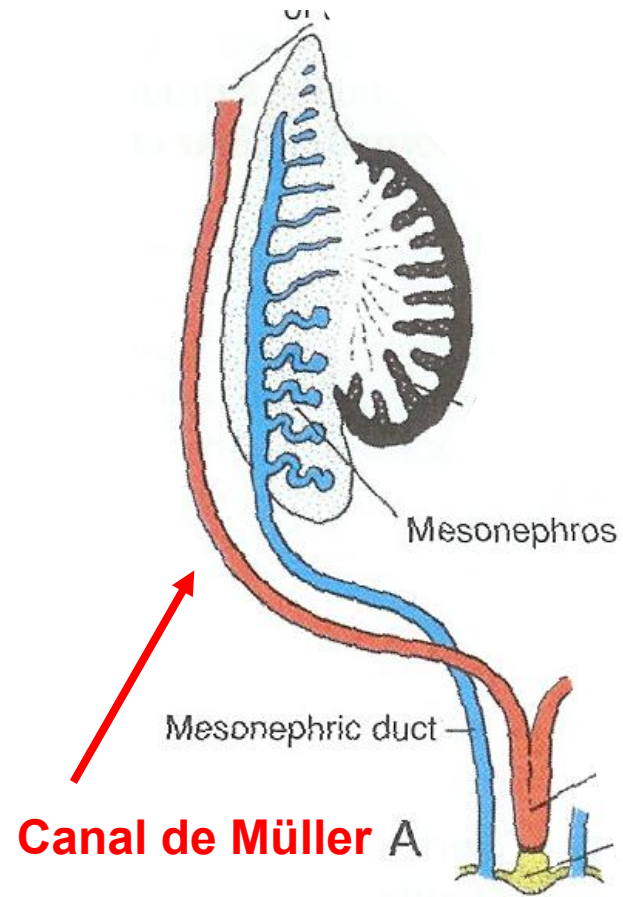
## b) Voies génitales **MALES**



# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

c) Voies génitales

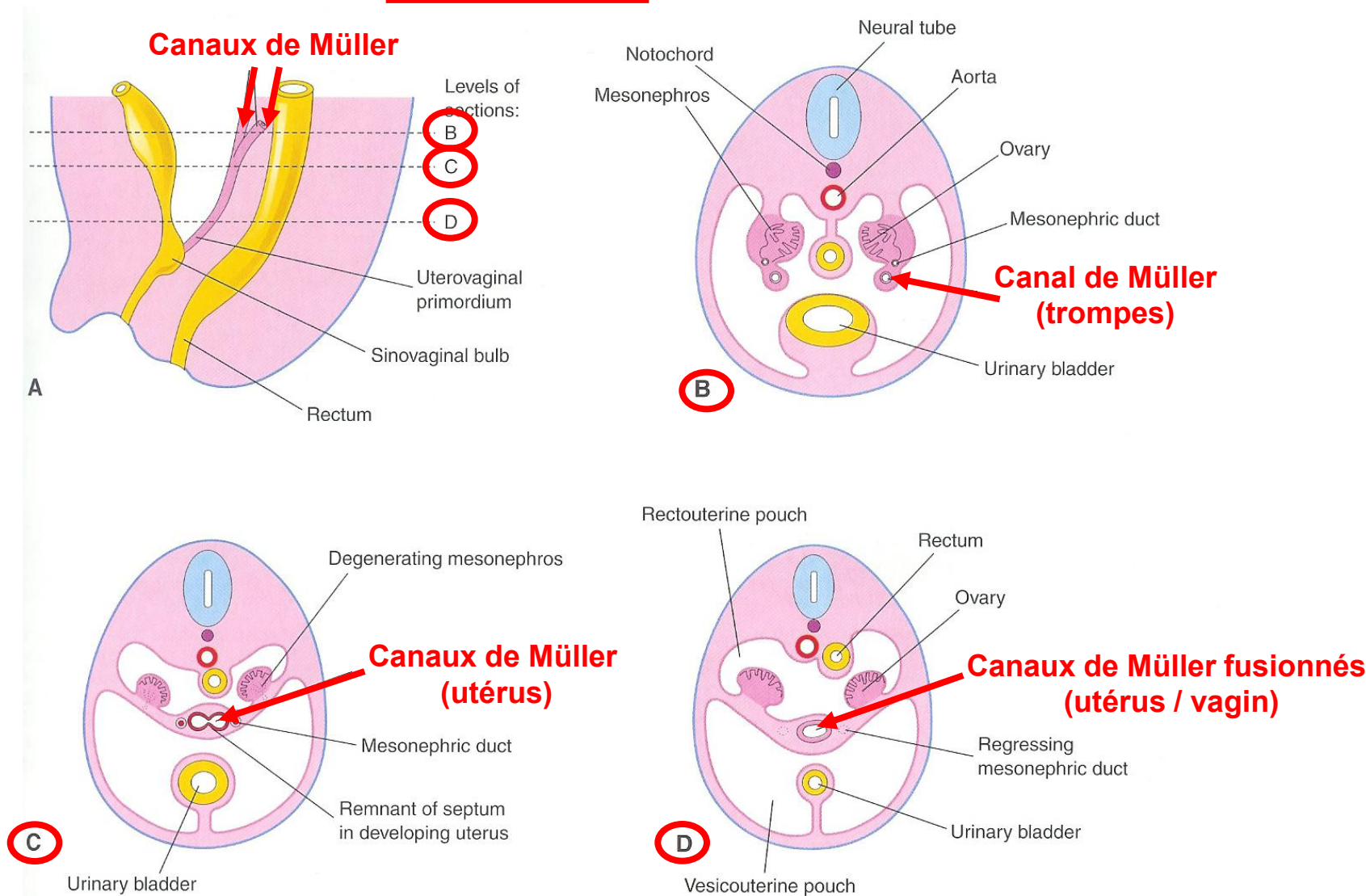
**FEMELLES**



# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## c) Voies génitales

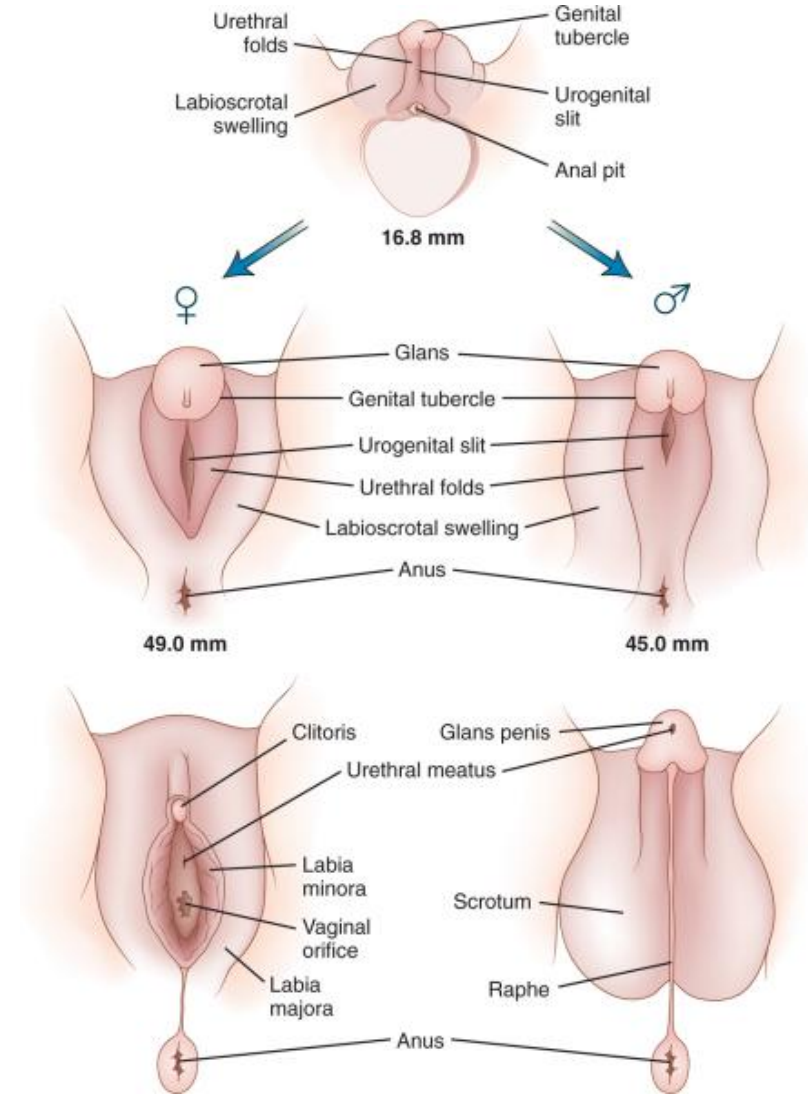
### FEMELLES



# DEVELOPPEMENT DU SYSTEME GENITAL EXTERNE

## Développement des organes génitaux externes masculins et féminins:

Gland et corps Du pénis	←	<b>Tubercule Génital</b>	→	Gland et corps du clitoris
Pénis entourant L'urètre pénien	←	<b>Plis uréthraux</b>	→	Petites Lèvres de la vulve
Scrotum	←	<b>Plis labioscrotaux</b>	→	Grandes Lèvres de la vulve
Urètre pénien	←	<b>Sinus uro-génital</b>	→	Vestibule du Vagin



# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## d) Organes génitaux externes indifférenciés

Stade indifférencié à 6 semaine

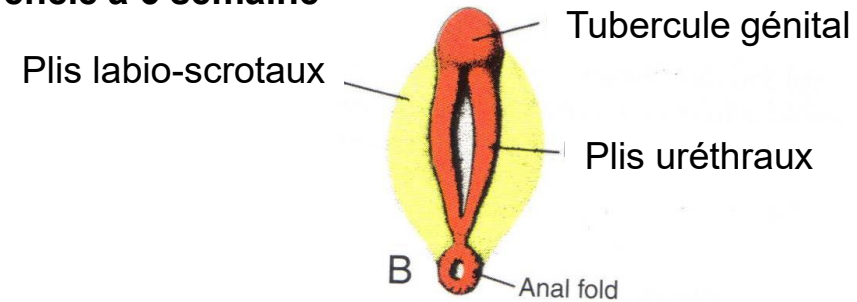
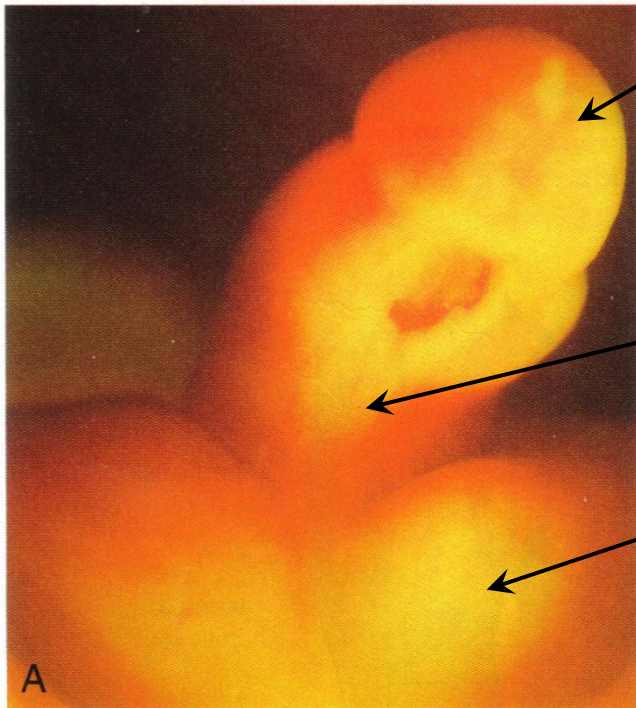


Photo *in utéro* des organes génitaux externes à 8 semaines

# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

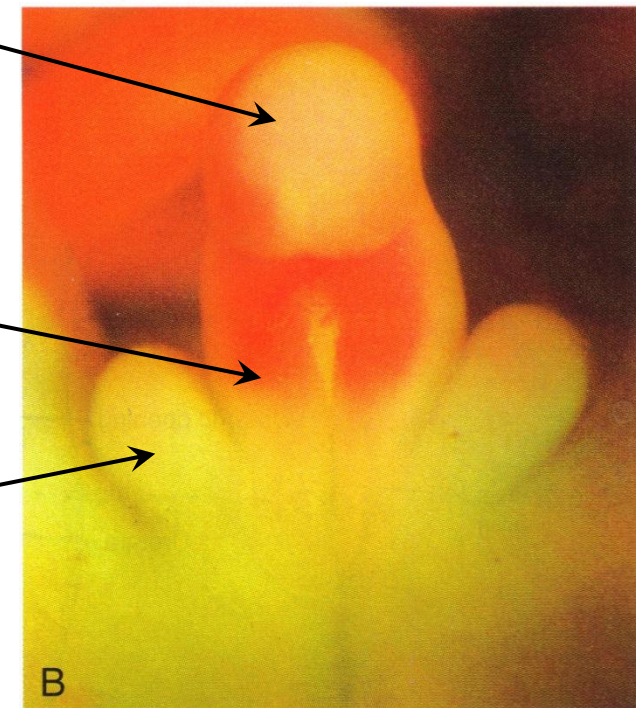
## d) Organes génitaux externes en différenciation

Fœtus mâle  
12 semaines



Fusion des plis uréthraux (pénis) et accroissement des renflements scrotaux avant leur fusion (scrotum)

Fœtus femelle  
11 semaines



Absence de fusion des plis urétraux (petites lèvres) et des plis labioscrotaux (grandes lèvres)

# DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

## Descente des gonades

- Les ovaires descendent un petit peu.
- Les testicules descendent dans le scrotum en passant par le canal inguinal
- Dans 97% des cas: avant la naissance
- La température intraabdominale est toxique pour les cellules germinales males
- La cryptorchidie (testicule non descendu) est la malformation congénitale la plus fréquente des nouveau-nés males (1% à 1 an)
- Conséquences: stérilité, risque accru de cancer testiculaire



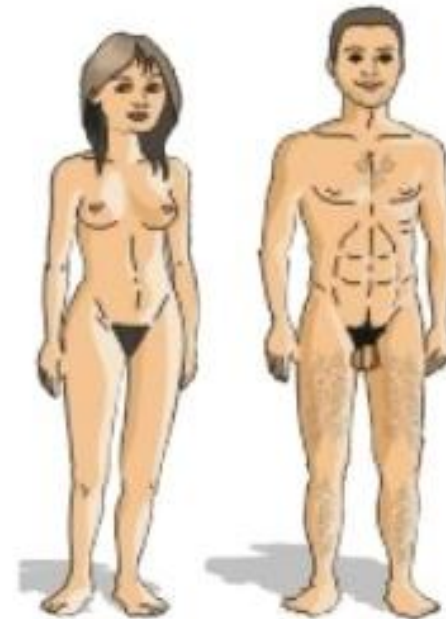
# CARACTERES SEXUELS PRIMAIRES ET SECONDAIRES

Les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires renvoient à des traits physiques spécifiques qui distinguent les mâles et les femelles



Les **caractères sexuels primaires** sont présents à la naissance. Organes génitaux internes et externes. Exemple, pénis, clitoris, testicules, ovaires, utérus.

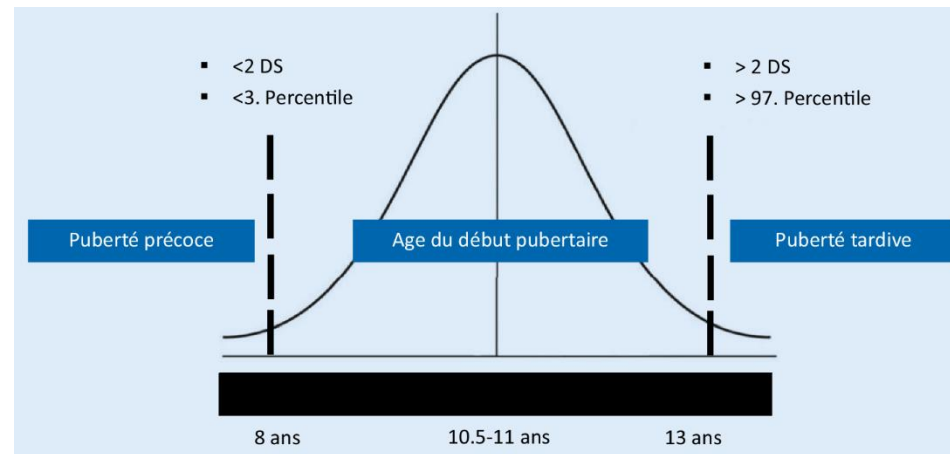
Les **caractères sexuels secondaires** correspondent aux changements anatomiques lors de la puberté. Exemples: voix, pilosité, seins, musculature, etc.



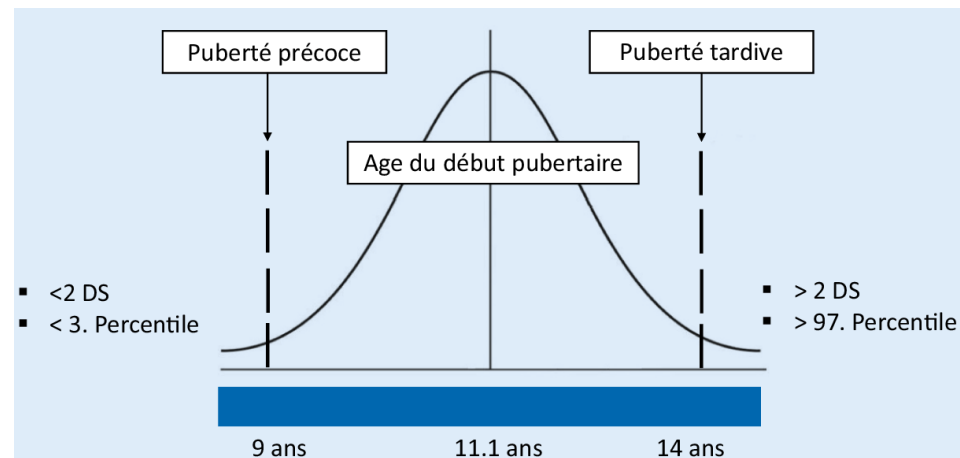
# PUBERTE ET CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

- Transition de l'enfant vers la maturité sexuelle
- dure plusieurs années.
- Filles: débute vers l'âge de 8 et 13 ans.
- Garçons débute vers l'âge de 9 et 14 ans.

Fille



Garçon



# PUBERTE ET CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

- Transition de l'enfant vers la maturité sexuelle
- dure plusieurs années.
- Filles: débute vers l'âge de 9 et 13 ans.
- Garçons débute vers l'âge de 10 et 14 ans.

## **Hormones et Puberté**

- Pendant la puberté, les ovaires et les testicules se développent et libèrent des hormones qui provoquent d'autres changements physiques.
- Filles: principalement des estrogènes et progestérone (cel. de la granulosa)
- Garçons: principalement androgènes (cellules de Leydig)

# PUBERTE ET CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

- Transition de l'enfant vers la maturité sexuelle
- dure plusieurs années.
- Filles: débute vers l'âge de 9 et 13 ans.
- Garçons débute vers l'âge de 10 et 14 ans.

## **Hormones et Puberté**

- Pendant la puberté, les ovaires et les testicules se développent et libèrent des hormones qui provoquent d'autres changements physiques.
- Filles: principalement des estrogènes et progestérone (cel. de la granulosa)
- Garçons: principalement androgènes (cellules de Leydig)





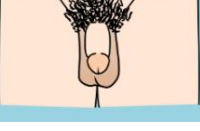
## **Puberté et échelle de Tanner**

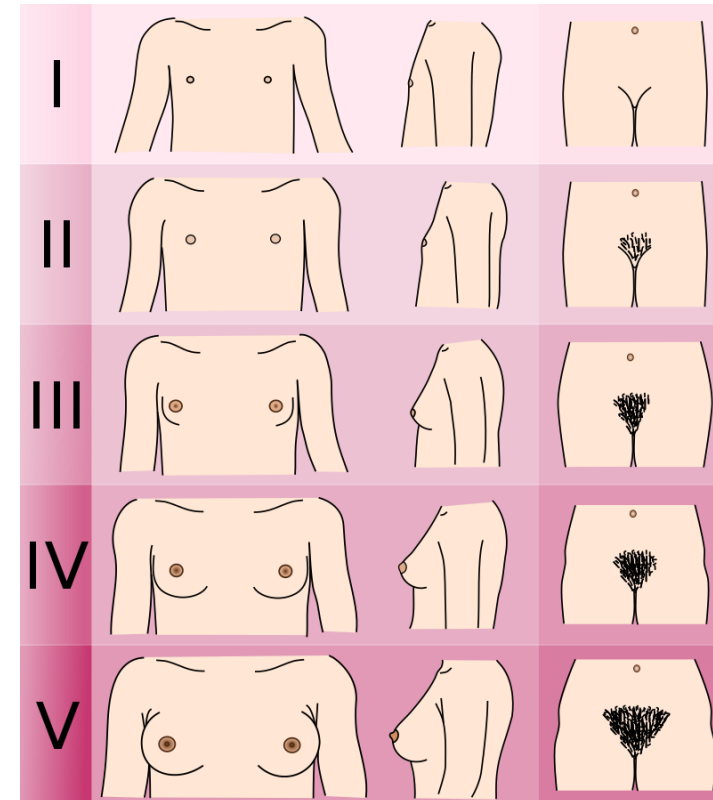
- L'échelle Tanner est utilisée pour évaluer le développement sexuel d'un enfant.
- Cinq stades qui va de la pré-puberté à la maturité sexuelle.
- Chaque étape est associée à un ensemble de caractéristiques physiques.

# PUBERTE ET ECHELLE DE TANNER

## Changements physiques chez la fille:

croissance des ovaires, des seins, de l'utérus, du vagin et des organes génitaux. Ses ovaires commencent à libérer des ovules et ses règles commencent. Sa taille et sa forme changent, et elle développe une pilosité pubienne et axillaire.

I		3 ↕ <2,5
II		4 ↕ 2,5-3,2
III		10 ↕ 3,6
IV		16 ↕ 4,1-4,5
V		25 ↕ >4,5



**Changements physiques chez le garçon:** croissance des testicules, du scrotum et du pénis. Ses testicules mûrissent et commencent à produire du sperme. Son corps change de taille et de forme, et il développe des poils sur le visage et le corps.

# FACTEURS INFLUENCANT LE DECLENCHEMENT DE LA PUBERTE

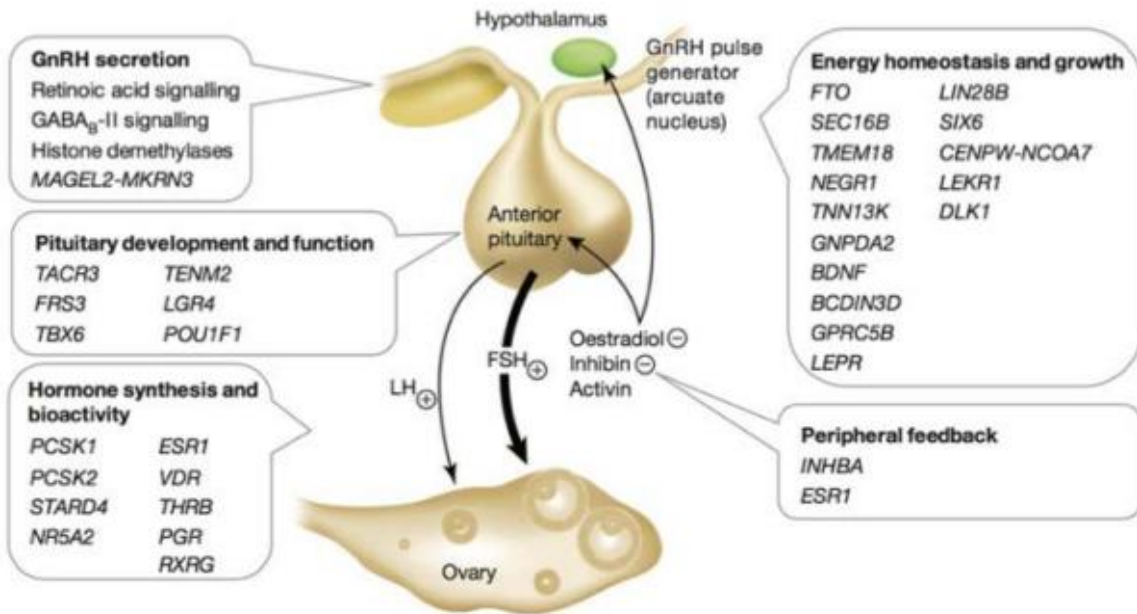
- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux/nutrition
- Facteurs comportementaux/activité physique

# FACTEURS GENETIQUES LIES A LA MENARCHE

Différence moyenne de l'âge à la ménarche

Femmes non apparentés	18.6 mois
Soeurs	12.9 mois
Jumelles Dizygotes	12.0 mois
Jumelles Monozygotes	2.2 mois

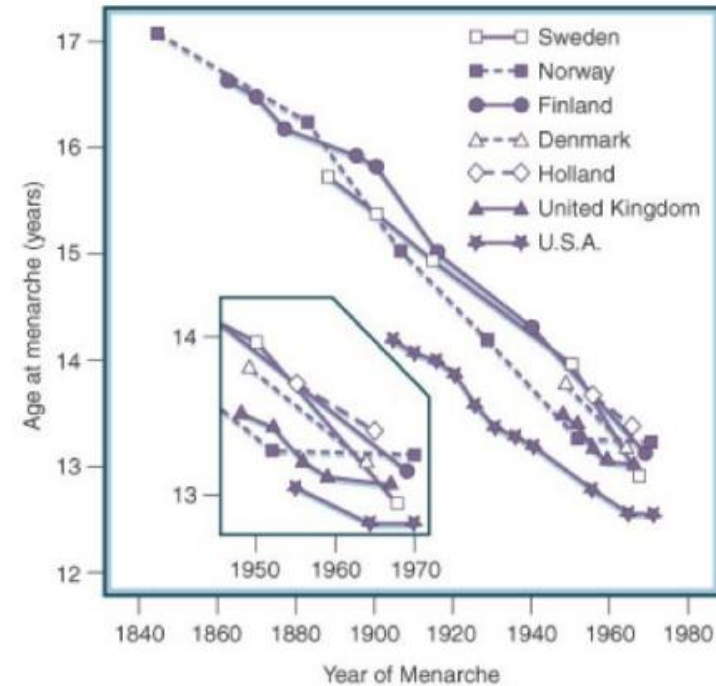
Petri et al., 1935  
Parent AS et al., 2003  
Ong K, ESPE 2020



L'âge de la ménarche est influencé par plus de 106 loci génétiques, impliqués dans la sécrétion de la GnRH, le développement de l'hypophyse, la synthèse hormonale, le métabolisme énergétique et la croissance.

# FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX LIES A LA MENARCHE

Age à la ménarche au cours des 150 dernières années



Williams' textbook for Endocrinology

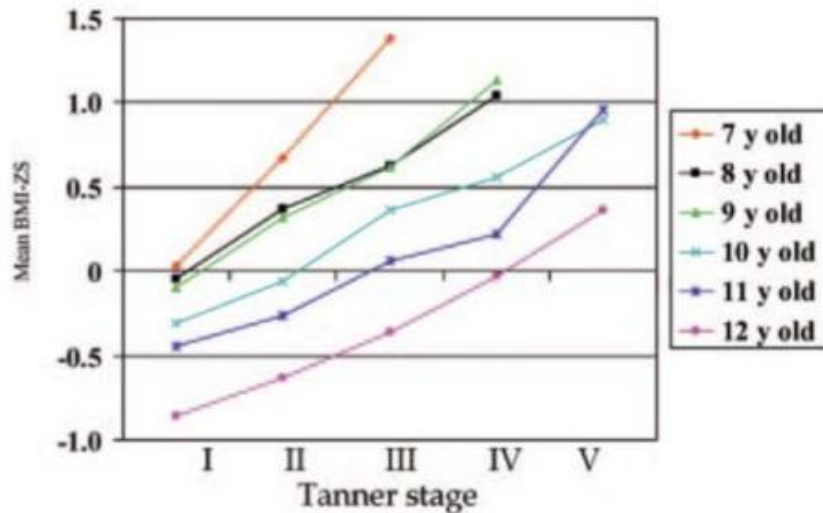


FIGURE 2

The relationship between mean BMI z scores and Tanner staging of breast development in 7- to 12-year-old girls, based on the PROS study data reported by Kaplowitz et al.<sup>13</sup> The data include both white (90%) and black (10%) girls.

Liens entre l'IMC et la puberté

☞ obésité= puberté précoce

(Leptin --> ↑ GnRH)

☞ Poid réduit= puberté retardée

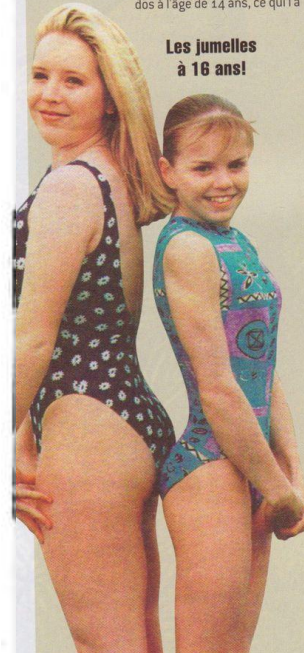
# FACTEURS COMPORTEMENTAUX LIES A LA MENARCHE

## L'ÉTRANGE DESTIN DES SŒURS MORTIMER



Pour mesurer exactement l'impact de la gymnastique sur la croissance, l'idéal consiste évidemment à disposer de couples de jumelles où l'une des deux sœurs pratiquerait le sport de façon intensive et l'autre pas. De tels exemples ne courent évidemment pas les rues. On en connaît néanmoins quelques-uns en Israël, en Australie et celui-ci en Angleterre avec Janine et Jessica Mortimer.

A quel âge avez-vous commencé la gymnastique artistique?  
Nous étions enfants. Puis les choses ont pris de plus en plus d'ampleur à mesure que nous progressions l'une et l'autre. Au maximum de ma carrière sportive, je m'entraînais jusqu'à 35 heures par semaine. Jessica était douée aussi. Elle aurait peut-être suivi le même chemin que moi si elle ne s'était blessée le dos à l'âge de 14 ans, ce qui l'a



Les jumelles à 16 ans!

forcée à arrêter le sport. Avant cela, elle était déjà légèrement plus grande que moi. Mais l'écart de taille et de poids s'est accentué très nettement dans les mois et les années qui ont suivi jusqu'à atteindre 15 centimètres et 16 kilos comme on le voit sur la photo.

Comment viviez-vous cette différence?  
J'avoue que je me suis parfois demandé si j'étais normale. A l'âge de 18 ans, par exemple, je n'étais toujours pas réglée alors que ma sœur Jessica l'était depuis l'âge de 14 ans. Bien sûr, nous sommes jumelles hétérozygotes c'est-à-dire que notre bagage génétique n'est pas plus ressemblant que celui de simples sœurs. Mais la gémellité induit forcément un très fort sentiment de partage et une telle différence physique n'était pas facile à vivre, je dois le reconnaître.

Vous pensez que ce retard était dû à la gymnastique?  
Oui, je pense que la gymnastique a probablement un peu retardé le processus. D'un autre côté, nous avons une troisième sœur plus âgée que nous qui faisait aussi de la gymnastique mais seulement jusqu'à l'âge de 13 ans et qui a eu comme moi ses premières règles à 18 ans. Donc, il est difficile de cerner très précisément la part du sport et de la génétique.

Comment les choses se sont passées à l'issue de votre carrière?  
J'ai arrêté en 1998 après une dernière participation aux Jeux du Commonwealth à Kuala Lumpur (Malaisie). J'avais 18 ans et il me semblait que j'étais enfin en train de grandir. D'ailleurs j'avais dû adapter mes séries à ma nouvelle taille. Après cette retraite sportive, les choses se sont nettement accélérées. Un an plus tard, j'avais rattrapé ma sœur en taille et en poids.

Quel regard portez-vous rétrospectivement sur toute cette période de votre vie?  
Honnêtement, je garde des souvenirs merveilleux de ma vie de gymnaste. Parfois j'ai souffert, c'est vrai. Mais à présent que je suis mariée et mère de deux magnifiques garçons, j'observe que le sport a été pour moi une merveilleuse école de la vie et jamais je ne renierai ça. Au contraire!

Propos recueillis par Olivier Beaufays

chemin que moi si elle ne s'était blessée le dos à l'âge de 14 ans, ce qui l'a

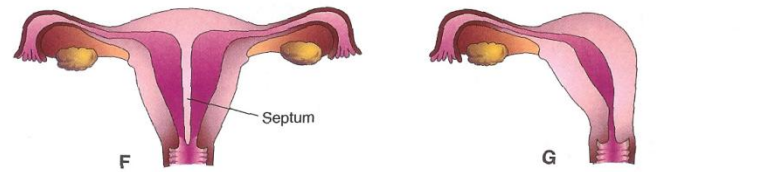
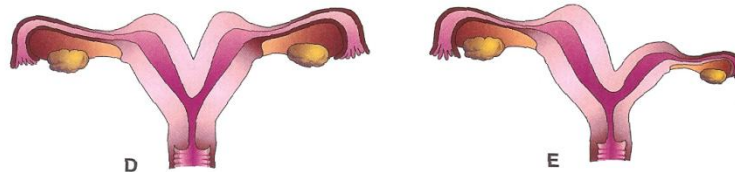
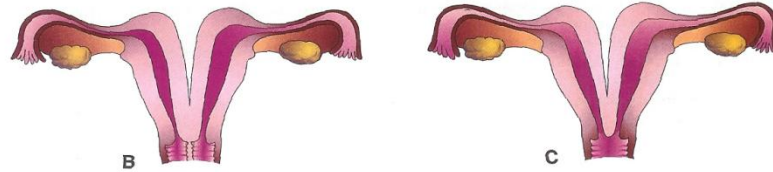
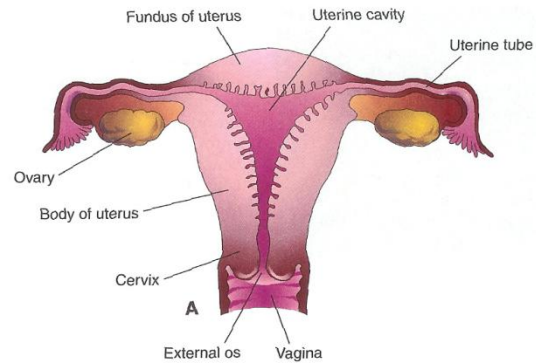
## Les jumelles à 16 ans!



## PERTURBATIONS DE LA DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR

- Entraînent des malformations congénitales
- Comme pour d'autres systèmes: revoir le cours sur les malformations congénitales
  - Malformations de migration, de position de certains organes
    - P.ex. cryptorchidie
  - Défauts dans la fusion de certaines ébauches

# Défauts de fusion des canaux de Müller



## **PERTURBATIONS DE LA DIFFERENCIATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR**

- Certaines perturbations du processus de détermination du sexe peuvent entraîner une différenciation intermédiaire entre le phénotype mâle et femelle:

**Intersexuations**

# Intersexuation et DSD

les personnes intersexuées (ou intersexes) sont des individus nés avec une (ou plusieurs) caractéristique sexuelle (gènes, hormones, chromosomes, morphologie OGE/OGI) qui ne correspond pas aux catégories typiquement définies comme mâle ou femelle.

L'**intersexuation** est donc un terme ombrelle qui regroupe toutes les **variations** ou **différences du développement sexuel** (en anglais, VSD ou DSD).

Un DSD est défini comme une condition congénitale dans lequel le développement sexuel chromosomique, gonadique ou anatomique est atypique.

1. DSD liés aux chromosomes sexuels
2. 46,XX DSD ou désordres du développement ovarien et de l'excès d'androgènes
3. 46,XY DSD ou désordres du développement testiculaire et de la différenciation mâle

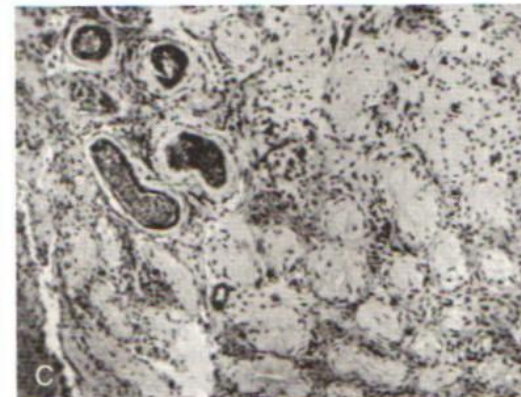
# 1) DSD liés aux chromosomes sexuels

Environ 15% des DSD sont liés aux chromosomes sexuels

## Anomalies cytogénétiques (caryotypiques)

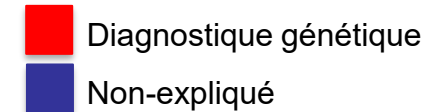
Ces anomalies sont dues à une non-disjonction des chromosomes sexuels (aneuploïdies).

- 45,X (syndrome de Turner): agénésie/dysgénésie des ovaires (ovaires "striées", fibrotiques). Fréquence: 1/5000
- 47,XXY (syndrome de Klinefelter): testicules dysgénésiques, azoospermiques, fibrotiques, hypogonadisme. Virilisation incomplète. Fréquence: 1/1000



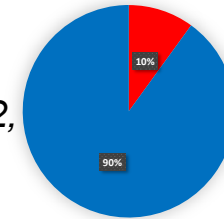
## 2) 46, XX DSD

- Environ 35% des cas de DSD
- Discordance entre le sexe génétique (XX) et le sexe gonadique ou phénotypique



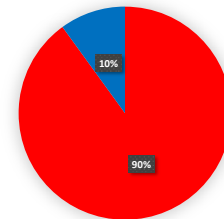
- **46,XX DSD avec variation du développement gonadique:**

- **Dysgénésie gonadique** – *BMP15*; *FOXL2* **70% non-expliqué**
- **DSD ovotestis/testiculaire DSD testiculaire** – *SRY*, *NR5A1*, *RSPO1*, *NR2F2*, *WNT4* (forms syndromiques); Réarrangements chromosomiques *SOX9*, *SOX3*
- Cas *SRY*-négatifs **80% non-expliqué**



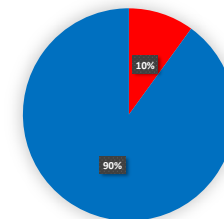
- **46,XX DSD avec excès d'androgènes: 10% non-expliqué**

- **Hyperplasie congénitale des surrénales** *HSD3B2*, *CYP21A2*, *CYP11B1*
- **Déficiencia en P450-oxidoreductase** *POR* (syndrome d'Antley-Bixler)
- **Déficiencia en aromatase** *CYP19A1*
- **Insensibilité aux oestrogènes** *ESR1* (ostéoporose, syndrome des ovaires polykystiques)
- **Insensibilité aux glucocorticoïdes** *NR3C1* (hypertension)



- **46,XX DSD avec anomalies des canaux Müllériens: 90% non-expliqué**

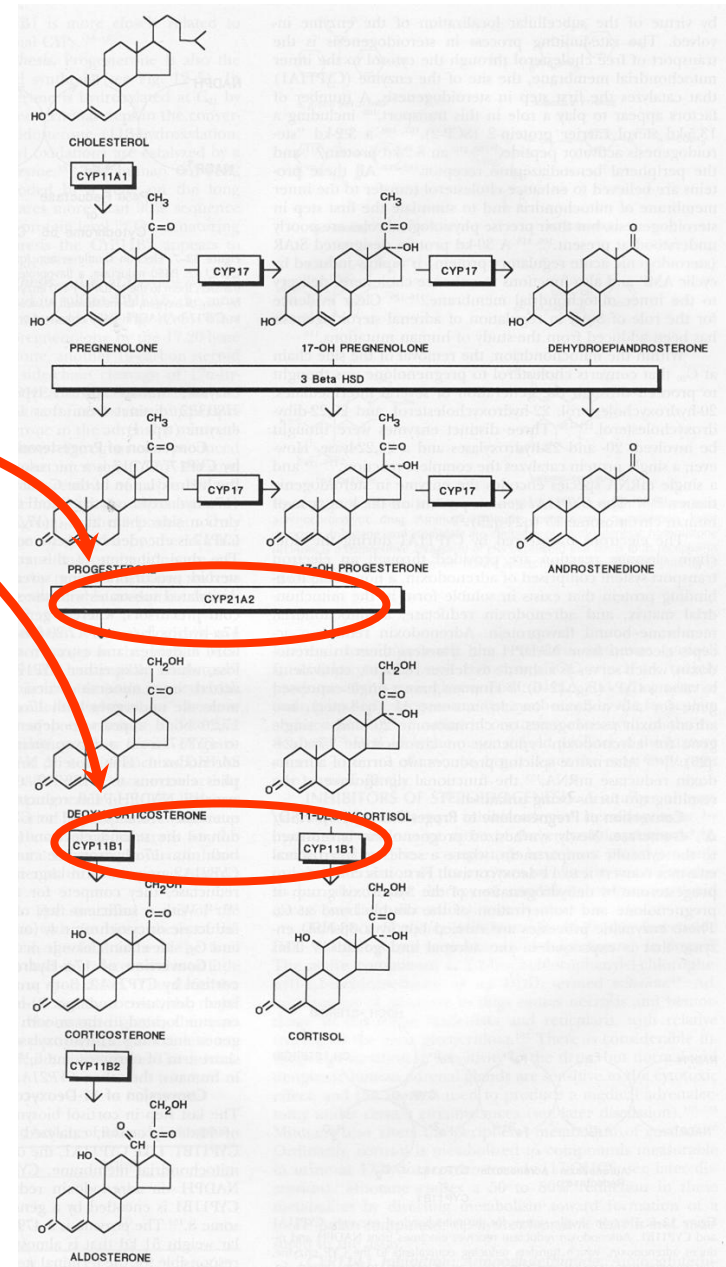
- **MRKH** (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) syndrome;
- **Müllerian Aplasia et hyperandrogénisme;**
- **MURCS** (Müllerian Aplasia, Renal aplasia, Cervico-thoracic somite abnormalities): *multigenique*



# 2) 46, XX DSD

## Hyperplasie congénitale des surrénales:

- Responsable de  $\geq 90\%$  des cas de 46,XX DSD
- Défaut enzymatique de synthèse du cortisol (corticosurrénales)
  - mutation dans les gènes codants pour la *CYP11B*, *CYP21* (21 hydroxylase et 11b hydroxylase)
  - Transmission récessive, porteur sains 1/59
- Augmentation de la production d'ACTH (absence de rétro-contrôle négatif par le cortisol)
  - Hyperplasie des cellules de la corticosurrénale.
  - **Surproduction d'androgènes.**
- Taux élevés d'androgènes avant la 12<sup>ème</sup> semaine
  - Fusion labio-scrotale, hypertrophie clitoridienne.



# masculinisation des OGE par hyperplasie congénitale des surrénales

• Masculinisation marquée des organes génitaux externes, en raison d'une hyperplasie congénitale des surrénales

Patiente 46 XX, mutation dans le gène de la 21-hydroxylase

- ☞ Hypertrophie clitoridienne
- ☞ Fusion labio-scrotale



from MacLaughlin DT and Donahoe PK 2004 New Engl. J. of Med.

Taux  
d'androgènes



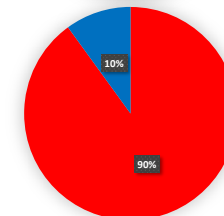
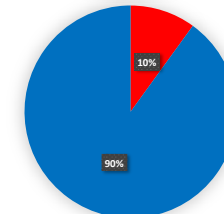
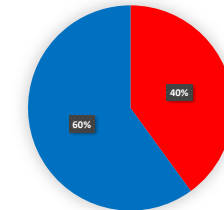
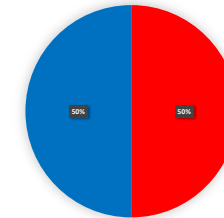
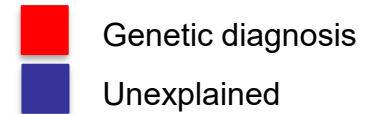
Typiquement  
mâle



Typiquement  
femelle

# 3) 46,XY DSD

- Environ 50% des cas de DSD
- Discordance entre le sexe génétique (XY) et le sexe gonadique ou phénotypique.
- **46,XY DSD avec variation du développement gonadique: dysgénésie complète ou partielle: ARX, ATRX, CBX2, DAX1, DHH, DHX37, DMRT1, EMX2, GATA4, HHAT, MAP3K1, MYRF, NR5A1, SOX8, SOX9, SRY, WT1, ZFPM2, ZNRF3 - 50% non-expliqué**
- **46,XY DSD avec défaut de synthèse ou d'action des androgènes: AR, AKR1C2, AKR1C4, CYP11A1, CYP17A1, DHCR7, HSD3B2, HSD17B3, MAMLD1, SRD5A2, STAR --- 40% non-expliqué**
- **46,XY DSD avec hypospades/cryptorchidie: AR, INSL3, NR5A1, RXFP2, WT1(?) – 90% non-expliqué**
- **46,XY DSD avec persistance des dérivés Müllériens types I and II – AMH and AMHR - 10% non-expliqué**



### 3) 46,XY DSD

● Exemple de masculinisation incomplète des organes génitaux externes:

(Patient 46 XY avec VSD)

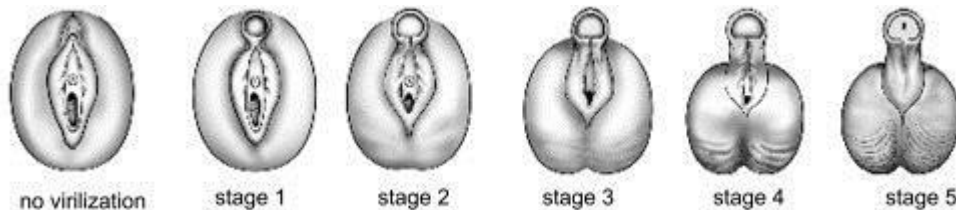
☞ microphallus

☞ hypospadias périneo-scrotal

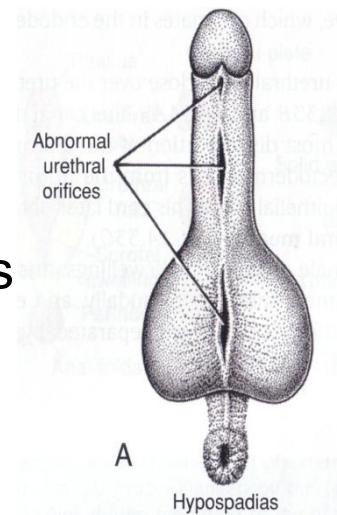
☞ scrotum bifide et prépenile



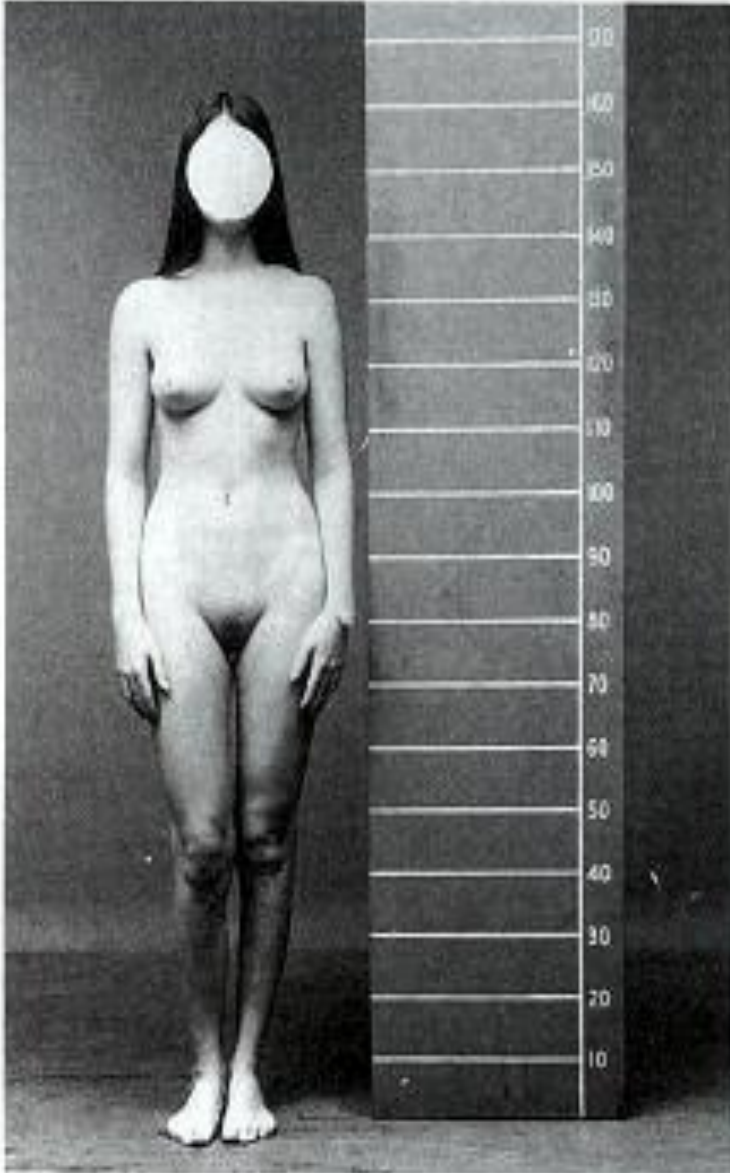
MacLaughlin and Donahoe 2004 New Engl. J. of Med.



hypospadias  
(1/300)



# 46, XY DSD: résistance aux androgènes



- 1) Caryotype XY
- 2) Testicules
- 3) Cryptorchidie
- 4) Absence de dérivés des canaux de Müller
- 5) Absence de dérivés des canaux de Wolff
- 6) Caractères sexuels secondaires féminins

Récepteur aux  
androgènes  
non-fonctionnel

# Sex Determination in Mammals Is a Process

