



GENERALITES ET RAPPELS

◆ Définition : On base la reproduction sur la différenciation et la spécialisation des 2 sexes de façon distincte.

ω Différentiation : terme général qui touche gonades, voies excrétrices, Organe Génitaux Externes et cerveau.

ω Détermination : Spécifique à la différenciation de la gonade. A lieu environ à 6 ½ semaine pour l'homme, sinon évoluera en gonade féminine.

NB reproduction sexuée : On parle de procréation, car ce n'est pas une reproduction identique (cf reproduction asexuée). Elle aura permis l'adaptation d'organismes à l'évolution et donc la survie

◆ 3 stades dans la différenciation sexuelle du fœtus :

→ Établissement du sexe **chromosomique**

→ Mise en place du sexe **gonadique**

→ Développement du sexe **phénotypique** : Organes Génitaux Interne et OGE.

◆ Rappels de biologie Moléculaire :

- 2 types de cellules :
 - Cellules germinales → subissent la méiose
 - Cellules somatiques → subissent la mitose
- Chromosomes X et Y = **gonosome**
- Autres chromosomes = **autosomes**

◆ Ontogénèse : Evolution au cours de la vie de l'appareil reproducteur.

• Stade indifférencié : période embryonnaire → gonade + OGI + OGE

• Stade de différenciation sexuelle : période embryonnaire / fœtale : Phénotype sexuel à la naissance (OGE).

• Stade de maturation : → SNC : Enfance
→ Caractères Sexuel Ilr : Adolescence
+ puberté donc OGE + OGI

• Stade fonctionnel du système de reproduction : Période adulte

• Stade du déclin du système de reproduction : Ménopause / andropause

NB : On détaillera l'évolution des sexes chromosomique, génétique, gonadique, phénotypique et psychologique

DIFFERENCIATION SEXUELLE

SEXE CHROMOSOMIQUE

CHROMOSOME X

◆ Comporte un nombre élevé de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle mais pas seulement (Ex : gènes de croissance *SHOX*...)

◆ Porte des gènes indispensables à la vie
→ **individu Y0 non viable (il manque les caractéristiques apportées par X)**

◆ Un des KX est partiellement rendu inactif de façon aléatoire :

Corpuscule de Barr

- Des gènes sont donc exprimés tout de même en double
- Des gènes sont essentiels au maintien de la réserve ovarienne

CHROMOSOME Y

◆ Serait une dégénérescence du chromosome X : Plus petit donc moins de gènes (*On sait bien que les filles sont meilleures...*)

◆ Gènes impliqués dans la **REPRODUCTION**

- Un individu **YO** ne peut pas vivre, les gènes impliqués ne suffisent pas ;) (*Ils sont sur le X*)
- Un individu **XO** peut vivre car KX contient des gènes hyper importants au développement.

♥ **KY nécessaire mais insuffisant à la détermination gonadique dans le sens masculin** → ce sont ces gènes qui en sont responsables ♥

SEXE GONADIQUE

◆ Plusieurs gènes spécifiques sont impliqués dans chacune des phases de la différenciation :

- **SF1 et WT1** : formation de la gonade indifférenciée
→ leur mutation empêche la formation de la gonade : **dysgénésie gonadique**
- **SRY et SOX9** : Différenciation sexuelle masculine

➤ **DAX1 (x2) et Wnt4 + abs de SRY et SOX9** : différenciation sexuelle féminine

GENES SRY

- Sur la bras court du KY
- S'exprime dans le testicule
- **NECESSAIRE** à la détermination gonadique parce :
 - Si absent → Ovaire
 - Si présent → Testicules

Femme XY : SRY non mutés. Le SRY est normal mais les gènes en aval non (*SOX 9 ;*) → Pas de différenciation testiculaire

→ Il code pour un facteur de transcription dans le testicule (Sox-9) : (*Pas de FT ... Pas de testicules ... Pas de bras ...*) **INSUFFISANT**

♥♥ **La régulation de l'expression des gènes est essentielle dans les deux sexes afin d'assurer la différenciation sexuelle** ♥♥

DAX

- Sur le **chromosome X**
- En double dose chez un individu XX
- Effet **d'inhibition sur la différenciation testiculaire**
- Si le gène est surexprimé chez un individu XY, il peut avoir des troubles dans la différenciation testiculaire

AMH

- Codé par un autosome donc *présent dans les 2 sexes*.
- Hormones polypeptidique de la famille des TGF- β
- Sécrétés par les **Cellules de Sertoli**
- Inhibe la prolifération des canaux de Muller et provoque leur régression
- Absente du sexe féminin **SAUF** à l'âge adulte : permet d'évaluer la réserve ovarienne car elle est sécrétée par la granulosa

Mutation du récepteur à l'AMH :

- On peut retrouver des hommes avec un Rc AMH muté
- Présence d'un pseudo utérus car pas de regression des canaux de Muller
- Présence de façon normale du canal de Wolff

TESTOSTERONE

- Stéroïde sexuel androgénique donc lipophile et récepteur nucléaire.
- Le complexe hormone / récepteur se fixe sur le complexe ARE au niveau du promoteur du gène cible.
- Sécrétée par les **cellules de Leydig**
- Permet le **développement du CANAL DE WOLFF** (Voies Génitales Internes) + **Croissances du PENIS** (♥ non sa formation ♥)

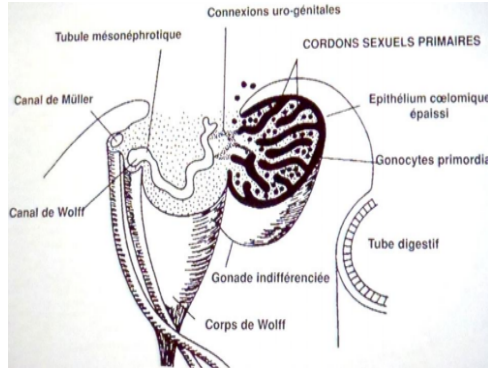
Rappel : Mode d'action de la testostérone

- ◆ Testostérone :
 - Canaux de Wolff
 - OGI (épididyme, canaux déférents, vésicule séminale)
- ◆ Œstrogènes : (via *Aromatase*)
 - Cerveau
 - Glande mammaire
 - Os
- ◆ DHT : (via *5 α -réductase*)
 - OGE (pénis, scrotum)
 - Prostate

STADE INDIFFERENCIE

MISE EN PLACE DES GONADES

3 ^E SEMAINE	→ APPARITION / MIGRATION / MULTIPLICATION DES GONOCYTES PRIMORDIAUX LE LONG DE LA PAROI POSTERIEURE DE L'APPAREIL DIGESTIF PRIMITIF (D'ORIGINE EPIBLASTIQUE OU ENDOBLASTIQUE ET AVEC UNE TAILLE DE 12 A 16 MICRONS) → Séparation du soma et du germen
---------------------------	--

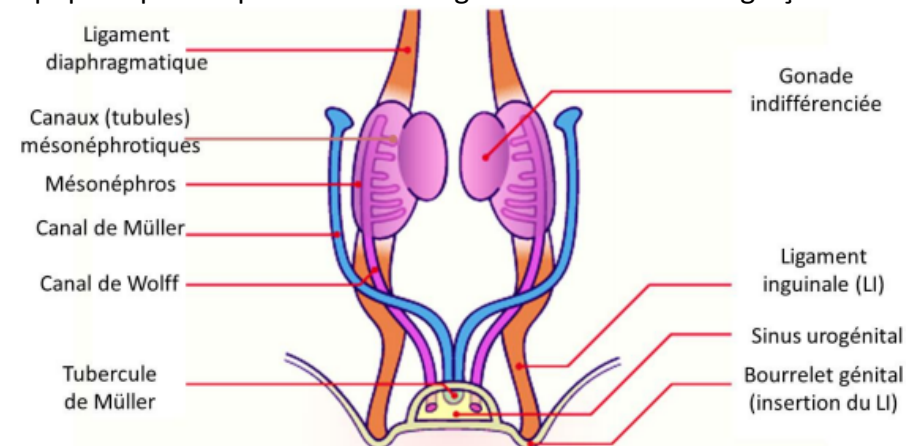
FIN SEMAINE 4	<p>→ Corps de Wolff: Canal de Wolff + tubules mésonéphrotique + Mésenchyme environnant.</p> <p>→ Le canal est relié en haut par ligament diaphragmatique et en bas par ligament inguinal.</p> <p>→ Crête génitales: Epaississement des Cellules mésenchymateuse du corps de Wolff = Partie somatique de la future gonade</p>
6 ^e SEMAINE	<p>→ Migration des gonocytes primordiaux dans les crêtes génitales.</p> <p>→ Formation des cordons sexuels primitifs par la prolifération de l'épithélium coelomique. Ils entourent les gonocytes primordiaux = GONADE INDIFFERENCIE.</p> <p>→ Apparition des canaux de Muller</p> 

MISE EN PLACE VOIES GENITALES INTERNES

◆ ON RETROUVE 2 SYSTEMES DE CANAUX :

• **De Wolff** → Au niveau du corps de Wolff descendant. Ils s'abouchent séparément dans le sinus urogénital et sont en contact direct avec les structures mésonéphrotiques liées aux gonades. Sous contrôle de la **testostérone**

• **De Muller** → Au niveau du pôle supérieur du mésonéphros et descendent de chaque cotés du canal de Wolff. Ils fusionnent dans leur partie distale avant l'abouchement au niveau du sinus urogénital (au niveau de la ligne médiane, où il forme le tubercule de Muller) et de l'épiderme. Ils sont **sous contrôle négatif de l'AMH** (sécrété par Sertoli), dans le sexe masculin SEULEMENT, par effet apoptotique antiprolifératif. Ils régressent donc chez le garçon.



MISE EN PLACE DES OGE

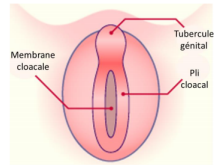
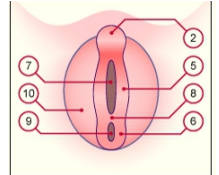
Semaine 4	La membrane cloacale est en place en position caudale
Fin 5 ^e semaine :	<p>→ Pli cloacaux : renflement de chaque côté de la membrane</p> <p>→ Tubercule génital : Jonction à l'extrémité antérieure de la membrane</p> 
Fin 7 ^e semaine	<ul style="list-style-type: none"> • partage de la membrane cloacale par le périnée <ul style="list-style-type: none"> → Membrane urogénitale (ventrale) → Membrane anale (dorsale) • Partage du pli cloacal : <ul style="list-style-type: none"> → Pli urogénital face à la membrane urogénitale → Pli anal à côté de la membrane anale • Apparition latéralement par rapport aux plis uro-génitaux et anaux de bourrelet : Labio-scrotaux  <p>3 pli urogénital 6 pli anal 7 membrane / orifice uro-génital</p>

TABLEAU RECAP ♥

Apparition des cellules germinales primordiales	3 ^{ème} semaine
Constitution du corps de Wolff (mésonephros)	4 ^{ème} semaine
Les gonades indifférenciées vont donner : → Les crêtes génitales = épaississement de l'épithélium coelomique → Les cordons sexuels primaires	5 ^{ème} semaine 6 ^{ème} semaine
Les conduits génitaux et le sinus uro-génital vont former : → Le canal de Wolff et le cloaque → Le cloisonnement du cloaque → Le canal de Müller (induit par le canal de Wolff)	4-5 ^{ème} semaine 5-8 ^{ème} semaine 6 ^{ème} semaine
Les organes génitaux externes donneront : → L'éminence cloacale → Les replis génitaux, les bourrelets génitaux et le tubercule génital	4 ^{ème} semaine 7 ^{ème} semaine

DIFFERENCIATION MASCULINE

SEXE CHROMOSOMIQUE

♦ Le spermatozoïde apporte le chromosome sexuel. Il déterminera le sexe chromosomique du fœtus (l'ovocyte apporte forcément le X)

- Présence du Y : Différenciation masculine
- Absence du Y : Différenciation féminine

⚠ **La différenciation féminine n'est pas passive (gène DAX1...)**

♦ KY : **NECESSAIRE** mais **INSUFFISANT**

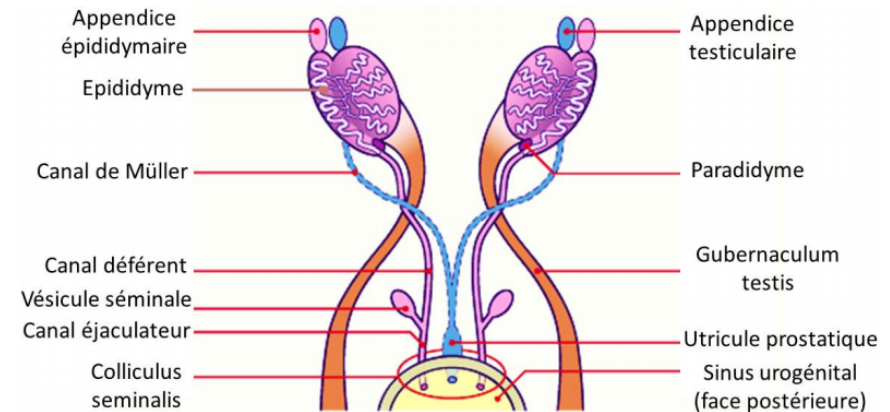
- ◆ Ce sont les gènes présents sur le KY qui sont responsables de la différenciation masculine. Des gènes mutés entraînent une différenciation féminine.

CONCLUSION : Ce n'est pas le nombre de chromosomes sexuels qui déterminent le sexe mais l'expression transcriptionnelle des gènes présents sur le KY.

SEXE GONADIQUE

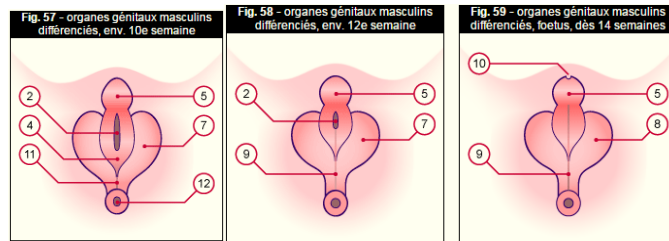
6 ½ semaine	<ul style="list-style-type: none"> ◆ <u>1^{er} événement</u> : C Mésenchymateuse en Sertoli !!! → Contrôle l'organisation du testicule, surtout le Tube Séminifère en s'agglomérant ensemble. ♥ <u>1^{er} signe de différenciation masculine</u> ♥ → Les cellules de Sertoli sécrètent l'<u>AMH</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Endocrine = Involution des canaux de Müller - Paracrine = Différenciation des cellules de Leydig → Orienté la différenciation des C de Leydig (sécrétion Testostérone) ◆ Cordons sexuels se détachent de l'épithélium coelomique → cordons testiculaires médullaires qui s'organisent en tubes séminifères.
12 ^e semaine	Fin de la différenciation testiculaire
20 ^e semaine	Tout est mis en place
8 ^e /9 ^e mois	Descente testiculaire

- ◆ Régression des canaux de Muller
- ◆ Développement et différenciation des canaux de Wolff
 - Partie proximale de chaque canal mésonéphrotique : **Epididyme**
 - Canal de Wolff : **Epididyme (proximal), canal déférent (moyen), vésicules séminales, canal éjaculateur** (sous effet testostérone)



MISE EN PLACE DES OGE

- 3^e mois : Sous l'effet des hormones androgènes la différenciation et le développement des OGE devient visible :
 - On a allongement du tubercule génital et formation de l'ébauche du pénis
 - Allongement des Replis uro-génitaux → Gouttière urétrale
- /!\ PHENOMENE DHT DEPENDANT /!\ (Testostérone agit sur les VGI)**



- Urètre pénien : Au fond de la gouttière circonscrite par les plis uro-génitaux (= gouttière urétrale) il y a une prolifération de la lame urétrale d'origine épithéliale → Comblement temporaire de la gouttière → Creusement qui donnera l'urètre pénien.

On retrouve une fusion progressive des replis urogénitaux sur le **bord ventral** du pénis **d'arrière en avant**. Il isole l'urètre pénien définitif. Il se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis au niveau du gland.

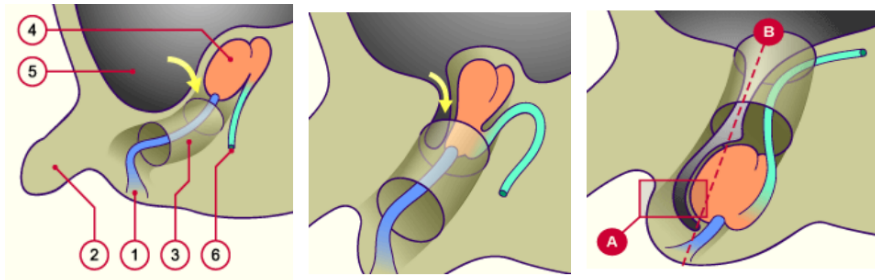
- S14 : La fusion de l'urètre pénien est normalement achevée.
- S20 : Vitesse de croissance de pénis est maximale → Grosse quantité de testostérone sont sécrétés → Donc sera transformé en DHT pour les OGE

Hypospadias : Anomalie de fusion des replis uro-génitaux avec anomalie d'abouchement de l'urètre. Il s'abouche sur la face ventrale du pénis au lieu de s'aboucher à l'extrémité

⚠ **Rappel : La testostérone seule agit sur les VGI (+ croissance du pénis et pas sa formation) !!!!**

- La descente testiculaire : Les bourses étant en position abdominale haute, il va falloir les faire redescendre (*il paraît que c'est mieux...*) avec l'aide de 2 hormones :

<u>5/6 mois</u>	<i>étape trans-abdominale</i>	→ Descend dans la partie interne du canal inguinal	→ Influencé par INSL3 : Sécrété par les ç de Leydig . Hormone <u>polypeptidique</u> donc avec des Rc membranaires sur les ligaments cranio-suspenseurs et inguinoscrotal (=gubernaculum testis)
<u>8/9 mois</u>	<i>Descente inguino-scrotale</i>	→ Descend dans les bourses	→ Influencé par Testostérone : Hormone <u>stéroïdienne</u> par les ç de Leydig . Possèdent des Rc nucléaires. Elle agit sur le gubernaculum testis en le raccourcissant ce qui tire le testicule et favorise sa descente inguinale



Cryptorchidie :

- 1/50 naît avec 1 ou 2 testicules non descendues/
- Elles descendent normalement dans les 3 à 6 mois ou jamais.
- La non opération entraine de fortes chances de stérilité par des processus différents type chaleur.
- La cryptorchidie multiplie par 5 le risque de cancer.

DIFFERENCIATION SEXUELLE FEMININE

SEXE CHOMOSOMIQUE

→ Un des KX est partiellement rendu inactif de façon aléatoire :

Corpuscule de Barr

→ Des gènes sont donc exprimés tout de même en double

→ Des gènes sont essentiel :

- La différenciation
- La croissance (SHOX)
- La réserve ovarienne

SEXE GONADIQUE

La différenciation ne se fait pas par défaut, elle nécessite des gènes : (*Il ne suffit pas de l'absence de Y*)

- **DAX1** (double dose) et **WnT4** → inhibition des gènes masculinisant
- **FOX-L2** → maintient de la fonction ovarienne

La double copie de DAX1 est indispensable ! **Une duplication de ce gène chez un individu XY entrainera une différenciation dans le sens ovarien**

◆ **S10** : Se différencie en ovaires si pas de différenciation testiculaires (Donc ¾ semaines après).

◆ Atrésie des cordons sexuels primitifs au niveau de la **médulla** (Partie centrale de l'ovaire).

→ Partie centrale de l'ovaire

→ Permet de recevoir les nerfs, les vaisseaux et les lymphatique SEULEMENT.

On ne retrouve pas de cellules germinales ni folliculeuse dans la medulla ♥

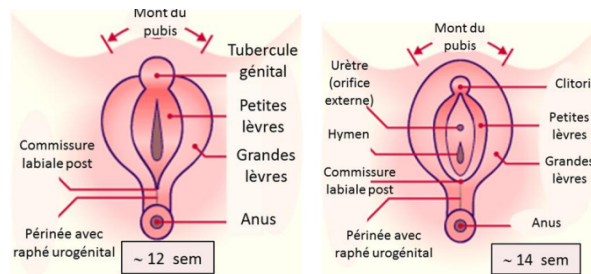
◆ Seuls les cordons sexuels au contact de la corticale et en contact avec l'épithélium cœlomique persistent :

Ils forment le stock de follicules ovariens primordiaux ♥

◆ L'absence de KY / Gène SRY : Les cellules mésenchymateuses donnent les cellules folliculeuses qui entourent les gonocytes primordiaux

◆ L'absence de testostérone entraine l'absence de connexion avec le canal de Wolff qui régresse (on retrouve tout de même des vestiges embryonnaires)

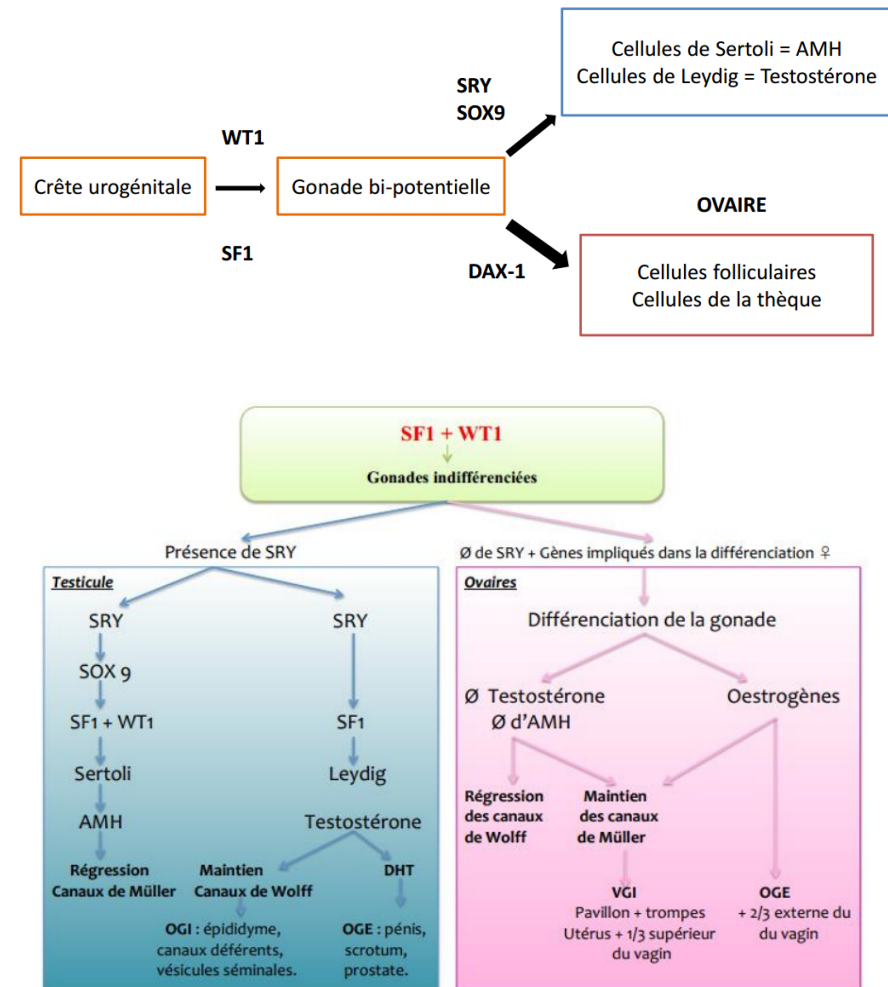
Les plis urogénitaux	→ Pas de fusion → Ouverture du sinus urogénital : <ul style="list-style-type: none"> - L'URETRE en partie antérieure - Le VAGIN en position postérieure - Les PETITES LEVRES pour ce qui reste
Les pli labio-scrotaux	→ GRANDES LEVRES → Leur fusion : <ul style="list-style-type: none"> - Antérieure : Mont du pubis - Postérieure : commissure labiale postérieure



DISTANCE ANOGENITALE +++

♥ ♥ 1^{er} signe de féminisation chez un fœtus masculin ♥ ♥
 → Plus grande chez les garçons que les filles.
 → Un fœtus sous œstrogènes voit sa distance Ano génitale se réduire.

➤ Schéma récap :





ANOMALIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

- ◆ **Un individu 45 YO** n'est pas viable
→ le chromosome X possède des gènes indispensables à la vie
- ◆ **Un individu 47 XXX** : différenciation normale, phénotype féminin, fertile
- ◆ **Un individu 47 XYY** : différenciation normale, testicules normaux, phénotype masculin, fertile

SYNDROME DE TURNER (XO)

- ◆ Monosomie partielle ou totale :
 - Absence de l'X (55%)
 - Anomalie de l'X (45%)
- ◆ 1 fille sur 2500
- ◆ Phénotype féminin
- ◆ Petite taille, cou palmé, stérilité, retard pubertaire, malformations de certains organes, syndrome dysmorphique, **pas de retard mental**

SYNDROME DE KLINEFELTER (XXY)

- ◆ Aneuploïdie par excès (XXY)
- ◆ 1/700 hommes → anomalie des gonosomes la plus fréquente
- ◆ Phénotype masculin
- ◆ Grand, longiligne, stérilité, cryptorchidie, puberté incomplète, hypotrophie testiculaire

SYNDROME DE REVERSION SEXUELLE

Réversion sexuelle : discordance entre le caryotype et le phénotype

➤ **Délétion ou mutation du gène SRY**

Fœtus 46 XY avec :

- Phénotype féminin
- Dysgénésie gonadique

➤ **Translocation du gène SRY sur l'X**

Fœtus 46XX avec :

- Phénotype masculin
- Testicule sans spermatogénèse

MUTATION DE SF1 OU WT1

- ◆ Gènes intervenant dans la formation de la gonade indifférenciée
 - Pas de gonade indifférenciée
 - Donc pas de \emptyset de Sertoli ni de \emptyset de Leydig
 - Donc pas de testostérone → régression des canaux de Wolff
 - Donc pas d'AMH → développement des canaux de Müller

→ On obtient un phénotype féminin (OGI et OGE féminins) avec une dysgénésie gonadique

ABSENCE D'AMH OU MUTATION DU RC

- ◆ Présence de SRY donc → testicules
 - ◆ Présence de Sertoli et Leydig → testostérone
 - ◆ Pas d'AMH → persistance des canaux de Müller
- Phénotype masculin avec testicules mais cryptorchidie (œstrogènes), des OGI féminins et masculins (testostérone et pas d'AMH) et des OGE masculins (DHT)

FEMINISATION DES OGE CHEZ UN FŒTUS XY

- ◆ Mutation de SRY
- ◆ Mutation des récepteurs aux androgènes
- ◆ Défaut de la 5 α réductase = absence de DHT
- ◆ Exposition à de fortes doses d'œstrogènes

Et voilà les poussins, c'est enfin FINI. Elle est longue, mais elle est plutôt complète. Certains détails ne sont pas dans le diapo mais ça vous servira toujours pour l'année. Reprenez bien et bon courage à vous ♥♥♥. CookieMonkey ♥

Classification des anomalies des OGE selon Prader :

