

Date : 5 Avril 2013

Professeur : Fenichel

Nombre de pages : 17

PAES

2012-2013

UE 105 : Anat et histo de l'appareil reproducteur et du sein

Intitulé du cours : Cours 2 différenciation sexuelle

Rédacteur : Laureline Carpine

Ronéo n° : 2



Corporation des Carabins

Niçois

UFR Médecine
23, av de l'Université
06107 Nîce Cedex 2
www.ccrn-nicois.com

vproneo.karpediem@gmail.com

Partenaires

Lamy Résidences

→ Voilà donc toutes les structures que l'on peut retrouver dans un ovaire adulte entre 15 et 50 ans environ (même si à 50 il ne reste plus grand chose...).

3. Mise en place des voies génitales internes (VGI)

1. Le stade indifférencié.

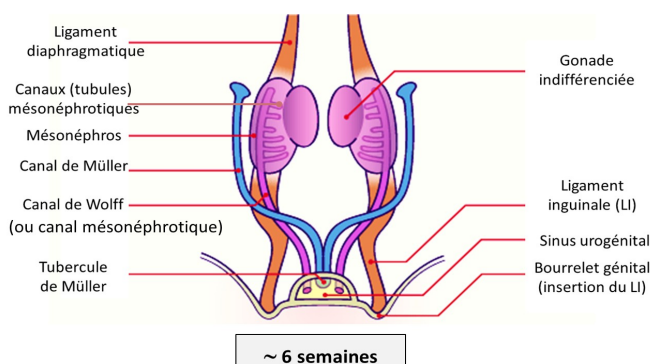
→ Jusqu'à environ la 7ème semaine du développement embryonnaire.

Les voies génitales sont représentées par 2 systèmes de canaux pairs ayant le même aspect jusqu'à la fin du stade indifférencié quel que soit le sexe:

- Les canaux de Wolff ou canaux mésonéphrotiques qui se développent à la hauteur du 9ème somite (sous forme de cordon cellulaires mésenchymateux).
- Les canaux de Müller dont le point de départ est le pôle supérieur du mésonéphros et qui se trouvent à la face latérale du corps de Wolff.

Au pôle inférieur du mésonéphros, croisement des 2 systèmes:

- Progression du canal de Muller vers la ligne médiane et croisement du canal de Wolff homolatéral sur cette ligne médiane.
- Rencontre avec son homologue controlatéral → accolement des deux canaux de Muller.
- Fusion à l'extrémité caudale des canaux de Müller. Ainsi se forme un canal impair par la réunion des 2 canaux, qui va venir butter sur le sinus urogénital et former une saillie appelée le tubercule de Muller. *ndlr : pour ceux qui étaient en cours, dans cette diapo le prof a noté "tubercule génitale = tubercule de Muller". C'est une erreur : C'est une autre structure epiblastique en avant du sinus uro-génital qui donnera ensuite le tubercule genital. Le prof reviendra sur cette notion au prochain cours pour clarifier ça :)*
- Abouchement des 2 canaux de Wolff de part et d'autre, de façon individuelle c'est à dire sans s'accoler l'un à l'autre).



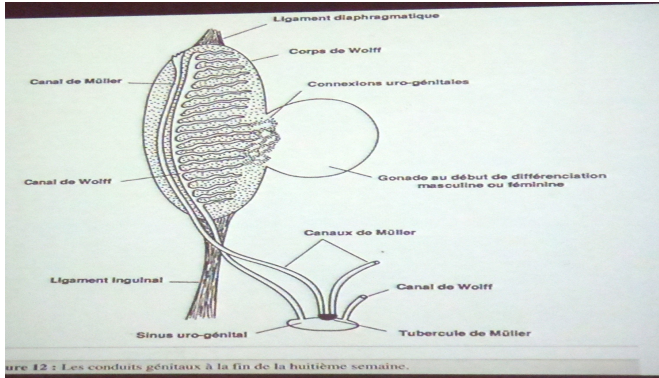
~ 6 semaines
Stade indifférencié des voies génitales primitives

(tubercule génital remplacé par tubercule de Muller)

Vue schématique de l'appareil génital à 6 semaine du développement:

On distingue les voies génitales primitives.

- Il y a les deux gonades indifférenciées en haut et au milieu.
- Les tubules mésonéphrotiques qui s'abouchent au sein du mésonéphros dans le canal de Wolff.
- Les canaux de Wolff qui descendent et s'abouchent dans le sinus urogénital.
- Les canaux de Müller qui descendent le long externe du canal de Wolff qu'ils croisent avant de s'accoler et former le tubercule de Müller.



Ici c'est globalement la même représentation:

On y voit par rapport au corps de Wolff deux ligaments:

- le ligament diaphragmatique en haut
- le ligament inguinal en bas.

On voit le démarrage de l'accolement des deux canaux de Muller avec donc le tubercule de Müller.

2. Chez le fœtus masculin.

1. Physiologie.

On rappelle qu'à partir de la 7ème semaine les cellules de Sertoli (dans la gonade qui vient de se déterminer dans le sens masculin) commencent à sécréter de l'AMH.

A la 8ème semaine sous l'effet des cellules de Sertoli et de l'AMH, les cellules mésenchymateuses de la gonade se différencient en cellules de Leydig.

Et enfin à partir de la 8ème semaine, de la testostérone est sécrétée et permet le développement des canaux de Wolff.

En parallèle à ce qui se passe chez le fœtus féminin, chez le fœtus de sexe masculin vont se produire:

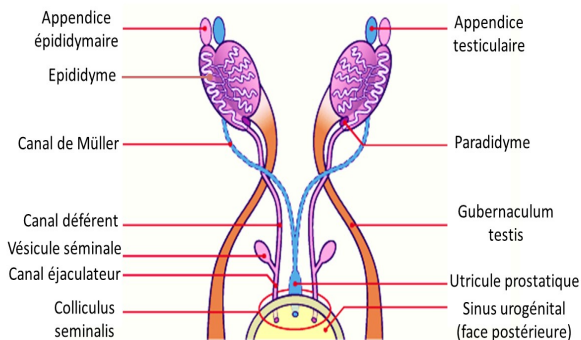
- Une régression des canaux de Müller
- Le développement et la différenciation des canaux de Wolff sous l'effet de la testostérone.

Plus en détail:

- Il va y avoir régression de l'extrémité craniale du canal de Wolff qui donnera un reliquat sous la forme d'appendice épididymaire.
- La partie proximale de chaque canal de Wolff donne l'épididyme (et plus bas donne le canal déférent) qui se divise elle-même en plusieurs parties:
 - Une partie supérieure appelée tête de l'épididyme, où ont lieu les projections des canalicules efférents, issus des tubules mésonéphrotiques.
 - Le corps de l'épididyme très contourné.
 - La partie inférieure est la queue de l'épididyme, et elle est en continuité avec la partie moyenne.
- La partie moyenne du canal de Wolff donnera le canal déférent, qui est un tube musculo-épithélial, servant à terme à la propulsion, au transport et au stockage du sperme pendant l'éjaculation.
- Puis on retrouvera le canal éjaculateur (après l'abouchement de la vésicule séminale), qui se termine par le colliculus seminalis (lieu d'abouchement des deux canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique = cavité en cul de sac suite à la disparition du canal de Müller).

Nb: au niveau du pôle inférieur, du testicule, dégénérescence des tubules mésonéphrotiques qui donnent un résidu appelé paradidyme.

Le testicule et l'épididyme sont partiellement enveloppés par la tunique vaginale (membrane séreuse à deux feuillets: le përiorchium= feuillet externe et épiorchium= feuillet interne).



**Voies génitales différenciées chez le fœtus masculin
(environ 3^{ème} mois)**

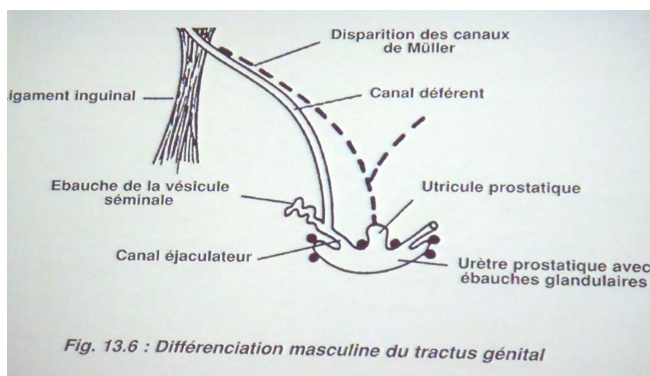


Fig. 13.6 : Différenciation masculine du tractus génital

Sur ce schéma:

On peut voir que la régression des canaux de Müller donne certains reliquats (paradidyme, appendice testiculaire).

On voit la transformation de la partie craniale des structures Wolfiennes en épидидyme avec son canal épидидymaire, son raccordement au système excréteur testiculaire.

Plus bas on voit le canal déférent qui transporte les spermatozoïdes à l'âge adulte, du testicule aux canaux éjaculateurs.

Sur la partie inférieure du canal de Wolff vient se former une petite expansion qui est la vésicule séminale (glande sexuelle dépendante de la testostérone et qui va produire une partie du liquide séminal).

La structure wolffienne en aval de la vésicule séminale est le canal éjaculateur.

Les structures mulleriennes vont dans leur partie inférieure donner l'utricule prostatique.

Voilà de façon un peu plus précise ce qui se passe au niveau du sinus urogénital:

On voit l'ébauche de la VS, le canal éjaculateur qui en sort et qui vient s'aboucher dans une zone qui donnera l'urètre prostatique (avec ses premières ébauches).

3. Chez le fœtus féminin.

1. Physiologie.

→ Différenciation durant la 7^{ème} semaine.

Plusieurs choses vont se produire:

→ Une régression des canaux de Wolff (à l'exception de quelques vestiges embryonnaires comme les petits kystes allongés appelés canaux de Gartner au niveau du vagin

→ Le développement et la différenciation des canaux de Müller (ou conduits paramésonephrotiques) à l'origine:

- à leur partie supérieure non fusionnée des trompes utérines et de leurs pavillons.
- à leur partie inférieure fusionnée du canal utéro-vaginal, c'est à dire l'utérus, le col utérin et la partie supérieure du vagin. On aura une résorption de la cloison médiane entre les deux canaux fusionnés à la fin du 3^{ème} mois.

Nb: Chez certaines femmes cette cloison ne se résorbe pas, cela donne un utérus cloisonné, causant stérilité et fausses couches à répétition (diagnostic par radio, résection possible par la chirurgie à l'aide d'un tube endoscopique que l'on insère dans le col par voie vaginale, pour que la femme puisse enfin mener une grossesse normale).

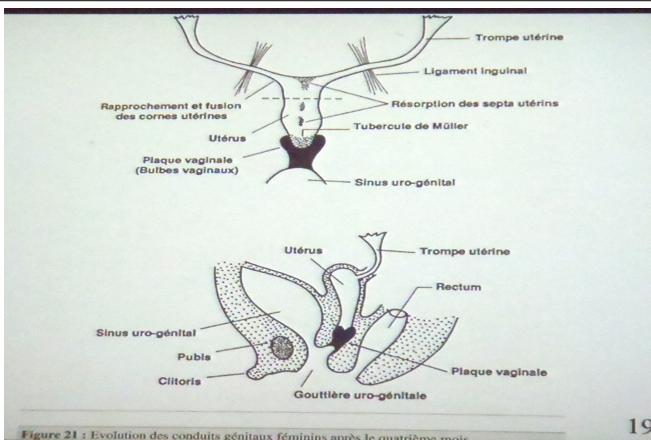
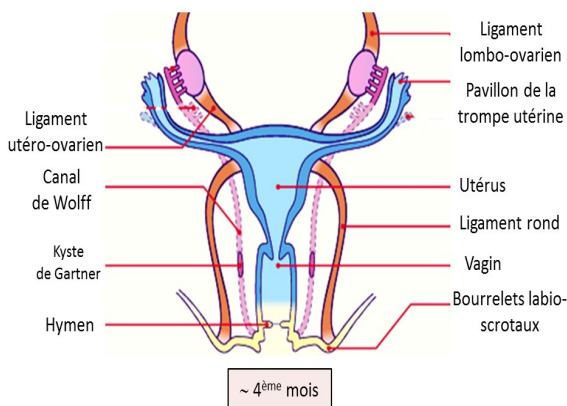


Figure 21 / Evolution des conduits génitaux féminins après le quatrième mois.



Voies génitales différenciées chez le fœtus féminin

Voici schématiquement ce que l'on vient de décrire:

Il y a en haut l'accolement des deux canaux de Müller.

On observe la formation de l'utérus, et à ce stage encore la persistance d'une partie de la cloison médiane qui est en train de se résorber (dès la fin du 3ème mois).

On distingue le col, ainsi que la plaque vaginale (en noir) d'origine épiblastique qui pousse de l'extérieur pour former les deux tiers externes du vagin.

Toujours le même schéma au 4ème mois du développement:

On voit après résorption complète de la cloison médiane la cavité utérine bien constituée, avec le corps utérin, les trompes, les pavillons. Plus vers le bas le col utérin, en bleu la partie interne du vagin d'origine mullerienne et en jaune la partie externe du vagin d'origine épiblastique.

On a aussi les bourrelets labio scrotaux qui donneront les grandes lèvres, l'hymen, la vulve et le vestibule.

L'ovaire est fixé par plusieurs ligaments:

- un ligament qui va vers le haut, le ligament lombo-ovarien.
- un ligament qui le relie à l'utérus, le ligament utéro-ovarien.
- le ligament rond qui va vers le bas.

On rappelle que l'ovaire est flottant donc très mobile dans le péritoine.

4. Mise en place des organes génitaux externes (OGE)

1. Stade indifférencié.

→ Jusqu'à environ la 9ème semaine.

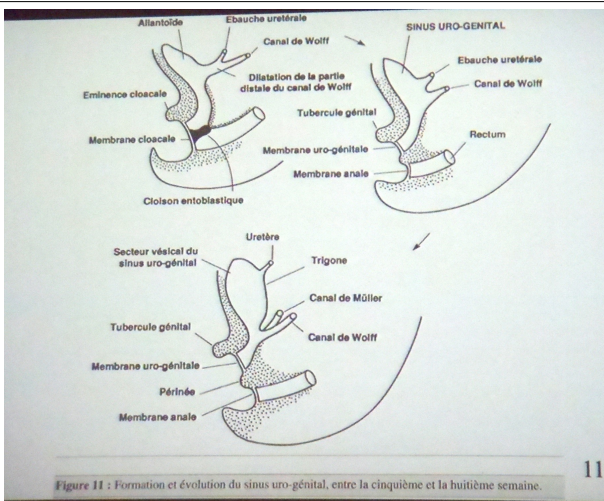
Il existe une structure unique, le cloaque, fermé par la membrane cloacale en position caudale, qui se met en place dès la 4ème semaine.

A la fin de la 5ème semaine:

- Apparition des renflements de chaque coté de la membrane → forment les plis cloacaux.
- Jonction à leur extrémité antérieure pour former un renflement → le tubercule génital (qui devient le clitoris chez la fille et le pénis chez le garçon).

Au cours de la 7ème semaine:

- Partage de la membrane cloacale par le périnée (tissus musculo-mésenchymateux) en:
 - En avant le sinus urogénital fermé par la membrane urogénitale (ventrale)
 - En arrière le tube digestif qui se termine par la structure anal fermée par la membrane anale (dorsale)
- A partir de ce moment, le pli cloacal devient:
 - Le pli urogénital face à la membrane urogénitale
 - Le pli anal à coté de la membrane anale.
- Apparition latéralement par rapport aux plis uro-génitaux et anaux d'une nouvelle paire de bourrelets, les bourrelets labio-scrotaux.

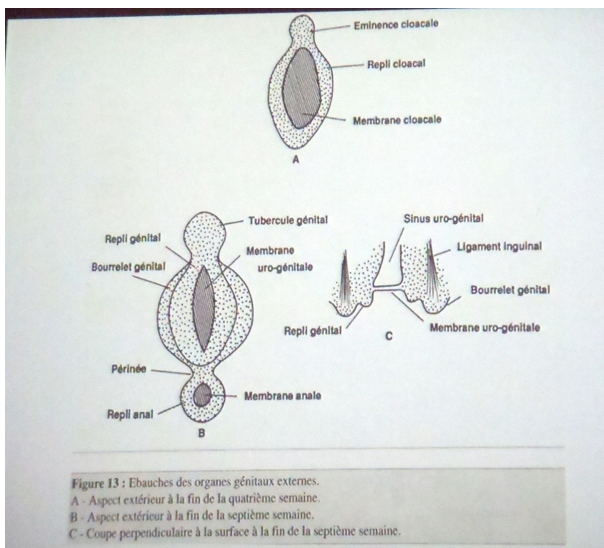


En haut à gauche:

On est entre la 5ème et la 8ème semaine, on voit le tube digestif en arrière et l'allantoïde dans lequel s'est abouché le canal de Wolff en avant (qui se termine dans une structure qui est refermée par la membrane cloacale).

En haut à droite:

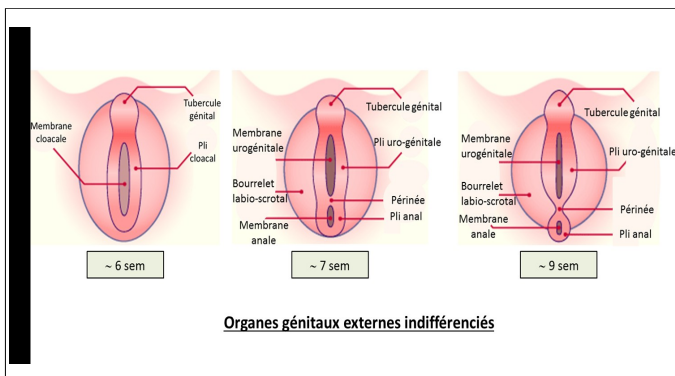
Peu à peu il y a séparation grâce au périnée qui divise donc le sinus urogénital (fermé par la membrane urogénitale) de la structure anale (fermée par la membrane anale). En avant le replis cloacal initial se développe et donne le tubercule génital.



Vue plus externe:

En premier on voit une membrane unique qui est la membrane cloacale avec ses replis cloacaux et en avant l'éminence cloacale qui donnera en se développant le tubercule génital. On est encore au stade indifférencié donc ce tubercule est présent chez les deux types de foetus. Puis progressivement s'est constitué le périnée, divisant la structure. On obtient en avant la membrane urogénitale, entourée des replis génitaux (évolution des replis cloacaux) qui donneront les petites lèvres. Plus à l'extérieur se forment des bourrelets génitaux qui donneront les grandes lèvres (F)/ scrotum (H).

Sur une coupe plus transversale on distingue la membrane urogénitale qui ferme le sinus urogénital, les replis génitaux, les bourrelets génitaux et l'insertion du ligament inguinal.



Toujours le même principe:

L'évolution des OGE au stade indifférencié.

En ce qui concerne le déterminisme endocrinien, on rappelle que ce n'est pas la testostérone mais la Dihydrotestostérone (DHT) qui intervient dans le développement des OGE. La testostérone étant transformée en DHT par une enzyme, la 5 alpha réductase (fortement exprimée dans les OGE).

2. Chez le fœtus masculin.

1. Physiologie.

→ Sous l'effet des hormones androgènes (DHT), la différenciation et le développement des OGE masculins devient manifeste à partir du 3ème mois.

Il y a allongement et développement:

- Du tubercule génital et ainsi formation de l'ébauche du pénis.
- Des replis urogénitaux (qui viennent s'accoler et fusionner pour former la gouttière urétrale).

Au fond de la gouttière circonscrite par les plis urogénitaux (=gouttière urétrale), a lieu la prolifération de la lame urétrale (d'origine épithéliale). Ceci permet donc le comblement temporaire de la gouttière qui se creusera ensuite, pour former l'urètre pénien.

Il y a fusion progressive des replis urogénitaux sur le bord ventral du pénis, d'arrière en avant. Cette fusion isole l'urètre pénien définitif, qui se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis.

Nb: la fusion de l'urètre pénien est normalement achevée à la 14ème semaine. La vitesse de croissance du pénis est maximale à la 20ème semaine.

Entre la 8ème et la 28ème semaine, les cellules de Leydig testiculaires sécrètent un maximum de testostérone sous l'effet de la LH et de l'HCG placentaire. Cette testostérone transformée en DHT au niveau des OGE exerce son effet et permet leur développement. A partir de 3 mois révolus, en échographie on pourra déterminer le sexe du fœtus. Si on a un doute on peut se poser la question d'une anomalie de la différenciation sexuelle. On fera alors un caryotype en ponctionnant du liquide dans le ventre de la femme enceinte (amniosynthèse) qui contient de la peau desquamée du bébé.

Au sein du pénis se sont constituées des structures musculo-mésenchymateuses qui vont former les structures érectiles:

- Le corps spongieux: masse de tissu mésenchymateux érectile autour de l'urètre pénien.
- Les deux corps caverneux au dessus du corps spongieux. Ce sont des structures musculaires à logettes, très sensibles à des facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Par un jeu de sécrétion et de séquestration du sang, elles entraînent au moment de l'érection la turgescence du pénis (remplissage massif de sang), et la fermeture du système veineux pour emprisonner le sang dans les logettes afin de déclencher l'érection.

Nb: le corps spongieux se prolonge dans l'extrémité du pénis, formant le gland.

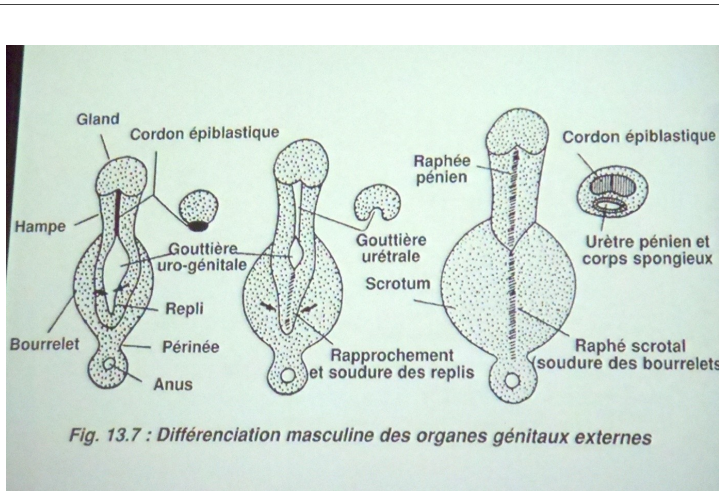


Fig. 13.7 : Différenciation masculine des organes génitaux externes

Illustration:

Le tubercule génital en avant s'est progressivement transformé en pénis + gland.

Peu à peu les deux replis génitaux vont fusionner dans la partie supérieure pour former la base du pénis et délimiter l'urètre pénien. Il restera de cette fusion une séquelle, que l'on appelle le raphé pénien. Au niveau des replis génitaux postérieurs il y a également fusion, donnant une séquelle appelée raphé scrotal.

Les bourrelets génitaux quand à eux se développent énormément pour devenir des bourrelets scrotaux, et se raccordent au niveau de la face ventrale sur le raphé scrotal pour former le scrotum.

Une autre vue un peu plus schématique:

Toujours la même chronologie.

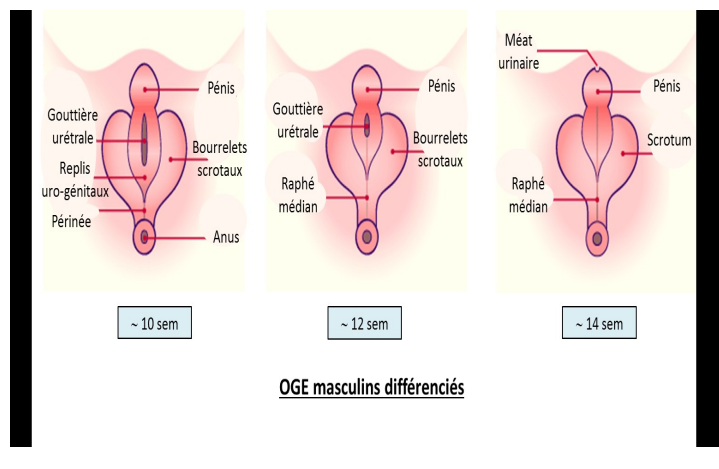
La fusion complète démarre à la 10^{ème} semaine et se termine environ à la 14^{ème} semaine, avec des OGE masculins totalement différenciés.

A 12 semaines, on a donc la possibilité de distinguer un pénis à l'échographie de bonne qualité.

On voit bien dans la partie postérieure les bourrelets labio-scrotaux qui donnent les bourrelets scrotaux.

Le tissu érectile est formé du corps spongieux et des deux corps caverneux.

La fusion des deux bourrelets sur la ligne médiane donne le scrotum.



OGE masculins différenciés

2. La descente testiculaire.

→ C'est le dernier évènement de la différenciation des OG masculins.

Les gonades sont situées très haut dans la cavité abdominale et au bout du compte elles vont se retrouver dans les bourses.

La descente testiculaire est donc un phénomène complexe qui se fait en plusieurs phases: à partir du 7^{ème} mois et se termine au 9^{ème} mois.

- **Première phase (phase transabdominale):**

Au 6^{ème}-7^{ème} mois le testicule va donc descendre depuis la cavité abdominale dans le canal inguinal jusqu'à se situer à son orifice interne. Il est retenu par le ligament cranio-susenseur.

→ Cette phase est sous le contrôle de l'INSL3.

- **Deuxième phase (phase inguino-scrotale):**

Au 8^{ème}-9^{ème} mois, le testicule passe au travers de l'orifice inguinal pour rejoindre les bourses. Cette phase est permise par le raccourcissement du ligament gubernaculum testis qui se raccourcit sous l'effet de la testostérone et de l'insuline-like peptide 3 ou INSL3 (sécrétée par la cellule de Leydig et inhibée par les oestrogènes).

→ Cette phase est sous le contrôle de la testostérone.

Au final la descente testiculaire se fait sous deux contrôles:

- Un contrôle anatomique avec les ligaments cranio-suspendeur et gubernaculum
- Un contrôle hormonal avec la testostérone et l'INSL3

→ 2 phases → 2 ligaments → 2 hormones (QCM +++)

<p>La descente testiculaire 2 phases</p> <p>Contrôle anatomique 2 ligaments -cranio-suspendeur -gubernaculum</p> <p>Contrôle hormonal Insulin-like peptide 3 (inhibée par les estrogènes) Testostérone</p>	<p>Représentation très schématique de la descente testiculaire.</p>
	<p>Représentation plus précise:</p> <p>On voit le testicule tout en haut dans la cavité abdominale, la vessie en haut et en avant. Le testicule est relié par le ligament gubernaculum testis (issus du ligament inguinal). On distingue aussi le canal inguinal.</p>
<p>Cryptorchidie ou non descente testiculaire</p>	<p>Exemple de cryptorchidie unilatérale chez un nouveau né.</p>

Anomalies et cryptorchidie:

Chez les prématurés qui naissent avant 7 mois et demi, la majorité n'ont pas encore les testicules descendus dans les bourses car ils sont nés trop tôt et la descente n'a pas pu se faire normalement aux 8ème et 9ème mois.

→ C'est ce que l'on appelle cryptorchidie, ou non descente testiculaire.

Elle ne se diagnostique pas à la vue mais à la palpation des bourses (c'est un des gestes systématique fait par la sage femme juste après la naissance)

- 97% des nouveaux nés naissent avec des testicules correctement descendus.
- Dans le sud de la France on a à peu près 2,5% de cryptorchidie, et 5% dans le nord de l'Europe (régions plus polluées).
- La moitié d'entre eux verront leur testicules descendre naturellement dans les bourses au cours des 6 premiers mois de leur vie.
- Les autres seront obligés d'être opérés pour faire descendre les testicules à travers le canal inguinal et les fixer (pour éviter la stérilité, et les cancers testiculaires dont le risque augmente si ces testicules restent dans la cavité abdominale).

3. Chez le fœtus féminin.

1. Physiologie

Le tubercule génital va d'abord commencer par se développer (de façon mineure) puis va connaître une régression dès la 14^{ème} semaine (en l'absence de sécrétion de testostérone). Cependant ce tubercule réduit persiste et donne le clitoris.

Petite parenthèse sur les anomalies sexuelles:

Ceci implique qu'à n'importe quel stade de la vie féminine (même à l'âge adulte), si une femme prend une forte dose d'androgènes, son clitoris va se développer de façon majeure jusqu'à même simuler un mini pénis.

Il existe notamment des pathologies comme les tumeurs chez la femme (surréaliennes ou ovariennes) qui sécrètent une importante quantité d'androgènes, donnant lieu à un développement anormal du clitoris et à des signes de virilité. Si on diagnostique ce type d'anomalie il faut alors se poser la question d'une sécrétion anormale d'androgènes, en particulier d'origine tumorale.

Mais il faut savoir que chez une femme adulte, même avec une forte dose d'androgènes, on arrive jamais à un véritable pénis, car à partir de la fin du développement fœtal, la possibilité de différenciation vers un sexe ou l'autre disparaît, et la sensibilité aux hormones du sexe opposé est réduite par rapport au stade indifférencié. Les OGE féminins resteront cependant sensibles aux hormones masculines tout au long de la vie.

L'hormone la plus impliquée dans l'éventuel développement d'un pénis chez la femme est la DHT, formée à partir de la testostérone grâce à la 5 alpha réductase comme chez l'homme (dans la peau, les tissus sous cutanés et les OGE).

Les androgènes chez la femme de manière physiologique sont tout de même très importants pour la trophicité du clitoris et pour la libido. En effet les mécanismes d'excitation sexuelle, comme dans le sexe masculin, sont androgéno-dépendants. Si pour une raison X on enlève les ovaires à une femme, elle n'aura plus d'hormones féminines mais plus non plus d'androgènes. Il ne restera que les androgènes surréaliens qui seront sécrétés en faible quantité. Il en découle une baisse de sa libido.

→ Les androgènes sont aussi importants chez la femme que chez l'homme.

Chez la femme il y a absence de fusion des replis urogénitaux. Au contraire, il y a ouverture du sinus urogénital pour donner:

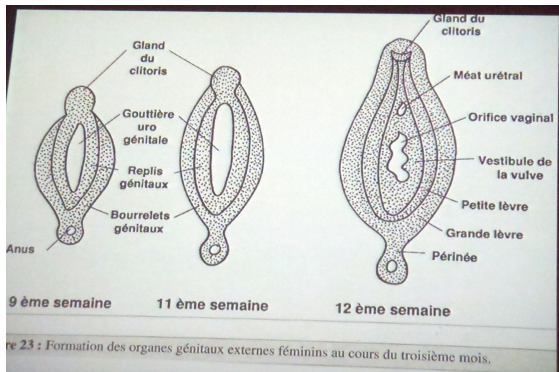
- L'urètre s'abouche à sa partie antérieure
- Le vagin s'abouche à sa grande partie postérieure restante.

Ces plis urogénitaux non fusionnés donneront les petites lèvres (labia minora).

Les bourrelets génitaux (plis labioscrotaux) donneront quand à eux les grandes lèvres (labia majora).

Il y a également fusion des grandes lèvres:

- À la partie postérieure pour donner la commissure labiale postérieure (qui se prolonge plus en arrière pour donner le raphé anogénital)
- A la partie antérieure pour donner le mont du pubis.

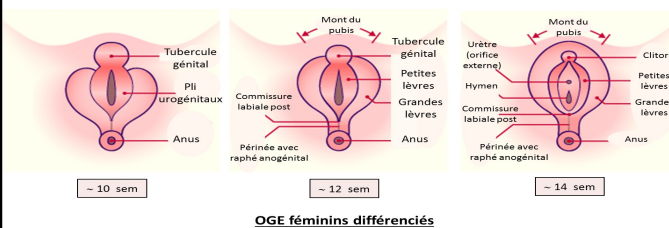


Représentation schématique:

En avant on a ce qui reste du tubercule génital et qui va donner le clitoris.

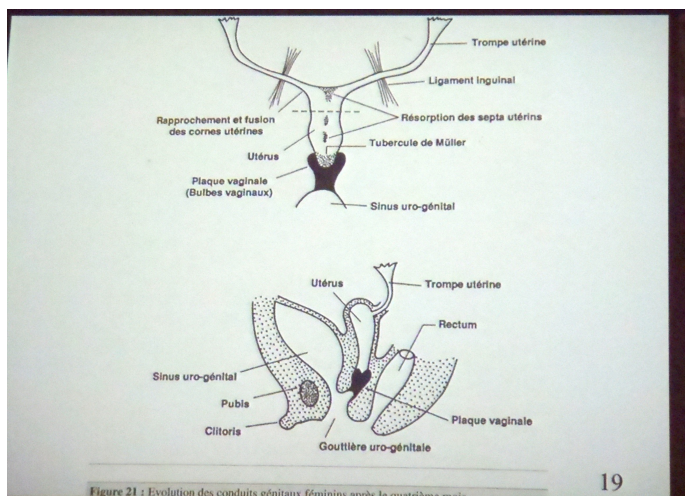
Les replis génitaux deviennent les petites lèvres. Les bourrelets génitaux deviennent les grandes lèvres qui seront très partiellement fusionnées dans leur partie postérieure.

Au milieu des petites lèvres on devine l'orifice vaginal qui va être fermé par l'hymen et en avant de cet orifice vaginal on distingue le méat urétral.



Représentation schématique, même chose.

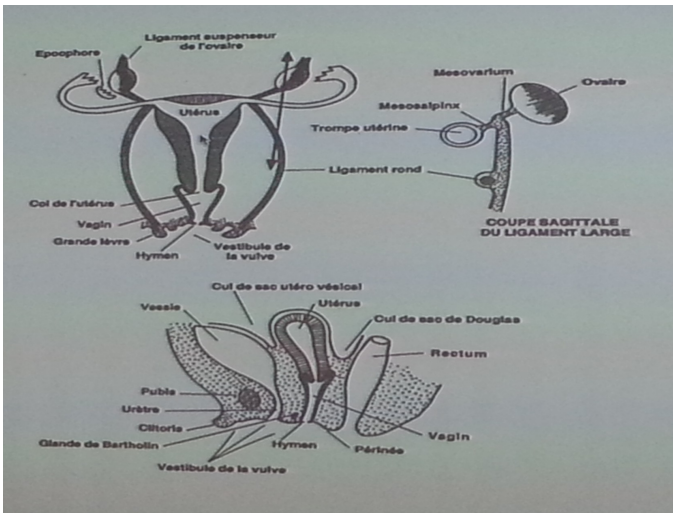
Erreur dans la diapo de base, ce n'était pas le raphé uro-génital mais anogénital.



Encore une représentation: OG féminins à la fin de la différenciation:

En haut on voit la plaque vaginale, d'origine épiblastique, et donc venant sinus uro-génital. Le tout pousse vers le haut pour rejoindre la partie mullerienne du vagin.

En bas on voit se constituer peu à peu le vestibule, la vulve avec le clitoris en avant.



Ici c'est mieux visible:

On peut décrire le vestibule de la vulve, fermé par l'hymen. On voit également les petites lèvres, les grandes lèvres.

Au niveau de la partie externe du vagin il y a des glandes de Bartholin (oestrogéno dépendantes, importantes pour la trophicité vaginale).

La différenciation sexuelle

C- Mécanismes

1. Etablissement du sexe génétique
 - Les chromosomes sexuels
 - Le facteur de détermination testiculaire
 - Le gène SRY
 - Les autres gènes candidats (SF1/SOX9)
2. Détermination du sexe gonadique
 - Le gène SRY
 - Les autres gènes
 - Les conséquences
3. Différenciation sexuelle proprement dite: le sexe phénotypique
 - l'AMH et la régression des canaux de Muller
 - Le testostérone et la virilisation
 - Mécanismes de la descente testiculaire.

Introduction:

On rappelle les 3 étapes séquentielles majeures qui permettent le passage du caryotype au phénotype:

- Le sexe génétique: XX chez la femme, XY chez l'homme
- Le sexe gonadique: détermination puis différenciation gonadique (testis ou ovaire)
- Le sexe phénotypique: les OGI (AMH ou testostérone) et les OGE avec la différenciation ultime du sinus uro-génital (testostérone et DHT).

Sexe génétique	Chromosome Y	Etabli au moment de la fécondation
Sexe gonadique	SRY, SOX9, autres gènes	→ Détermination testiculaire vers 6-7 semaines → Détermination ovarique vers 9 semaines
Sexe phénotypique - OGI - OGE	→ AMH et inhibine → DHT et testostérone	Différenciation sexuelle pendant la vie foetale, à partir du moment où sont sécrétées les hormones testiculaires masculines/ absence dans les voies féminines.
Sexe civil → OGE		Déterminé par la sage femme à la naissance. *
Identité sexuelle → Différenciation du SNC		Déterminé pendant la vie foetale et la période post natale

* Si il y a une ambiguïté dans le sexe de l'enfant à la naissance:

- soit on attend que le pédiatre examine et face un diagnostic,
- soit on déclare un sexe en attendant de faire un caryotype.

Ce genre de problèmes est de nos jours diagnostiqué le plus souvent avant la naissance grâce aux techniques d'échographie très performantes.

1. Etablissement du sexe génétique.

Le chromosome Y:



→ **Région pseudo-autosomale:** région strictement homologue à une région le chromosome X. Mais c'est une région non codante. *Ndlr: ceci est sujet à débat car il existe sur cette région tout de même des gènes importants notamment le gène SHOX → pas de qcm là dessus*

→ **Région active:** c'est la région qui porte de l'ADN codant donc des gènes qui servent à quelque chose (région codante):

- gène SRY
- gène AZF

→ **Région d'hétérochromatine:** région totalement non codante.

Pendant très longtemps on ne savait pas si le KY allait déterminer la transformation de la gonade en testicule. Puis peu à peu grâce à des découvertes d'anomalies on s'est rendu compte du rôle de

certains gènes du KY dans la différenciation sexuelle, et notamment du gène SRY qui est le gène qui déclenche la cascade d'évènements qui conduisent à la différenciation sexuelle finale.

Ainsi, la perte d'une partie du KY, au niveau de la zone du gène SRY (et des gènes de la détermination testiculaire), est à l'origine de troubles de la différenciation sexuelle.

Cette zone codante porte aussi des gènes de contrôle du stock de cellules germinales souches. Il s'agit de la zone AFZ (azoospermie facteur), zone qui porte les gènes déterminant la quantité de spermatozoïdes chez l'homme. On comprend donc qu'une anomalie de ces gènes ou une délétion de cette zone du KY provoquera une infertilité par absence de spermatozoïdes.

→ L'azoospermie est l'absence totale de spermatozoïdes

→ L'oligospermie est la présence de spermatozoïdes mais en faible quantité

→ La polyspermie est la présence d'une trop grande quantité de spermatozoïdes.

Le gène SRY:

- Sex determining region Y chromosome
- Situé sur le bras court du chromosome Y
- Si absent → la gonade indifférenciée se transforme en ovaire
Si présent → la gonade indifférenciée se transforme en testicule.
Donc ce gène est indispensable à la détermination testiculaire, et une mutation de ce gène peut donner par exemple une femme au caryotype XY.
- C'est un facteur de transcription exprimé dans le testicule. Il va permettre l'activation de l'expression de gènes en aval, déclenchant ainsi une véritable cascade de différenciation.
- Mais il possède des gènes cibles dont il va favoriser ou défavoriser l'expression.
En effet SRY seul ne suffit pas (il existe bien des femmes XY, qui possèdent le KY et donc le gène SRY normal mais qui pourtant ont un phénotypique féminin parce que ce gène SRY n'est pas suffisant), les gènes cibles en aval sont indispensables pour le développement correct de la gonade en testicule.

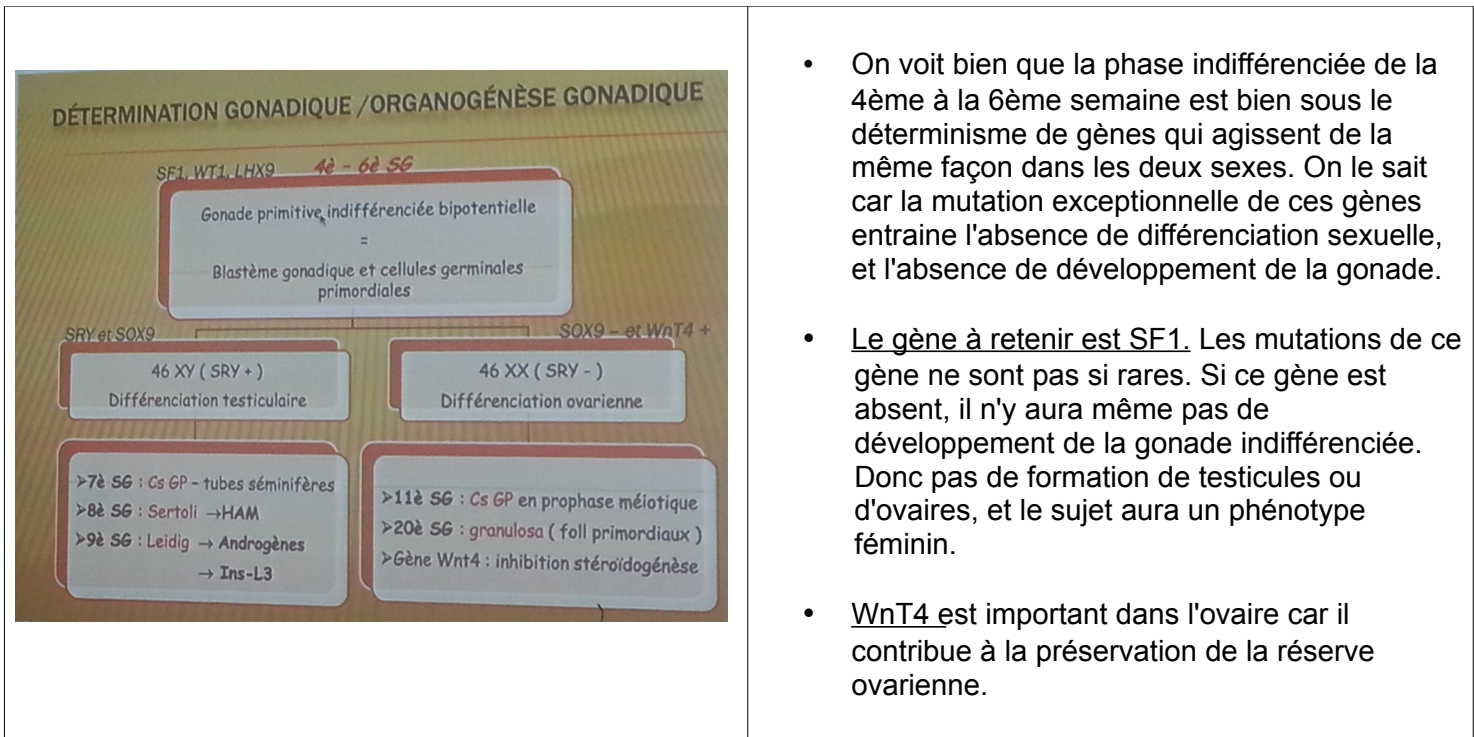
→ **On sait aujourd'hui que la différenciation en ovaire n'est pas due à la simple absence du KY et donc du gène SRY. D'autres gènes sont également impliqués dans cette différenciation ovarienne.**

Anomalies:

Il existe des hommes dont le caryotype est XX, car il y a eu des mécanismes exceptionnels de translocation de gènes, et le gène SRY s'est collé à un gène X. Leur gonade se différencie donc en testicule mais celui-ci ne sera pas tout à fait normal, il n'aura pas de cellules germinales parce qu'il manquera les gènes situés dans la région AZF.

Les autres gènes candidats:

Il faut retenir SOX9, SF1, Wnt4 et DAX1.



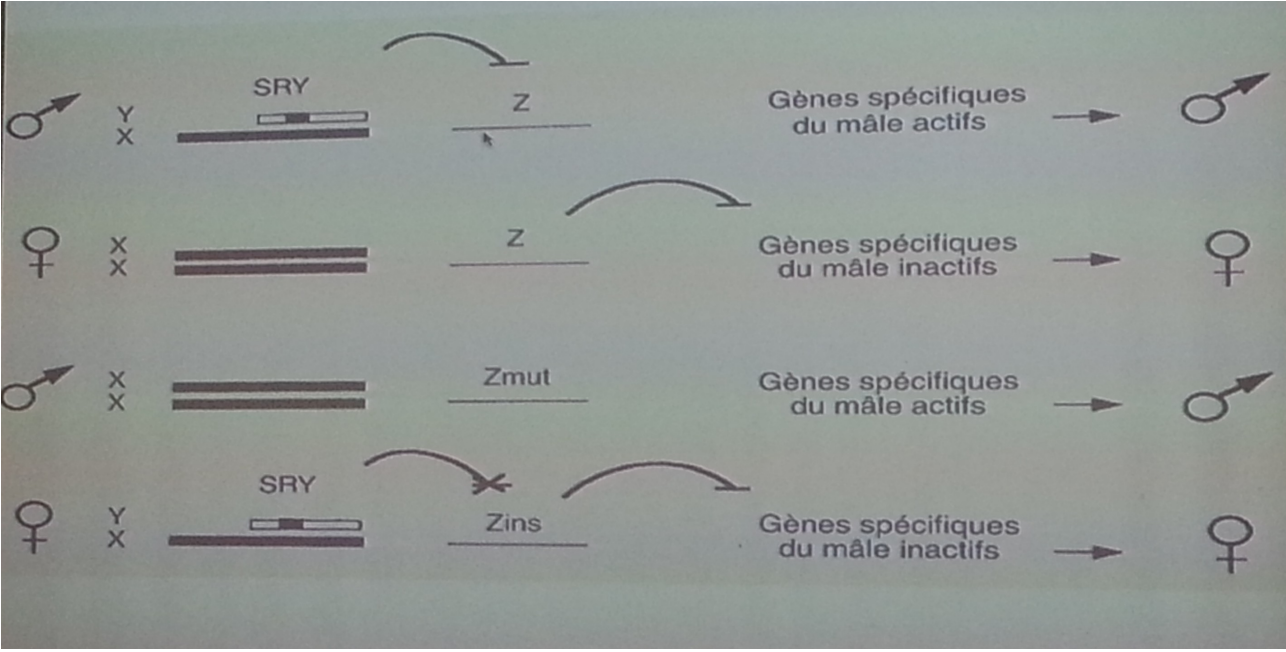
→ **Dans le sens masculin:**

Deux gènes à retenir, SRY et SOX9 activé par SRY.

→ **Dans le sens féminin:**

C'est l'absence de SRY et l'absence de SOX9 (ou taux faible dans la gonade à ce stade de la différenciation) qui va permettre vers la 8-9ème semaine à la gonade de ne pas se différencier en testicule mais en ovaire. Cette absence/taux faible de SRY et SOX9 n'est cependant pas suffisante, d'autres gènes sont absolument nécessaires à cette différenciation totale, comme Wnt4, et DAX1.

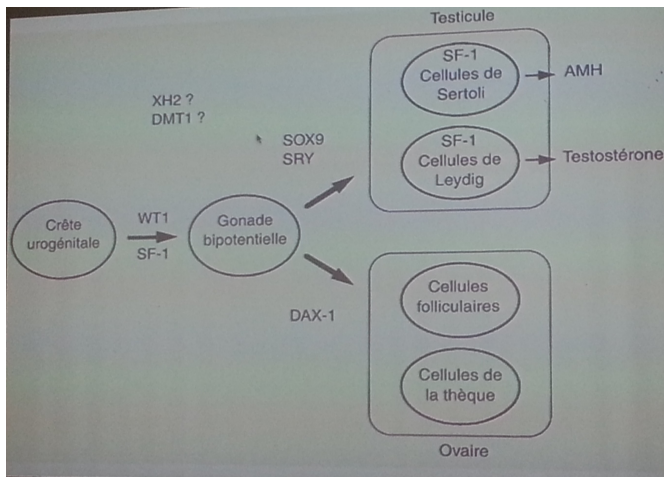
Mutations et anomalies:



→ Schéma essentiel à retenir. C'est un concept qui permet de montrer que le fonctionnement du gène SRY se base sur l'activation d'autres gènes en aval. L'hypothèse est qu'il existe un gène qui doit être réprimé par SRY pour que la différenciation masculine puisse se faire (gène Z).

4 situations:

- **Situation 1 (situation normale):** Caryotype XY, KY présent contenant le gène SRY normal. Ce gène SRY en tant que facteur de transcription bloque l'expression de gène Z, et ceci permet l'activation des gènes spécifiques du mâle actif. Donc on aboutit à une différenciation testiculaire normale.
- **Situation 2 (situation normale):** Caryotype XX, KY absent donc gène SRY absent. Le gène Z n'est pas réprimé par SRY, il s'exprime, et inhibe les gènes spécifiques du mâle actif. On aboutit à une différenciation ovarienne normale.
- **Situation 3 (anormale):** caryotype XX, absence du gène SRY. Seulement le gène Z est muté et ne s'exprime pas. Donc les gènes spécifiques du mâles actifs ne sont pas bloqué par Z, et la différenciation se fait donc dans le sens testiculaire. C'est un homme avec un caryotype XX.
Donc le gène SRY ne suffit pas à expliquer certains problèmes d'inversion sexuelle, car il existe bien des hommes XX qui n'ont pas de gène SRY.
- **Situation 4 (anormale):** caryotype XY, KY présent avec gène SRY. Seulement Z est muté, il possède une mutation activatrice, ce qui veut dire que malgré la présence de SRY il s'active anormalement, donc il inhibe les gènes spécifiques du mâle actif, et on aboutit à une différenciation dans le sens ovarien.



Autre représentation de l'implication des gènes dans le développement sexuel:

- SF1 impliqué dans le développement de la gonade indifférenciée/bipotentielle.
- SOX9 et SRY impliqués dans le développement du testicule
- Absence de SRY et SOX9, présence DAX1 impliqué dans le développement de l'ovaire.

Le gène DAX1:

La femme possède 2 allèles DAX1. Il faut donc la présence des deux allèles de ce gène pour que la différenciation se fasse dans le sens de l'ovaire. On comprend donc que chez l'homme il n'y a qu'un allèle DAX1 (sur son chromosome X).

On le sait car il existe des hommes qui ont une duplication de DAX1 sur le chromosome X, et ont alors un phénotype féminin.

Ce gène est indispensable pour la différenciation ovarienne.

Chez certaines femmes XX, la mutation de DAX1 a conduit à une mauvaise différenciation dans le sens ovarien.

Fin de cette longue ronéo...

Comme je l'ai précisé à certains endroits, il y avait des erreurs sur les diapos que le professeur Fenichel a passées en cours, et certains points n'étaient pas très précis, vos chers tuteurs sont donc allés rencontrer le professeur Fenichel pour éclaircir tout ça, et nous avons pu corriger les coquilles.

C'est donc normal si certaines choses diffèrent des notes que vous avez prises en cours !

J'ai essayé de rendre ça le plus clair possible pour faciliter vos révisions, si certaines choses vous troublent encore → Forum.

Je vous souhaite à tous énormément de courage pour cette longue et dure année.

Et maintenant est venu le temps des casedédi :D

A Gateau, Claire, Margaux, Sophie, Claudia, Raphaël, Lilian, Loïk, Paul Robin et Benjamin :)