

LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Quelques rappels....

La différenciation sexuelle s'inscrit dans la **reproduction sexuée** avec une adaptation plus rapide à l'environnement et une plus grande **diversité** de l'espèce.

Il existe deux types de cellules :

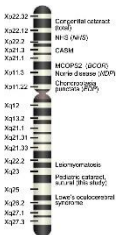
- les cellules **germinales** qui subissent une réduction de leur matériel génétique par la méiose pour devenir haploïde (ce sont les cellules sexuelles : spermatozoïde et ovocyte),
- les cellules **somatiques** qui se divisent par mitose.

Les chromosomes X et Y sont des **gonosomes**, les autres sont des *autosomes*.

La différenciation sexuelle se fait en trois stades : établissement du sexe **chromosomique**, mise en place du sexe **gonadique** puis développement du sexe **phénotypique** avec les organes génitaux internes (OGI) et les organes génitaux externes (OGE).

I- Les acteurs de la différenciation sexuelle

A) Mise en place du sexe chromosomique



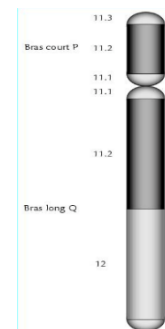
Le **chromosome X** contient un nombre élevé de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle et la fonction de reproduction, mais également des gènes impliqués dans la croissance (SHOX) par exemple...

Il porte **des gènes indispensables à la vie**, c'est pourquoi un fœtus YO n'est pas viable.

Le **chromosome Y** est issu du chromosome X, c'est le plus petit des chromosomes de l'organisme masculin.

Il est composé de trois parties :

- Une région pseudo-autosomale = homologue à une région de l'X,
- Une **région active codante** qui contient les **gènes de la différenciation sexuelle** : SRY, AZF,
- Une région d'hétérochromatine non codante.



B) Mise en place du sexe gonadique : les gènes de la différenciation sexuelle

Les gènes **SF1** et **WT1** permettent la formation de la **gonade indifférenciée**.

→ Leur mutation empêche la formation de la gonade indifférenciée, c'est une **dysgénésie gonadique**.

Les gènes **SRY** et **SOX9** permettent la différenciation dans le sens masculin.

Le **gène SRY** se trouve sur le bras court du chromosome Y. C'est un facteur de transcription contrôlant de nombreux autres gènes situés sur les autosomes et le chromosome X.

SRY s'exprime au niveau des cellules mésenchymateuses, de la cellule de Sertoli et de la cellule de Leydig.

Le **gène SOX9** est porté par le chromosome 17 (donc par un **autosome** !). Il s'exprime dans les crêtes génitales et l'os dans les deux sexes et dans les cellules de Sertoli chez l'homme.

Les gènes **DAX1** (en double dose) et **Wnt4** permettent la différenciation dans le sens féminin, ceci associé à une absence de SRY et de SOX9.

La **région AZF** contient des gènes intervenant dans la spermatogenèse et contrôlant la fertilité.

C) Mise en place du sexe phénotypique : les hormones de la différenciation sexuelle

L'**AMH** ou Hormone Anti-Müllérienne est une hormone sécrétée dès la 7^{ème} semaine par la cellule de Sertoli chez le fœtus masculin. Il s'agit d'un facteur de croissance de la famille TGF- β .

Elle agit de deux façons :

- **Via endocrinie** : elle inhibe la prolifération des cellules des canaux de Müller et permet leur régression,
- **Via paracrinie** : elle permet la différenciation des cellules de Leydig au tout début de la différenciation testiculaire.

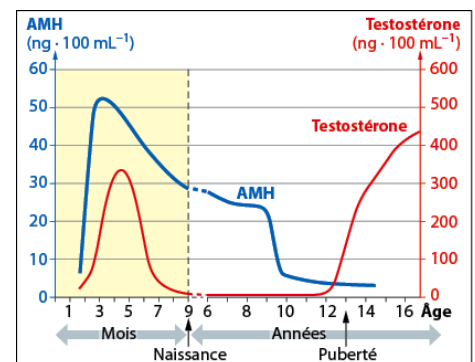
NB = elle est aussi sécrétée chez la femme après la naissance par les cellules de la granulosa, elle **freine la perte folliculaire**.

Chez l'homme, à l'âge adulte elle joue un rôle **paracrine** en régulant la spermatogenèse.

La **testostérone** est un stéroïde sexuel androgénique sécrété à partir de la 8^{ème} semaine par la cellule de Leydig. Elle est essentielle à la différenciation du tractus génital masculin.

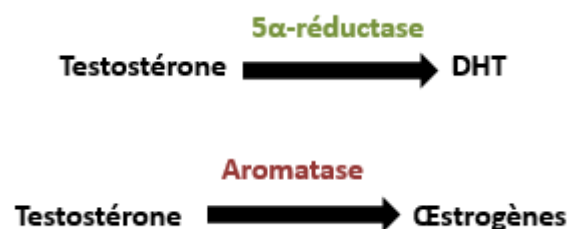
Son **taux est maximal au second semestre** de la grossesse.

La testostérone est responsable de la mini-puberté via une ré-augmentation brutale de son taux à la naissance.



La testostérone agit de trois façons :

- En tant que **testostérone** sur les canaux de Wolff et la différenciation des **OGI** : épididyme, canal déférent, vésicule séminale, canal éjaculateur
- En tant que **DHT** sur la différenciation des **OGE** : prostate, scrotum, pénis.
- En tant que **œstrogène** sur l'os, la glande mammaire et le cerveau.



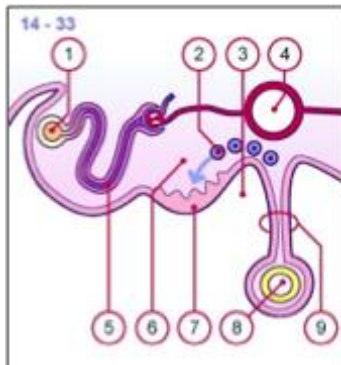
II- Le Stade indifférencié

Le stade indifférencié est régi principalement par les gènes **WT-1** et **SF-1**.

A) Mise en place des gonades

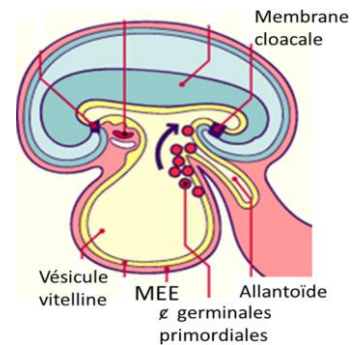
Dès la **3^{ème} semaine**, des cellules germinales apparaissent près de l'allantoïde dans le mésenchyme extra-embryonnaire.

Ces cellules vont, au cours de la **4^{ème} semaine**, migrer le long de la paroi **postérieure** du tube digestif jusqu'à rejoindre les structures mésonéphrotiques au sein du mésoderme.

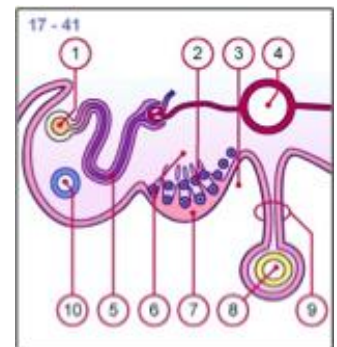


En même temps, un épaissement de l'épithélium coelomique et du mésenchyme autour du corps de Wolff forme les **crêtes génitales**.

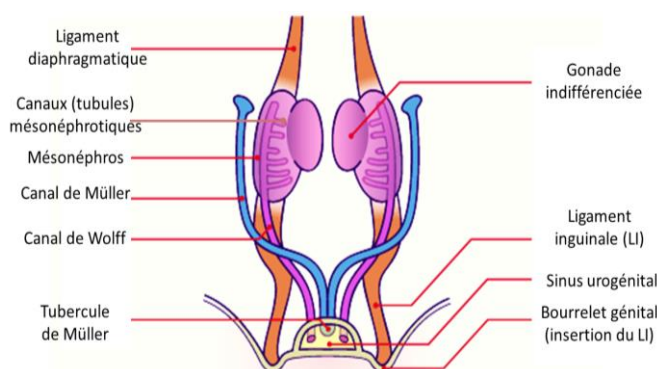
NB = Le **corps de Wolff** est constitué du *canal de Wolff*, des *tubules mésonéphrotiques* et du *mésenchyme* environnant



C'est à la **6^{ème} semaine** que les gonocytes arrivent dans les crêtes génitales. L'épithélium prolifère et donne alors des cloisons appelés **Cordons sexuels primitifs**. Tout cela se synchronise avec l'apparition du canal de Müller.



B) Mise en place des organes génitaux internes



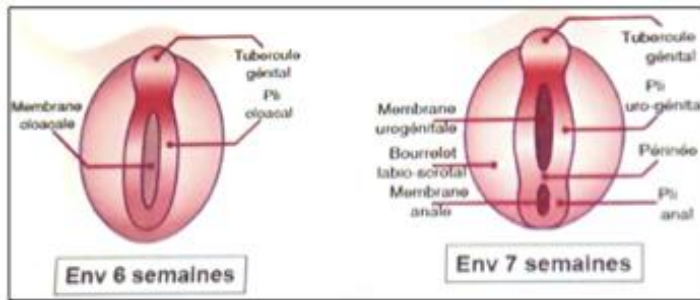
Les canaux de Wolff (rose) sont en contact direct avec les structures mésonéphrotiques, qui elles sont liées aux gonades.

Les canaux de Müller (bleu) fusionneront pour donner l'utérus (entre autres) et s'abouchent dans le sinus urogénital.

C) Mise en place des organes génitaux externes

Dès la **4^{ème} semaine**, la membrane cloacale apparaît en position caudale.

Puis lors de la **5^{ème} semaine**, autour de la membrane cloacale, des renflements appelés **plis cloacaux** apparaissent. Ils se rejoignent en avant et forment le tubercule génital.



Dès la 7^{ème} semaine, le périnée vient partager la membrane cloacale en :

→ membrane urogénitale en avant (ferme le sinus urogénital) = plis urogénitaux

→ membrane anale postérieure (ferme l'anus) = plis anaux

En même temps, apparaissent les **bourrelets labio-scrotaux** latéralement, qui donneront les bourses chez l'homme et les grandes lèvres chez la femme.

Distance ano-génitale = distance située entre les parties génitales et l'anus (au niveau du périnée sur le schéma). Son raccourcissement est le **1^{er} signe de féminisation d'un sujet masculin**.

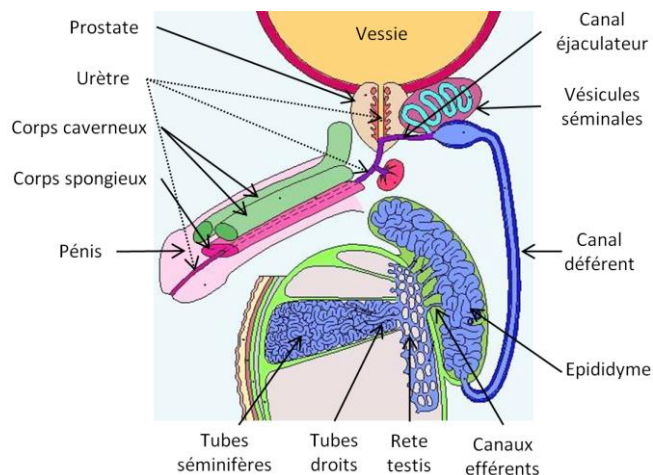
Elle sera plus importante chez un sujet masculin dit « normal » que chez le sujet féminin. Si cette distance est diminuée il faudra penser à une anomalie (exposition aux pesticides...).

Cette mise en place est **androgène dépendante**. En l'absence d'androgène, la différenciation se fera dans le sens féminin.

D) Tableau récapitulatif

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

III- La différenciation chez le fœtus masculin



A) Mise en place du sexe chromosomique

Pour obtenir un fœtus masculin, on a besoin d'un spermatozoïde 23Y et d'un ovocyte 23X.

NB = C'est le spermatozoïde qui détermine le sexe en apportant un chromosome Y ou un chromosome X.

Présence du chromosome Y = induit la différenciation dans le sens masculin

Absence du chromosome X = induit la différenciation dans le sens féminin

B) Mise en place du sexe gonadique

La présence du chromosome Y est **primordiale** mais **non-suffisante** à la différenciation testiculaire complète.

- **Dans les cellules mésenchymateuses :**

A partir de la 6/7^{ème} semaine, en présence du gène SRY dans les cellules mésenchymateuses, on a activation du gène **SOX9** qui entraîne la prolifération et la différenciation des cellules de Sertoli au sein des cordons sexuels primaires = c'est le **premier évènement de la détermination testiculaire**.

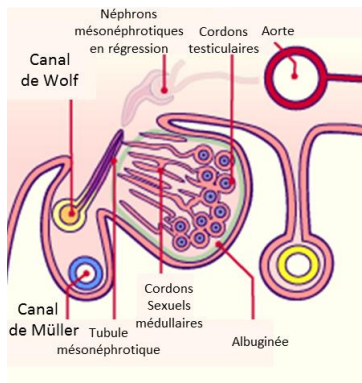
Les cellules de Sertoli s'agglomèrent autour des cellules germinales pour former les **tubes séminifères**, l'unité fonctionnelle du testicule.

- **Dans les cellules de Sertoli :**

SOX9 dans les cellules de Sertoli s'associe aux gènes SF1 et WT1 pour **activer les gènes de l'AMH**.

- **Dans les cellules de Leydig :**

SRY permet la transcription de **SF1**, qui va permettre aux cellules de Leydig de produire de la testostérone qui agira sur les canaux de Wolff.



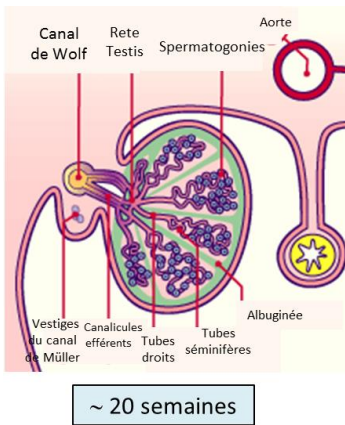
~ 8 semaines

AMH et testostérone vont permettre la différenciation des organes et voies internes et externes.

NB = C'est la testostérone et ses dérivés qui vont agir : la **DHT** et les œstrogènes.

Dès la **8^{ème} semaine** on a une perte de la connexion entre les cordons sexuels et l'épithélium cœlomique ; on obtient les **cordons testiculaires centraux/médullaires**. Les tubules mésonephrotiques donneront les canaux efférents, qui s'aboucheront dans le canal de Wolff qui formera ensuite (entre autres) le canal déférent.

Cordons Sexuels → Cordons testiculaires
Tubules Mésonephrotiques → Canaux efférents
Canal de Wolff → épидидyme, canal déférent, vésiculaire séminale, canal éjaculateur



A la **20^{ème} semaine**, on reconnaît le testicule avec :

- Les cellules germinales ou spermatogonies,
- Les tubes séminifères,
- Les tubes droits,
- Le rete testis qui ressemble à une toile d'araignée,
- Les canaux efférents qui s'abouchent dans le canal de Wolff.

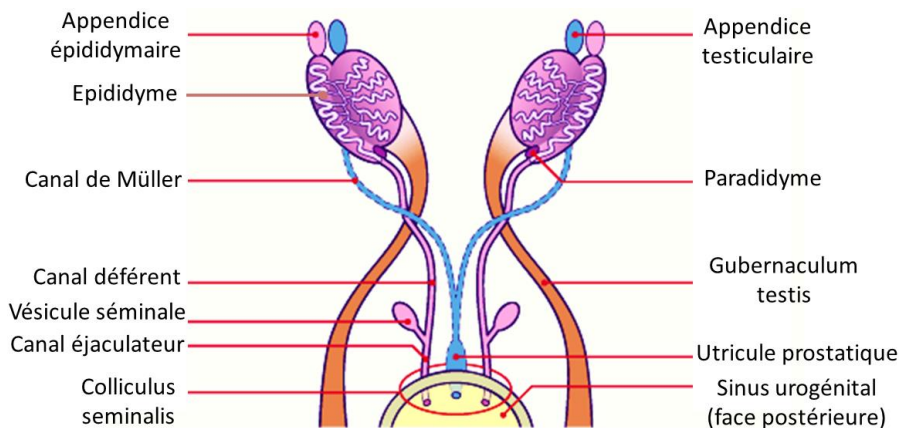
On note la régression du canal de Müller dont il reste des vestiges.

L'albuginée va émettre des cloisons qui compartimentent le testicule.

C) Mise en place des voies et organes génitaux internes

Chez le fœtus masculin, on a une régression des canaux de Müller avec une persistance et un **développement des canaux de Wolff**.

Les deux hormones qui interviennent dans la différenciation des voies génitales masculines sont **l'AMH** et la **testostérone**.



La présence **d'AMH**, sécrétée par les cellules de Sertoli, permet la régression des canaux de Müller (en bleu). On peut en voir un reliquat : l'utricule prostatique.

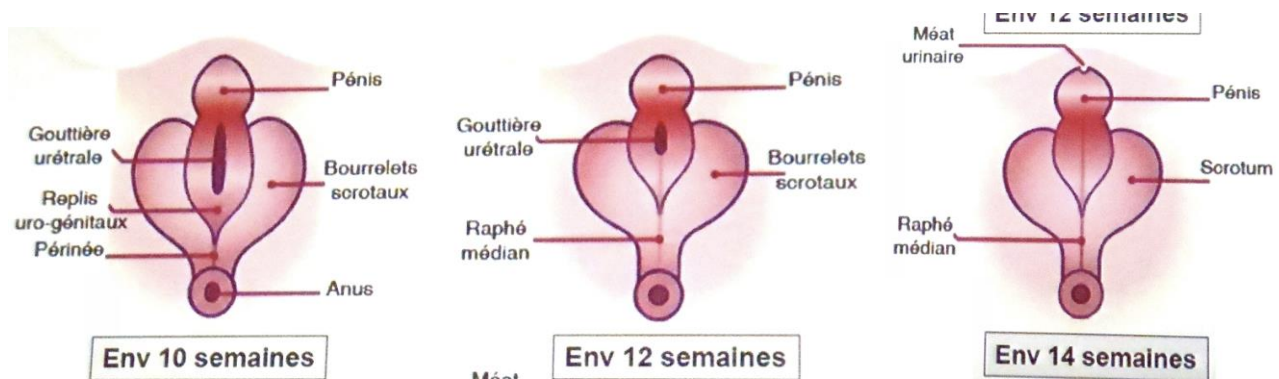
L'épididyme, issu des canaux de Wolff, vient coiffer le testicule et capter les différents canaux efférents, issus du tubule mésonéphrotique.

Sur la partie inférieure des canaux de Wolff apparaissent les vésicules séminales, glandes exocrines de l'appareil génital masculin.

Le canal de Wolff donne **l'épididyme**, le **canal déférent**, la **vésicule séminale** puis le **canal éjaculateur**.

D) Mise en place des organes génitaux externes

Le développement des organes génitaux masculins se fait à partir du **3^{ème} mois (8/12 semaines)** sous l'effet des hormones androgènes (testostérone et DHT).

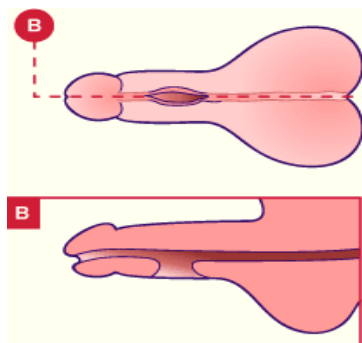


On va avoir allongement du tubercule génital avec formation de l'ébauche du **pénis**.

Les replis urogénitaux vont également s'allonger, avec au fond la gouttière urétrale. On a une prolifération de la lamé urétrale d'origine épithéliale qui bouche temporairement la gouttière qui se creusera ensuite pour former l'**urètre pénien**.

La fusion progressive des replis urogénitaux sur la bord ventral du pénis se fait **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.

Si cette fusion se fait mal, l'abouchement peut se faire sur la partie ventrale du pénis, il s'agit d'un **hypospadias**.



HYPOSPADIAS =

C'est lorsque l'**abouchement** terminal de l'urètre ne se fait pas au niveau du gland mais sur la **partie ventrale** du pénis.

C'est la **première altération morphologique des OGE masculins** et *le signe le plus modéré d'anomalie de la différenciation sexuelle*. Cette anomalie touche un peu plus de 1 fœtus masculin/ 1000.

La fusion de l'urètre est normalement achevée à la **14^{ème} semaine** ; la vitesse de croissance du pénis est maximale à la **20^{ème} semaine** (c'est là que la sécrétion de testostérone est maximale).

La formation des OGE est surtout sensible à la **DHT**, mais aussi à la testostérone.

La partie postérieure des bourrelets labio-scrotaux va former les bourrelets scrotaux ; leur fusion donne en avant le **scrotum**, avec en arrière un vestige de la fusion : le **raphé médian**.

Le raphé médian constitue la **distance ano-génitale**.

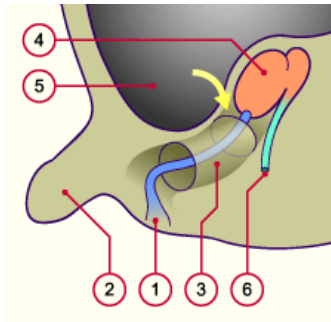
La formation du tissu érectile du pénis se fait par la mise en place de deux structures :

- **Le corps spongieux** : masse de tissu mésenchymateux érectile autour du pénis,
- **Les corps caverneux** : situés au dessus du corps spongieux.

Tubercule Génital → Pénis
Replis uro-génitaux → Urètre Pénien
Bourrelets labio-scrotaux → Scrotum

La descente testiculaire =

C'est le dernier phénomène de la différenciation masculine, il est très **important**.



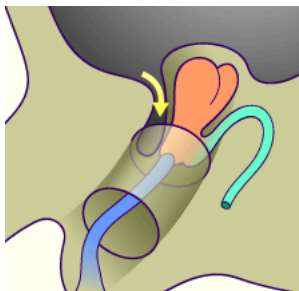
Initialement le testicule est en position haute.

Il est relié au gubernaculum testis (1) qui est un ligament partant de la base du testicule et qui va jusqu'au scrotum.

La descente testiculaire a lieu entre le 7^{ème} et le 9^{ème} mois.

NB = les prématurés naissent avec les testicules non descendus dans les bourses = c'est la **cryptorchidie**.

La descente se fait en deux temps, sous l'effet de deux hormones et grâce à deux ligaments.

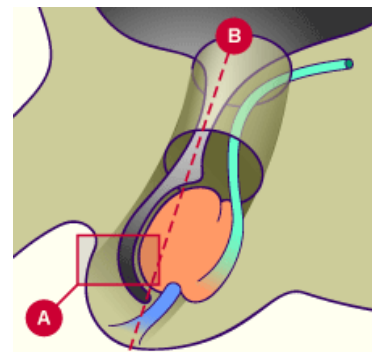


scrotale

1- Au 6/7^{ème} mois = Phase transabdominale

La gonade intra-abdominale entre dans l'orifice interne du canal inguinal (3). Cette étape est contrôlée par **l'INSL-3** (Insuline-Like 3) dont la synthèse est inhibée par les œstrogènes. Le testicule est retenu par le ligament **crano-susenseur**.

2- A partir du 8/9^{ème} mois = Phase inguino-



Les testicules descendent à travers le canal inguinal entraînant avec eux une partie du péritoine qui formera la tunique du testicule = la **tunique vaginale**, et vont se loger dans les **bourses**. Cette étape est sous le contrôle de la testostérone. On observe un raccourcissement du ligament **gubernaculum testis**.

IV- La différenciation chez le fœtus féminin

A) Mise en place du sexe chromosomique

La fusion de deux gamètes haploïdes (un **spermatozoïde 23X** et un ovocyte 23 X) formera un zygote diploïde 46 XX qui sera génétiquement féminin.

Dès le **stade blastocyste**, un des X sera inactivé dans ce que l'on appelle le **corpuscule de Barr**. Le chromosome X inactivé le sera de façon totalement aléatoire (soit celui d'origine maternelle, soit celui d'origine paternelle). Cependant cette inactivation ne concerne pas tous les gènes, certains doivent s'exprimer en double.

Contrairement à ce que l'on croit, la différenciation féminine ne se fait pas passivement et en l'absence unique des facteurs de masculinisation. En effet, si des gènes comme **DAX-1** subissent une modification, la différenciation ne se fera pas correctement.

Cependant le chromosome X ne contient pas que des gènes responsables de la différenciation, il gère aussi la **réserve ovarienne** et la croissance avec **SHOX**. **Cela explique qu'un individu YO ne puisse être viable.**

B) Mise en place du sexe gonadique

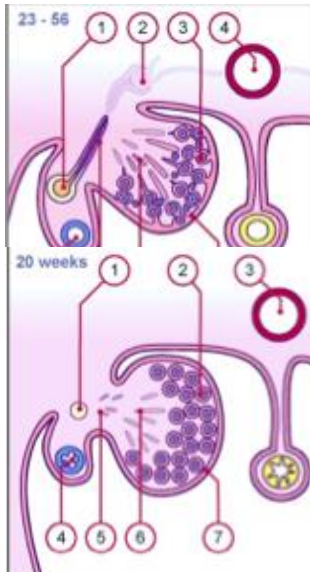
La différenciation des gonades vers le sens féminin se déroule 2 à 3 semaines après le début du développement du testicule = **8-10^{ème} semaine**.

S'il n'y a pas de **SRY**, il n'y aura pas d'activation du gène **SOX-9**. Cela bloquera donc la production d'AMH entraînant le maintien des canaux de Müller et une régression des canaux de Wolff.

Cependant la différenciation féminine **n'est pas passive !!!** Elle est sous le contrôle de **DAX-1** et de **Wnt-4** qui inhibent les gènes de la masculinisation.

La **double copie de DAX-1** est primordiale pour la différenciation ovarienne : un individu XY qui présenterait deux copies de ce gène aurait une différenciation gonadique dans le sens féminin.

Le **gène FOXL-2** permet la différenciation complète et le maintien des fonctions de l'ovaire.



8-10^{ème} semaine :

Les cordons sexuels vont garder le contact avec l'épithélium cœlomique et vont régresser au niveau médullaire. In fine, il ne reste au milieu que le système veineux, artériel, lymphatique et les nerfs.

20^{ème} semaine :

À ce moment, les cellules des cordons se différencient en cellules folliculaires et viennent entourer les cellules germinales. Tout cela constitue les follicules primordiaux (primaires,...)

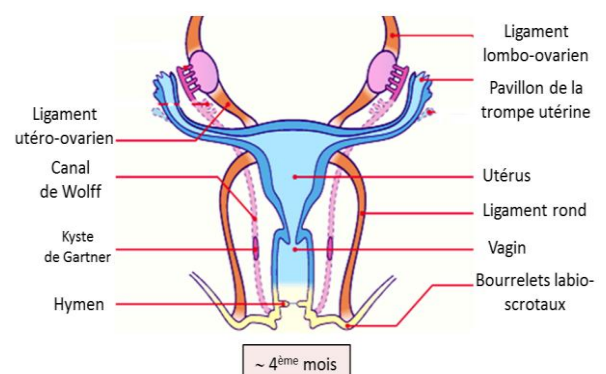
C) Mise en place des voies génitales internes

7^{ème} semaine : On voit une régression des canaux de Wolff du à l'absence d'AMH et de testostérone

4^{ème} mois : Les structures Müllériennes se différencient pour donner les trompes, l'utérus (par l'accolement et la résorption de la cloison) et les 2/3 internes du vagin.

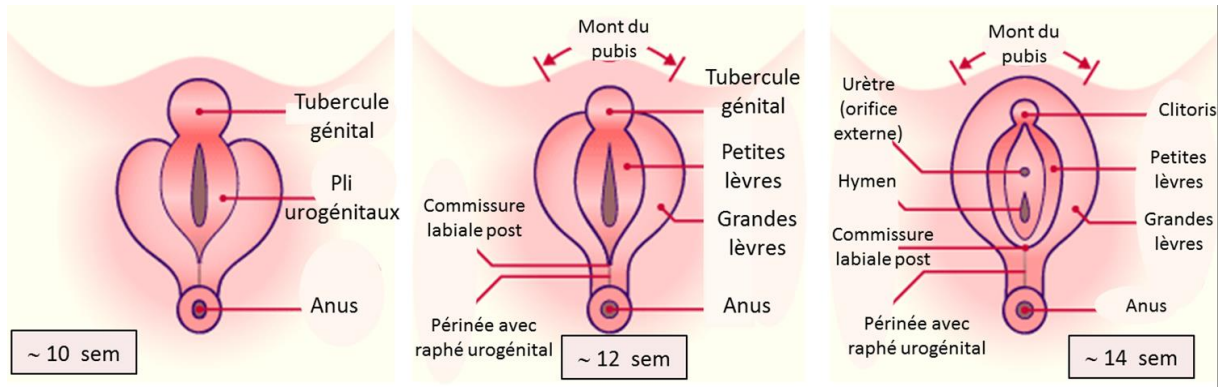
En effet le vagin est constitué de 2 parties :

- 2/3 internes issues des structures Müllériennes,
- 1/3 externe d'origine ectodermique.



Pathologie : Il existe des femmes qui présentent des utérus bicornes ou cloisonnés, cela peut même aller jusqu'au double vagin interne. Cela est dû à une mauvaise résorption de la cloison Müllérienne.

D) Mise en place des voies génitales externes



Le tubercule génital va légèrement s'allonger avant de régresser vers la 14^{ème} semaine donnant ainsi le **clitoris**.

A la différence de l'homme, il n'y a pas de fusion des plis uro-génitaux. L'on voit apparaître au cours de la 14^{ème} semaine l'ouverture du sinus donnant :

- l'urètre en avant,
- le vagin légèrement plus postérieur.

Les plis urogénitaux restés séparés donneront les **petites lèvres**.

Alors que les bourrelets donneront les **grandes lèvres**. Qui plus est en ce fusionnant, ils formeront en avant le mont du pubis et en arrière la commissure labiale postérieure.

