

Différenciation sexuelle

INTRO

La différenciation sexuelle s'inscrit dans le cadre de l'évolution des espèces et de leur survie. C'est la reproduction sexuée ou procréation.

Ontogénèse :

7 stades :

- Stade indifférencié
- Stade de détermination gonadique
- Stade de différenciation des OGI et OGE
- Stade infantile
- Stade de maturation pubertaire
- Stade fonctionnel de l'AG
- Stade de déclin

ATTENTION à bien différencier :

Détermination sexuelle : différenciation de la gonade.

Différenciation sexuelle : différenciation de l'ensemble du processus et des OGI et OGE.

ATTENTION 2 :

Identité sexuelle : sexe ou genre auquel on pense appartenir ≠ sexe chromosomique (ex : transsexuels).

Orientation sexuelle : attirance pour une personne du même sexe ou du sexe opposé.

SEXE CHROMOSOMIQUE

Rappels :

- Fécondation : fusion de 2 gamètes haploïdes ;
- Le zygote est diploïde car il possède 46K ;
- C'est le K sexuel du spermatozoïde qui va déterminer le sexe chromosomique de l'embryon (X ou Y).

La paire de K sexuel est très particulière :

- KY = beaucoup plus petit et donc porteur de beaucoup moins de gènes ;
- Région pseudo autosomale : seule région du KY équivalente à celle du KX (en haut) = seule zone dans laquelle on a les 2 allèles maternel et paternel.

Fœtus masculin

Présence du KY :

- Gène SRY indispensable à la détermination testiculaire MAIS d'autres gènes sont aussi impliqués (notamment sur le KX)

→ **SRY EST DONC NECESSAIRE MAIS NON SUFFISANT A LA DETERMINATION TESTICULAIRE ++++++**



- Gène AZF sur le bras court : facteurs qui contrôlent la fertilité si mutation → azoospermie. Il est donc indispensable à la survie et la prolifération des cellules germinales males.

Fœtus féminin

Absence du KY mais non suffisant → besoin des deux KX ;

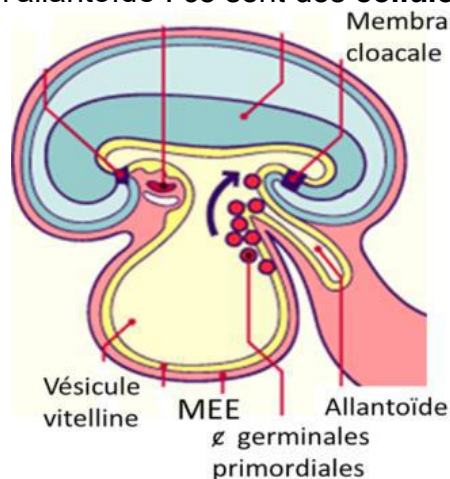
Corpuscule de Baar : un des deux KX est inactivé en grande partie (amas d'hétérochromatine #BiocellRPZ) au hasard → la plupart des gènes sont inactifs sauf certains comme DAX1 exprimé en double indispensable à la détermination gonadique dans le sens féminin ;

Sur le KX, zones importante = gènes de la maintenance du stock de follicules ovariens : FOXL2 → si absence ou mutation = insuffisance ovarienne précoce (ménopause précoce) et donc une stérilité presque certaine.

SEXE GONADIQUE

Stade indifférencié

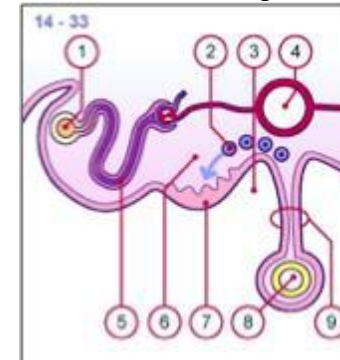
3^{ème} semaine : apparition des cellules germinales primitives dans le mésoblaste extra-embryonnaire (MEE) près de l'allantoïde : ce sont des **cellules sexuelles indifférenciées**.



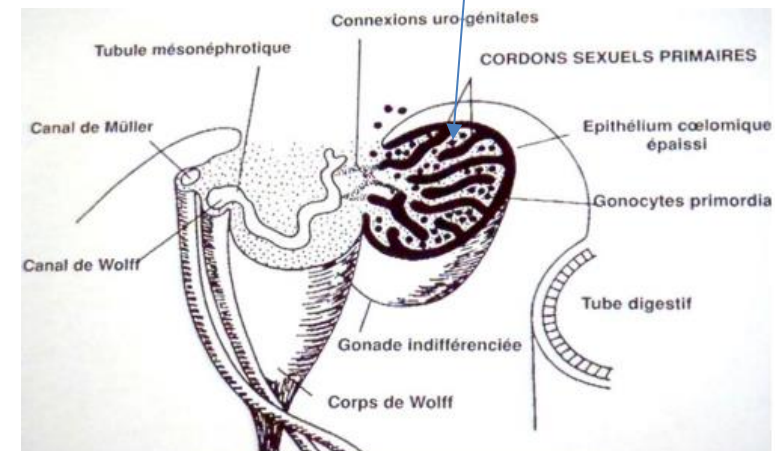
Cellules germinales primitives (ou primordiales) = gonocytes primordiaux = cellules sexuelles primordiales.

Grosses cellules rondes qui migrent le long de la paroi **postérieure** du tube digestif et se divisent rapidement.

5^{ème} semaine : l'épaississement de l'épithélium coelomique forme les crêtes génitales.



6^{ème} semaine : les gonocytes primordiaux ont finis de migrer et de coloniser les crêtes génitales → l'épithélium coelomique crée des cloisons : les cordons sexuels primitifs → apparition de **la gonade indifférenciée**.



A ce stade de développement tout est identique dans les deux sexes.

Fœtus masculin

6^{ème} semaine ½ : différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules de Sertoli : c'est le premier évènement qui traduit la différenciation de la gonade dans le sens masculin +++++

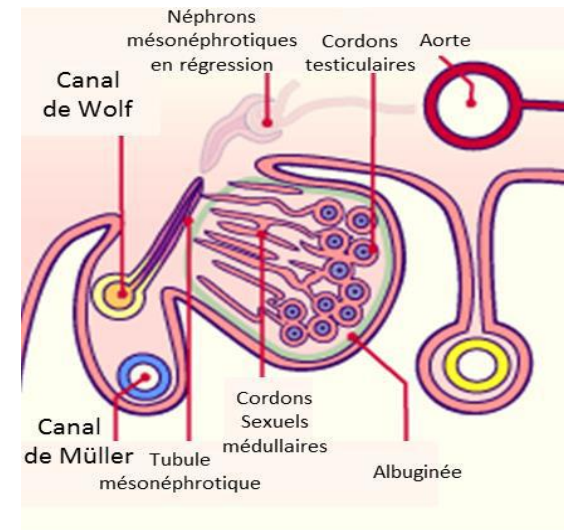
Apparition des premières ébauches des tubes séminifères.

L'apparition des cellules de Sertoli va entrainer la différenciation d'autres cellules mésenchymateuses : les cellules de Leydig qui vont produire la Testostérone.

CELLULE →	HORMONE →	ACTION
Sertoli	AMH	Endocrine : Atrophie des structures Mulleriennes Paracrine : Induit différenciation des cellules de Leydig
Leydig	Testostérone	Développement des structures Wolfiennes (OGI)

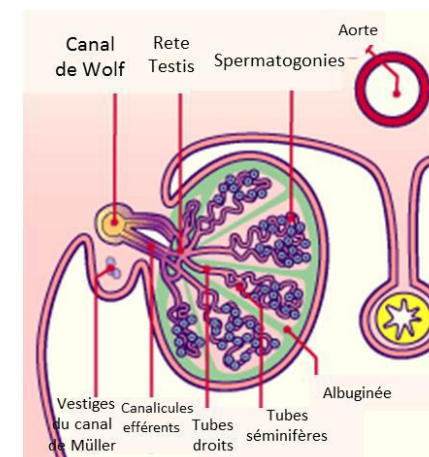
8^{ème} semaine : perte de la connexion entre les cordons sexuels et l'épithélium coelomique ; on obtient les **cordons testiculaires centraux/médullaires**.

Cordons Sexuels → Cordons testiculaires
Tubules Mésonephrotiques → Canaux efférents



~ 8 semaines

12^{ème} semaine : fin de la différenciation testiculaire mais **PAS DE SPERMIOGENESE** même si les cellules endocriniennes fonctionnent.
L'albuginée va émettre des cloisons qui compartimentent le testicule.



~ 20 semaines

Fœtus féminin

L'ovaire se développe plus tard que le testicule : **8^{ième} / 10^{ième} semaine**.

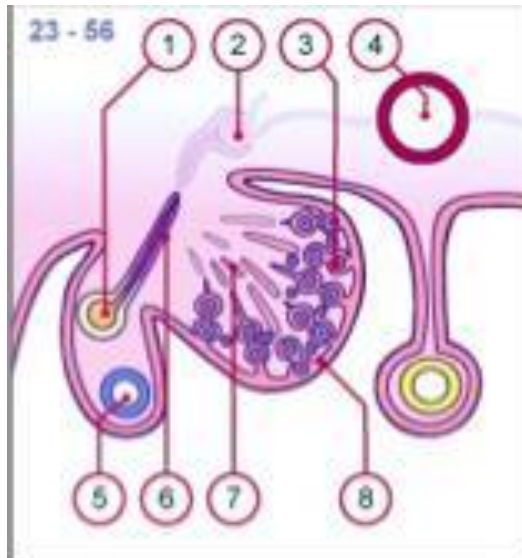
La différenciation ne se fait pas par défaut !! Il faut donc des gènes spécifiques :

- **DAX1** en double dose et **WnT4** → inhibent les gènes masculinisant.
- **FOXL2** → maintient la réserve ovarienne.

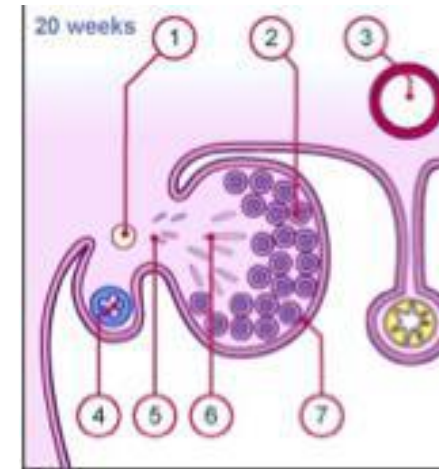
10^{ième} semaine : les cordons sexuels gardent leur connexion avec l'épithélium coelomique.

Description de l'ovaire :

- Partie **médullaire** (centrale) : passe les systèmes **nerveux /veineux /artériel /lymphatique**.
- Partie corticale : les ovules et les cellules folliculaires (= cellules de soutien, équivalents aux cellules de Sertoli)



20^{ième} semaine : régression du canal de Wolf et persistance du canal de Muller + les follicules primordiaux vont être sous l'épithélium coelomique (partie corticale de l'ovaire).



La prolifération des cellules germinales femelle s'arrête à la fin du 7^{ième} mois in-utero → la petite fille née avec un **capital folliculaire maximal** (≠ garçons).

SEXE PHENOTYPIQUE

Rappel : phénotype = OGI ET OGE !!!

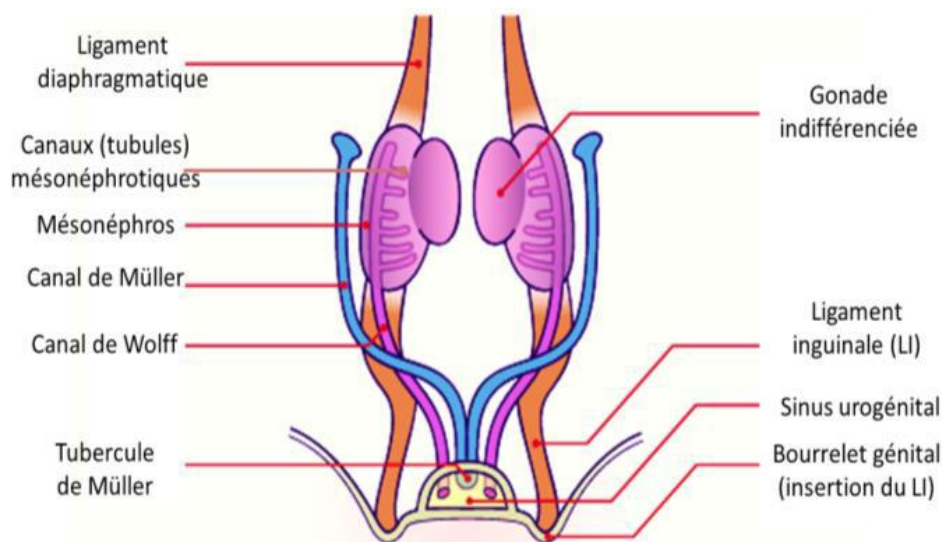
OGI

➤ Stade indifférencié

Jusqu'à environ la **7^{ième} semaine**.

Deux systèmes de canaux présents : Wolf et Muller.

- Canaux de Wolff : en contact avec les structures mésenchymateuses qui sont en contact avec les gonades ;
- Canaux de Muller : accolés au pôle **inférieur** au niveau du **sinus urogénital** pour créer le **tubercule de Muller**.



➤ Fœtus masculin

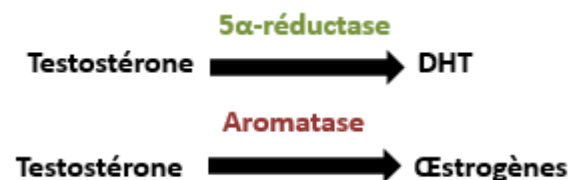
Les structures Mulleriennes régressent à cause de l'AMH.

Les structures **Wolffiennes** se **développent** grâce à l'action de la **Testostérone**.

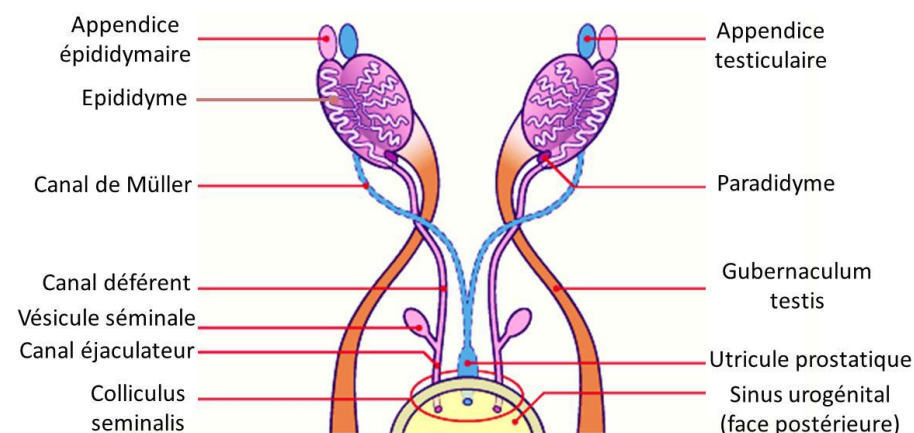
Action de la testostérone (**3 façons différentes**) :



TESTOSTERONE	Canaux de Wolf et différenciation des OGI
DHT	Prostate + Scrotum + Pénis = OGE
OESTROGENE	Os + Cerveau (+ Glande mammaire)



Canaux de Wolff → Epididyme + Canaux déférents + Vésicule séminale + Canal éjaculateur + Une partie de la prostate



➤ Fœtus féminin

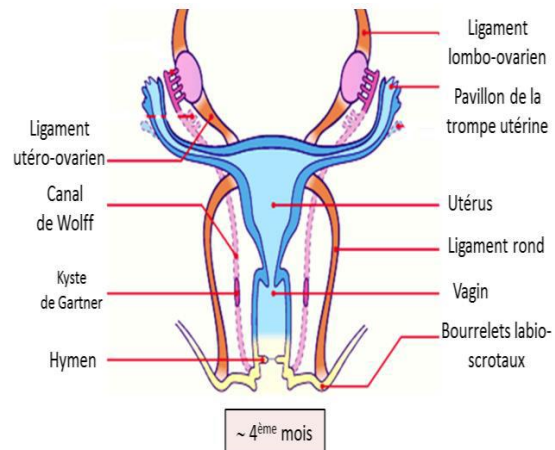
7^{ième} semaine : Régression des canaux de Wolf par l'absence de testostérone et d'AMH.

4^{ième} mois : Différenciation des canaux de Muller :

Canaux de Muller :

- **Partie SUP = NON FUSIONNÉE** → **Trompes utérines + Pavillons**
- **Partie INF = FUSIONNÉE** → **Canal utéro vaginal + 2/3 supérieur du vagin**

Le tiers inférieur du vagin est d'origine ectodermique (+++)



Résorption de la cloison médiane à la fin du **3^{ième} mois**.

PATO : si la cloison est mal résorbée → anomalies de l'utérus.

OGE

➤ Stade indifférencié

Jusqu'à environ la **9^{ième} semaine**.

4^{ième} semaine : membrane cloacale en position caudale.

5^{ième} semaine :

- apparition de renflements de chaque côté de la membrane = plis cloacaux
- extrémité **antérieur** : apparition du **tubercule génital** (futur pénis ou clitoris)

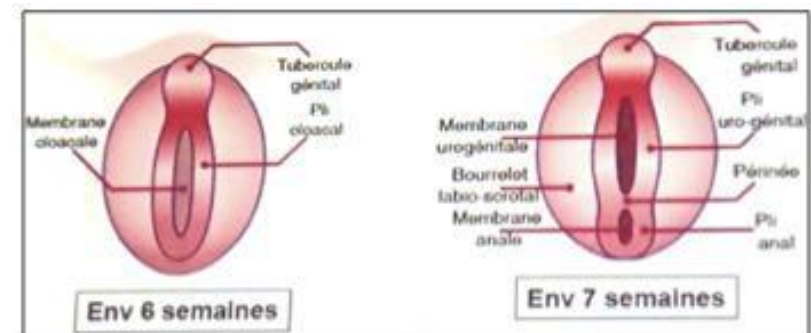
7^{ième} semaine : le périnée partage la membrane cloacale en 2 parties :

- ANTERIEUR = membrane **urogénitale**
- POSTERIEUR = membrane **anale**

→ À partir de ce moment, le pli cloacal devient :

- ANTERIEUR = pli **urogénital**
- POSTERIEUR = pli **anal**

→ Apparition latéralement d'une nouvelle paire de bourrelets : les **bourrelets labio-scrotaux** (futurs bourses et grandes lèvres).



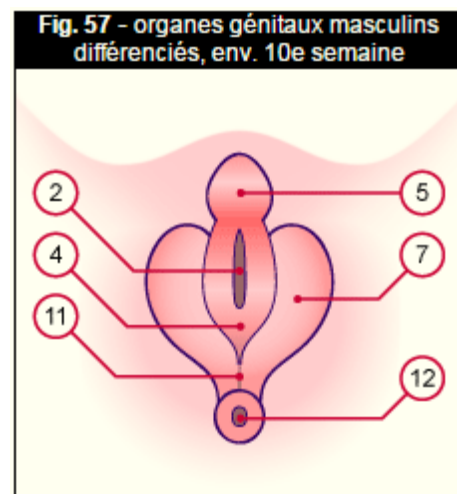
➤ Fœtus masculin

Différenciation et développement deviennent manifestes à partir du **3^{ème} mois** sous l'effet des hormones androgènes (**testostérone et DHT**).

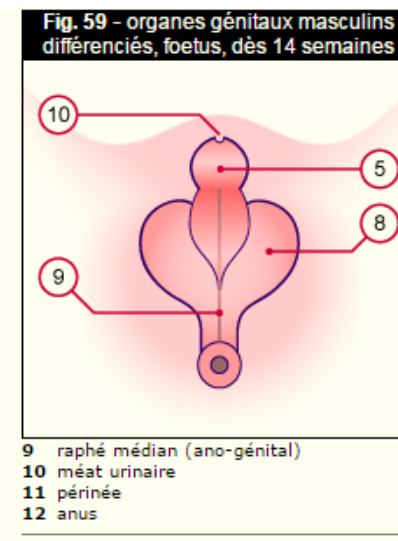
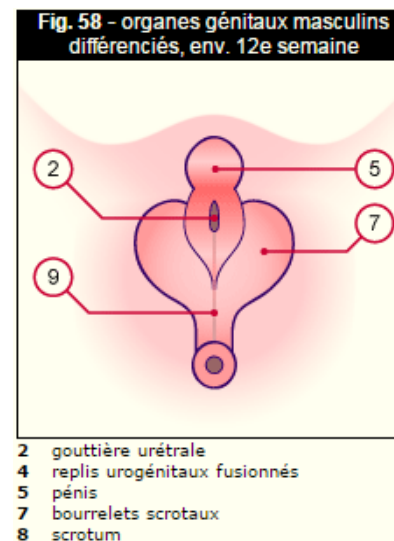
Allongement du **tubercule génital** → ébauche du **pénis**.

Allongement des replis uro-génitaux → gouttière urétrale

→ comblement temporaire de la gouttière urétrale qui va se creuser pour former ensuite **l'urètre pénien**.

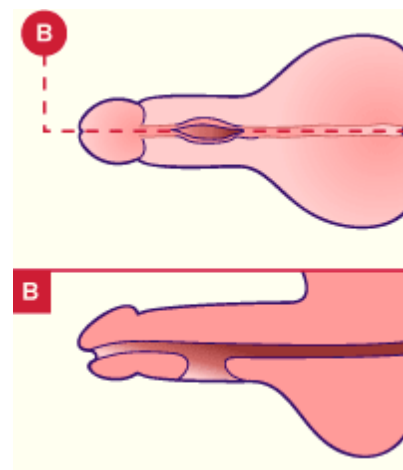


Fusion progressive des replis uro-génitaux sur le BORD VENTRAL du pénis D'ARRIERE EN AVANT ++++++



Cette fusion isole l'urètre pénien définitif qui se termine en cul de sac au niveau du gland. Elle est normalement achevée à la **14^{ème} semaine**.

PATO : si la fusion ne se fait pas complètement = **HYPOSPADIAS** = un des premiers signes de **NON MASCULINISATION COMPLETE** du fœtus masculin +++++



Peu à peu les bourrelets labio-scrotaux vont **fusionner** et former les bourses.



Ce développement est lié aux **androgènes** :

FORMATION du pénis → DHT dépendant

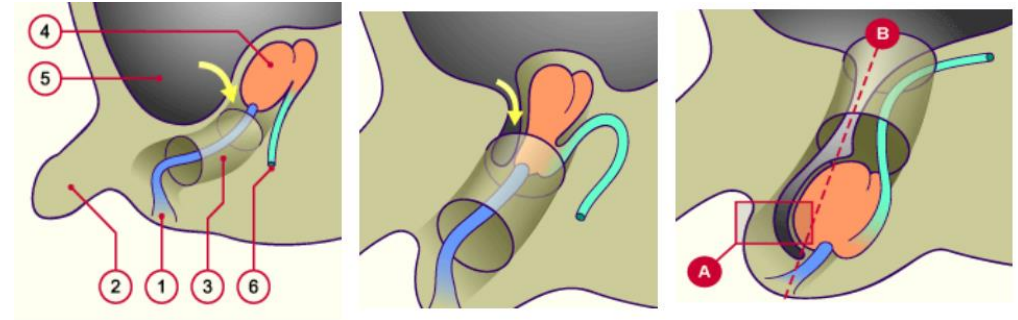
CROISSANCE du pénis → **TESTOSTERONE** dépendant

La vitesse max de croissance du pénis à la **20^{ième} semaine**.

Descente testiculaire :

- A partir du **8^{ième} mois**
- **2 hormones** : la **TESTOSTERONE** et l'**INSL 3** (= Insuline Like 3) → produites par la cellule de Leydig
- **2 ligaments** :
 - Cranio suspenseur = diaphragmatique
 - Inguino scrotal = gubernaculum testis
- **2 étapes** :
 - Trans abdominale : position abdominale haute → partie interne du canal inguinal : **6^{ième} / 7^{ième} mois**
 - Descente inguino scrotal : orifice inguinal → bourses : **8^{ième} / 9^{ième} mois**

2 PHASES, 2 LIGAMENTS, 2 HORMONES



PATO : CRYPTORCHIDIE : 1/50 petits garçons naissent avec un ou deux testicules non descendues dans les bourses. Ils peuvent descendre dans les 3 à 6 mois ou jamais → si non opéré elle entraîne une stérilité (processus thermo dépendant) + multiplie par 5 le risque de cancer.

➤ Fœtus féminin

Allongement mineur du tubercule génital puis régression dès la **14^{ième} semaine** → Clitoris

Ouverture du sinus urogénital (en avant) :

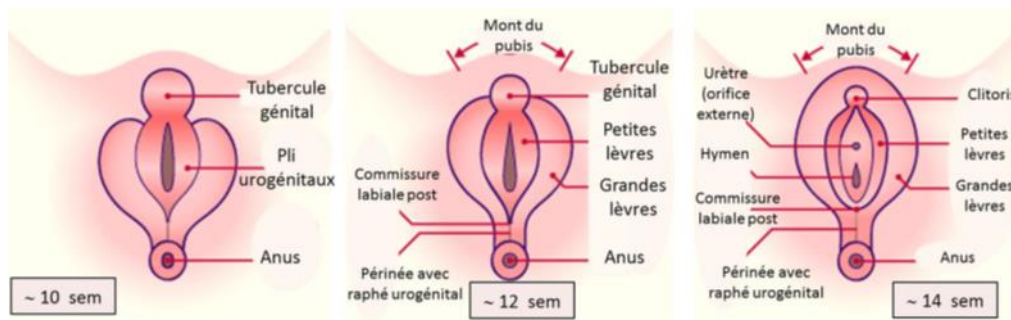
- ANTERIEUR = urètre
- POSTERIEUR = vagin

ABSCENCE de fusion des plis urogénitaux → Petites lèvres (à l'intérieur) = Labia minora

Plis labio-scrotaux → Grandes lèvres (à l'extérieur) = Labia majora

Fusion des grandes lèvres :

- ANTERIEUR = mont du pubis = mont de Vénus
- POSTERIEUR = commissure labiale postérieure → prolongation = raphé anogénital



Périnée = entre la vulve et l'anus = **distance ano-génitale** :

→ cette distance est mesurable aussi chez le garçon : de la base des bourses jusqu'à l'anus

→ plus **courte** dans le sexe **FEMININ**

→ raccourcissement de la distance ano-génitale = premier signe de féminisation du fœtus masculin +++++ !

Et voilà pour la première fiche ! J'espère qu'elle vous a plus même si elle est un peu longue ! C'est un cours important qui est souvent sources de QCMs donc bossez le bien ! Et maintenant place à un petit tableau récap des dates importantes que le prof fait tomber TOUS LES ANS +++

Courage à tous !

Tableau récap des dates importantes ++

Cellules germinales primordiales	3 ^{ème} semaine
Corps de Wolf :	
Le mésonéphros	4 ^{ème} semaine
Les gonades indifférenciées :	
La crete génitale	5 ^{ème} semaine
Les cordons sexuels primaires	6 ^{ème} semaine
Conduits génitaux et sinus uro-génitaux :	
Le canal de Wolf et le cloaque	4 ^{ème} / 5 ^{ème} semaine
Le cloisonnement du cloaque et le sinus uro-génital	5 ^{ème} / 8 ^{ème} semaine
Le canal de Muller	6 ^{ème} semaine
Organes génitaux externes :	
L'éminence cloacale	4 ^{ème} semaine
Les replis génitaux et les bourrelets génitaux	7 ^{ème} semaine
Le tubercule génital	7 ^{ème} semaine

