

PROCRÉATION – ANALYSE DE CAS CLINIQUES

Déterminisme du sexe

Informations scientifiques

Chez l'embryon de six semaines, les gonades sont encore indifférenciées et des voies génitales mâles (canaux de Wolf) et féminines (canaux de Müller) sont présentes. C'est le caryotype de l'embryon qui détermine la différenciation des gonades, prélude à la différenciation des voies génitales.

Si l'embryon possède un chromosome Y, le gène SRY (*Sex Determining Region of Y Chromosom*) s'exprime et il y a alors production de protéine TDF (*Testicule Determining Factor*). Cette protéine contrôle l'expression de nombreux autres gènes codant pour des protéines induisant la différenciation des gonades en testicules dès la 8^e semaine. Les testicules produisent alors de la testostérone, responsable du développement des voies génitales mâles et de la masculinisation des organes génitaux externes ; ils produisent également de l'AMH (*Anti Mullerian Hormon*) responsable de la dégénérescence des canaux de Müller.

Si l'embryon ne possède pas de chromosome Y, les gonades se différencient en ovaires (vers la 10^e semaine). L'absence de testostérone entraîne la régression des canaux de Wolf et l'absence d'AMH entraîne le développement des canaux de Müller, à l'origine des voies génitales féminines.

Le caryotype ne détermine donc que la différenciation des gonades. La différenciation des voies génitales se fait ensuite de façon indépendante du caryotype, en fonction des hormones sécrétées ou non (testostérone et AMH).

L'achèvement des phénotypes sexuels se déroule à la puberté. Les gonades deviennent alors fonctionnelles et produisent des gamètes, mais aussi des hormones gonadiques agissant sur les caractères sexuels secondaires. Les gonatrophines hypophysaires (LH et FSH) contrôlent le fonctionnement de ces gonades ; leur sécrétion est elle-même sous l'influence de la GnRH hypothalamique et sous l'influence du rétrocontrôle exercé par les hormones gonadiques.

Toute altération dans la structure d'une des hormones impliquées (AMH, TDF, gonadotrophines, hormones gonadiques) ou de leurs récepteurs peut donc perturber la mise en place du phénotype sexuel.

Pistes d'exploitation pédagogique des données fournies

Les données fournies peuvent être utilisées en cours d'étude du thème sur le déterminisme du sexe, comme support pour établir certaines notions du programme ; elles peuvent aussi servir de support à un travail de réflexion et de recherche en fin d'étude de ce thème, les élèves ayant alors à mobiliser les connaissances nouvellement acquises. Neuf cas cliniques ont été retenus.

Cas	Phénotype et caryotype	Cause physiologique
Cas n° 1 - Hypogonadisme hypophysaire	Masculin - absence de puberté - 46, XY	LH déficiente
Cas n° 2 - Pseudo-hermaphrodisme	Féminin - absence de puberté - 46, XY	Récepteur à LH déficient
Cas n° 3 - Hypogonadisme gonadique	Féminin - absence de puberté - 46, XX	Récepteur à LH déficient
Cas n° 4 - Hypogonadisme hypophysaire	Masculin - puberté normale - stérile - 46, XY	FSH déficiente
Cas n° 5 - Hypogonadisme hypophysaire	Féminin - absence de puberté - 46, XX	FSH déficiente
Cas n° 6 - Hypogonadisme hypogonadotrope	Masculin - absence de puberté et cryptorchidie - 46, XY	Récepteur à GnRH déficient
Cas n° 7 - Syndrome de Swyer	Féminin - absence de puberté - 46, XY	TDF (protéine SRY) déficient
Cas n° 8 - PMDS (Homme à utérus)	Masculin - présence d'un utérus - 46, XY	AMH déficiente
Cas n° 9 - Testicule féminisant	Féminin - absence de puberté - 46, XY	Récepteur à la testostérone déficient

Pour chaque cas, sont disponibles :

- des données présentées en un seul document : phénotype clinique, caryotype, données histologiques, dosages hormonaux, résultats de traitements et tests ;
- des données moléculaires : séquences des hormones FSH β , LH β , AMH, SRY, récepteur à LH β , récepteur à FSH β , récepteur à AMH, récepteur à la GnRH, récepteur à la testostérone ;
- les données fournies sur les dosages hormonaux dans les différents cas cliniques sont à comparer avec les valeurs considérées comme physiologiquement normales.

	Femme	Homme
LH en mUI par ml 1 mUI de LH par ml correspond à 1 ng par ml environ.	Folliculaire : 1.5 à 10 Pic ovulatoire : 18 à 90 Lutéale : 1 à 16 Ménopause : 15 à 90	2 à 10
FSH en mUI par ml 1 mUI de FSH par ml correspond à 1 ng par ml environ.	Folliculaire : 2 à 17 Pic ovulatoire : 9 à 26 Lutéale : 2 à 8 Ménopause : 20 à 150	1 à 12
Testostérone en nmol par l en ng par dl (100 ml)	0.8 à 2.6 23 à 75	10 à 38 300 à 1 200
Œstrogène (œstradiol) en pg par ml en pmol par l	Folliculaire : 30 à 90 Pic préovulatoire : 90 à 400 Lutéale : 50 à 20 Ménopause : inférieur à 20 Au cours du cycle : de 90 à 1 470	
Progestérone en ng par ml	Folliculaire : 0.1 à 0.5 Lutéale : 3 à 20 Ménopause : inférieur à 2	
AMH en pmol/l	- Indécelable jusqu'à la puberté - Très faible chez l'adulte	- Taux croissant pendant la période fœtale - Stable jusqu'à la puberté : de 300 à 400 - Très faible à l'âge adulte

Cas n°1 (hypogonadisme hypophysaire)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-casclinique.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 1 : Homme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas1.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 1.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 1 : Homme non pubère** puis **Dosages cas 1** qui charge le fichier cas1.bmp présentant des données concernant le cas n° 1 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Homme de phénotype masculin normal, mais ayant un pénis infantile et des testicules de petite taille ; cet homme a consulté pour la première fois à 17 ans à cause d'un retard pubertaire.

Traitements : débuté à 17,5 ans - prise de testostérone à raison de 300 mg toutes les deux semaines. Ce traitement a eu pour effet de développer les poils pubiens, la barbe, de faire muer la voix, de faire croître le pénis et se développer les testicules, de permettre les éjaculations.

Arrêt du traitement à 19,5 ans. L'arrêt du traitement a supprimé la capacité d'éjaculer et a fait ralentir la croissance de la barbe.

Caryotype**46, XY****Données histologiques**

La biopsie testiculaire a révélé que les cellules de Leydig dans le tissu interstitiel sont peu apparentes et peu développées.

Dosages hormonaux

(Dosages immunologiques, les dosages par fixation au récepteur spécifique donnent une valeur nulle).

Dosages réalisés de 20 à 25 ans, après arrêt du traitement hormonal :

LH : 18 à 34 UI/l FSH : 8 à 10 UI/l Testostérone : 30 à 80 ng/100 ml

Test de stimulation à la LH

(injection unique d'une certaine dose de LH)

N° du test	Dose de LH injectée en UI	Taux de testostérone en ng/ml
Test 1 Le 24 mars 1973	250	T 0 h = 70
		T 6 h = 210
		T 1 j = 430
		T 2 j = 310
Test 2 Le 7 avril 1973	500	T 0 h = 50
		T 1 j = 510
		T 2 j = 320
Test 3 Le 21 avril 1973	2 000	T 0 h = 30
		T 1 j = 390
		T 2 j = 460
Test 4 Le 19 mai 1973	4 000	T 0 h = 50
		T 1 j = 380
		T 2 j = 650

Test de stimulation par la GnRH

Les mesures suivantes donnent le taux de LH au cours des deux heures qui suivent une injection unique de 100 microgrammes de GnRH par voie intraveineuse.

t=0 : 18 UI/l

t=15 min : 40 UI/l

t=30 min: 60 UI/l

t=2 h : 20 UI/l

Exploitation des données

Le phénotype est conforme au génotype ; il y a donc eu sécrétion et action normale des hormones impliquées dans la différenciation sexuelle au cours du développement foetal (testostérone et AMH).

Les organes cibles répondent bien à la testostérone puisqu'un traitement par injection de cette hormone a permis le développement pubertaire.

Les dosages hormonaux montrent un déficit de sécrétion de testostérone, et indiquent une concentration de LH supérieure à la normale. La GnRH n'est donc pas en cause, ni les récepteurs hypophysaires à cette GnRH.

Le fait que le dosage de la LH par fixation à ses récepteurs indique des valeurs quasiment nulles alors que la LH est présente en concentration normale permet d'envisager un problème au niveau de la LH.

Le test par la LH exogène permet de vérifier que le récepteur à la LH est fonctionnel.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 1 avec les séquences de référence ne montre de différences que pour la LH :

Comparaison simple		75	80
Traitement	0	!	!
LHβ.adh	0	G	!
LHβ-Cas1	0	-----G-----	!
Traitement	0		
Pro-LHβ.adh	0	P	!
Pro-LHβ-Cas1	0	- - - - - R - - - - -	!

Mutation par substitution du nucléotide A en nucléotide G, modifie le 74^e codon (CAG → CGG). Ainsi, la glutamine 74 est remplacée par l'arginine. L'acide aminé 74 étant impliqué dans la fixation de l'hormone à son récepteur (sur les cellules de Leydig), la mutation empêche cette fixation.

Remarques

Cet exemple montre que la LH n'est pas nécessaire à la différenciation de l'appareil génital masculin au cours de la vie foetale. Cependant, les cellules de Leydig foetales doivent être stimulées pour produire la testostérone indispensable à cette différenciation. C'est l'HCG placentaire qui passe dans la circulation foetale qui joue ce rôle.

La thérapeutique envisageable est à base d'injections régulières de testostérone ou d'HCG (hormone ayant les mêmes cibles que la LH, mais présentant un effet plus prolongé grâce à une demi-vie plus longue).

Cas n°2 (hypogonadisme chez deux filles)

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 2 : Femme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas2.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 2.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 2 : Femme non pubère** puis **Dosages cas 2** qui charge le fichier cas2.bmp présentant des données concernant le cas n° 2 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Deux sœurs de 37 et 42 ans non pubères : organes génitaux externes féminins, pas de développement des seins, absence de menstruation, absence d'organes génitaux internes féminins (ovaires, trompes, utérus) à l'exception d'un vagin court et fermé ; présence de deux testicules en position interne (abdominales) accompagnés de deux épидидymes et de deux canaux déférents atrophiés.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

Les testicules ont été enlevés (risque de cancer) et présentent des tubes séminifères sans signes de spermatogenèse. Leur tissu interstitiel ne contient que des cellules de Leydig immatures.

Dosages hormonaux

Testostérone (nmol/l)	Individu 1 : 0,69
	Individu 2 : 0,53
LH (UI/l)	Individu 1 : 23,3
	Individu 2 : 19

Test de stimulation de la fonction gonadique par l'HCG (équivalent LH)

L'injection intramusculaire de 6 000 UI de HCG ne provoque aucune élévation du taux de testostérone plasmatique.

Test de stimulation de la fonction hypophysaire par la GnRH

L'injection de 100 microgrammes de GnRH provoque une augmentation importante de la sécrétion de LH et l'élévation normale du taux de FSH.

Exploitation des données

Le phénotype sexuel externe n'est pas conforme au génotype ; il y a donc eu un problème lors de la différenciation sexuelle au cours du développement fœtal. La présence de testicules indique que le gène SRY s'est exprimé normalement. L'absence de voies génitales fonctionnelles indique que l'AMH a été secrétée normalement.

Le test de stimulation gonadique par la HCG (équivalent LH) montre qu'il n'y a pas de réponse hormonale des gonades.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 2 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour le récepteur à la LH :

Comparaison simple		590	595
Traitement	◀ ▶ 0	TTT	GCCTTCAAAGTAC
▶ R LH.adh	◀ ▶ 0	TTT	GCCTTCAAAGTAC
RLH-Cas2.adh	◀ ▶ 0	TTT	GCCTTCAAAGTAC
Traitement	◀ ▶ 0		
Pro-RLH-Cas2.adh	◀ ▶ 0	F F A I S A P F K U	
Pro-RLH.adh	◀ ▶ 0	- - - - - A - - -	
Sélection : 3/6 lignes			

Mutation par substitution du nucléotide 1777, ce qui modifie le codon 593 : GCC → CCC.
 Au niveau du récepteur, l'acide aminé 593 est donc modifié (alanine → proline).

Remarques

En fait, le récepteur à la LH est capable de fixer l'hormone, mais cette fixation est incapable de déclencher une réponse biologique dans la cellule cible (pas d'augmentation du taux d'AMPC).

Au cours du développement sous l'action du gène SRY, les gonades se sont différenciées en testicules ; ces testicules ont sécrété de l'AMH qui a provoqué la régression des canaux de Müller. Cependant, à cause de la déficience des récepteurs à la LH, l'hormone HCG n'a pas pu entraîner la production de testostérone et les organes génitaux externes n'ont pas pu être masculinisés.

Les données histologiques montrent l'absence de cellules de Leydig, ce qui contribue à la faiblesse du taux de testostérone et met en évidence le rôle important joué par la LH dans la différenciation de ces cellules.

Cas n°3 (hypogonadisme chez une jeune fille)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 3 : Femme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas3.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 3.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 3 : Femme non pubère** puis **Dosages cas 3** qui charge le fichier cas3.bmp présentant des données concernant le cas n° 3 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Jeune femme de 18 ans, de phénotype féminin normal. Présence de signes pubertaires : développement normal des seins et des poils pubiens et axillaires, mais absence de menstruations. L'échographie révèle deux ovaires de taille normale.

Caryotype

46, XX

Données histologiques

Absence de corps jaunes et de follicules mûrs dans les ovaires.

Dosages hormonaux

(Gamme des valeurs obtenues par des dosages journaliers pendant un mois)

Les taux mesurés ne présentent aucune variation cyclique quelle que soit l'hormone étudiée.

Aucun changement des concentrations des hormones de FSH ou de LH.

LH	14 - 38 UI/l (moyenne 26)
FSH	8 - 11 UI/l (moyenne 9)
Œstrogènes	6 - 53 pg/ml (moyenne 37)
Progestérone	0,26 - 0,48 ng/ml (moyenne 0,37)

Exploitation des données

Les taux d'hormones hypophysaires sont à peu près normaux, mais sans variation cyclique ; par contre, les taux d'hormones ovariennes sont très faibles.

Les follicules se développent, mais l'ovulation n'a pas lieu, et aucun corps jaune ne se forme donc, expliquant le taux très faible de progestérone. La FSH doit donc agir normalement, par contre il y a défaillance au niveau de l'action de la LH

Deux hypothèses sont alors possibles : structure anormale de la LH ou structure anormale de son récepteur.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 3 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour le récepteur à la LH :

Comparaison simple		350	355	360
Traitement	◀ ▶ 0	AGATGCTTTTAA	TCCTGTCGAA	GACATTATGGGCTATGACTTC
RLH.adn	◀ ▶ 0	AGATGCTTTTAA	TCCTGTCGAA	GACATTATGGGCTATGACTTC
RLH-Cas3.adn	◀ ▶ 0	AGATGCTTTTAA	TCCTGTCGAA	GACATTATGGGCTATGACTTC
Traitement	◀ ▶ 0			
Pro-RLH.adn	▶ 0	P D A F N P C E	D I M G Y D F	
Pro-RLH-Cas3.adn	◀ ▶ 0	- - - - -	- K - - - - -	

Mutation par substitution du nucléotide 1060, ce qui modifie le codon 354 : GAA → AAA.

Au niveau du récepteur, l'acide aminé 354 est donc modifié (acide glutamique → lysine).

Remarques

Le taux élevé de LH s'explique par l'absence de rétrocontrôle de la part des œstrogènes (taux trop faible) et de la progestérone (taux quasiment nul) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Cas n°4 (hypogonadisme chez un jeune Homme)

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 4 : Homme stérile** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas4.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 4.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 4 : Homme stérile** puis **Dosages cas 4** qui charge le fichier cas4.bmp présentant des données concernant le cas n° 4 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Homme de 28 ans, de phénotype masculin pubère, qui présente une libido et des capacités sexuelles normales. Les organes génitaux externes sont normaux, mais les deux testicules sont petits et mous. Cet Homme n'a pas eu d'enfants de deux mariages successifs.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

L'analyse du sperme met en évidence une azoospermie.

Une biopsie a montré la présence de cellules de Leydig normales.

Dosages hormonaux

LH	12 UI/l
FSH	Indétectable (par deux méthodes différentes)
Testostérone	11 nmol/l

Test de stimulation de la fonction hypophysaire par injection de 100 microgrammes de GnRH

LH	41 UI/l
FSH	Indétectable (par deux méthodes différentes)

Exploitation des données

On constate un taux à peu près normal de LH et de testostérone, mais une absence de sécrétion de FSH. Ce manque de FSH explique le non-déroulement de la spermatogenèse.

L'absence de FSH malgré une stimulation par la GnRH permet de penser que le problème se situe au niveau de la FSH elle-même (les récepteurs de la GnRH au niveau des cellules hypophysaires ne sont pas en cause car la stimulation des cellules sécrétrices de LH se fait normalement).

La comparaison avec *Anagène* (alignement avec discontinuités) des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 4 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour la FSH :

		délétion de deux nucléotides	
		75	80
		! ! ! ! !	! ! ! ! !
Traitement	↔	0	
Identités	↔	0	
FSHβ.adn	↔	0	CTTCAAGGAACTGGTATATGAAACAETGAGAGTGCCCGGCTGTGCTC
FSHβ-Cas4.adn	↔	0	-----
Traitement	↔	0	
Identités	↔	0	* * * * * * * * * *
Pro-FSHβ.adn	↔	0	T F K E L U Y E T U R U P G C A
Pro-FSHβ-Cas4.adn	↔	0	- - - - - - - - E S A R L - S
			modification de toute la séquence d'acides aminés à cause du décalage du cadre de lecture

La délétion de deux nucléotides dans la séquence codante du gène de la FSH entraîne un changement important de la séquence d'acides aminés à partir du n° 79.

Cela entraîne l'apparition précoce d'un codon stop (codon n° 105) et donc la synthèse d'une protéine plus courte de 104 acides aminés au lieu de 129.

Remarques

Le taux de testostérone se situe dans la norme basse, ce qui laisse penser que la FSH aurait aussi un rôle sur les cellules de Leydig.

Le taux élevé de LH s'explique par la faiblesse du rétrocontrôle négatif de la testostérone assez basse.

Cas n°5 (hypogonadisme chez une jeune fille)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 5 : Femme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas5.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 5.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, Oestrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 5 : Femme non pubère** puis **Dosages cas 5** qui charge le fichier cas5.bmp présentant des données concernant le cas n° 5 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Jeune fille de 16 ans, de phénotype féminin normal, qui présente des signes pubertaires comme le développement des poils pubiens, mais pas de développement des seins et une absence de menstruations. Cette jeune fille présente un âge osseux de 14 ans. L'échographie révèle deux ovaires de taille normale.

Le développement des seins a été induit par un traitement œstrogénique.

Caryotype

46, XX

Données histologiques

Une biopsie des ovaires montre l'absence de follicules cavitaires développés.

Dosages hormonaux

(Sur une période d'un mois, les concentrations mesurées ne présentent aucune variation cyclique, quelle que soit l'hormone étudiée.)

LH	21 UI/l
FSH	< 0,5 UI/l
Œstrogènes (œstradiol)	25 pg/ml

Test de stimulation de la fonction hypophysaire par injection de 100 microgrammes de GnRH

Hormones dosées	Taux initial	Taux au bout de 30 minutes	Taux au bout de 60 minutes
LH (UI/l)	33	170	130
FSH (UI/l)	0,6	0,6	0,8

Exploitation des données

On constate un taux très faible de FSH, et un taux d'œstrogènes correspondant pratiquement à celui de la ménopause ; cela est à mettre en relation avec un cycle ovarien incomplet.

La stimulation par la GnRH reste sans effet sur le taux de FSH.

Il semble donc que la LH soit active, et sécrétée en réponse à la stimulation par la GnRH, contrairement à la FSH. On peut donc envisager un problème au niveau de la FSH.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 5 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour la FSH :

Comparaison simple		80	85
Traitement	0	TATGAAACAGTGAGAGTGCCCGGCTGTGCTCACCATGCAGATT	
FSHβ.adn	0	-----C-----	
FSHβ-Cas5.adn	0		
Traitement	0	Y E T U R U P G C A H H A D	
Pro-FSHβ.adn	0	- - - - - - - - - - - - - - - -	
Pro-FSHβ-Cas5.adn	0		

Une mutation par substitution modifie le codon n° 84 (TGT → CGT) ce qui entraîne la modification d'un acide aminé (cystéine → arginine)

Remarques

Le taux élevé de LH s'explique par la faiblesse du rétrocontrôle négatif des hormones ovariennes (absence de progestérone et taux très faible d'œstrogènes).

La comparaison des cas 3 et 5 montre une similitude des effets d'une inactivité de la LH et de la FSH en ce qui concerne la production d'œstrogènes. Les deux gonadotrophines sont donc indispensables à cette production, leurs actions se complètent (la FSH permet la croissance du follicule dont les cellules doivent être stimulées par la LH pour produire des œstrogènes. Sous l'action de la LH, il y a production d'androgènes par les cellules de la thèque qui sont convertis en œstrogènes par les cellules de la granulosa sous l'action de la FSH).

Cas n°6 (hypogonadisme chez un jeune Homme)

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier `sequencesref-cascliniq.edi` affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 6 : Homme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier `sequences-cas6.edi` affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 6.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier `normes.bmp` affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 6 : Homme non pubère** puis **Dosages cas 6** qui charge le fichier `cas6.bmp` présentant des données concernant le cas n° 6 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Garçon de 19 ans sans pilosité faciale et thoracique et sans autres signes pubertaires. Ses deux testicules sont en position abdominale et de petite taille.

Un scanner de la région hypothalamo-hypophysaire n'a permis de déceler aucune anomalie.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

Les testicules ne présentent pas de spermatogenèse complète (absence notamment de spermatozoïdes).

Dosages hormonaux

LH	< 0,9 UI/l
FSH	< 0,4 UI/l
Testostérone	< 0,7 nmol/ml

Test de stimulation de la fonction hypophysaire par la GnRH

Administration de GnRH de façon pulsatile ; une pulse toutes les deux heures, pendant 2 mois.

	Dose de GnRH 60 ng/kg toutes les 2 heures	Dose de GnRH 60 ng/kg toutes les 2 heures
LH (UI/l)	< 0,5 UI/l	< 0,5 UI/l
FSH (UI/l)	< 0,2 UI/l	< 0,2 UI/l
Testostérone	3,7 nmom/l	2,7 nmom/l

Traitement par une association de hMG (75 UI) – HCG (500 UI) trois fois par semaine

Après quatorze mois de traitement, la biopsie testiculaire montre une spermatogenèse complète (formation de spermatozoïdes).

Durée du traitement	Deux mois	Dix mois	Vingt-quatre mois
Testostérone	16,8 nmol/l	27,1 nmol/l	24 nmol/l
Volume des testicules (en ml)	Gauche : 10 Droit : 10	Gauche : 12 Droit : 10	Gauche : 15 Droit : 14

Exploitation des données

On observe un taux très faible des hormones FSH, LH et testostérone, et ce même en cas de stimulation par la GnRH. Ces taux très faibles expliquent l'absence de spermatogenèse complète.

Le traitement par la HMG-HCG (équivalent LH) est par contre efficace ; les récepteurs à ces hormones sont donc fonctionnels. On peut alors envisager un problème au niveau de la GnRH ou de ses récepteurs.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 6 avec les séquences de référence ne montre de différences que pour les récepteurs à la GnRH :

Comparaison simple		160	165	170
Traitement	0			
RGNRH.adn	0	CCATGGTTGGCCTGGCCTGGATCCTCAGTAGTGTCTTTGCAGG		
RGNRH-Cas6	0	-----A-----		
Traitement	0			
Pro-RGNRH.adn	0	S M U G L A W I L S S U F A		
Pro-RGNRH-Cas6	0	- - - - - R - - - - -		
Sélection : 6/6 lignes				

Une substitution a eu lieu en position 504 : A → T. Cela entraîne le changement du codon 168 : AGT → TGT, et donc le remplacement de l'acide aminé sérine par une arginine.

Remarques

Il n'y a pas eu d'anomalie lors de la différenciation des testicules durant la vie foetale car l'HCG placentaire produite (de façon indépendante du complexe hypothalamo-hypophysaire) a permis une différenciation des organes génitaux dans le sens mâle.

Cas n°7 (inversion sexuelle chez deux filles)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier *sequencesref-cascliniq.edi* affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 7 : Femme non pubère (Syndrome de Swyer)** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier *sequences-cas7.edi* affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 7.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier *normes.bmp* affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 7 : Femme non pubère (Syndrome de Swyer)** puis **Dosages cas 7** qui charge le fichier *cas7.bmp* présentant des données concernant le cas n° 7 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Deux femmes de 20 et 25 ans, ayant des organes génitaux externes féminins normaux. Absence de menstruation, seins peu développés. Les gonades apparaissent à la coelioscopie comme une bandelette nacréée fibreuse. Les trompes et l'utérus sont de morphologie normale, mais de petite taille.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

Les biopsies réalisées ont montré l'absence de différenciation, chez les deux sœurs, des gonades gauche et droite.

Dosages hormonaux

LH	6 UI/l
FSH	35 UI/l
Œstrogènes (œstradiol)	20 pg/ml

Tests : après stimulation hormonale par des injections pulsatiles de GnRH, les concentrations de LH et FSH ont été remesurées

(valeurs mesurées 60 minutes après injection de GnRH).

LH	56 UI/l
FSH	68 UI/l

Exploitation des données

Il y a contradiction entre le sexe phénotypique externe (féminin) et le caryotype (masculin).

L'absence de différenciation des gonades permet d'envisager un problème au niveau du gène SRY (codant pour le facteur tdf responsable de la différenciation des gonades en testicules)

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 7 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour le gène SRY :

Comparaison simple		70	75	80	85
Traitement	0	TGTGGTCTCGCGATCAGAGGGCCCAAGATGGCTCTAGAGAATCCAGAAAT			
SRY.adn	0	TGTGGTCTCGCGATCAGAGGGCCCAAGATGGCTCTAGAGAATCCAGAAAT			
SRY-Cas7.adn	0	-----T-----			
Traitement	0				
Pro-SRY.adn	0	U W S R D Q R R K M A L E N P R I			
Pro-SRY-Cas7.adn	0	- - - - -			

Sélection : 6/6 lignes

Une mutation par substitution au niveau du codon 74 (remplacement C → A) entraîne le changement de ce codon (CAG → TAG). On a donc apparition d'un codon stop précoce. La protéine synthétisée est alors beaucoup plus courte : 73 acides aminés au lieu de 205.

Remarques

Il n'y a pas eu de sécrétion d'AMH ni de testostérone pendant le développement fœtal, donc pas de différenciation des gonades en testicules ; il n'y a pas eu non plus différenciation en ovaires, par manque d'un deuxième chromosome X.

Les concentrations en hormones gonadiques sont donc très faibles, et celles en gonadotrophines comparativement élevées, par manque de rétrocontrôle négatif.

Cas n°8 (Homme à utérus)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 8 : Homme à utérus** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas8.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 8.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 8 : Homme à utérus** puis **Dosages cas 8** qui charge le fichier cas8.bmp présentant des données concernant le cas n° 8 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Garçon de 10 ans, de taille normale, présentant des organes génitaux externes normaux mais des testicules non palpables au niveau des bourses.

L'observation de la cavité abdominale a révélé la présence de deux testicules, dans la région pelvienne, entourés chacun d'une trompe de Fallope. Les testicules ont été descendus manuellement ; de taille normale, ils sont connectés à des canaux déférents.

On a également constaté, dans la partie médiane de l'abdomen, la présence d'un utérus de petite taille.

Au cours de son suivi médical, le patient a présenté des signes pubertaires normaux pour son âge.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

Une biopsie testiculaire montre un aspect normal des tubes séminifères.

Dosages hormonaux

Le taux de testostérone, bas et fluctuant chez l'enfant, a été mesuré après stimulation par l'HCG (analogue LH) à raison de 1 500 UI deux fois par semaine pendant trois semaines.

Testostérone après stimulation	30 nmol/l
AMH	350 pmol/l

Exploitation des données

Il y a eu différenciation normale des gonades en testicules, mais pas régression des voies génitales féminines. On peut donc envisager un problème au niveau de l'AMH ou des récepteurs à l'AMH.

La concentration en AMH étant normale pour un enfant de 10 ans laisse à penser qu'elle a été sécrétée durant la vie fœtale mais qu'elle n'a pas agi. Deux explications sont possibles : soit elle est anormale, soit les récepteurs ne sont pas fonctionnels.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 8 avec les séquences de référence, ne montre de différences que pour le gène des récepteurs à l'AMH :

Comparaison simple		165	170	175												
Traitement	0	!	!	!	!	!	!	!	!							
▶ RAMH.adn	0	CAGCATCATCTTGGCCCTGCTACAGCCGA	AAAGAACTACAGAGTC													
RAMH-Cas8.adn	0	-----T-----														
Traitement	0															
Pro-RAMH.adn	0	G	S	I	I	L	A	L	L	Q	R	K	N	Y	R	U
Pro-RAMH-Cas8.adn	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sélection : 6/6 lignes																

Une mutation par substitution dans le codon 172 a entraîné la modification de ce codon (CGA → TGA) et donc l'apparition précoce d'un codon stop. La protéine synthétisée est donc beaucoup plus courte que la protéine normale (171 acides aminés au lieu de 573).

Remarques

La déficience des récepteurs à AMH explique que, malgré une production d'AMH normale, ce garçon présente un utérus et une trompe dus à l'absence de régression des canaux de Müller durant le développement fœtal.

Cas n°9 (testicule féminisant)**Séquences et documents****Fichiers des séquences**

Dans la banque de thèmes d'étude, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : séquences de référence** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequencesref-cascliniq.edi affichant les séquences strictement codantes de référence (codant pour des protéines fonctionnelles) des allèles « normaux » des gènes AMH, FSH β , LH β , RAMH (récepteur à l'AMH), SRY, RFSH (récepteur à la FSH), RLH (récepteur à la LH), RGNRH (récepteur à la GnRH), Rtesto (récepteur à la testostérone) ;

- **Cas 9 : Femme non pubère** puis **Hormones déterminisme du sexe** qui charge le fichier sequences-cas9.edi affichant les séquences strictement codantes des allèles des gènes précédents pour le cas 9.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Procréation - Analyse de cas cliniques** permet d'atteindre :

- **Cas normal : dosages de référence** puis **Normes pour les dosages** qui charge le fichier normes.bmp affichant les normes humaines des taux de quelques hormones impliquées dans la fonction de reproduction (LH, FSH, AMH, œstrogènes, progestérone, testostérone) ;

- **Cas 9 : Femme non pubère** puis **Dosages cas 9** qui charge le fichier cas9.bmp présentant des données concernant le cas n° 9 - données phénotypiques, caryotype, dosages hormonaux, réponses aux tests de stimulation.

Données phénotypiques

Femme de 29 ans ayant des organes génitaux externes féminins. Le développement des seins est quasi normal, mais elle présente une pilosité axillaire et pubienne peu développée et une absence de menstruations.

Un examen du petit bassin met en évidence la présence d'un vagin court (4 cm) et l'absence d'utérus et de trompes. Deux masses fermes de 3 cm de diamètre (testicules) sont palpables au niveau inguinal.

Chez cette patiente, à l'âge de 14 ans, les seins ont commencé à se développer, mais aucun autre signe pubertaire n'est apparu.

Caryotype

46, XY

Données histologiques

L'analyse des masses détectées dans la région inguinale indique qu'il s'agit de testicules renfermant des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli et des spermatogonies, mais aucun stade cellulaire plus avancé de la spermatogenèse (testicule cryptorchide).

Dosages hormonaux

LH	38 UI/l
FSH	52 UI/l
Testostérone	1 350 ng/dl

Exploitation des données

Il y a contradiction entre le caryotype et le phénotype sexuel externe, mais pas entre le caryotype et le type de gonades que possède l'individu. Le tractus génital n'a donc pas été masculinisé, bien qu'il y ait eu différenciation des gonades en testicules.

Les taux de gonadotrophines sont très élevés, ainsi que celui de testostérone.

Le tractus génital n'ayant pas été différencié et la spermatogenèse n'étant pas complète, on peut envisager un problème au niveau des récepteurs à la testostérone.

La comparaison avec *Anagène* des séquences des différentes hormones et récepteurs de l'individu du cas n° 9 avec les séquences de référence ne montre de différences que pour le gène des récepteurs à la testostérone :

Comparaison simple		770	775
Traitement	0	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG
Rtesto.adn	0	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG
Rtesto-Cas9.adn	0	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG	CTGGTTTTCAATGAGTACCGCATGCCACAAGTCCCGG
Traitement	0	---	---
Pro-Rtesto.adn	0	L U F N E Y R M H K S R	L U F N E Y R M H K S R
Pro-Rtesto-Cas9.adn	0	- - - - - C - - - - -	L U F N E Y R M H K S R
Sélection : 6/6 lignes			

Une mutation par substitution au niveau du codon 774 a entraîné le changement de ce codon (CGC → TGC), ce qui a entraîné le changement de l'acide aminé correspondant : arginine → cystéine
(cette mutation se situe dans un domaine du récepteur impliqué dans sa liaison à l'androgène).

Remarques

Les testicules ont pu se différencier pendant la vie fœtale sous l'influence du facteur tdf (codé par le gène SRY) ; ils présentent des cellules de Leydig actives produisant la testostérone, mais celle-ci ne peut agir car les récepteurs à la testostérone ne sont pas fonctionnels. Les cellules germinales ne peuvent donc pas être stimulées et assurer la spermatogenèse ; le rétrocontrôle négatif ne peut avoir lieu non plus, ce qui explique le taux élevé de gonadotrophines.