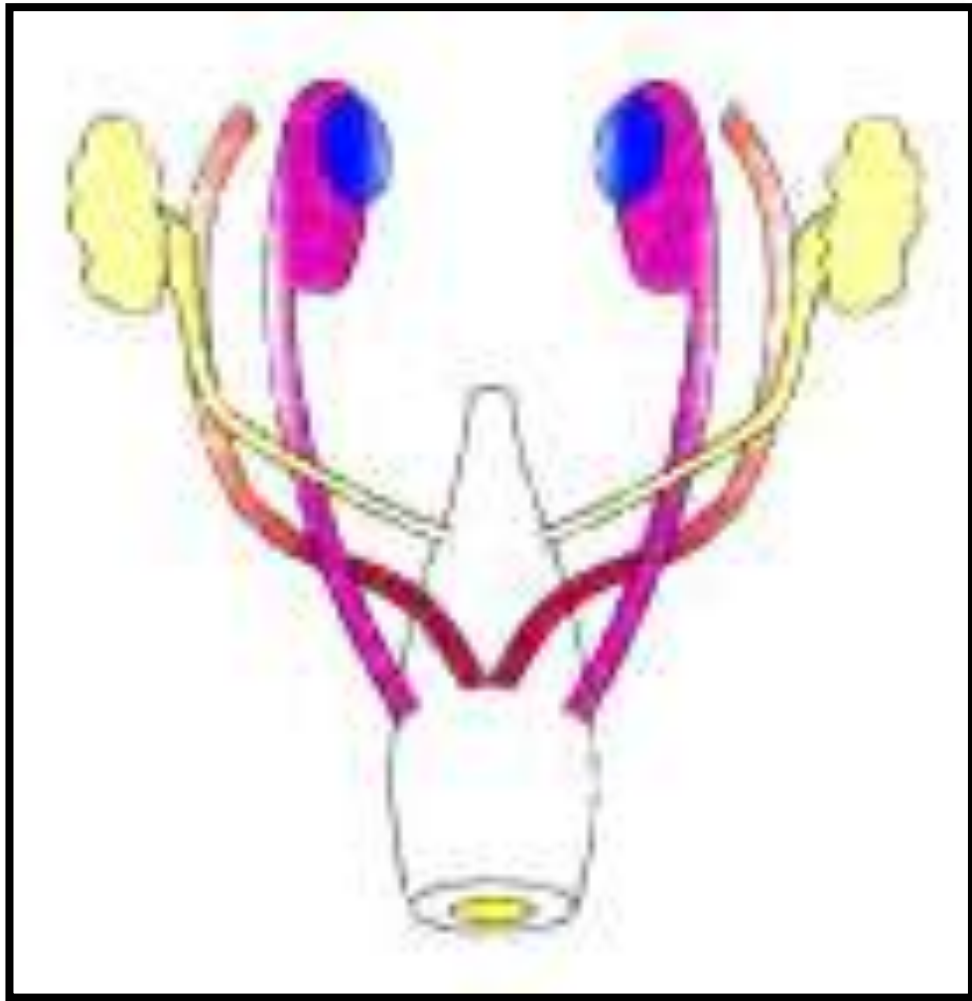


Rappels du S1 et différenciation sexuelle 1



Rappels du S1

I. La reproduction sexuée

La reproduction sexuée implique la participation de **deux organismes de la même espèce, mais de sexes différents**. C'est la réunion de deux gamètes : un mâle (*spz*) et un femelle (*ovocyte*) qui sont des cellules **haploïdes** (nK) et qui sont formés par une **méiose**.

La **fécondation** correspond à la **fusion de ces deux gamètes** ce qui va permettre de **restaurer la diploïdie** ($2nK$) en donnant « l'œuf » ou **zygote**.
Ce mode de reproduction permet un **brassage génétique important** contrairement à la reproduction asexuée +++.

II. Caractéristiques de la méiose

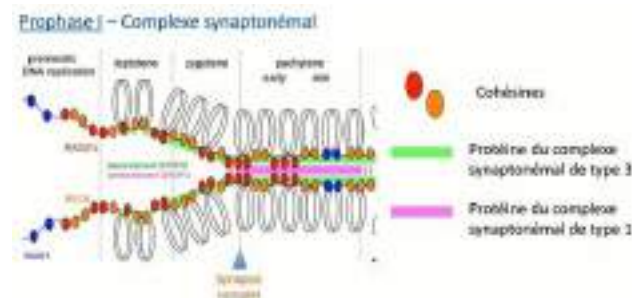
La méiose concerne l'ensemble des **cellules de la lignée germinale** et permet d'obtenir les gamètes (ϕ haploïdes +++). Elle comprend **2 divisions cellulaires successives** caractérisées par **l'absence de réplication de l'ADN** entre les 2 divisions ce qui permet de passer d'une cellule diploïde à $2N K$ à 4 cellules haploïdes à $N K$.

La **première division est réductionnelle** (elle réduit le nb de K dans la cellule en divisant par 2 son matériel génétique) et la **deuxième est équationnelle** (le nb de K ne change pas, elle distribue uniquement les chromatides dans les cellules filles).

Conséquences : on réduit le contenu génétique ($2N$ à N) tout en permettant la transmission de l'information génétique et en assurant un brassage de celle-ci grâce aux **crossing-over** et à la **ségrégation des allèles**.

III. Description de la méiose 1

Le brassage de l'information génétique est lié à la formation de **crossing-over** qui a lieu **lors de la Prophase 1** après la formation du **complexe synaptonémal** durant ses nombreuses étapes (*leptotène, zygotène, pachytène, diplotène, diacinèse*) « **LE ZYzi du PAchyderme a des DIMensions DIAboliques** ». Le complexe synaptonémal est **totalemtent formé au stade pachytène** avec un filament central et 2 filaments latéraux qui sont stabilisés par les cohésines.



Grâce à ces crossing-over, on va avoir un **échange de matériel chromosomique**, ce qui explique que l'information génétique soit brassée. D'autant plus que lors de la **M1**, il y a une **réduction de matériel chromosomique** (nb de K divisé par 2) alors que la **M2** ne va que diviser la quantité d'ADN puisqu'il n'y a pas eu de phase S entre les deux divisions et séparer les chromatides au niveau de leurs centromère. La prophase est **extrêmement longue** avec ses 5 phases. Les **crossing-over se forment au stade pachytène** et l'**échange de matériel génétique** va se faire lors du désappariement des chromosomes au **stade diplotène**. Au stade de la diacinèse les crossing-over sont totalement terminés.

On passe ensuite à la **première métaphase** où les K sont répartis de part et d'autre de la plaque équatoriale avec, comme grande différence par rapport à la mitose, le fait que ce sont les **chiasmata** (= lieu des crossing-over) qui sont **alignées avec la plaque** (et non les centromères).

Au stade de l'**anaphase** les chromosomes homologues vont se séparer et migrer de façon totalement aléatoire vers les pôles de la cellule. On va avoir une **séparation physique des chiasmata et donc des cross-over**. En télophase on va avoir une reconstruction de la membrane nucléaire autour des lots chromosomiques qui ne contiennent donc plus que $23 K$, une cytotéièrese qui sépare les 2 cellules filles, et une interphase extrêmement courte sans réplication, donc sans phase S.

IV. Description de la Méiose 2

C'est une **division équationnelle identique à une mitose sans phase rélicative**. On a donc une prophase 2 qui se déroule exactement comme en mitose, pareil pour la **métaphase 2** avec les **K qui alignent leurs centromères sur la plaque équatoriale**, une anaphase 2 avec migration aléatoire des chromatides vers les pôles de la cellule, et en télophase 2 on va voir apparaître les 4 cellules filles avec une seule chromatide. A la fin on retrouve bien nos 46 K initiaux mais séparés en **4 lots de 23 chromatides isolées**.

MEIOSE I → Réductionnelle	MEIOSE II → Équationnelle
<ul style="list-style-type: none"> Divise par deux le nombre de chromosomes précédée d'une phase S Permet de distribuer les chromosomes homologues (répliqués et recombines) entre 2 cellules-filles 	<ul style="list-style-type: none"> Divise par deux la quantité d'ADN Non précédée d'une phase S Permet de séparer les chromatides au niveau du centromère (comme une mitose)

V. Les gamètes

Les gamètes ainsi formés doivent remplir **3 conditions** (*en plus d'être haploïdes*) :

- Avoir une **taille suffisante** pour apporter les réserves nutritives nécessaires au développement de l'embryon
- Être **mobiles et nombreuses** pour augmenter les chances de rencontre
- Avoir un **cout de fabrication raisonnable**

+ Explique le **dimorphisme** (= *différence morphologique*) des gamètes : **l'anisogamie**

Les deux gamètes **ne se ressemblent pas** : l'ovocyte est une grosse cellule qui va apporter les réserves nutritives et qui sera très peu mobile, trajet très limité dans le tractus génital féminin ; à contrario le spz est une toute petite cellule qui contient uniquement son matériel chromosomique et quelques éléments énergétiques, produite en grande quantité et mobile grâce à son flagelle pour aller à la rencontre de l'ovocyte.

Ces gamètes sont haploïdes (23k) et vont **restaurer la diploïdie** lors de leur fusion. On a une paire de chromosomes gonadique X et Y. On aura des gamètes soit 23X soit 23Y sachant que le sexe féminin ne produit que des gamètes 23X (*car la femme ne possède pas de Y*), et que les gamètes masculins seront soit 23X soit 23Y.

Lorsqu'on va les réunir on va passer de cellules haploïdes à une cellule diploïde.

Cela donne la notion de **cycle vital** : **on part d'une cellule diploïde qui devient haploïde après la méiose pour retrouver une cellule diploïde après fécondation**.

VI. Support de la reproduction sexuée

Pour assurer une reproduction sexuée, on a besoin d'un appareil génital qui comprend l'ensemble des organes anatomiques qui vont participer au processus de reproduction :

- Gonade** : Production des gamètes = **gamétogénèse**
Production d'hormones qui régulent la gamétogénèse et qui sont essentielles à la mise en place des caractères sexuels I et II, en plus de la possibilité d'avoir un comportement sexuel adéquat avec un partenaire.
- Tractus génital** : **Activité sexuelle**
Transport des gamètes
Siège de la fécondation (*reproduction sexuée n'est pas forcément interne, certaines espèces*)

ont une reproduction externe : ex du poisson qui éjacule dans l'eau)

Il a une forme différente selon le sexe car les fonctions d'activité génitale et de transport des gamètes sont **totalelement différents**.

Mécanismes impliqués dans la différenciation sexuelle

I. Ontogénèse

Ontogénèse : développement progressif d'un individu à travers le temps, depuis sa conception jusqu'à sa forme mature (\pm sa mort).

L'ontogénèse de **l'appareil reproducteur** se fait en **5 stades pour la gonade** (testicule / ovaire) :

- ❖ **Stade indifférencié** : observé au tout début du développement embryonnaire
- ❖ **Stade de différenciation** : à cheval sur la période embryonnaire et la période fœtale
- ❖ **Stade de maturation** : pour le tractus génital n'arrive qu'au moment de la puberté et correspond à la mise en place des caractères II. Néanmoins, la maturation sexuelle commence à la fin de l'enfance avec la maturation du SNC et son imprégnation aux stéroïdes sexuels et de l'imprégnation épigénétique des œstrogènes / androgènes (*j'ai pas vraiment compris la partie sur l'épigénétique mais il ne dit rien de plus*).
- ❖ **Stade fonctionnel** : utilisation du tractus génital qui débute à l'adolescence et continue tout au long de la vie adulte
- ❖ **Stade de déclin** : ménopause chez la femme et \pm andropause chez l'homme. La ménopause est une spécificité humaine probablement parce qu'on vit de plus en plus longtemps (1^{ères} descriptions de ménopause physiologique datent du milieu 19^{ème})

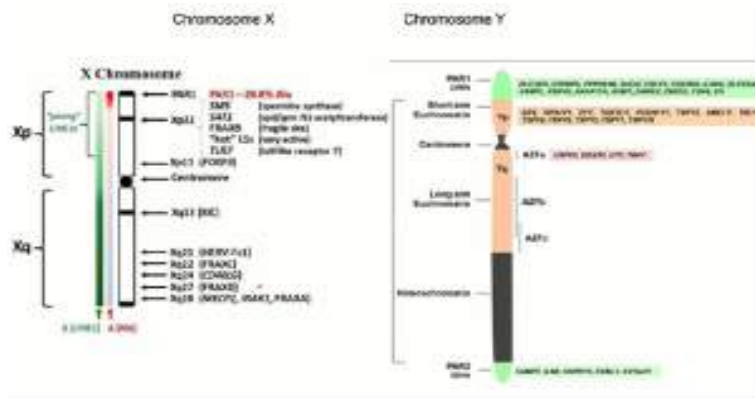
Pour parler d'ontogénèse de l'appareil reproducteur on est obligé de parler du **passage du caryotype** (46X/Y) **au phénotype** (*ce qu'on voit*). Pour ça il y a **4 étapes séquentielles majeures** :

- **Sexe génétique** : formule chromosomique, cependant ce n'est pas parce qu'on a XX ou XY que l'on va forcément avoir respectivement un phénotype féminin ou masculin, il y a d'autres étapes avant ça.
- **Sexe gonadique** : détermination puis différenciation gonadique. Dans quel sens la gonade va-t-elle évoluer.
- **Sécrétions hormonales** : par la gonade différenciée, les deux hormones principales sont l'hormone anti mullerienne (AMH) et la testostérone.
- **Sexe phénotypique** : ce que l'on voit, correspond à la différenciation ultime du sinus uro-génital et au développement des organes génitaux externes (OGE) avec le rôle majeur de la dihydrotestostérone (DHT), ainsi que la mise en place des caractères sexuels II.

II. Établissement du sexe chromosomique

Facilement **obtenu lors de la fusion de 2 gamètes haploïdes** (ovocyte 23X et spz 23X / Y) qui va donner un zygote **46XX** si **sexe chromosomique féminin** ou **46XY** si **sexe chromosomique masculin**. La présence d'un chr.Y permet à lui seul le développement des gonades masculines, alors que s'il est absent on aura forcément une petite fille. Il y a donc **prépondérance du chr.Y pour la différenciation sexuelle**. Ce n'est pas le nombre de chr. sexuels qui est important, mais la **présence ou non du chr.Y**.

Par rapport au chr.X, le **chr.Y est tout riquiqui** et rabougri et paraît ne pas être complet. Effectivement, durant l'évolution de l'espèce humaine, il s'est ratatiné et n'ont été conservés que les gènes indispensables à la différenciation sexuelle masculine ainsi qu'une région pseudo-autosomique commune avec celle du chr. X.

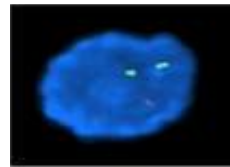


Cartographie du chr. Y :

- une **grande partie** du bras long est de **l'hétérochromatine inactive**
- **2 régions PAR** (*pseudo-autosomiques*), une sur le bras long, une sur le bras court qui possèdent quelques gènes qui contrôlent la taille, le **pool de cellules germinales** et probablement la **régulation des spermatogonies**.
- les gènes **AZF** sur le bras long , **indispensables à la spermatogénèse**
- le gène **SRY** sur le bras court

Cartographie du chr. X :

- une région **PAR** identique à celle du chr.Y
- des gènes importants pour la **fonction de reproduction**, notamment la **spermine**
- **FRAX**
- **FOXP3, RSPO4**
- **CD40LG, FRAXA** : gènes impliqués dans la **régulation de la folliculogénèse à l'âge adulte**



(il ne développe pas les fonctions de tous les gènes mais je crois que vous le reverrez plus tard.)

Il n'est **pas physiologique d'avoir 2 copies actives du chr. X** et l'un des deux chr. X va donc être inactivé (2 copies actives du chr. X peut donner des pathologies induites par cette pseudo duplication génique). Cette **inactivation** donne des **corpuscules de Barr** (amas de chromatine) et se produit très précocement au **stade de blastocyste**.

L'inactivation de l'X est un phénomène très complexe. Il y a plusieurs hypothèses sur l'initiation de l'inactivation : certains pensent que c'est le X lui-même qui lance le signal initial, d'autres pensent que ce signal vient d'un autosome capable de produire un ARN xist. Ce signal va déclencher la **compaction de la chromatine par hyper-méthylation des histones** de sorte à avoir une compaction génique qui **rend la chromatine inaccessible à la machine transcriptionnelle**.

Cette inactivation **se fait au hasard** sur le chr.X d'origine paternelle ou maternelle et va être **différente d'une cellule à l'autre** : au sein d'un même individu on va avoir un tissu dans lequel le chr.X exprimé est d'origine paternelle et dans un autre tissu on va avoir un chr.X exprimé d'origine maternelle. Cela peut entraîner des **pathologies de « l'empreinte parentale »** puisqu'en fonction de la copie exprimée on peut avoir une pathologie héréditaire qui va apparaître.

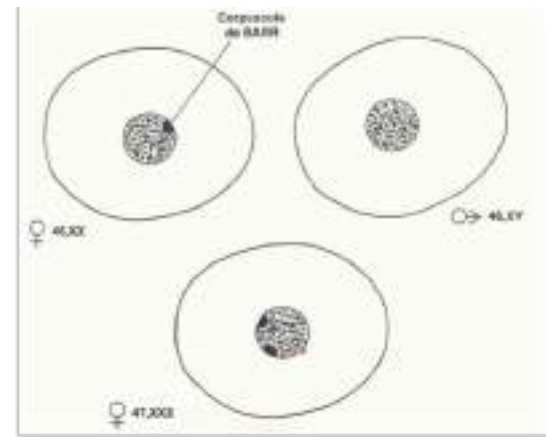
Exemple : Chats écailles de tortue

Les chats écailles de tortue ont un pelage bariolé de noir et d'orange, ce sont forcément des femelles car la couleur du pelage est portée par le chr. X et avec l'inactivation complètement aléatoire d'un des deux chr, certaines cellules vont exprimer l'allèle qui code pour la couleur orange et d'autre vont exprimer l'allèle qui code la couleur noire.



Une des méthodes pour évaluer la formule caryotypique d'une personne est de chercher un corpuscule de Barr dans les cellules, **s'il y en a alors cela veut dire que la cellule possède 2 chr. X et c'est donc une fille, s'il n'y en pas c'est un garçon.**

Parfois on peut observer **2 corpuscules de Barr** dans une cellule ce qui veut dire qu'il y a un **chr. X en plus : 47XXX** si c'est une **fille** ou **48XXXY** qui est un **apparenté du syndrome de Klinefelter**.



III. Pathologie du sexe chromosomique

Anomalies les plus fréquentes :

- ❖ **Syndrome de Turner 45X0** : **femme** avec un seul X
- ❖ **Syndrome de Klinefelter 47XXY** : **homme** avec deux X et un Y
- ❖ Autres :
 - **coexistence de cellules 46XY et 45X0** chez un même individu : **dysgénésie gonadique mixte**, patients le plus souvent avec un **phénotype féminin**.
 - **coexistence de cellules 46XX et 46XY** : **chimères / ovotestis** (*rare*) qui vont avoir une **coexistence de tissu ovarique et testiculaire au sein de la même gonade**.
 - **48XXXY** : pourrait être un **syndrome Klinefelter apparenté** mais en fonction du stade de dysgénésie gonadique **on n'a pas forcément un phénotype de garçon**.

1. Syndrome de Turner 45X0

C'est un syndrome **fréquent (1/2500)** mais **moins que d'autres anomalies gonadiques**.

Il comprend une **grande hétérogénéité clinique** +++

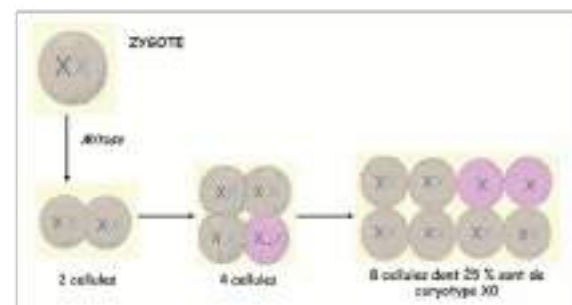
Description initiale : **petite taille, syndrome dysmorphique, retard pubertaire, stérilité**

Aujourd'hui le profil phénotypique est totalement différent et **parfois le phénotype a un aspect totalement normal malgré une petite taille souvent marquée** car le X porte un des gènes de la croissance.

Sur le X se trouve le gène **SHOX** qui est très important pour la **régulation de la croissance** et s'il est absent il va déterminer la petite taille. Indépendamment du Syndrome de Turner, on peut avoir des mutations de ce gène qui vont donner une petite taille constitutionnelle souvent associée à des syndromes malformatifs.

En termes de génétique, le Syndrome de Turner ne correspond pas uniquement à 45X0, mais **regroupe toutes les formules chromosomiques dans lesquels les chr. X ne portent pas l'intégralité de leurs gènes**. Il suffit que les gènes de maintenance ovarienne soit absents pour avoir déterminé ce syndrome de Turner.

La **perte d'un des X constitue 70% des cas du ST**, avec le plus souvent la **perte accidentelle du X paternel** au cours d'une **mitose post zygotique** (*fécondation normale mais lors des premières divisions de l'embryon un X va être perdu*). Cela explique aussi pourquoi on peut avoir des formes mosaïques de coexistence 46XX et 46X0 chez la même personne.



Très rarement le **ST peut être dû à un spz qui n'a que 22 autosomes et pas de gonosome**.

Dans **30% des cas le X est présent mais n'est pas formé normalement** soit parce qu'il a perdu un de ses morceaux soit parce qu'il a une configuration anormale : **délétion d'un des bras, isochromosome** (*fusion soit des 2 bras courts soit des 2 bras longs*) et **chromosome en anneau**.

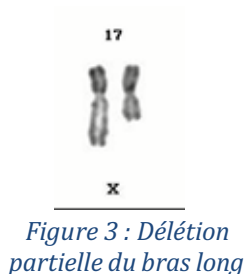
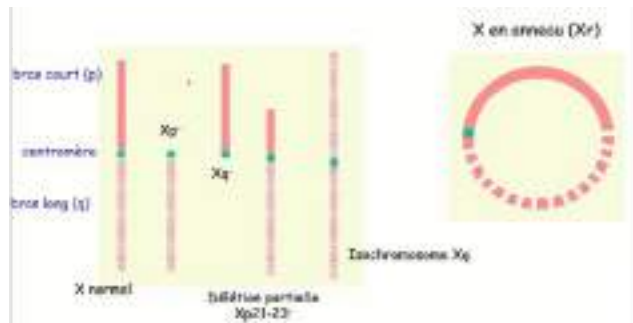


Figure 3 : Délétion partielle du bras long



Figure 2 : Isochromosome avec fusion des deux bras longs

Pr. Chevalier

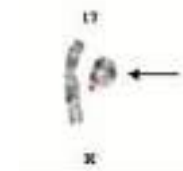


Figure 1 : Chromosome en anneau

Si le X inactivé dans le tissu est le chr. anormal, alors le tissu va correctement se former, mais si c'est lui qui est actif, il va manquer une information génétique et on aura pas un développement correct.

Description du ST :

- ❖ **Phénotype féminin**
- ❖ **Petite taille** constante (*1m45 max*) qui est un signe d'appel, ainsi qu'un **syndrome dysmorphique** surtout visible à l'âge adulte
- ❖ **Cou palmé** « *pterigium coli* »
- ❖ **Oreilles implantées bas**
- ❖ Yeux un peu écartés « **hypertélorisme** » et impression de bouche ouverte
- ❖ **Absence de développement pubertaire** (*absence de poitrine*) car les ovaires ne sont pas fonctionnels et ne sécrètent, donc pas d'œstrogènes
- ❖ **Insuffisance ovarienne prématurée** et donc **risque d'infertilité**
- ❖ **Ostéoporose possible** à cause du manque d'ostéogènes
- ❖ **Hypertension artérielle** précoce et **malformations cardiovasculaires** (*coarctation de l'aorte, très grave*) et **rénales**



Aujourd'hui on ne voit pratiquement que des formes mosaïques du ST et on peut trouver des femmes qui consultent à 25-30 ans pour un arrêt précoce des règles, dû à une **atrésie folliculaire précoce**, alors qu'elles ne montraient aucuns signes avant.

Le retard mental ne fait plus parti des signes du ST et n'est retrouvé que dans des cas d'isochromosomes ou d'X en anneau à cause d'un défaut d'inactivation dû à leur morphologie anormale.

Les formes les plus sévères de ST sont très rares car l'avortement est très fortement suggéré, ce qui explique que les formes vivantes du ST sont celles qui ont le moins de symptômes.

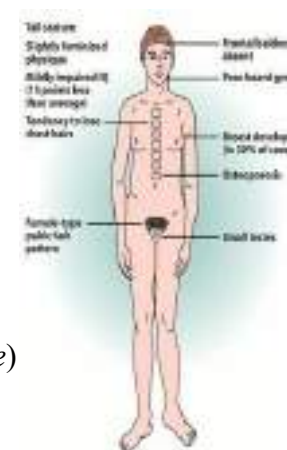
Le **pronostic est conditionné par les malformations de l'aorte** (*coarctation de l'aorte qui est un facteur de risque pour la dissection aortique*) et le dépistage de l'HTA.

2. Syndrome de Klinefelter 47XXY

C'est un **syndrome très fréquent 1/500 à 1/700** : fréquence beaucoup plus importante que le ST car il entraîne moins de malformations cardiovasculaires graves, ce qui rend la grossesse à terme plus facile.

Description du SK :

- ❖ **Phénotype masculin**
- ❖ **Puberté inachevée**
- ❖ **Aspect eunuchoïde** (*homme castré*) avec **macroscélie** (*grande taille*) et **bras très longs**
- ❖ **Hypotrophie testiculaire** à cause du sous-développement de la gonade. Il y a très peu de cellules germinales à l'intérieur (*testicule de la taille d'une cacahuète*). Diagnostic facile avec une évaluation du volume testiculaire à l'aide d'un orchidomètre
- ❖ **Pilosité pubienne triangulaire** plutôt **féminine** (*moins de pilosité en général*)
- ❖ **Gynécomastie** (*développement de la glande mammaire à la puberté qui persiste*)
- ❖ **Bassin relativement large** plutôt **féminin**
- ❖ **Hypoandrisme**, altération de la spermatogénèse avec **hypofertilité ou stérilité**



Les troubles cognitifs et l'instabilité potentiellement liés au 2^{ème} X ont été enlevés du tableau clinique comme pour le ST.

Un peu d'histoire : Akhenaton avait probablement un SK, on voit une gynécomastie et un bassin large féminin (autre hypothèse : homocystinurie)

Il est difficile de diagnostiquer le SK de nos jours car les jeunes hommes ont peur de consulter, à l'époque du service militaire la visite médicale était obligatoire et permettait de faire un dépistage plus précoce.

Akhenaton (Amenhotep IV)
Homocystinurie ? Klinefelter ?



IV. Différentiation gonadique

Rappel : 1^{ère} étape = détermination du sexe chromosomique, 2^{ème} = détermination et différenciation gonadique, 3^{ème} = mise en place du tractus génital, 4^{ème} = sexe phénotypique

1. Stade indifférencié

La **gonade primitive est totalement indifférenciée**. Formée entre la **4^{ème} et la 6^{ème} semaine de grossesse**, elle est **bipotente**. Elle est capable de donner à la fois un testicule et un ovaire : il n'y a donc pas de prédétermination de la gonade primitive dans un sens ou dans l'autre, même si le caryotype est déjà déterminé au moment de sa formation.

Elle est constituée de trois éléments :

- le **blastème mésonéphrotique** : colonisé par les cellules germinales primordiales qui sont **d'abord extra-embryonnaires**
 - les **canaux de Wolff**
 - les **canaux de Müller**
- } Vont donner le tractus génital interne

La **différenciation de la gonade commence en même temps que la différenciation du tractus génital vers la 5^{ème} - 6^{ème} semaine de vie** et se déroule très rapidement.

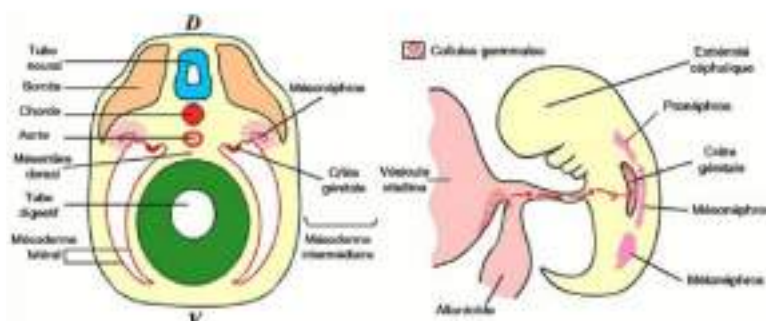
Même si le sexe de l'embryon est déterminé, tout ce qui va se passer ensuite va être lié à la différenciation de cette gonade bipotentielle, soit en ovaire, soit en testicule. Si on a une anomalie portée sur un des gonosomes ou sur un autosome qui va interférer avec la différenciation de la gonade, même si le sexe chromosomique est 46XX, on peut se retrouver avec un phénotype masculin et vice-versa. **À partir du moment où la différenciation de la gonade est établie, il n'y a presque plus d'anomalies possibles**, sauf pour des anomalies de récepteurs (vu dans un autre cours).

La **différenciation du tractus va être liée aux sécrétions de la gonade différenciée**.

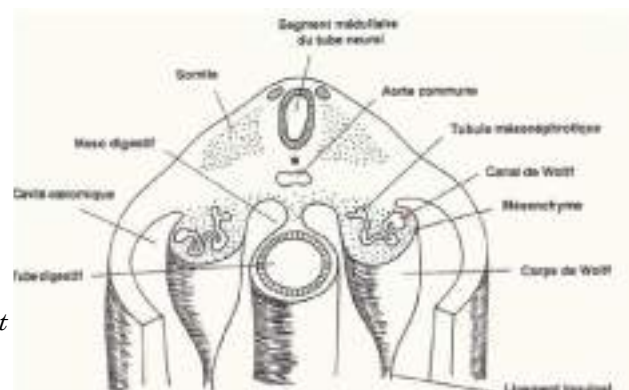
A partir de la **3^{ème} semaine de développement embryonnaire** (DE = 5^{ème} semaine de grossesse) les premières **cellules germinales primordiales** vont apparaître dans le **mésoblaste extra-embryonnaire** au niveau de la vésicule vitelline, près de l'allantoïde. Ces cellules germinales primordiales (CPG) **seront les futurs ovocytes / spz** de l'adulte (*gonocytes primordiaux*). A ce stade-là, les CGP sont **totalement indifférenciées** car elles ne sont pas logées dans la gonade. Elles vont ensuite **migrer vers les gonades indifférenciées** du blastème mésonéphrotique au niveau des **crêtes génitales** en regard de T10. Cette migration se fait principalement par des mouvements amiboïdes, induits par chimiotactisme des sécrétions de la crête génitale probablement.

A la **4^{ème} semaine de DE**, il y a **formation de la crête génitale qui va donner l'ébauche de la gonade**.

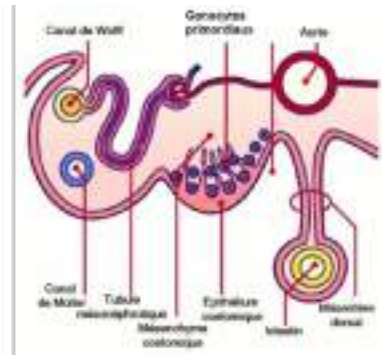
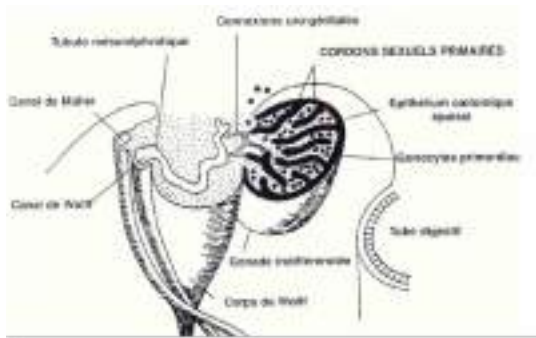
Dans le blastème mésonéphrotique, les **crêtes génitales** vont donner les **gonades**, le **mésonephros** va donner les **conduits génitaux** et le **métanephros** va donner les **ébauches rénales**. Un peu plus tard dans le DE, on va retrouver les corps de Wolff dans un tissu mésenchymateux, le système de tubule qui apparaît avec à l'intérieur les CGP qui ont migré.



uite et



A la **6^{ème} semaine de DE** (*8^{ème} semaine de grossesse*), on considère que les **gonocytes primordiaux ont terminé leur migration** dans les crêtes génitales. A ce moment-là, l'**épithélium coelomique** va commencer à se former et **s'épaissir pour donner les cordons sexuels primitifs** qui vont **entourer les CGP** et donner l'**ébauche des tubes séminifères**. Cette prolifération des cordons sexuels primitifs est à l'origine des cellules « de soutien » qui correspondent aux cellules de **Sertoli** dans le testicule et aux **cellules folliculaires** qui entourent l'ovocyte dans l'ovaire.



2. Établissement du sexe gonadique

Comme on l'a dit, le **sexe gonadique ne dépend pas uniquement du caryotype XX ou XY** et il va y avoir d'autres gènes qui vont y être associés. Ces gènes vont déterminer l'apparition de cellules indispensables à l'orientation dans le sens masculin : les cellules de Sertoli. En effet, c'est la différenciation des cellules de Sertoli qui va permettre de former les futurs tubes séminifères, sous forme de tubules qui entourent les CGP. Entre ces tubules primitifs vont s'individualiser les 1ers îlots de cellules de Leydig qui vont permettre de sécréter la testostérone et dès qu'on aura une sécrétion de testostérone, on va pouvoir différencier les voies génitales dans le sens masculin et développer le système des canaux de Wolff.

A la **12^{ème} semaine de DE**, on considère que la **différenciation testiculaire est terminée**. Tout se joue donc durant le 1^{er} trimestre de grossesse. Le testicule à ce stade-là est **intra-abdominal** et va migrer progressivement jusqu'à sa position finale. La **migration est d'abord passive** par **augmentation de la taille de l'embryon et sa plicature**, puis on a une **seconde phase de migration abdominale jusqu'à l'entrée du canal inguinal** grâce à l'hormone **INSL3** (*insuline-like-growth-factor 3*) et **ensuite juste avant la fin de la grossesse**, les testicules vont **migrer à travers le canal inguinal grâce à un phénomène mécanique de traction dépendant de la testostérone** pour les mettre en **position scrotale finale**. **L'ovaire met plus de temps à se différencier**, il faut attendre **3-4 semaines supplémentaires**.

Différenciation gonadique :

Pendant très longtemps on pensait qu'il suffisait de porter SRY pour que la gonade se différencie dans le sens masculin, mais on a ensuite compris que ce n'était pas suffisant.

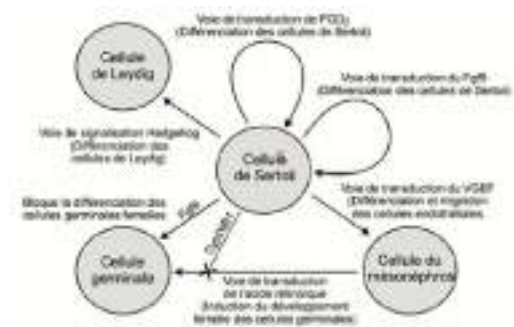
Avant l'expression de SRY, il faut d'autres gènes comme **DAX1**, impliqué dans la **différenciation de la gonade et de l'apparition de la surrénale** qui peut donner des **pathologies surrénaliennes et de différenciation s'il est anormal**.

Il faut ensuite effectivement l'expression de **SRY** pour **orienter la différenciation dans le sens masculin** et permettre la formation des futures tubes séminifères avec les cellules de Sertoli entourant les CGP. Cependant, **cela ne suffit pas et il faut ensuite l'expression de SOX9** par les cellules de **Sertoli** pour **terminer la différenciation testiculaire**. SOX9 s'auto-induit, mais va aussi induire d'autres facteurs géniques et hormonaux dont la **sécrétion d'AMH** par les cellules de **Sertoli** sans laquelle il ne peut pas y avoir la régression des canaux de Müller. C'est donc la **cascade DAX1 > SRY > SOX9** qui permet une différenciation testiculaire complète.

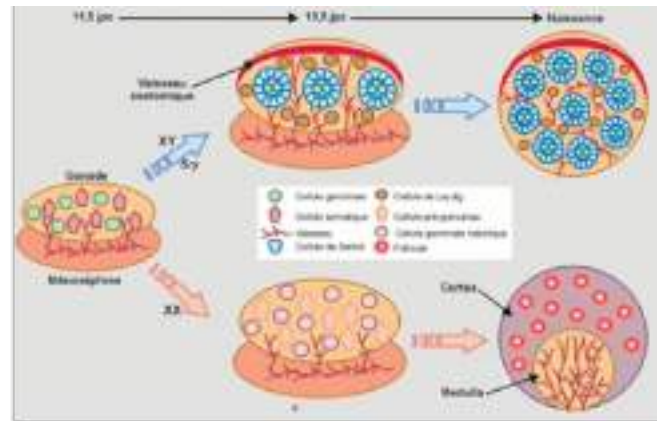
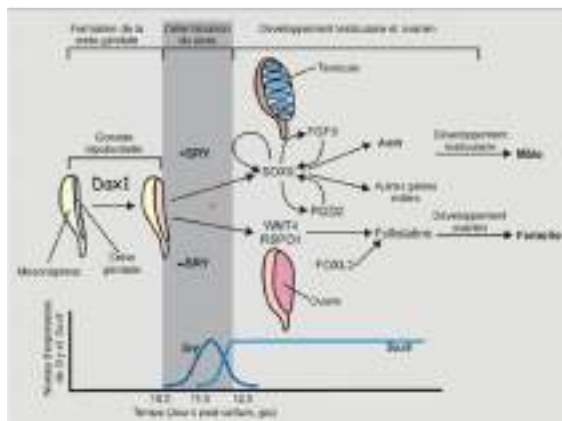
Cependant on peut avoir **une absence de l'expression de SRY mais une surexpression de SOX9** et quand même avoir un **développement testiculaire**. Tout ne dépend donc pas de SRY, même s'il reste l'interrupteur principal de la différenciation testiculaire.

La cellule de **Sertoli** se retrouve au centre de la deuxième partie de la différenciation testiculaire. Elle va être capable de **stimuler toutes les voies de signalisation cellulaire** (*autocrine, paracrine, endocrine*) pour la **différenciation** :

- **Auto-stimulation** = autocrine : sécrétion d'**AMH**
- Les **cellules de Leydig** : pour leur différenciation et leur permettre de sécréter la **testostérone**
- Les **cellules germinales** : en bloquant la différenciation des cellules germinales femelles
- Les **cellules du mésonéphros** : pour la formation de l'appareil urinaire



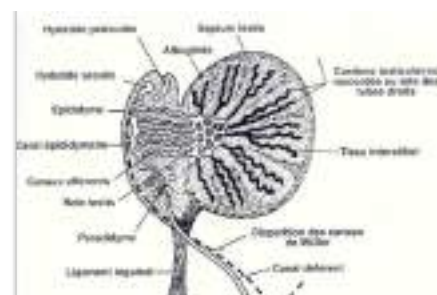
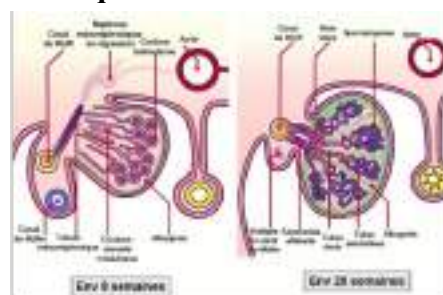
Pendant longtemps, on disait que la différenciation gonadique ovarienne était une différenciation **par défaut** car on ne connaissait pas de gène qui était capable d'induire la différenciation ovarienne. Aujourd'hui, on sait que **c'est faux** et qu'il y a plusieurs gènes nécessaires comme **WTN4 et FOXL2**.



Schémas à apprendre +++ pour les principaux gènes / hormones (ceux qui sont cités dans le cours)

Progressivement, on va passer d'un stade où l'épithélium coelomique va proliférer autour des CGP pour donner les cordons sexuels ainsi qu'une ébauche de cordons sexuels médullaires qui donneront le rete testis, à **12 semaines plus tard des tubes séminifères pelotonnés comme chez l'adulte** dans lesquels on va retrouver des spermatogonies et qui vont s'aboucher dans le rete-testis, qui lui-même va s'aboucher dans les canaux de Wolff qui vont se différencier en canal déférent, puis éjaculateur.

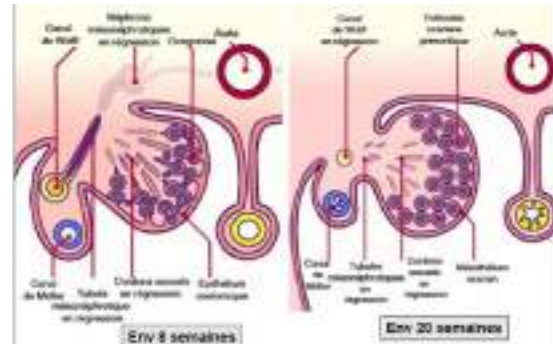
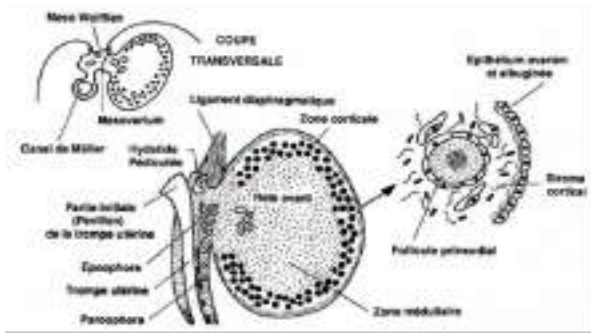
La cellule de Sertoli va sécréter de l'AMH qui va faire disparaître les canaux de Müller. Il va cependant en rester quelques **vestiges** (*inutiles fonctionnellement*) : l'**hydatide sessile** et l'**hydatide pédiculée** qui se trouvent au niveau de l'**utricule prostatique**.



Au niveau féminin, on va également avoir la prolifération de l'**épithélium cœlomique** mais il **ne formera pas les cordons sexuels** car les **cellules germinales restent en périphérie** et les cellules folliculaires viennent s'enchâsser pour les protéger. Les cellules folliculaires vont grossir au fur et à mesure de leur développement, après la puberté, pour assurer le **soutien hormonal** indispensable à l'ovogénèse. Au milieu de l'ovaire, on va avoir une zone médullaire qui va être principalement un **stroma conjonctivo-vasculaire**. Le rete-ovari initialement présent va disparaître et on va avoir un **développement des canaux de Muller** qui vont donner le tractus génital féminin. La trompe va venir se coller à côté de l'ovaire et on va retrouver l'hydatide pédiculée dans le ligament tubo-ovarien. Les canaux de Wolff vont régresser car il

n'y a pas de production de testostérone, mais vont laisser quelques **vestiges** comme l'**époophore** et le **paroophore** dans le ligament soutenant l'utérus.

À 8 semaine de DE, on a un aspect de l'ovaire qui ressemble fortement à celui du testicule, mais à 12 semaines on voit bien la différence avec les follicules qui sont disposés en couronne tout au long de la périphérie ovarienne.



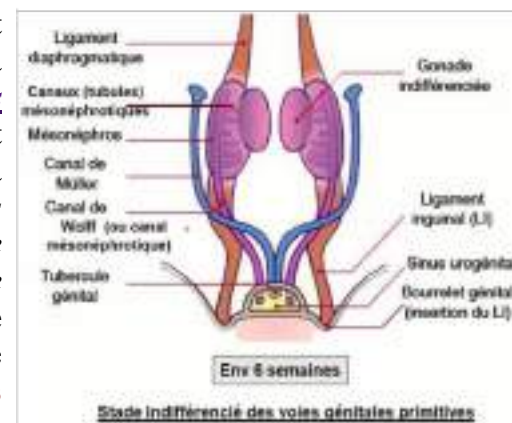
En termes de chronologie, les crêtes génitales se forment entre 4-5 semaines, les cordons séminifères se différencient à 7 semaines, les cellules de Leydig à 8 semaines. Chez la femme la **méiose commence à peu près à 11 semaines** et la **folliculogénèse commence plus tardivement** car il faut que l'ovaire soit totalement différencié.

Principales étapes Foetus mâles (M) et femelles (F)	Âge du foetus murin en jours post-coitum (jpc) – souris (rat)	Âge du foetus humain en semaine post-conception (sem)
Migration des cellules génitales dans la crête génitale	10 à 11 jpc (13 jpc)	4 à 5 sem
Différenciation des cordons séminifères (M)	12 jpc (14 jpc)	7 sem
Différenciation des cellules de Leydig (M)	12,5-13 jpc (15 jpc)	8 sem
Début de la prophase méiotique (F)	13,5-14 jpc (16,5-17 jpc)	9-11 sem
Début de la folliculogénèse (F)	à la naissance (3 jours après la naissance)	15-16 sem

V. Mise en place du tractus génitale

3. Mise en place des voies génitales internes

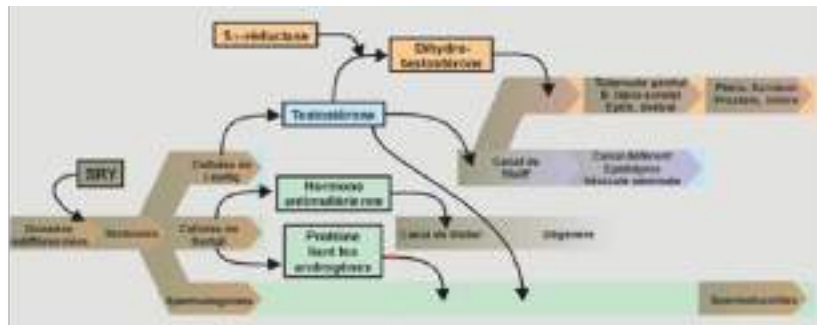
Rappel : Jusqu'à la 7^{ème} semaine, les voies génitales internes sont principalement représentées par les **canaux de Wolff et de Müller**, il n'y a **pas encore de différence entre le sexe masculin et le sexe féminin**. **Les canaux de Müller croisent à l'AVANT des canaux de Wolff +++** et vont s'accoler au niveau de la ligne médiane pour donner un canal impair qui va buter sur le sinus urogénital (*c'est plus clair sur la diapo, ce ne sont pas les canaux de Muller et de Wolff qui fusionnent ensemble mais bien la partie gauche des canaux de Muller qui fusionne avec sa partie droite et de même pour les canaux de Wolff*). La **saillie formée par la fusion des canaux de Müller va donner le tubercule génital** avec l'abouchement des canaux de Wolff de chaque côté pour **donner finalement le pénis / clitoris**. **Le sinus uro-génital donnera les organes génitaux externes**.



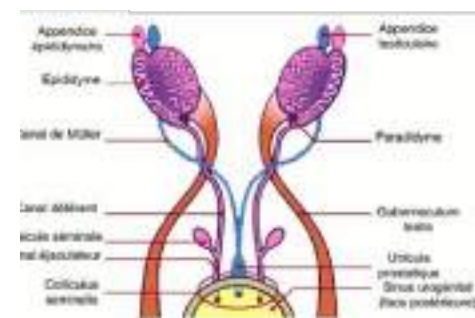
La différenciation du tractus génital est sous dépendance de **2 hormones principales** :

- ✂ **L'hormone anti-müllérienne (AMH)** : sécrétée par **Sertoli**, donc uniquement dans le sexe masculin **pendant la vie fœtale**, ce qui va permettre la **régression des canaux de Müller**. Les follicules primordiaux sécrètent un tout petit peu d'AMH (*c'est d'ailleurs un moyen d'évaluer la réserve en follicule d'une jeune femme*), mais la quantité ne permet pas de faire régresser les canaux.

- ✂ **La testostérone** : sécrétée par **Leydig**, permet de **maintenir les canaux de Wolff** qui vont se différencier en épididyme, canal déférent, vésicule séminale et canal éjaculateur. Elle va également être transformée en **dihydrotestostérone (DHT)** par une enzyme appelée **5- α -réductase** qui va permettre la **différenciation du sinus urogénital et donc le développement des OGE dans le sens masculin**. La DHT va aussi déterminer la **pilosité** : on aura moins de pilosité si l'équipement enzymatique de la 5 α R marche moins bien, ou si le récepteur de la DHT est moins exprimé / moins réceptif.

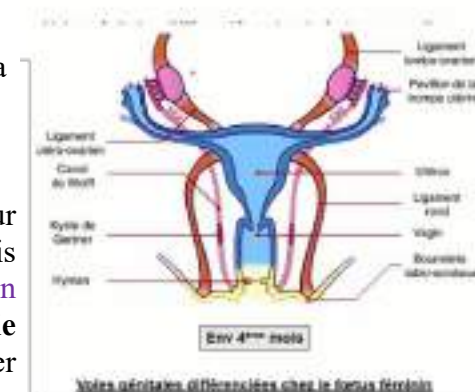


Dans le **sexe masculin**, on aura donc la **régression des canaux de Müller et le développement des canaux de Wolff**. En même temps, on aura une régression de l'extrémité crâniale du canal mésonéphrotique, tandis que la partie **proximale donnera l'épididyme**. Au final, on aura le testicule fœtal coiffé de l'épididyme, le canal de Wolff développé en canal déférent qui s'abouche au niveau du sinus urogénital et le canal de Müller aura totalement régressé, sauf pour donner l'utricule prostatique. **Le gubernaculum testis**, dérivé du canal mésonéphrotique, s'attache au testicule et va permettre sa **traction** sous l'influence de la **testostérone** lors de sa migration à travers le canal inguinal.



Dans le **sexe féminin**, à peu près à la même période de différenciation, on va assister à la **régression du canal de Wolff** (puisque pas de sécrétion de testostérone) et au **développement des canaux de Müller** (puisque pas de sécrétion d'AMH).

La **partie non fusionnée des canaux de Muller** va donner les **trompes** et leur **pavillon**, la **partie fusionnée** va donner d'abord le **canal utéro-vaginal**, puis l'**utérus** et la **partie supérieure du vagin**. A la fin du 3^{ème} mois, la **cloison médiane** sera **totalement résorbée** et **donnera ces deux cavités**. La **partie inférieure du vagin** dérive de l'invagination du sinus uro-génital. Il va rester des **résidus du canal de Wolff** au niveau du **ligament tubo-ovarien** et le **long de la partie supérieure du vagin** qui sont les **kystes de Gartner**. Les ligaments ovariens et ronds se développent de la même façon que chez l'homme.



S'il y a sécrétion d'AMH alors que l'on a un ovaire, on aura une gonade féminine mais pas de tractus génital interne féminin (ovaire sans utérus ni trompe).

(Pas de question sur les dates apparemment, c'est à titre informatif, mais méfiez-vous... o ka ou koua)

Chronologie de différenciation du tractus génital

Principales étapes Fœtus mâles (M) et femelles (F)	Âge du fœtus murin en jours post-coïtum (jpc)	Âge du fœtus humain en semaine post-conception (sem)
Régression des canaux de Müller	14 jpc	8 sem
Masculinisation des organes génitaux externes, distance ano-génitale augmentée (M)	16 jpc	9 à 10 sem
Vésicules séminales (M)	16 jpc	10 sem
Bourgeon prostatique (M)	17 jpc	10 sem
Régression des canaux de Wolff (F)	15 jpc	10 sem
Fin de migration testiculaire intra-abdominale (M)	18 jpc	12 sem
Fin de migration testiculaire intra-scrotale (M)	-	28 sem

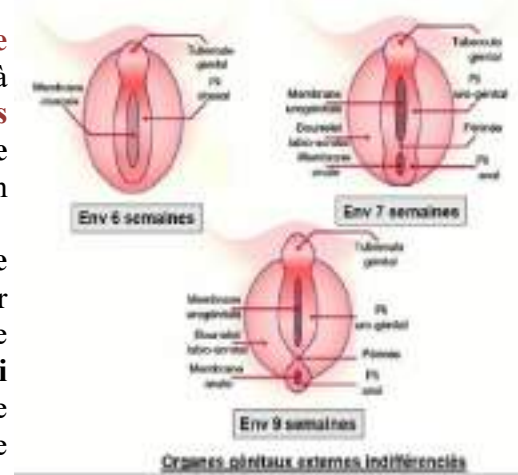
Chronologie de différenciation de la gonade féminine

Principales étapes Fœtus mâles (M) et femelles (F)	Âge du fœtus murin en jours post-coïtum (jpc) – souris (rat)	Âge du fœtus humain en semaine post-conception (sem)
Migration des cellules génitales dans la crête génitale	10 à 11 jpc (13 jpc)	4 à 5 sem
Régression des canaux de Wolff (F)	15 jpc	10 sem
Début de la prophase méiotique (F)	13,5-14 jpc (16,5-17 jpc)	9-11 sem
Début de la folliculogénèse (F)	à la naissance (3 jours après la naissance)	15-16 sem

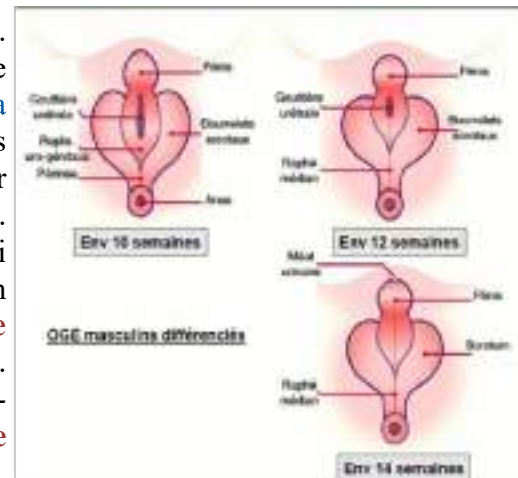
4. Mise en place des organes génitaux externes

La différenciation des OGE se déroule en parallèle. La **membrane cloacale** (orifice terminal digestif et pelvien de l'embryon) se met en place à partir de la **4^{ème} semaine et à la fin de la 5^{ème} vont se former 2 renflements** de part et d'autre de la membrane qui sont les **plis cloacaux**. La **partie antérieure des plis cloacaux** va former le **tubercule génital** issu de la fusion des canaux de Muller et dans lequel vont s'aboucher les canaux de Wolff.

A partir de la **7^{ème} semaine de DE**, la **membrane cloacale** va être **partagée par le périnée en membrane urogénitale à l'avant**, qui va donner **l'orifice vaginal et urétral**, et la **membrane anale en arrière**. À partir de ce moment-là, on ne parle plus de pli cloacal mais de **pli urogénital** et de **pli anal**. De la même façon, on ne parlera plus de plis cloacaux, mais de **bourrelets labiaux scrotaux** puisque ces bourrelets donneront soit le scrotum chez le garçon soit les grandes lèvres chez la fille.



Chez le **garçon**, cette **différenciation** se fait sous-l'effet des **androgènes**. Si on a une sécrétion d'androgènes, soit par le fœtus soit par la mère, le **tubercule génital** va se différencier dans le sens masculin sous l'effet de la **DHT**. On aura alors la **formation de l'ébauche du pénis** par apparition des corps caverneux et du gland, et progressivement les plis vont se transformer en replis pour engainer la lame urétrale : **formation de la gouttière urétrale**. Il va donc y avoir une **fusion sur le bord ventral, d'arrière en avant**, qui va permettre de circonscrire totalement l'urètre pénien jusqu'à son abouchement au niveau du gland. **La fusion est achevée à 14 semaines de grossesse** et le pénis va **continuer de grossir jusqu'à la 20^{ème} semaine**. Parfois on est capable de prédire le sexe à l'échographie à la 12^{ème} semaine (60-65% chance d'avoir juste) et on **quasi certain d'avoir le bon sexe échographique au-delà de la 20^{ème} semaine**.



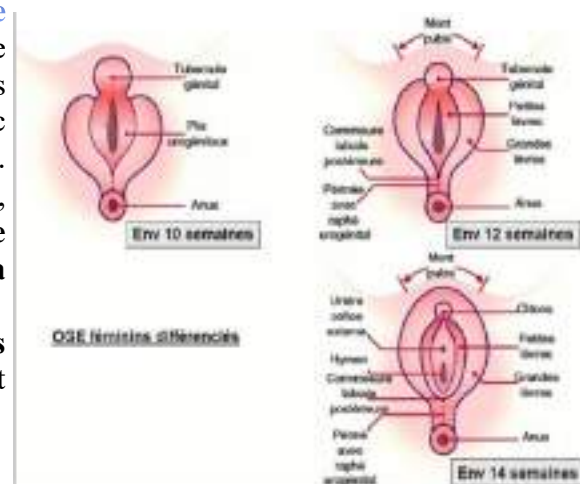
Il peut y avoir des **anomalies de fermeture de la gouttière urétrale : l'hypospadias**. La fusion des replis urogénitaux laisse une ligne visible au niveau testiculaire qu'on appelle **raphé médian**.

Chez la **fille**, il n'a **pas de sécrétion d'androgène** donc le **tubercule génital ne va se développer**. Par contre, on aura quand même une **différenciation des corps spongieux et des corps caverneux** (moins développés que chez l'homme) qui vont **former le clitoris**. On a donc la même composition que pour le pénis, ce qui va permettre une érection.

Contrairement au garçon, il n'y a **pas de fusion des plis urogénitaux**, donc **l'urètre va directement s'aboucher dans la membrane urogénitale antérieure**, et la **partie postérieure donnera l'abouchement du vagin**.

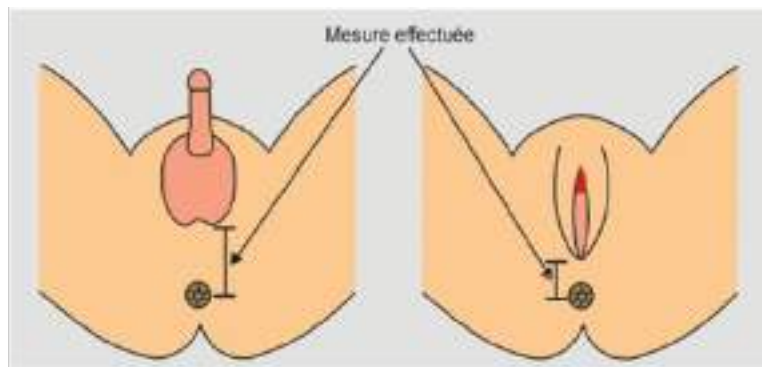
Les **plis urogénitaux** sont plus **internes** et vont donner les **petites lèvres**, tandis que les **plis labioscotaux** sont plus **externes** et donneront les **grandes lèvres**.

On peut également retrouver le raphé médian chez la fille, il est appelé **raphé anogénital** qui est beaucoup plus court et moins visible que chez le garçon. La **membrane urogénitale vestigiale** correspond à **l'hymen**, qui sera perforé lors du **1^{er} rapport sexuel**.





(Il montre beaucoup de schémas / échographies en répétant toujours la même chose, je vous mets que celui-là parce que c'est le plus parlant)



Une des façons de savoir si on a une fille ou un garçon est de **mesurer la distance anogénitale** (distance entre la base des testicules et l'orifice anal ou distance entre la fusion arrière des grandes lèvres et l'anus) : elle est **beaucoup plus courte chez la fille**. Lorsqu'on a des anomalies de différenciation, cette distance peut être utile pour voir si elle est plutôt dans le sens féminin ou masculin.

Anomalies de différenciations du sinus urogénital :



Ici on a l'impression d'être resté à la 8^{ème} semaine de grossesse mais c'est en fait un **adulte**. On a un tubercule génital développé avec un gland **pas totalement recouvert**. On ne sait pas si c'est un scrotum ou des grandes lèvres mais c'est fusionné sur la ligne médiane.

C'est en fait une fille qui a un clitoris, les grandes lèvres ont été fusionnées sur la ligne médiane. Elle a des ovaires, mais a été imprégnée de testostérone pendant sa vie *in-utero*, ce qui donne une anomalie des OGE.

Ici on a une anomalie **plus fréquente** : la **cryptorchidie**. C'est donc un petit garçon qui a l'un de ses testicules qui n'est pas descendu dans sa bourse gauche. Ce testicule est resté dans le canal inguinal et donc il va falloir l'abaisser **chirurgicalement**. Souvent le testicule non descendu est hypotrophique.



On a aussi d'autres anomalies plus complexes :



Fusion des bourrelets sur la ligne médiane avec un orifice qui persiste



Fusion sur la ligne médiane, petite fille qui a une anomalie génétique grave. Clitoris développé et urètre pas totalement fusionnée.