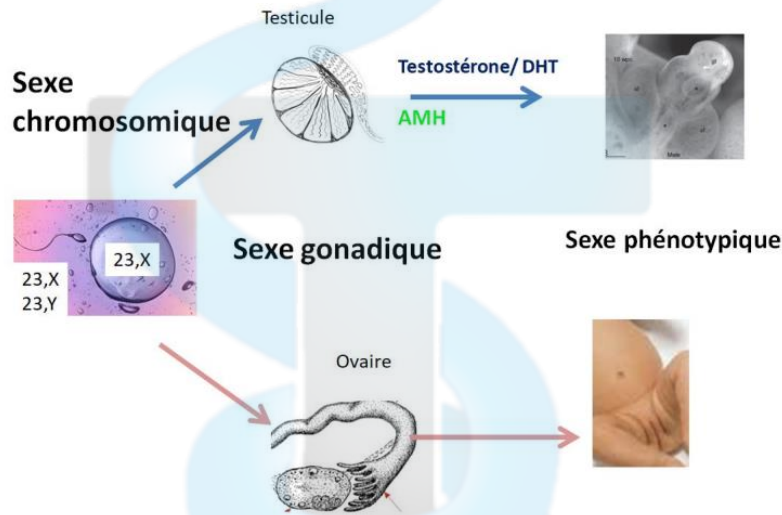


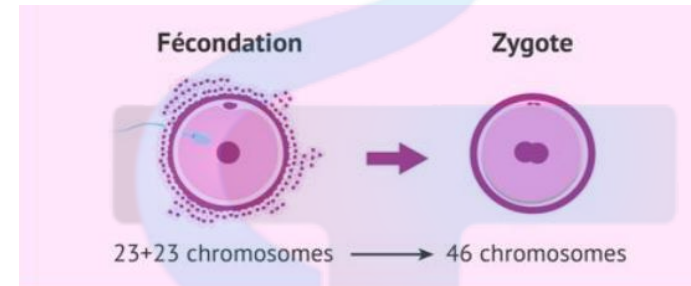
# Résumé – Gènes impliqués dans la différenciation sexuelle

## I. Introduction



Différences entre les sexes chromosomique, gonadique et phénotypique.

## II. Établissement du sexe génétique



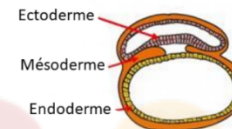
Fécondation et formation du zygote permettant le développement gonadique.

## III. Sexe gonadique

### A. Développement : les feuillet de l'embryon

**4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhées** : développement des feuillet de l'embryon :

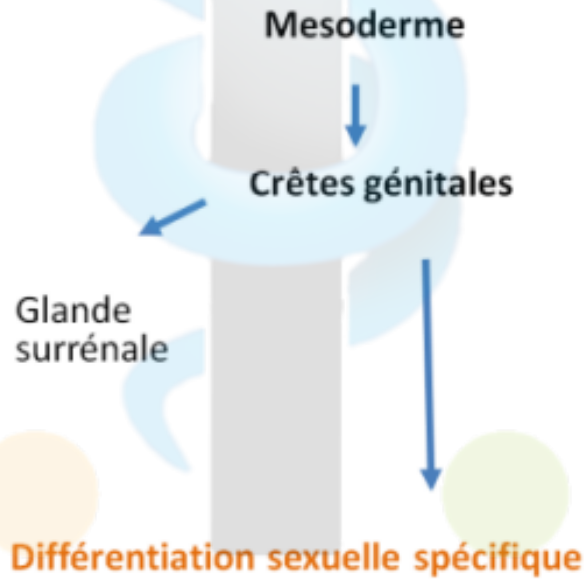
	<b>Ectoblaste</b>	<b>Endoblaste</b>	<b>Mésoblaste</b>
	Feuillet externe	Feuillet interne	
	Ectoderme	Endoderme	<b>Mésoderme</b>
	- Une partie du système nerveux - L'épiderme : cheveux, ongles - Dents - Les muqueuses - L'antéhypophyse - L'oreille interne - Le cristallin	- Organes de l'appareil digestif et respiratoire - Le foie - Le pancréas	- Muscle - Ligament - Derme - Tissu conjonctif - Système circulatoire - Rate - <b>Système urinaire</b> - <b>Cortico surrénale</b> - <b>Tractus génital</b>



Les feuillet de l'embryon.

### 1. Développement de la gonade bipotentielle

<b>Début du développement</b>	Gonade bipotentielle
<b>4<sup>e</sup> semaine (J28)</b>	Formation du mésonéphros
<b>5<sup>e</sup> semaine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Condensation au niveau de l'épithélium coelomique → crêtes génitales au niveau de la surface ventro-médiale du rein → donnent les gonades, les reins et les glandes surrénales ;</li> <li>Migration des CGP depuis le diverticule allantoïdien en direction des crêtes génitales.</li> </ul>



Formation des crêtes génitales à partir du mésoderme.

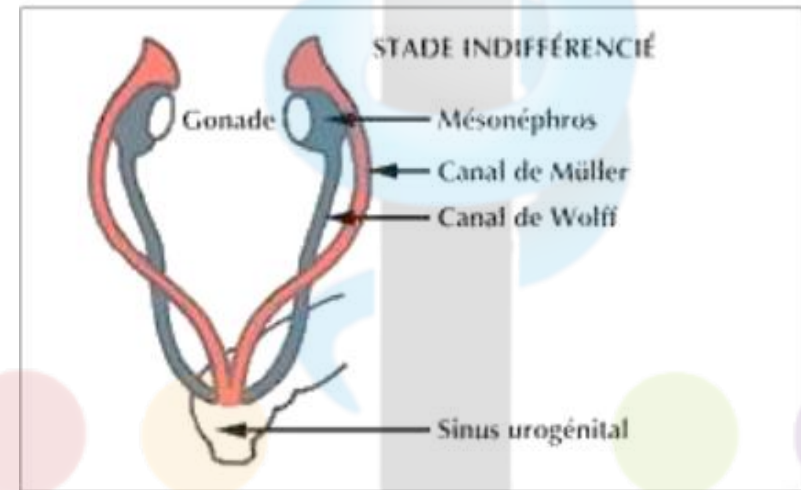
### 2. Développement des crêtes génitales

Événements communs aux développements des gonades et des surrénales, résumé :

<b>J0</b>	Mise en place du sexe génétique avec fécondation
<b>J28</b>	Différenciation et migration des CGP
<b>J32</b>	Distinction entre corticosurrénales et gonade bipotentielle
<b>S6</b>	Orientation de la gonade bipotentielle vers le testicule
<b>S7</b>	Orientation de la gonade bipotentielle vers l'ovaire
<b>S8</b>	Stéroïdogénèse par les cellules surrénaliennes
<b>S9</b>	Stéroïdogénèse testiculaire

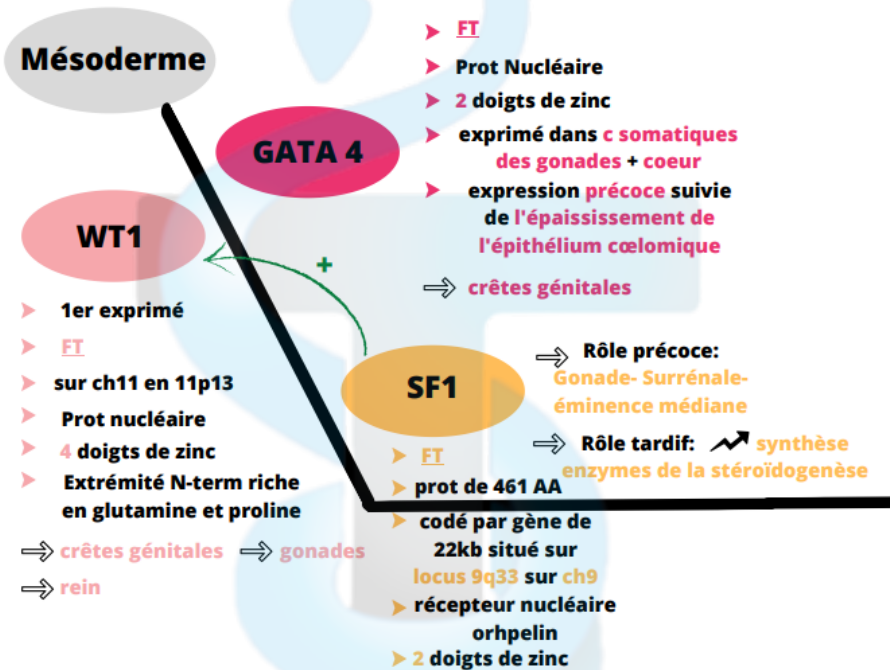
### 3. Développement des voies génitales internes

À S6 :



Coexistence de 2 types de conduits génitaux.

### B. Facteurs impliqués dans la formation de la gonade bipotentielle



Facteurs impliqués dans la formation de la gonade bipotentielle.

### C. Différenciation des différentes lignées cellulaires dans la gonade

Gonade bipotentielle	XY embryon (SRY+) testis	XX embryon (SRY-) ovaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules de soutien</li> <li>• Cellules stéroïdogéniques</li> <li>• Cellules de connections</li> <li>• PGC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sertoli</li> <li>• Leydig</li> <li>• Peritubulaires/myoïdes</li> <li>• Spermatogonies</li> <li>• Cordons testiculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulosa</li> <li>• Thèque</li> <li>• Stroma</li> <li>• Ovogonies</li> <li>• Cellules germinales méiose, folliculogénèse</li> </ul>

Différenciation des cellules dans les gonades bipotentielles.

**Remarque** – Le schéma qui suit résume les parties IV et V à propos des facteurs impliqués dans l'établissement du sexe gonadique (ovaire ou testicule).

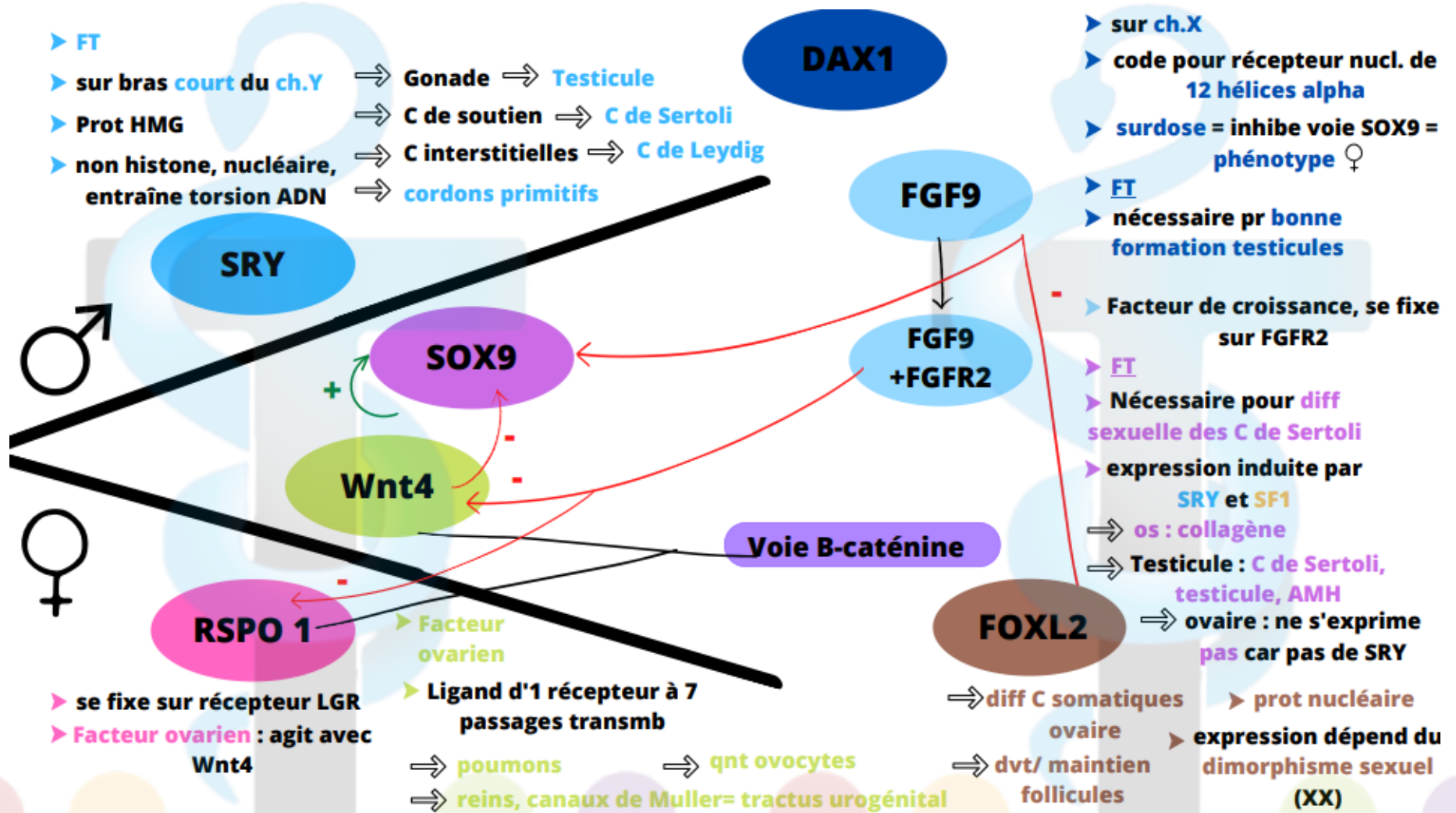


Schéma récapitulatif des facteurs impliqués dans la mise en place du testicule et de l'ovaire.

## VI. Établissement du sexe gonadique : hormones et récepteurs

- **AMH** = disparition des canaux de Müller ;
- **DHT** = développement des organes génitaux externes masculins ;
- **Testostérone** = développement des organes génitaux internes masculins.

## VII. Production hormonale par la gonade : développement du phénotype féminin ou masculin

### A. Établissement des voies génitales et production hormonale

#### 1. Établissement des voies génitales internes

**5<sup>e</sup> à 7<sup>e</sup> semaine** : canaux **mésonephrotiques** + canaux de **Müller**.

**8<sup>e</sup> semaine** :

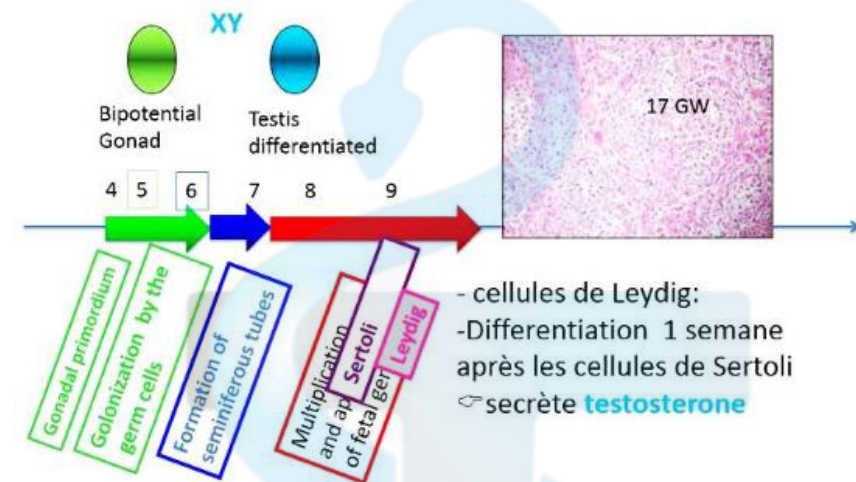
- **Homme** : développement des canaux de **Wolff** ;
- **Femme** : développement des canaux de **Müller**.

#### 2. Établissement de la production hormonale dans la gonade masculine par les cellules de Sertoli

Production d'**AMH** dès **S8** par cellules de Sertoli chez le fœtus **masculin**.

#### 3. Établissement de la production hormonale chez le fœtus masculin

**S9** : cellules de **Leydig** deviennent fonctionnelles et sécrètent la **testostérone**.

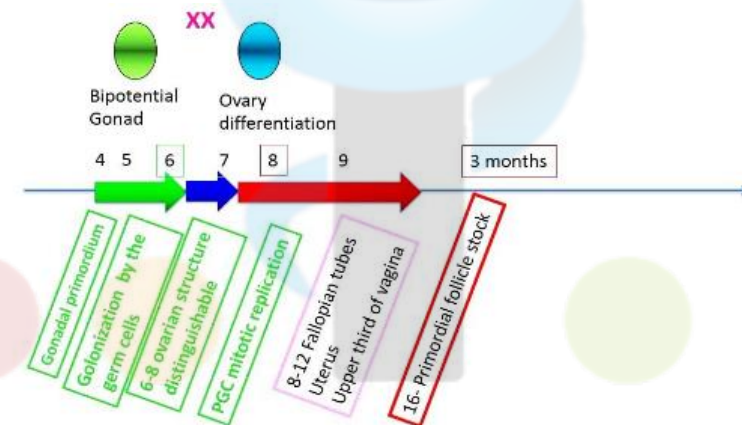


Chronologie chez le fœtus masculin.

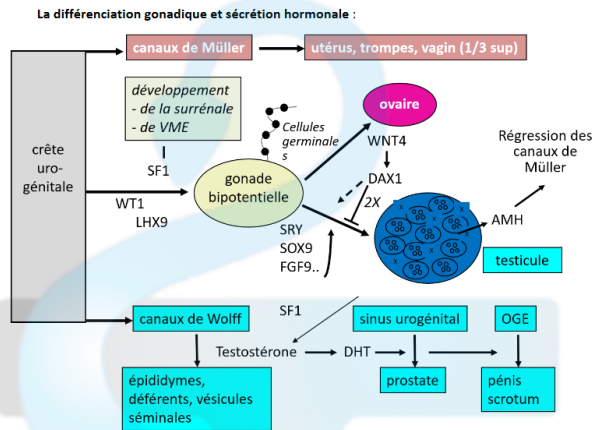
#### 4. Mise en place de l'ovaire : fœtus féminin

Pas de production hormonale notable.

**3<sup>e</sup> mois** : constitution stock **follicules** dans l'ovaire.

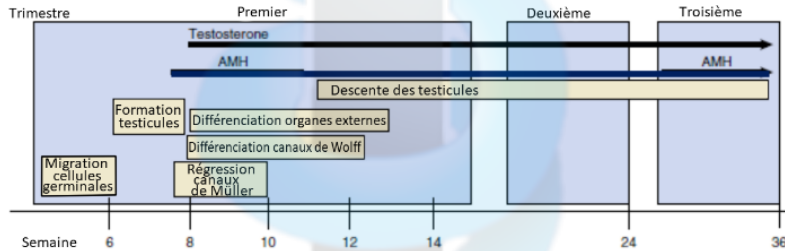


Chronologie chez le fœtus féminin.



Récapitulatif pour le développement de la gonade.

### B. Développement du phénotype gonadique masculin



Chronologie du développement du phénotype masculin.

S5-6	Migration des CGP
S6-8	Développement du testicule
S7-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sécrétion d'AMH ;</li> <li>Régression des canaux de Müller ;</li> <li>Développement des canaux de Wolf.</li> </ul>
S12-36	Descente des testicules

→ DHT (= transformation de la testostérone par la 5 $\alpha$ -réductase).

→ Mise en place voies génitales externes : bourses, scrotum, verge.

AMH : permet la **régression des canaux de Müller** (complète vers S11) ;

Testostérone :

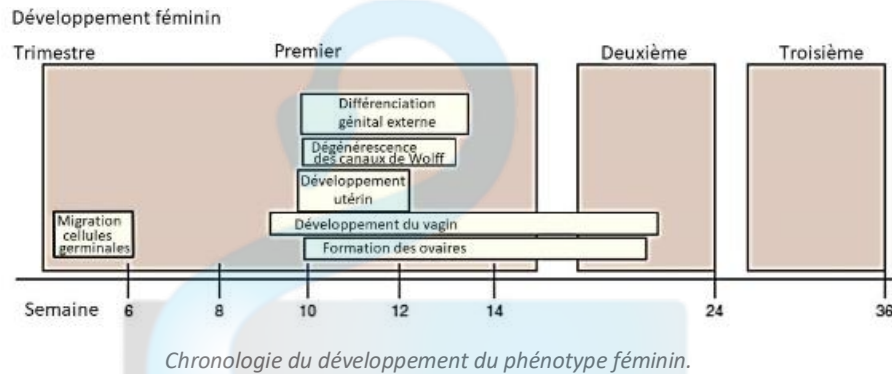
- Produite par les cellules de Leydig ;
- Agit sur la **différenciation de l'épididyme**, du **canal déférent** et des **vésicules séminales**.

DHT :

- Provient de la conversion de la testostérone ;
- Agit à distance sur la **différenciation de la prostate** à partir du sinus urogénital ;
- Augmente la distance anogénitale** ;
- Permet la **fermeture et la fusion des bourrelets labio-scrotaux** ;
- Permet la **fusion de la ligne médiane du raphé** (scrotum) ;
- Permet la **fermeture de l'urètre** et enfin la **croissance de la verge**.

### C. Établissement des sécrétions hormonales chez le fœtus féminin

S5-6	Migration des CGP
S7-8	Pas de sécrétion AMH donc développement des canaux de Müller
S10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régression des canaux de Wolff car il y a une absence de testostérone ;</li> <li>Différenciation ovarienne et développement vaginal qui continue jusqu'au 2<sup>e</sup> trimestre.</li> </ul>



## VIII. Développement des CGP

Le développement et la différenciation des CGP se fait en même temps que tout cela

Les CGP donnent des gonocytes, des gonies, des ovocytes et des gamètes matures.

Ces cellules vont exprimer des **marqueurs** typiques de leur **état de différenciation** comme **c-kit**, exprimé très tôt.

## IX. Conclusion

On voit qu'il existe une cinétique précise pour la mise en place de la gonade et des voies génitales. Cela nécessite l'intervention séquentielle de plusieurs gènes dans la détermination du sexe.

Il est important de connaître le processus et mode d'intervention des différents gènes afin d'identifier les pathologies et les marqueurs liés à l'état de différenciation.

## X. Causes génétiques

**DSD** (= *disorder of sex development*) = sujets caractérisés par une incongruence entre le sexe chromosomique, gonadique et le développement génital.

Il y a beaucoup de DSD différents et cela concerne les OGE autant que les OGI.

**Signes cliniques généralement détectés chez le nouveau-né/ jeune enfant** : hypospade, cryptorchidie, micropénis, ovotestis, atypie des organes génitaux externes, ambiguïté entre le phénotype et le caryotype.

**Signes détectés chez le jeune adulte, lors de la puberté** : atypie des organes génitaux, aménorrhée primaire, développement des seins chez les garçons, virilisation chez les filles à la puberté, etc.

**NDLR** – Les diapositives suivantes sont à bien connaître.

### Classification des "Disorders of Sex Development"

- 1- Patients 46,XY : défaut de virilisation
  - défaut du développement testiculaire
  - Défaut de synthèse ou d'action des androgènes
  - autre
- 2- Patients 46,XX : excès de virilisation
  - Principalement hyperplasie congénital des surrénales
  - Ovotestis
- 3- Patients avec anomalies chromosomiques
  - Dysgénésie gonadique mixte (45XO/46XY)
  - Syndrome de Turner (45, X) et Klinefelter (47XXY)

Consensus Conference of Chicago, 2005

Classification des DSD.

**Causes génétiques :** plusieurs types d'anomalies peuvent être responsables de DSD :

- **Anomalie du développement testiculaire ;**
- **Anomalie de la biosynthèse des androgènes** (testostérone : HSD17B3, DHT : 5- $\alpha$  réductase) ;
- **Anomalie du récepteur aux androgènes.**

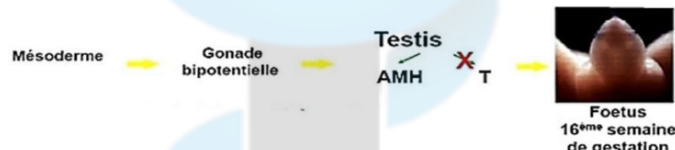
Une anomalie du développement gonadique entraîne une faible concentration d'hormones dans le sang : peu d'AMH, peu de testostérone, peu de DHT.



Phénotype à la naissance	Gonades	Dysgénésie gonadique ou absence gonadique.
	OGI	AMH basse → défaut de régression des canaux de Müller → utérus + trompes + ½ supérieur du vagin. Testo basse → régression c. de Wolff → voies spermatiques atrophiées.
	OGE	Testo basse → DHT basse donc micropénis → hypospade à phénotype féminin.

Cas 1 : anomalie du développement gonadique.

Une mutation sévère de la HSD17B3 qui permet la synthèse de la testostérone avant la puberté empêche la synthèse de testostérone et de DHT, jusqu'à la puberté.



Phénotype à la naissance	Gonades	Normales mais pas de testostérone → pas de DHT → ectopiques.
	OGI	AMH : pas d'utérus, pas de trompes. Pas de testostérone : voies spermatiques atrophiées.
	OGE	Pas de testostérone → pas de DHT → OGE féminins (vulve + ½ inférieures du vagin).
Puberté	OGE	Virilisation des OGE par d'autres HSD17 (isoenzymes présentes).

Cas 2 : anomalie de biosynthèse de la testostérone.

En cas d'anomalie du récepteur aux androgènes, ni la testostérone ni la DHT ne pourront effectuer leur action, elles seront dosables mais inefficaces.



Phénotype à la naissance	Gonades	Normales mais pas d'action de la DHT → ectopiques.
	OGI	AMH : pas d'utérus, pas de trompes. Pas de testostérone : voies spermatiques atrophiées.
	OGE	Pas de testostérone → pas de DHT → OGE féminins (vulve + ½ inf. vagin).
Puberté	Pas de récepteur donc quel que soit l'enzyme, la testo n'a aucune action. Néanmoins, stimulation des gonades ce qui va faire augmenter la testo dans le sang. L'accumulation de testo va activer son aromatisation en œstradiol → développement des seins mais absence de règles et de pilosité.	

Cas 3 : mutation du gène du récepteur aux androgènes.

En cas de mutation sévère de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2, la testostérone n'est plus transformée en DHT.



Phénotype à la naissance	Gonades	Normales mais pas d'action de la DHT → ectopiques.
	OGI	AMH : pas d'utérus, pas de trompes. Testostérone : voies spermatiques normales.
	OGE	Pas de 5 $\alpha$ -réductase de type 2 → pas de DHT → OGE féminins (vulve + ½ inf. vagin).
Puberté	OGE	Une isoenzyme de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1, va permettre la production de DHT à partir de la testostérone → Virilisation des OGE.

Cas 4 : mutation de la 5 $\alpha$ -réductase.



Gonades	Testicule d'un côté, ovaire de l'autre ou ovotestis.
OGI	Du côté de l'ovaire ou ovotestis : utérus, trompes. Du côté du testicule : déférents, épидидyme.
OGE	Asymétrie des OGE.

Ovotestis.



**Remarque** – Le tableau suivant fait par la Professeure vous résume à nouveau les FT ainsi que les pathologies associées à des anomalies de leur expression.

Facteurs	Localisation	Type de protéine	Fonction	Tissu d'express	Patho humaine	Facteurs	Localisation	Type de protéine	Fonction	Tissu d'express	Patho humaine
SF1/NR5A1	9q33	Rc nucléaire	FT de transcript	Crêtes génitales Cells de Leydig Cells de Sertoli Glandes surrénales Hypothalamus/hypophyse Rate	XY DSD dysgenésie gonadique +/- pb surrénales  XX insuffisance ovarienne					Cells de Sertoli Cells de Leydig Glandes surrénales Anté-hypophyse	Duplicat* DAX XY : phénotype féminin
WT1	11p1	Prot doigts de Zinc	FT transcript régulateur de SRY	Crêtes génitales Cells de Sertoli Cells rénales	XY DSD dysgenésie gonadique  Syndrome de Denys Drash, de Frasier, WAGR, tumeur de Wilms	WNT4					Mutat* létale  XX : réversion sexuelle si duplication et phénotype féminin chez XY
GATA4	8p23.1 p22		FT de transcript*	Cells de la thèque Cells de Sertoli Cells de Leydig Gonies Cœur		FGF9	13q11q 12	FT de croissance	Inhibition WNT4 Voie Bcaténin Morphogénèse mbre et poumon		Non connu
SRY	Yp11	Boîte HMG	FT de transcript* Torsion de l'ADN	Cells de Sertoli	Dysgénésie gonadique pure 46 XY	FGFR2	10q26	Rc membranaire	Différenciation cells de Sertoli		Dysplasie osseuse  Dysgénésie gonadique chez XY
SOX9	17q24	Boîte HMG	FT de transcript*		Syndrome campomélique XY dysgenésie gonadique XX DSD duplication en amont du promoteur	WNT4	1p35	Glycoprotéine	FT signalisation impliqué dans néphro-génèse	Mésonephros Crêtes génitales puis chute dans gonades XY	Anomalie dvlpmt OGI  Sd Mayer Rokitanski
DAX1/NROB1	Xp21.3-21.2	Rc nucléaire atypique	FT de transcript régulateur de plusieurs gènes	Co-expression de SF1 Crêtes génitales	Hypoplasie congénitale des glandes surrénales	RSPO1	1p34.3	Co-ligand WNT4 Rc membranaire à 7 passages TM		Follicules Cells germinales	46, XX ovotestis
						FOXL2	8p23		FT transcript*	Ovaire	insuffisance ovarienne prématurée et Blépharo-phimosis