

UE 10

Tut' rentrée

Gènes, différenciation et anomalies sexuelles

INTRODUCTION

La matière

- L'anat: 1 cours (2h)

→ L'anatomie du sein

- L'histo: 3 cours (3x2h)

→ AGM

→ AGF

→ Le sein

- Gènes, différenciation et anomalies sexuelles: 2 cours (2x2h)

→ Différenciation sexuelle

→ Troubles de la différenciation sexuelle

Vos tutrices de l'ambiance

- Tiffany ♥ (médecine)

→ Sur le forum: Tiff'



- Giulia ♥ (kiné)

→ Sur le forum: Alaska



Le concours

- Spécialité:
 - Médecine
 - Kiné
 - Sage femme



- Les QCMs:
 - 18 QCMs en 20 minutes
 - 60 points +++

La différenciation sexuelle

Sexe chromosomique

Fœtus masculin:

- KY
- Gène SRY: **NECESSAIRE MAIS NON SUFFISANT ++**
- Gène AZF: fertilité (bras court du KY)

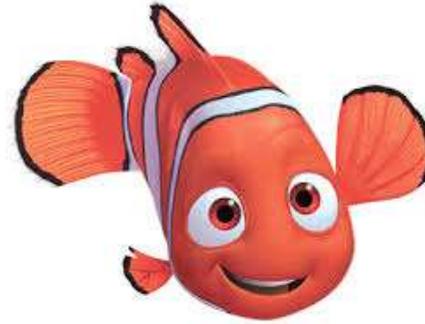
Fœtus féminin:

- Double KX nécessaire (DAX1)
- FOXL2: stock folliculaire

Sexe gonadique

Stade indifférencié:

- 3^{ème} semaine: ϕ germinales primitives dans MEE
- 6^{ème} semaine: gonade indifférenciée
- Gènes responsables: SF1 et WT1



Fœtus masculin:

- 6^{ème} semaine 1/2 : **apparition ϕ de Sertoli = 1^{er} évènement de la différenciation masculine ++**
- 12^{ème} semaine: fin de la différenciation testiculaire mais **PAS ENCORE DE SPERMIOGENESE ++**

Fœtus féminin:

- **Différenciation + tardive:**
8^{ème}/10^{ème} semaine
- Elle ne se fait pas par défaut ++:
 - DAX1: double dose obligatoire
 - WNT4: inhibe différenciation masculine
 - FOXL2: réserve ovarienne

Sexe phénotypique (OGE ET OGI ++)

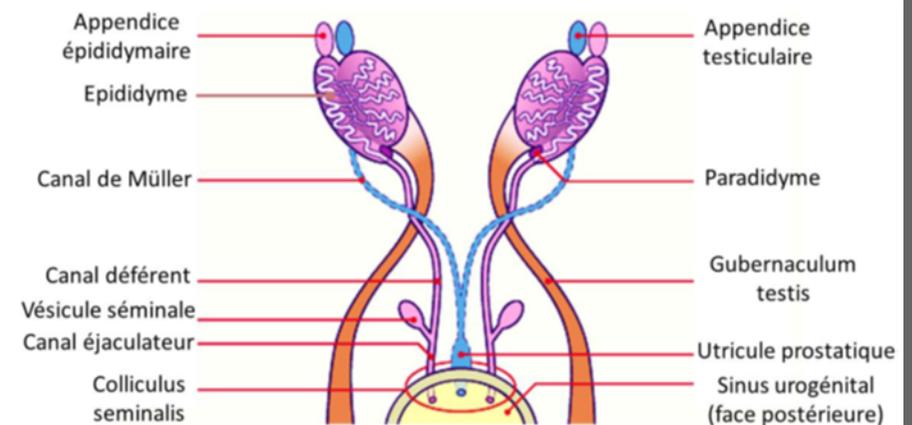
OGI

Stade indifférencié:

- Jusqu'à la **7^{ième} semaine**
- Canaux de Wolff ET de Muller présents

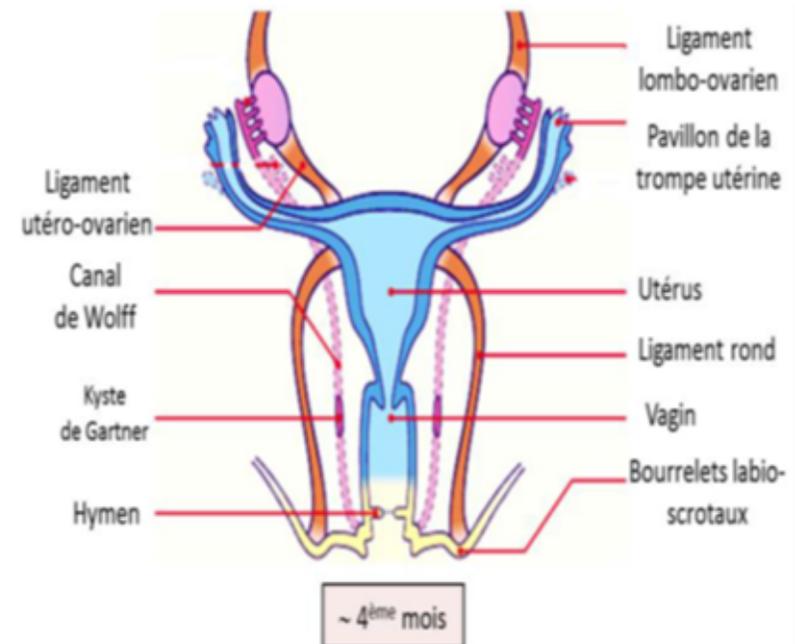
Fœtus masculin:

- Régression canaux de Muller: AMH
- Développement canaux de Wolff: Epididyme + Canaux déférents + Vésicule séminale + Canal éjaculateur + Une partie de la prostate → effet de la **TESTOSTERONE**



Fœtus féminin:

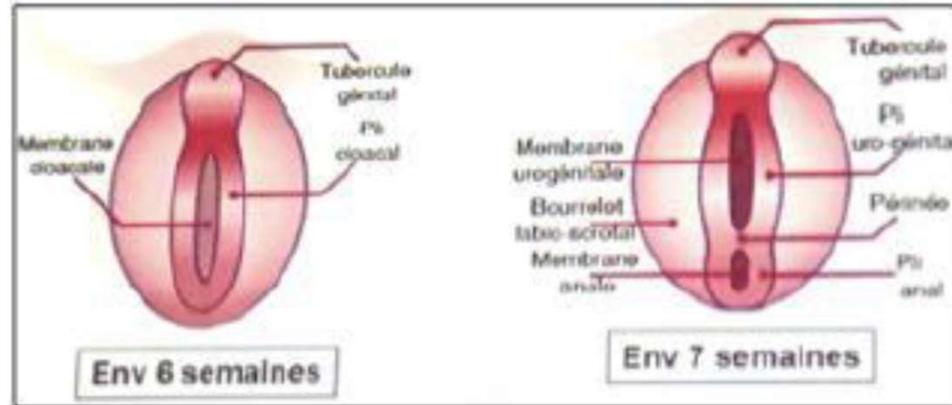
- Régression canaux de Wolff: \emptyset AMH et testostérone
- Développement des canaux de Muller:
 - Partie sup = NON FUSIONNÉE → trompes + pavillon
 - Partie inf = FUSIONNÉE → utérus + 2/3 SUP du vagin



OGE

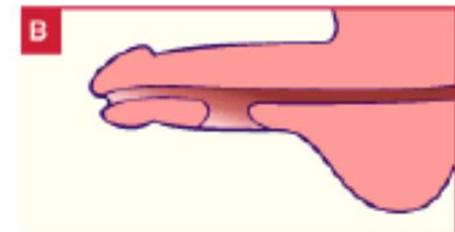
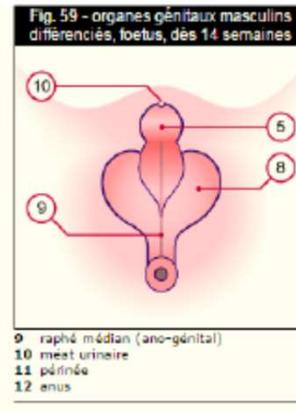
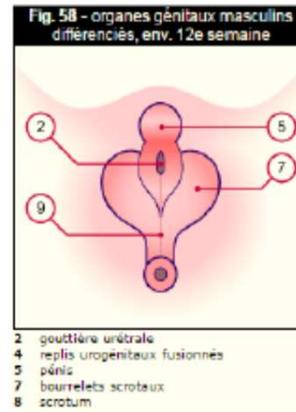
Stade indifférencié:

- Jusqu'à la **9^{ième} semaine**
- Plis cloacaux
- Tubercule génital
- Bourrelets labio-scrotaux



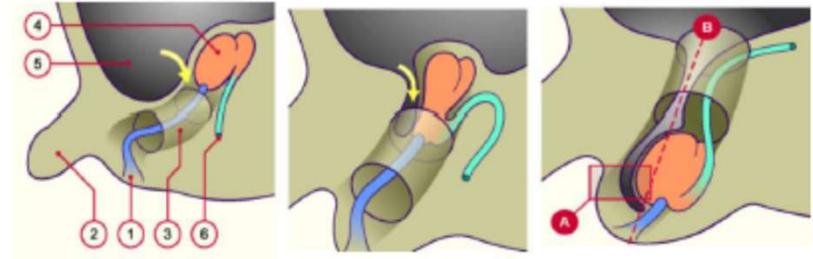
Fœtus masculin:

- Manifeste au **3^{ième} mois**
- Sous l'effet des androgènes:
 - DHT: formation du pénis
 - Testostérone: croissance du pénis
- Gouttière urétrale: fusion progressive sur **le bord VENTRAL de pénis, d'ARRIÈRE en AVANT +++**



→ Descente testiculaire:

- À partir du 8^{ième} mois
- **2 PHASES:** trans-abdominale & inguino-scrotale
- **2 LIGAMENTS:** cranio suspenseur & inguino-scrotal
- **2 HORMONES:** testostérone & INSL3 (ç de Lyedig)



Fœtus féminin:

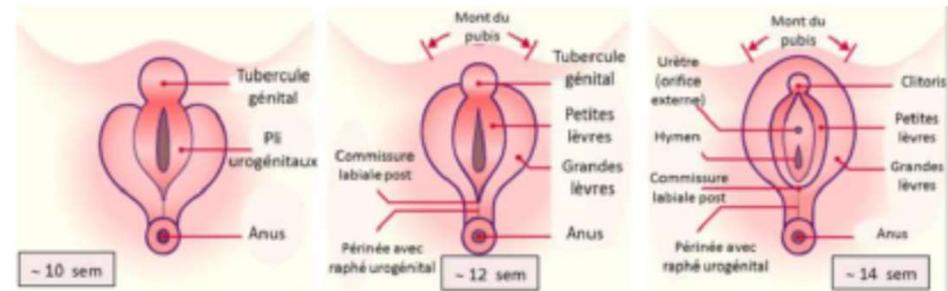
→ Ouverture sinus uro-génital:

- ANT = urètre
- POST = vagin

→ Plis uro-génitaux: absence de fusion= petites lèvres

→ Plis labio-scrotaux = grandes lèvres:

- Fusion ANT = mont du pubis
- Fusion POST = commissure labiale post



→ Distance ano-génitale: entre la vulve et l'anus
chez la FILLE → plus courte que chez le garçon

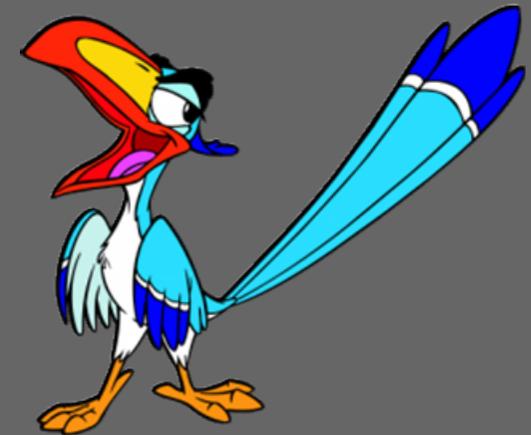
→ **RACOURCISSEMENT DE LA DISTANCE
ANO-GENITALE = 1^{ER} SIGNE DE
FEMINISATION DU FŒTUS MASCULIN ++**

Je sais pas si je vais
pouvoir me rappeler
de tout ça.....



Les mécanismes de la différenciation sexuelle

I- Les gènes de la différenciation



Introduction

- Différenciation = expression + non expression de gènes

↪ Système d'équilibre

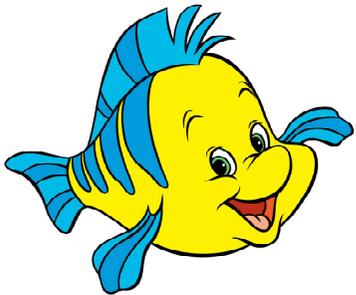


La différenciation masculine



Le chromosome Y

- Peu de gènes
- Plus petit que KX



SRY

- Premier événement de la cascade de différenciation

Présent → Différenciation testiculaire
Absent → Différenciation ovarienne

SRY

- Nécessité de gènes cibles (SOX9)

Le gène SRY est indispensable mais pas suffisant

SRY

↳ Inactivation ou mutation de SRY → fille 46 XY

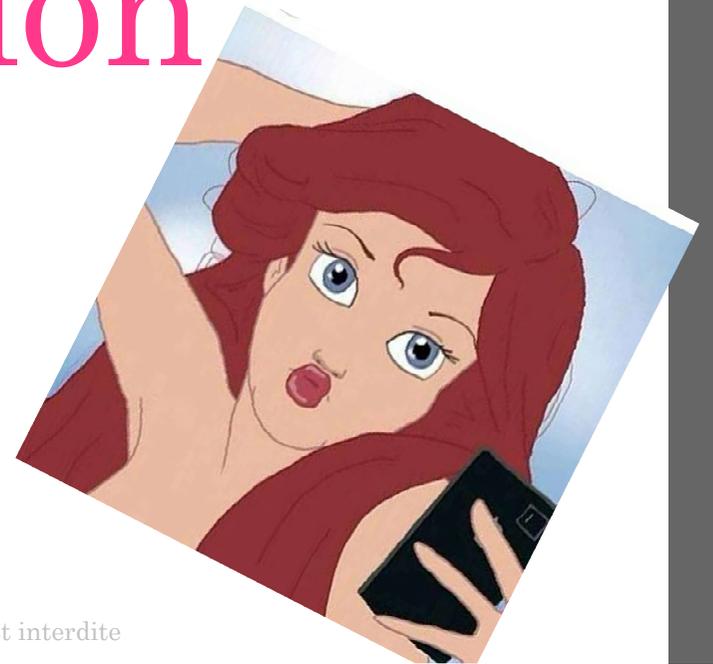


CBX 2

- Activateur de la voie ♂ (*SOX 9*)
- Inhibiteur de la voie ♀ (*Wnt4*, *RSPO1* et *FOXL2*)

↳ Mutation → fille 46 XY

La différenciation féminine



La différenciation féminine

- Détermination ovarienne: Non expression de SOX9 et expression de Wnt4 et de DAX1

L'absence de SRY est **nécessaire** mais **pas suffisante**

DAX 1

- Sur le KX
 - 1 dose chez ♂
 - 2 doses chez ♀
- **Inhibition** de la détermination **testiculaire**
 - ↳ Surexpression chez le ♂ → problème de différenciation

WNT4

- Différenciation et prolifération des cellules müllériennes

WNT 4

- Non dégradation de la **béta caténine** :
 - Activation de gènes cibles
 - Blocage de SOX9 → blocage de la différenciation testiculaire
- Favorise l'expression de gènes de maintenance ovarienne

WNT 4

↳ Mutation → ovaires mal ou peu différenciés +
non dvp des structures müllériennes

RSPO 1

- Stabilisation de la bêta caténine

↳ Absence → absence de dérivés müllériens +
détermination testiculaire

FOXL 2

Marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne

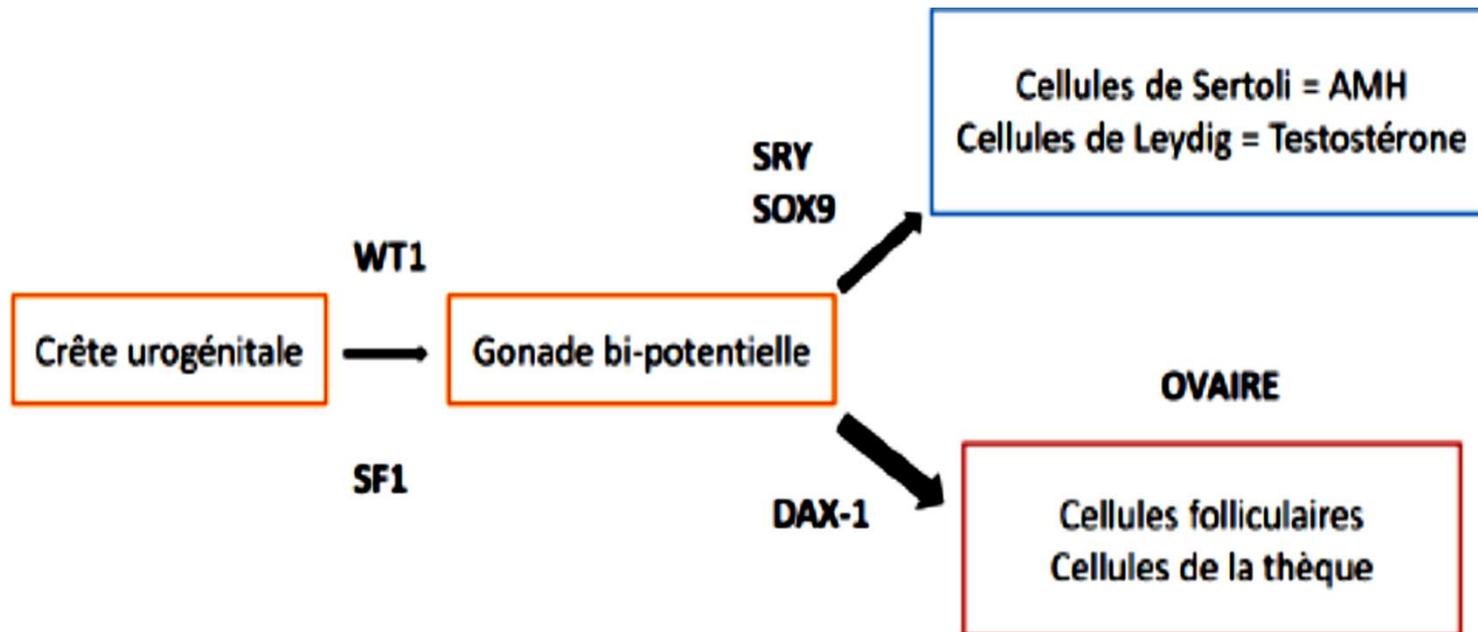
- Développement et maintenances et du stock ovarien
- Différenciation des follicules primordiaux en follicules primaires

FOXL 2

↳ Mutation → perte du stock ovarien + syndrome de blépharophymose (troubles oculaires, ptosis, épicanthus)



Recap'



II- Les hormones de la différenciation sexuelle

AMH

- Sécrétée par Sertoli
- Différenciation des cellules de Leydig
- Régression des canaux de Müller



AMH

↳ Mutation de l'AMH ou du récepteur → utérus
chez le garçon

La testostérone

- Sécrétée par les cellules de Leydig
- Développement des canaux de Wolff

Grace à quoi j'ai
ces beaux poils
d'après vous ?!



La testostérone

- Transformation en **DHT** par la 5- α -réductase → action sur la prostate et les OGE

La testostérone

La DHT agit sur les dérivés du sinus uro-génital
La testostérone agit sur les dérivés des canaux de
Wolff

La différenciation du cerveau

- Multi factoriels (*hormones, gènes, société, histoire personnelle, le ou la partenaire...*)



La différenciation du cerveau

- Période organisatrice
 - IRREVERSIBLE
 - Rôles des androgènes et des œstrogènes

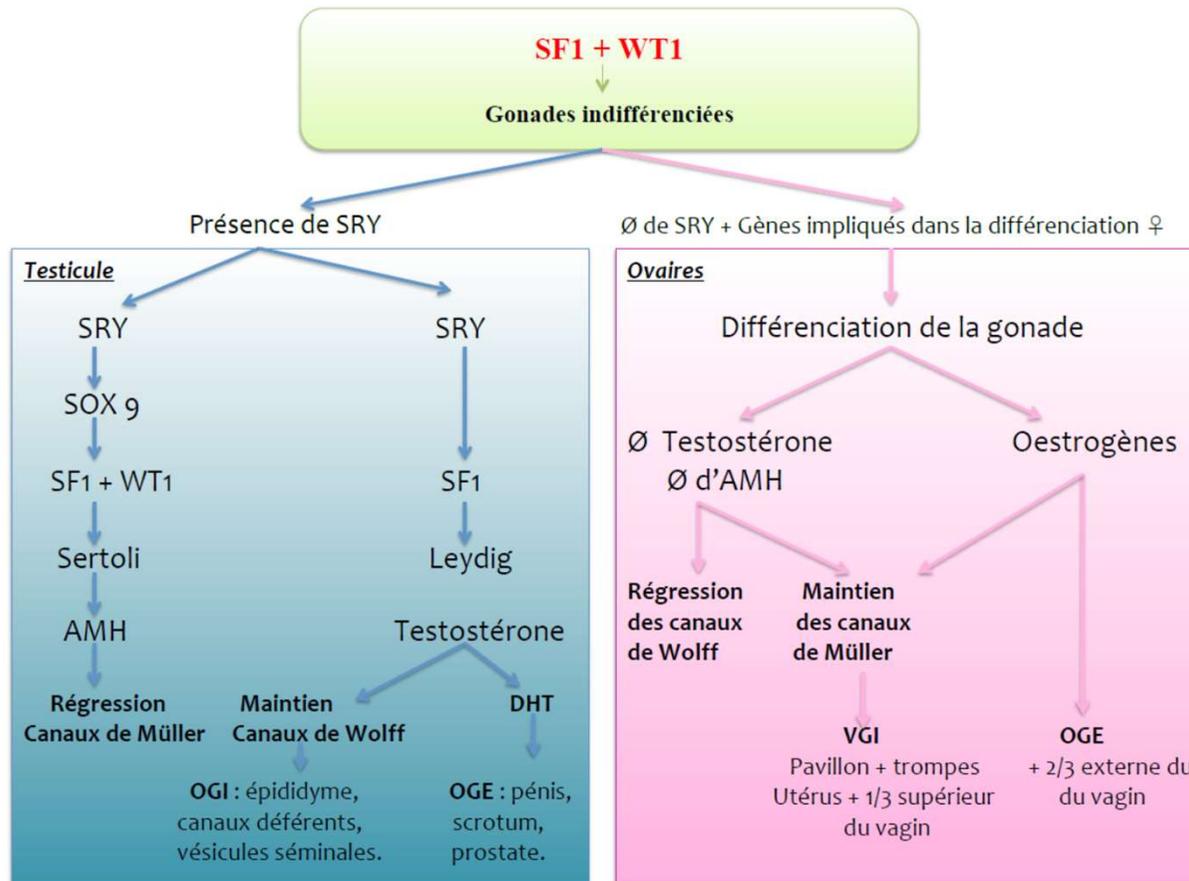
La différenciation de cerveau

- Période activatrice
 - REVERSIBLE
 - A partir de la puberté
 - Caractères sexuels secondaires → comportement sexuel
 - Testostérone + autres facteurs

Recap'

	Acteur	Période
Sexe génétique	K	Fécondation
Sexe gonadique	SRY, SOX9, autres gènes	Détermination testiculaire (6/7 ^{ème} semaine)
Sexe phénotypique	OGI : AMH et testostérone OGE : Testostérone et DHT	Différenciation sexuelle foetale
Sexe civil	OGE	A la naissance
Identité et orientation sexuelle	Différenciation du SNC	Foetale et post natale

Récap'



Mouais...



Alaska & Tiff'

Les anomalies de la différenciation sexuelle

I- Les anomalies chromosomiques

Les trisomies

- 47 XXX: Normal
- 47 XYY: Normal

Ca va être génial !!



Le syndrome de Klinefelter

- 47 XXY:
 - Macroscélie = très grands segments
 - Testostérone basse
 - Petits testicules
 - Rares spermatozoïdes



Les monosomies

- 45 Y0 → NON VIABLE

KX= gènes indispensables à la survie

Le syndrome de Turner

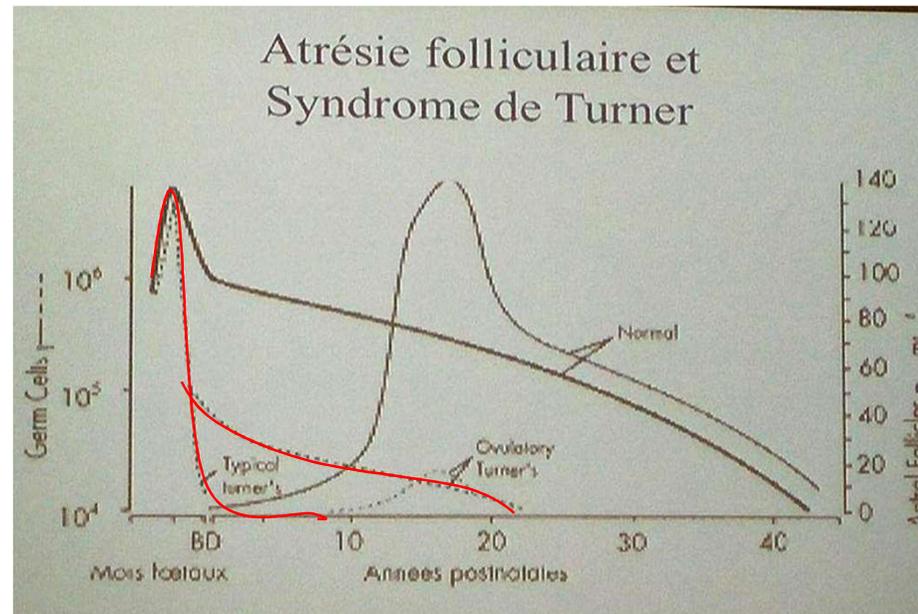


- 45 X0
 - 55% des cas = absence du X
 - 45% = anomalie de l'un des X
 - Petite taille, syndrome dysmorphique, retard pubertaire

QI NORMAL

Le syndrome de Turner

- Diminution du stock folliculaire:
 - Absence de gènes de maintenance = atrophie accélérée = épuisement du capital entre 10 et 20 ans

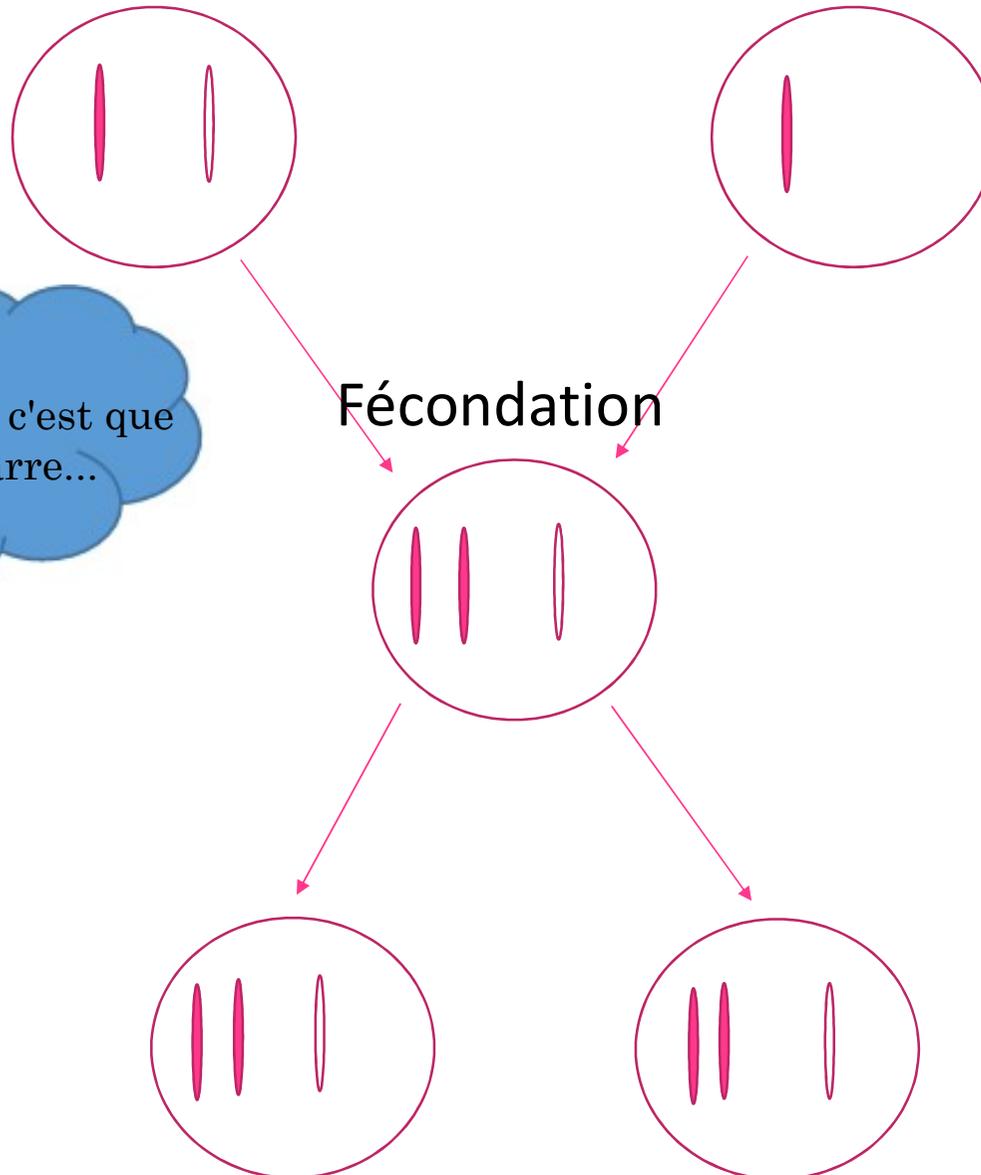


Les mosaïques



- **Anomalies lors d'une des mitoses après la fécondation**

ANOMALIE



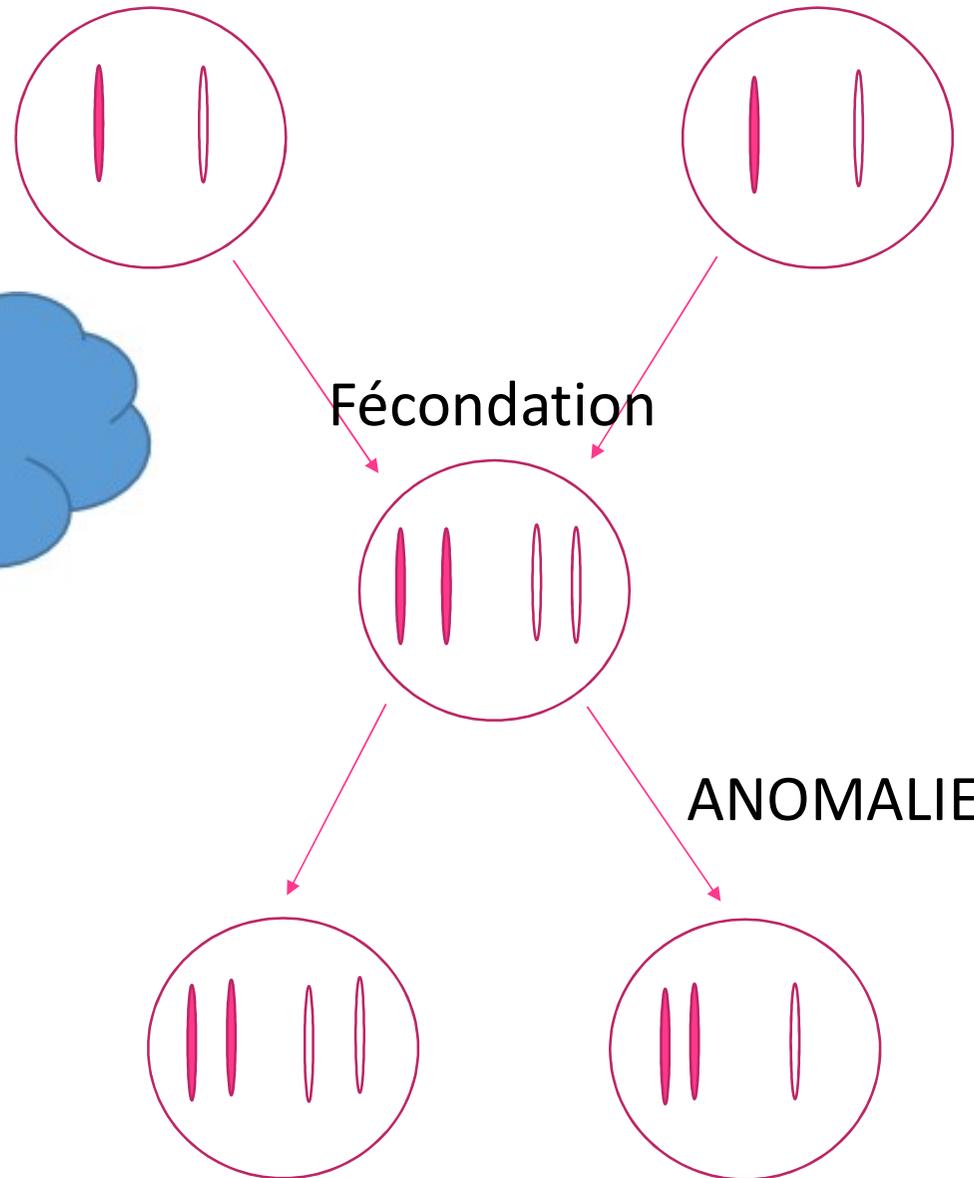
Mais qu'est-ce que c'est que ce schéma bizarre...



Alaska & Tiff'



Encore un...



Les mosaïques

- Turner: 45X/46XX
- Klinefelter: 46XY/47 XXY
- Dysgénésie gonadique mixte : 45X/46XY
- Ovotestis ou chimère: 46XX/46 XY

II- Syndrome de réversion sexuelle



Syndrome de réversion sexuelle

- **Discordance entre le sexe phénotypique et le sexe génétique**

Syndrome de Swyer

- Délétion ou mutation de SRY:

Pas de Sertoli → Pas de Leydig → pas de testostérone
↪ **OGI et OGE féminins**

Mutation des gènes cibles de SRY

- Femmes XY sans mutation du SRY

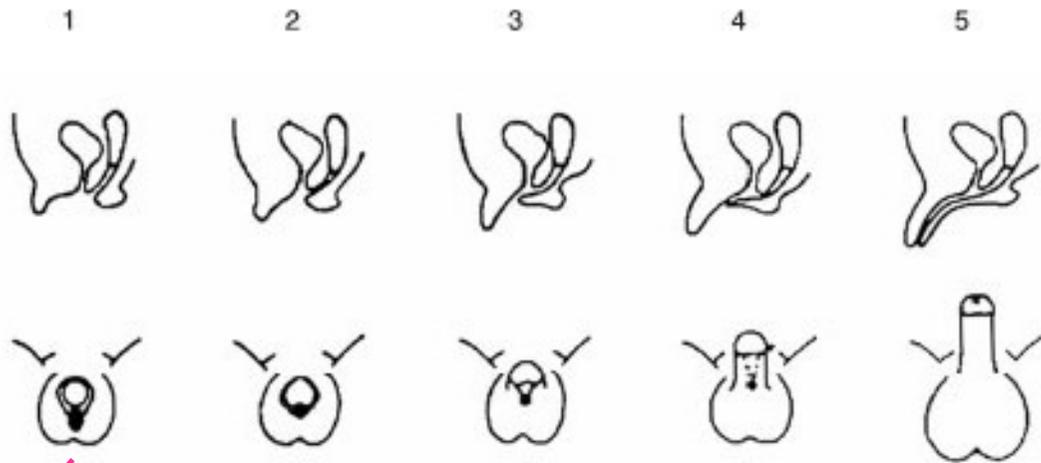
Translocation du gène SRY

SRY sur un X → Sertoli → Leydig → AMH + Testostérone

↳ OGI et OGE masculins sur individu XX

III- Les désordres de la différenciation sexuelle

Classification de Prader



Différenciation complète ♀

Stades d'ambiguïtés sexuelles

Différenciation complète ♂

Féminisation des OGE chez un foetus masculin

Boooooo !!!



Syndrome du testicule féminisant

Insensibilité aux androgènes :

Absence de rc à la testostérone et à la DHT
↳ Cryptorchidie + OGI masculins + OGE féminins



Syndrome du testicule féminisant

Testicules normaux → AMH → régression des structures müllériennes

↳ Pas d'utérus + vagin incomplet

Syndrome du testicule féminisant

Taux de testostérone très élevé → aromatisation en œstrogènes

↳ Développement mammaire très important à la puberté

Mutation du rc de l'AMH

Persistance des structures müllériennes

↳ Petit utérus et trompes

Mutation du gène codant pour la 5- α -réductase

Pas de DHT

↳ OGE féminins ambigus + cryptorchidie

Comprend
rien...



L'exposition du fœtus aux androgènes

- Distilbène:
 - Cryptorchidie et hypospadias augmentés
 - Transmission trans-générationnelle
- Exposition à des polluants oestrogénomimétiques

Virilisation des OGE chez un foetus féminin



Hyperplasie congénitale des surrénales

- Mutation autosomique récessive
- Mutation de la 21-hydroxylase → blocage de la stéroïdogénèse → OGE masculinisés + OGI normaux + déshydratation avec perte de sel

Tumeur virilisante

- Tumeur virilisante chez la mère = sécrétion d'androgènes

QCM time !



QCM 1

A propos du sexe gonadique:

- A) Les gènes responsables de la gonade indifférenciées sont WT1 et SF1.
- B) Chez le fœtus masculin, à la 12^{ième} semaine la différenciation est terminée et la spermiogénèse est présente.
- C) La différenciation féminine est plus tardive que la différenciation masculine.
- D) Cette différenciation féminine a lieu à la 7^{ième} semaine.
- E) À la 6^{ième} semaine environ, les cellules mésenchymateuses se différencient en cellules de Sertoli chez la fille.

QCM 1

A propos du sexe gonadique:

- A) Les gènes responsables de la gonade indifférenciées sont WT1 et SF1.
- B) Chez le fœtus masculin, à la 12^{ième} semaine la différenciation est terminée et la spermiogénèse est présente.
- C) La différenciation féminine est plus tardive que la différenciation masculine.
- D) Cette différenciation féminine a lieu à la 7^{ième} semaine.
- E) À la 6^{ième} semaine environ, les cellules mésenchymateuses se différencient en cellules de Sertoli chez la fille.

QCM 2

À propos du sexe phénotypique:

- A) Il ne concerne que les OGI.
- B) Il ne concerne que les OGE.
- C) La DHT agit sur les dérivés du sinus uro-génital.
- D) La testostérone agit sur les dérivés des canaux de Muller.
- E) La descente testiculaire se fait à partir du 8^{ième} mois environ.

QCM 2

À propos du sexe phénotypique:

- A) Il ne concerne que les OGI.
- B) Il ne concerne que les OGE.
- C) La DHT agit sur les dérivés du sinus uro-génital.
- D) La testostérone agit sur les dérivés des canaux de Muller.
- E) La descente testiculaire se fait à partir du 8^{ième} mois environ.

QCM 3



A propos des mécanismes de la différenciation sexuelle:

- A) L'absence de SRY permet à elle seule la différenciation normale dans le sens féminin
- B) Une mutation du gène CBX2 entraîne une surexpression de WNT4
- C) RSPO1 est le marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne.
- D) La présence d'AMH permet la différenciation des cellules de Leydig
- E) La DHT permet le développement des OGI et de la prostate

QCM 3



A propos des mécanismes de la différenciation sexuelle:

A) L'absence de **SRY** permet à elle seule la différenciation normale dans le sens féminin

B) Une mutation du gène **CBX2** entraîne une surexpression de **WNT4**

C) **RSPO1** est le marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne.

D) La présence d'**AMH** permet la différenciation des cellules de Sertoli

E) La **DHT** permet le développement des **OGI** et de la prostate

QCM 4



A propos des désordres de la différenciation sexuelle :

- A) L'absence du chromosome X est létale
- B) Le syndrome de résistance aux androgènes entraîne un cryptorchidie et des OGE féminisés.
- C) L'hyperplasie congénitale des surrénales entraîne la féminisation d'un fœtus masculin
- D) Le syndrome de Turner entraîne une petite taille, une baisse du QI, une atrésie folliculaire accélérée.
- E) La classification de Prader permet de classer les OGE en 4 stades de développement

QCM 4



A propos des désordres de la différenciation sexuelle :

A) L'absence du chromosome X est létale

B) Le syndrome de résistance aux androgènes entraîne un cryptorchidie et des OGE féminisés.

C) L'hyperplasie congénitale des surrénales entraîne la féminisation d'un foetus masculin

D) Le syndrome de Turner entraîne une petite taille, une baisse du QI, une atrésie folliculaire accélérée.

E) La classification de Prader permet de classer les OGE en 4 stades de développement

Des questions ?





BON COURAGE A TOUS ♥♥♥♥

Disney

