

La différenciation sexuelle

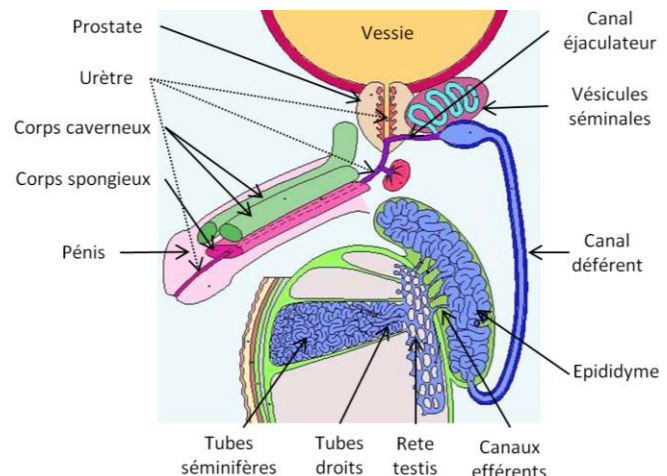
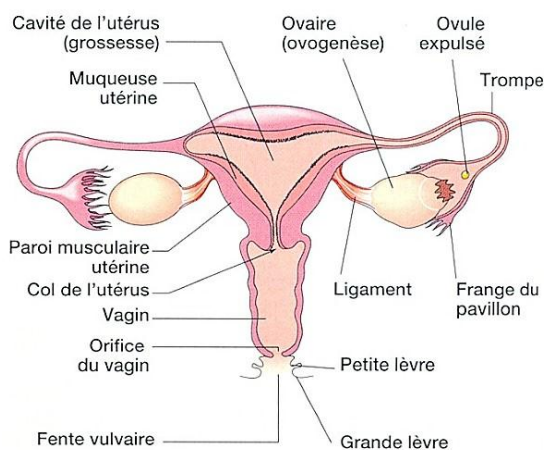


Il y a 3 stades dans la différenciation sexuelle du fœtus :

- ✓ L'établissement du **sexe chromosomique / sexe génétique**
 - ♂ = XY
 - ♀ = XX
- ✓ La mise en place du **sexe gonadique**
 - ♂ = Testicules
 - ♀ = Ovaires
- ✓ Le développement du **sexe phénotypique**
 - ♦ avec la mise en place des **VGI** = Voies Génitales Internes
 - ♂ = épидидyme, canal déférent, canal éjaculateur
 - ♀ = Trompes, utérus, vagin
 - ♦ avec la mise en place des **OGE** = Organes Génitaux Externes
 - ♂ = Pénis, urètre, scrotum
 - ♀ = Clitoris, grandes et petites lèvres

CODE :

- ✓ Bleu = masculin
- ✓ Rose = Féminin
- ✓ Vert = indifférencié
- ✓ Beige/marron = Hormones, facteurs...
- ✓ Rouge = les dates



I. La mise en place du sexe chromosomique

Lors de la fécondation, on a la fusion de 2 gamètes haploïdes :

- Un ovocyte = 23 X
- Un Spermatozoïde = 23 Y ou 23 X

➔ Formation d'un zygote = 46 XX ou 46 XY

La détermination du sexe chromosomique/génétique se fait donc par le spermatozoïde qui amène un chromosome X ou Y.

Généralement on dit que la **présence d'un chromosome Y** va induire le développement de **gonades ♂** et que l'**absence de chromosome Y** va induire le développement de **gonade ♀**

Cependant, la différenciation féminine ne se fait pas « par défaut » de présence d'un chromosome Y¹

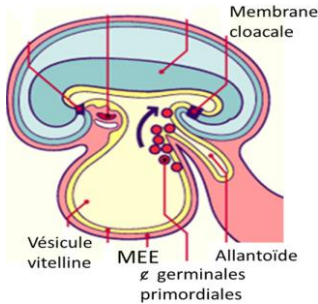
¹ Voir le cours sur le contrôle génétique de la différenciation sexuelle

II. La mise en place du sexe gonadique

Il y a 3 étapes successives dans la mise en place du sexe gonadique :

- ✓ Formation d'une **gonade indifférenciée**
- ✓ **Différenciation** de cette gonade en **ovaire** ou en **testicule**
- ✓ **Production d'hormones** qui vont permettre la différenciation des structures internes et externes

A. Formation d'une gonade indifférenciée



A la **3^{ème} semaine**, on a l'apparition des **cellules germinales** dans le mésoblaste extra-embryonnaire de la paroi postérieure de la vésicule vitelline près de l'allantoïde.

→ Ce sont les futurs **ovocytes** ou **spermatozoïdes**

Cellules Germinales = Cellules germinales primordiales = Gonocytes primordiaux

↳ Ce sont des cellules **diploïdes** et **indifférenciées** au niveau sexuel.

Vers la **4^{ème} semaine** se forme la **crête génitale** à partir d'un **épaississement de l'épithélium coelomique et du mésenchyme** entourant le corps de Wolff

→ C'est l'ébauche des futurs **ovaire** ou **testicule**

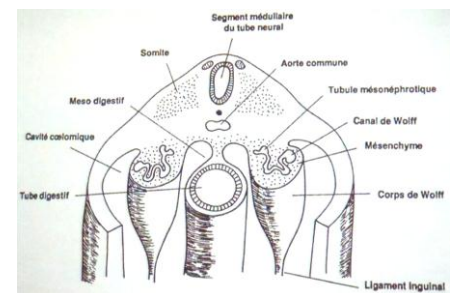
Corps de Wolff = Canal de Wolff + Tubules mésonéphrotiques + Mésenchyme environnant

↳ Il est appendu par :

- Le **ligament diaphragmatique** en haut
- le **ligament inguinal** en bas

De manière générale, les ébauches qui vont participer à la formation des gonades et des organes génitaux internes proviennent du **mésoderme intermédiaire**² qui va se scinder en 3 parties :

- Le **pronéphros** qui va dégénérer
- Le **mésonéphros** qui va donner un rein provisoire, les conduits génitaux et les **crêtes génitales**
- Le **métanéphros** qui va donner un rein définitif



Les **tubules mésonéphrotiques** vont se jeter dans le **canal de Wolff** qui va s'étendre vers le bas, s'entourer de mésenchyme et donner naissance à l'appareil uro-génital.

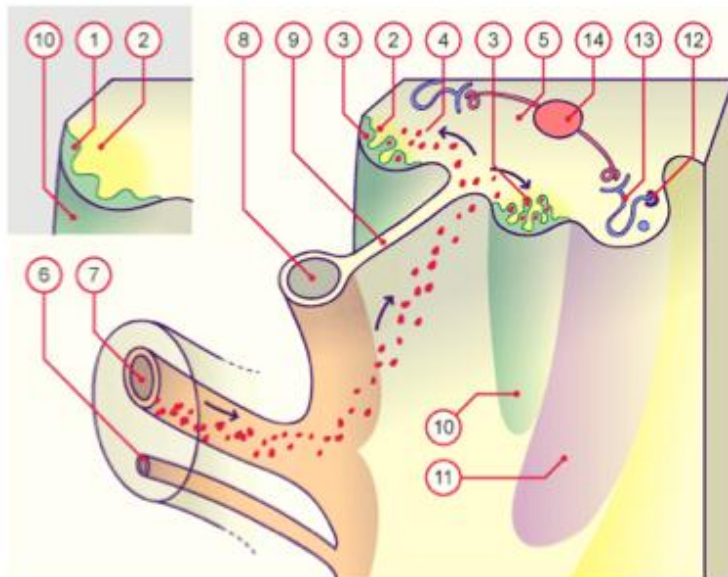
Les **cellules germinales** vont **migrer le long de la paroi postérieure du tube digestif** et **remonter le long du corps de Wolff**. On pense que la crête génitale attire les gonocytes grâce à un **facteur de la famille des TGFβ**.

Lors de la **6^{ème} semaine**, les **cellules germinales arrivent** dans les crêtes génitales au niveau de la 10^{ème} vertèbres thoraciques dans l'abdomen postérieur.

L'arrivée des gonocytes entraîne la **prolifération de l'épithélium coelomique** et la **formation de cordons sexuels primitifs** qui vont entourer les gonocytes

Le **canal de Müller** apparaît le long du **canal de Wolff** vers la **6^{ème} semaine** et croise Wolff un peu plus bas.

² Ou mésoblaste intermédiaire situé entre le mésoderme latérale et les somites



1. Epithélium coelomique en prolifération
2. Epaissement du mésenchyme
3. Cordons sexuels
4. Cellules germinales
5. Mésenchyme
6. Allantoïde
7. Canal vitellin
8. Intestin
9. Mésentère dorsal
10. Crête génitale
11. Crête urinaire
12. Canal de Wolff
13. Tubule mésonephrotique
14. Aorte

☛ Il est important pour la suite de distinguer :

- Cellules germinales = gonocytes primordiaux
- Cellules somatiques provenant de l'épithélium coelomique et des cordons sexuels = futures cellules de Sertoli, de Leydig, de la thèque, de la granulosa

B. La différenciation dans le sens masculin

A la **6/7^{ème} semaine**, sous l'effet du gène SRY porté par le chromosome Y, il y a une **différenciation des cellules de Sertoli** (à partir de cellules somatiques) au sein des cordons sexuels primaires. Les cellules de Sertoli vont s'agglomérer pour former des tubules entourant les cellules germinales = **ébauches des tubes séminifères**.

Les cellules de Sertoli vont sécréter de l'**AMH** qui va :

- ↳ induire l'**involution des canaux de Müller**
- ↳ agir sur la **différenciation d'autres cellules somatiques** entre les cordons séminifères en **cellules de Leydig** vers la **8/9^{ème} semaine**.

Les **cellules de Leydig** vont sécréter de la **testostérone** qui avec l'**AMH** va contribuer à la différenciation des voies génitales dans le sens masculin.

Les **cordons sexuels** du testicule se détachent de l'épithélium coelomique de surface. Ils sont organisés en **tubes séminifères** à partir des cellules de Sertoli.

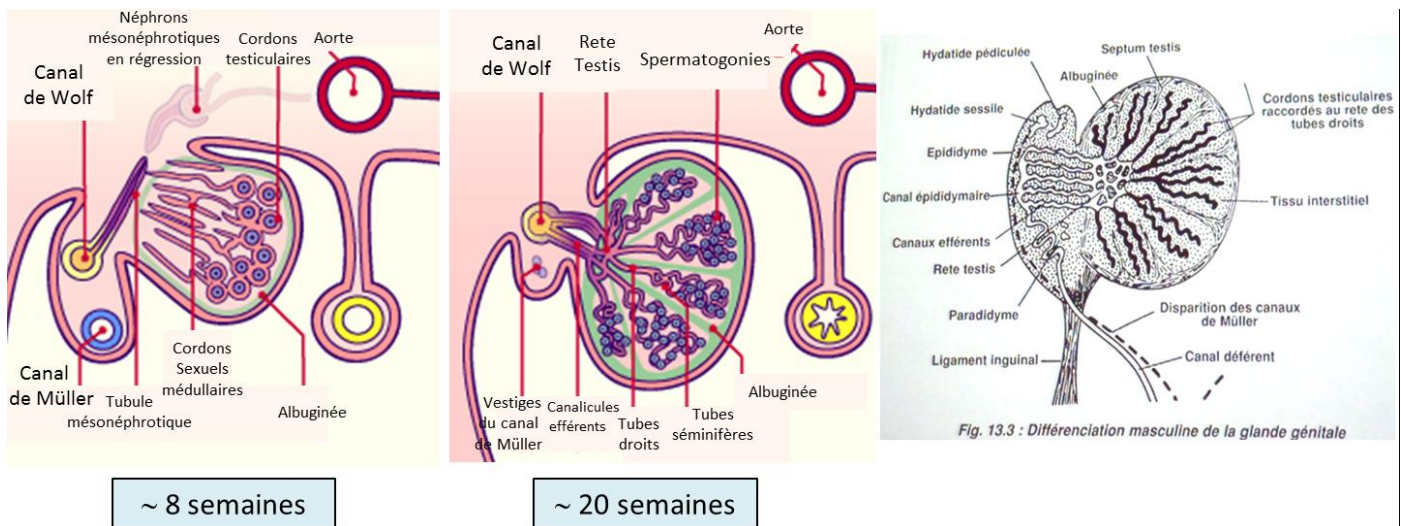
L'**albuginée** (tissu conjonctif) **va émettre des cloisons** pour former la compartimentation du testicule.

➔ Entre deux cloisons on trouve généralement 2 tubes séminifères.

Rappel : **Le tube séminifère est l'unité fonctionnelle du testicule.**

Ces **tubes séminifères** vont se poursuivre par les **tubes droits**, qui se réunissent dans un enchevêtrement appelé **rete testis**, qui va émettre des **canaux efférents** qui vont se jeter dans le **canal de Wolff**³.

³ A ce niveau le canal de Wolff va donner l'épididyme



La **différenciation testiculaire se termine** à la fin de la **12^{ème} semaine** avec la descente progressive des testicules pour atteindre l'entrée du canal inguinal.

Dans 97,5% des cas les testicules sont localisés dans le scrotum au cours des 2 derniers mois de gestation

C. La différenciation dans le sens féminin

La différenciation de l'ovaire commence 2/3 semaines après le début du développement testiculaire vers **8/10^{ème} semaines**.

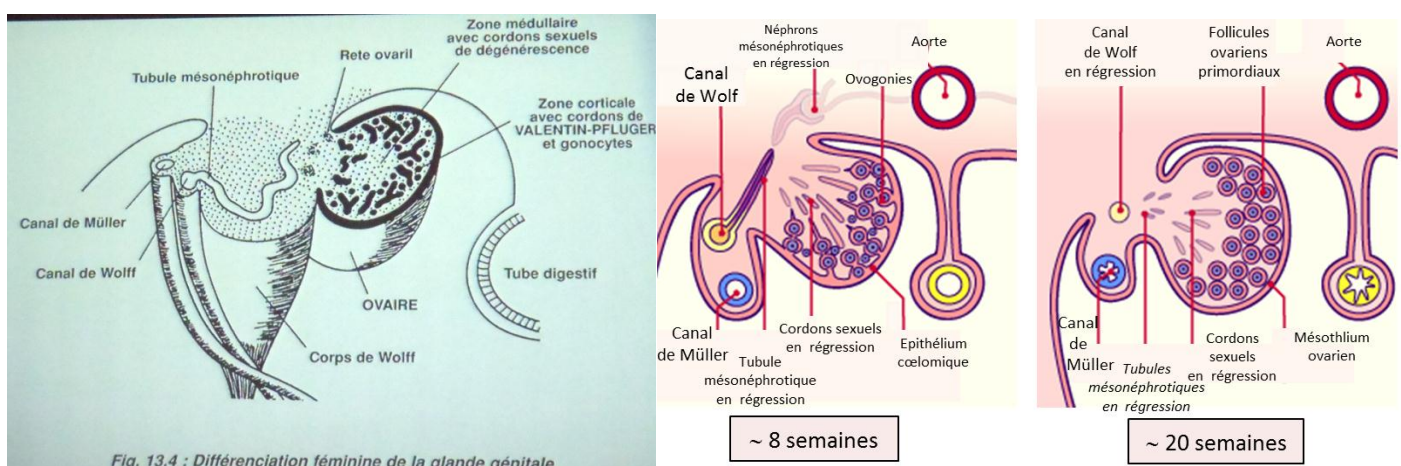
Il y a absence de SRY mais présence et expression de gènes de détermination ovarienne comme Fox L2.

Les cordons vont **disparaître au niveau central** (=médullaire) et **persister au niveau cortical gardant ainsi leurs connexions avec l'épithélium coelomique** superficiel.

→ Ce sont les **cordons de Valentin-Pfluger**.

Dans la zone médullaire, on ne trouvera plus que du tissu conjonctif, des vaisseaux et des nerfs.

Ils vont donner naissance à des **follicules** = cellules germinale primitive (ovogonies) entourées par des cellules folliculeuses.



III. La mise en place des voies génitales internes

A. Le stade indifférencié

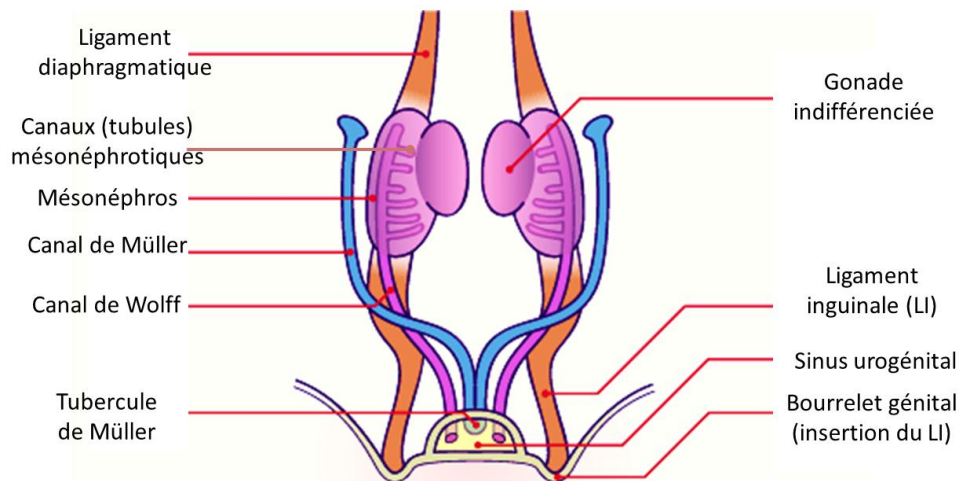
Jusqu'à environ la 7^{ème} semaine, les voies génitales sont représentées par 2 systèmes de canaux ayant le même aspect quelque soit le sexe :

- ✓ Les **canaux de Wolff** qui se développent à la hauteur du 9^{ème} **somite** (sous forme de cordons cellulaires mésenchymateux)
- ✓ Les **canaux de Müller** qui se forment au pôle supérieur du mésonéphros

Canaux de Wolff
= canaux mésonéphrotiques
Canaux de Müller
= canaux paramésonéphrotiques

Au pôle inférieur du mésonéphros :

- le canal de Müller se dirige vers la ligne médiane et croise le canal de Wolff homolatéral
- Les deux canaux de Müller se rencontrent et s'accolent
- Les 2 canaux de Müller fusionnent à leur extrémité caudale et forme un **canal impair qui va butter sur le sinus urogénital** et former une saillie appelée le **Tubercule de Müller**
- Les canaux de Wolff s'abouchent sur le sinus urogénital de part et d'autre des canaux de Müller



B. Différentiation des VGI dans le sens masculin

L'**AMH** produit par les cellules de Sertoli va entraîner la **régression des canaux de Müller**.

↳ L'**utricule prostatique** est une cavité en cul de sac, vestige du canal de Müller.

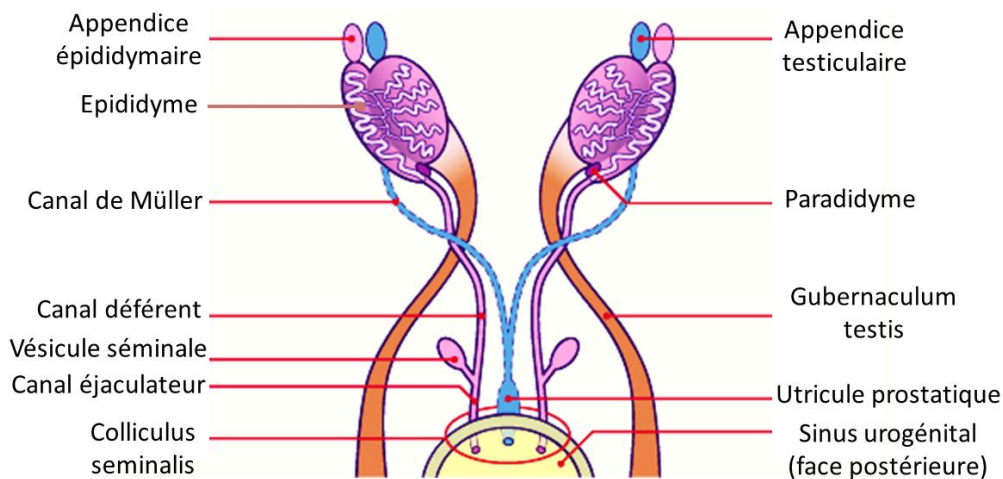
Les **canaux de Wolff** vont se développer et se différencier en appareil génital excréteur masculin :

- ↳ **Appendice épididymaire** = reliquat de l'extrémité crâniale canal de Wolff qui régresse
- ↳ **Epididyme**
- ↳ **Canal déférent**⁴
- ↳ **Vésicules séminales**
- ↳ **Canaux éjaculateurs**

Au niveau du pôle inférieur du testicule, on a une dégénérescence des **tubules mésonéphrotiques** qui donnent un résidu appelé **Paradidyme**

Le lieu d'abouchement des canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique est appelé le **Colliculus Seminalis**.

⁴ Remarque : Les **canaux efférents** proviennent des **tubules mésonéphrotiques**



Le testicule et l'épididyme sont partiellement enveloppés par la **tunique vaginale** qui est une membrane séreuse à deux feuillets :

- ♦ Feuille externe = **Périorchium**
- ♦ Feuille interne = **Epiorchium**

C. Différentiation des VGI dans le sens féminin

La différenciation a lieu dans la **7^{ème} semaine**, elle est due à l'absence de sécrétion d'**AMH** et de **testostérone**.

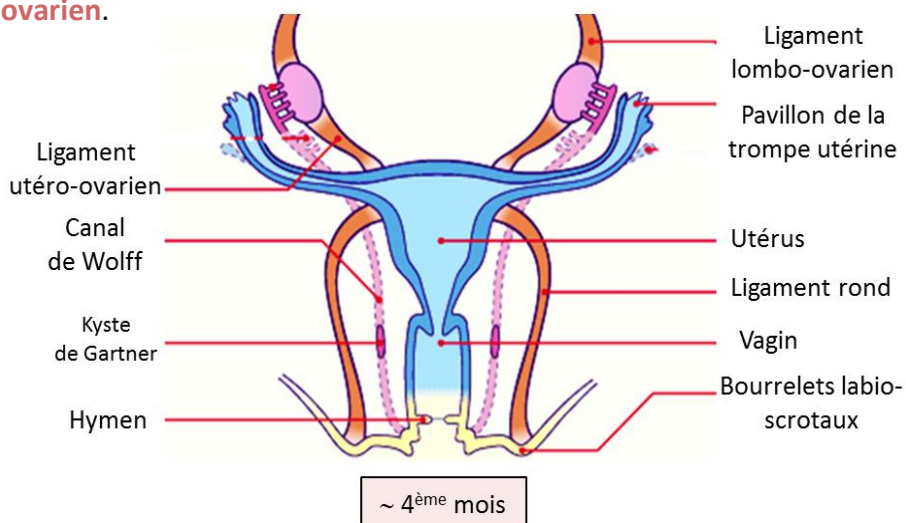
Les **canaux de Wolff** régressent à l'exception de quelques vestiges embryonnaires comme de *petits kystes allongés* appelés **canaux de Gartner** au niveau du vagin.

Les **canaux de Müller** se développent et se différencient en :

- | | |
|--|--|
| ↳ Pavillons | } Pour la partie supérieure non fusionnée |
| ↳ Trompes utérines | |
| ↳ Utérus | } Pour la partie inférieure fusionnée |
| ↳ La partie supérieure du vagin ⁵ | |

L'utérus primitif possède une cloison médiane qui sera résorbée **à la fin du 3^{ème} mois**.

Chez la femme, le **ligament inguinal** devient le **ligament rond** et le **ligament diaphragmatique** devient le **ligament lombo-ovarien**.



⁵ La partie inférieure du vagin provient du sinus urogénital

IV. La mise en place des organes génitaux externes

A. Le stade indifférencié

La **membrane cloacale** apparaît en position caudale dès la **4^{ème} semaine**.

A la fin de la 5^{ème} semaine, des renflements apparaissent de chaque côté de la membrane cloacale, ce sont les **plis cloacaux**.

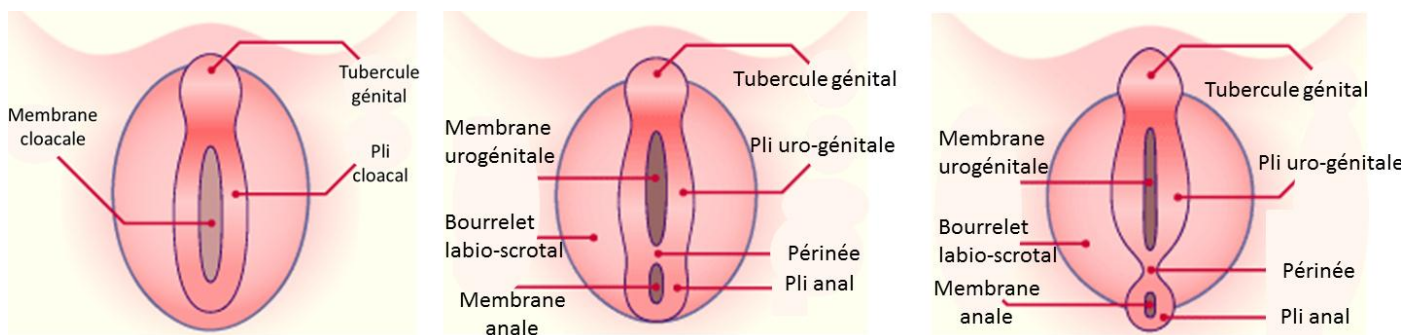
Ils se rejoignent à leur extrémité antérieure pour former un renflement, nommé le **tubercule génital**.

Au cours de la **7^{ème} semaine**, la **membrane cloacale** va être séparée en un **espace uro-génital** et un **espace anal** par une **cloison entoblastique** qui est le futur périnée.

A partir de ce moment, on nomme un pli cloacal :

- **Pli uro-génital** = face à la **membrane uro-génitale**
- **Pli anal** = face à la **membrane anale**

Latéralement aux plis uro-génitaux et anaux, une nouvelle paire de bourrelets apparaît, ce sont les **bourrelets labio-scrotaux**.

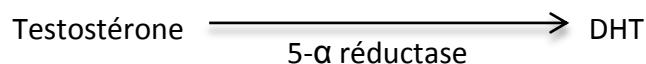


B. La différenciation des OGE dans le sens masculin

Sous l'effet des hormones **androgènes**, la différenciation et le développement des OGE masculins devient manifeste **à partir du 3^{ème} mois**.

C'est la **DHT** qui s'occupe chez l'homme de la différenciation des OGE.

Rappel :



A partir du 3^{ème} mois, il y a un allongement du **tubercule génital** (qui va donner l'ébauche du **pénis**) et des **replis uro-génitaux**.

Au fond de la gouttière circonscrite par les plis urogénitaux (= **gouttière urétrale**), il y a une prolifération de la **lame urétrale** (d'origine épithéliale) qui va combler temporairement la gouttière.

La gouttière urétrale se creusera par la suite pour former l'**urètre pénien**.

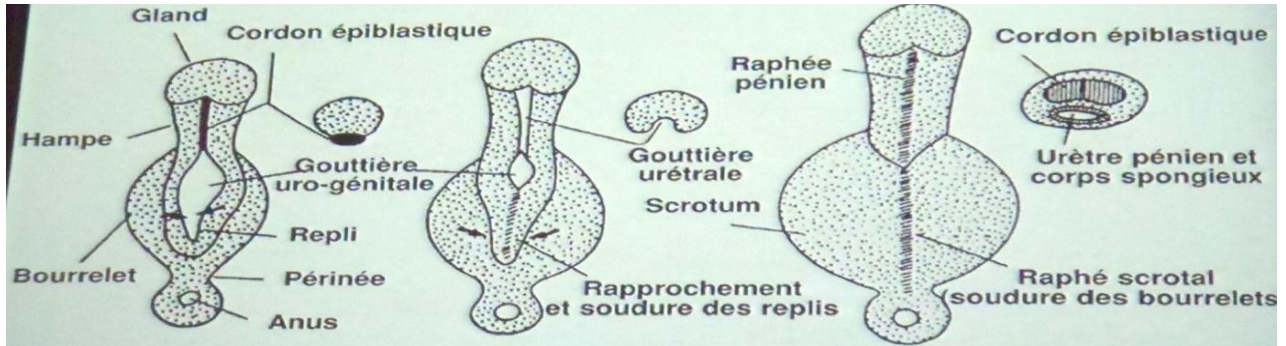
Les **replis uro-génitaux** vont fusionner progressivement sur le bord ventral du pénis *d'arrière en avant*, cela va isoler l'**urètre pénien** définitif qui se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis.

✂ L'**hypospadias** est une **anomalie de la fusion et de l'abouchement de l'urètre** qui se fait non pas à l'extrémité du gland mais **sur la face ventrale du pénis** touchant 1/1000 garçons. C'est le signe le plus modéré d'anomalie de la différenciation sexuelle.

La partie postérieure des **bourrelets labio-scrotaux** va donner les **bourrelets scrotaux**.
 Les bourrelets scrotaux se développe et **fusionnent sur la ligne médiane** pour donner le **scrotum**.
 La ligne de soudure du scrotum et du pénis est appelée **raphé médian**.

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

- Du **corps spongieux** = masse de tissu mésenchymateux érectile autour de l'urètre pénien, qui se prolonge à l'extrémité du pénis formant le gland
- Des **2 corps caverneux** au dessus du corps spongieux



Vers la **14^{ème} semaine⁶**, les OGE masculins sont complètement différenciés, on le voit très bien à l'échographie et on peut donc affirmer que le fœtus est un garçon.

On peut dépister à l'avance un trouble de la différenciation sexuel en trouvant une discordance entre le caryotype (réalisé lors d'une amniocentèse) et l'échographie.

C. La différenciation des OGE dans le sens féminin

On a d'abord un allongement mineur du **tubercule génital** mais il va régresser vers la **14^{ème} semaine** pour donner le clitoris.

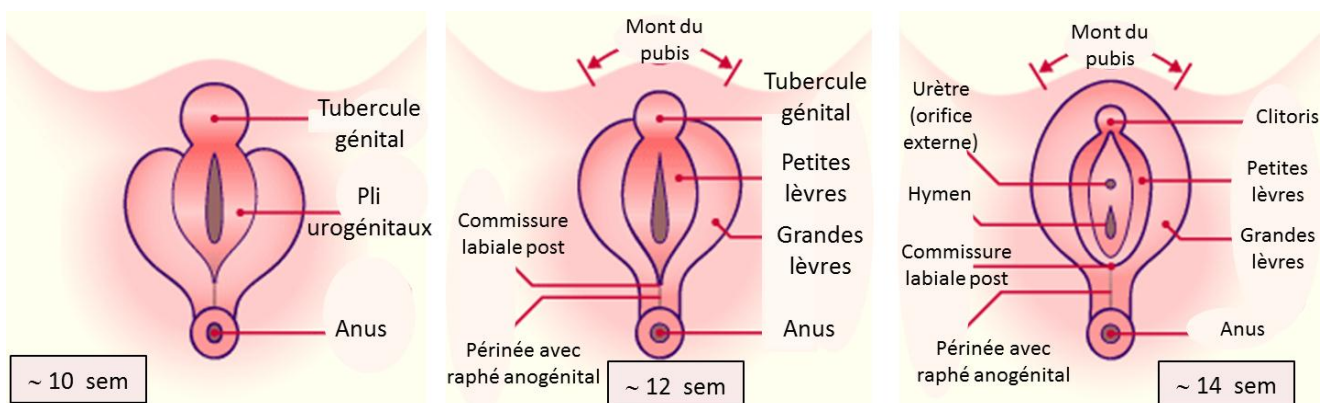
Chez le fœtus féminin, il n'y a **pas de fusion des plis uro-génitaux** mais plutôt une **ouverture du sinus urogénitale** avec l'**urètre** dans sa partie antérieur et le **vagin** dans sa partie postérieur.

Les **plis uro-génitaux** non fusionnés vont donner les **petites lèvres**.

Les **bourrelets labio-scrotaux** vont donner les **grandes lèvres**.

La **fusion des grandes lèvres en postérieur** donne la **commissure labiale postérieure** et en antérieur **le mont pubis**.

La commissure labiale postérieure est prolongée par le **raphé ano-génital**.



A la **14^{ème} semaine**, on pourra parfaitement voir à l'échographie que c'est un fœtus féminin et que ses OGE se sont parfaitement différenciés.

⁶ = 3 mois et demi