

La différenciation sexuelle :



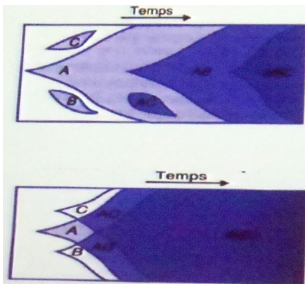
I/ Quelques rappels de BDR :

♥ La reproduction asexuée :

- **Permanence** des caractéristiques de l'espèce
- **Immortalité** des individus (se multiplient par deux à chaque reproduction)
- L'ensemble des cellules issues de la cellule mère = **clone**
- Seule variation possible : la mutation accidentelle, provoquant un *changement définitif*.

♥ La reproduction sexuée :

- **Diversité** d'une même espèce
- Chaque individu est différent (même les vrais jumeaux → épigénétique = facteur environnementaux modifiant l'expression des gènes)
- **Adaptation** à l'environnement
- **Survie** et **évolution** des espèces



→ Dans la reproduction asexuée, s'il apparaît une mutation, le temps nécessaire pour que les individus soient différents est plus long que dans la reproduction sexuée.

Dans la reproduction sexuée, il existe deux types de cellules :

- ✓ **Cellules somatiques** : Se divisent par mitose classique
- ✓ **Cellules germinales** : Subissent une réduction chromatique (deviennent haploïde) dû à la **méiose**.

→ La **fécondation** entre deux cellules germinales restaure la diploïdie.

II/ Ontogénèse de l'appareil reproducteur:

Développement à travers le temps de l'œuf fécondé jusqu'à la mort.

- 1) Stade indifférencié
- 2) Stade de différenciation sexuelle
- 3) Stade de maturation
- 4) Stade fonctionnel du système de reproduction
- 5) Stade de déclin du système de reproduction

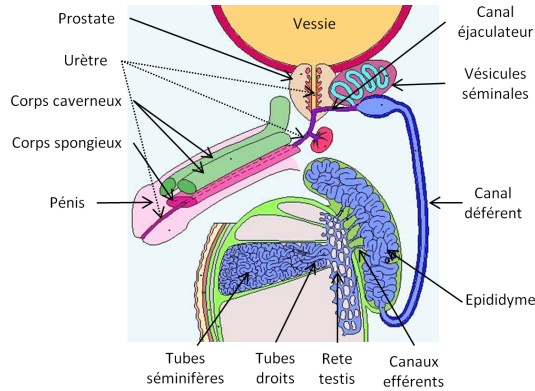
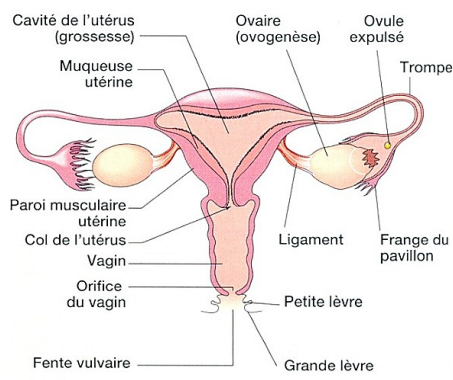
Il y a 3 stades dans la différenciation sexuelle du fœtus :

- ✓ L'établissement du **sexe chromosomique / sexe génétique**
 - ♂ = XY
 - ♀ = XX
- ✓ La mise en place du **sexe gonadique**
 - ♂ = Testicules
 - ♀ = Ovaires
- ✓ Le développement du **sexe phénotypique** ≈ jusqu'à **7-9 mois** de grossesse
- ♦ avec la mise en place des **VGI** = Voies Génitales Internes (jusqu'à S7)
 - ♂ = épидидyme, canal déférent, canal éjaculateur
 - ♀ = Trompes, utérus, vagin
- ♦ avec la mise en place des **OGE** = Organes Génitaux Externes (jusqu'à S9)
 - ♂ = Pénis, scrotum

CODE :

- ✓ **Bleu** = masculin
- ✓ **Rose** = Féminin
- ✓ **Vert** = indifférencié
- ✓ **Marron** = Hormones, facteurs...
- ✓ **Rouge** = les dates

♀ = Clitoris, grandes et petites lèvres



Identité sexuelle (individu *se sent* fille ou garçon : mise en place pendant la période irréversible de la différenciation sexuelle du cerveau) \neq **orientation sexuelle** (*attirance* pour l'un ou l'autre des deux sexes).

III/ Établissement du sexe chromosomique:



Aristote : « le tout premier écart du type génétique est la naissance d'une femme au lieu d'un mâle » → FAUX (girl power)

Le chromosome Y (KY) vient de la dégénérescence du KX, il (KY) contient moins de gènes et surtout **n'est pas indispensable à la vie** contrairement au KX (porte des gènes vitaux).

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 diploïde = **46,XX (femme)** ou **46,XY (homme)**

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 ♂** (testicules) et que l'**absence de chromosome Y** va induire le développement de **gonade ♀** (ovaires)

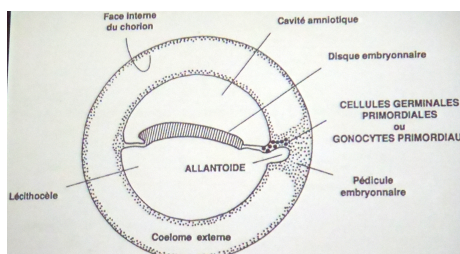
IV/ Établissement du sexe gonadique:

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

NB : La différenciation de la gonade en testicule est plus précoce que celle de la gonade en ovaire.

1) Le stade indifférencié :



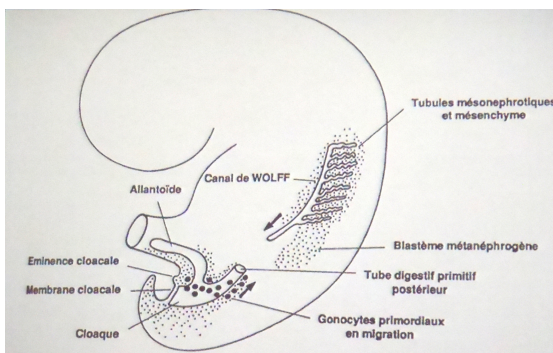
→ Jusqu'à la **6^{ème} semaine**

A la **3^{ème} semaine**, on a l'apparition des **cellules germinales** (futurs **ovocytes** ou **spermatozoïdes**) dans le **mésoblaste extra-embryonnaire** (MEE) de la paroi postérieure de la **vésicule vitelline**, près de l'**allantoïde**. Ces cellules apparaissent dans le MEE mais sont **d'origine entoblastique**.

Cellules germinales = cellules germinales primordiales = gonocytes primordiaux = cellules indifférenciées = futurs ovocytes ou spermatozoïdes.

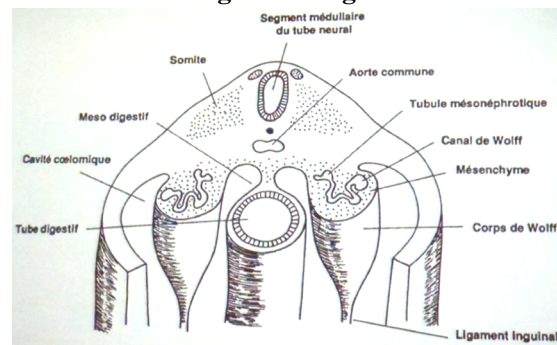
A la 4^{ème} semaine, on a la formation des **crêtes génitales** (= ébauche de la gonade = futurs **ovaires** ou **testicules**) à partir d'un **épaississement de l'épithélium coelomique et du mésenchyme** entourant le **corps de Wolff**. Ces crêtes formeront la **partie somatique** de la gonade et seront colonisées par les cellules germinales primordiales.

- **Mésoderme intermédiaire** → donne de manière générale, les ébauches qui participeront à la formation des gonades et des OGI :
- Le **pronéphros** qui va dégénérer
- Le **mésonephros** qui va donner un rein provisoire, les conduits génitaux et les **crêtes génitales**
- Le **métanéphros** qui va donner un rein définitif
- **Entoblaste** → donne les **cellules germinales primordiales**



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

- Il est appendu par : Le **ligament diaphragmatique** en haut
- le **ligament inguinal** en bas



→ Les cellules germinales primitives migrent à la face postérieure de l'appareil digestif vers le mésonephros supérieur. En migrant, elles se multiplient déterminant le nombre de cellules germinales qu'on aura au final.

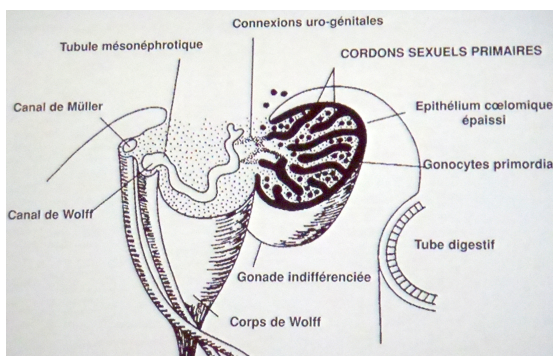
→ Les **tubules mésonephrotiques** vont se jeter dans le **canal de Wolff** qui va s'étendre vers le bas, s'entourer de mésenchyme et donner l'appareil uro-génital.

- Double origine des gonades :
- Entoblaste → cellules germinales primitives
- Mésoblaste → crête génitale (donnera les **cellules de Sertoli**, de **Leydig**, les **cellules de la thèque**, les **cellules de la granulosa** et le tissu conjonctif = parti somatique de la gonade = **cellules somatiques mésodermique** de la crête)

Lors de la 6^{ème} semaine de développement embryonnaire (DE), les cellules germinales arrivent dans les crêtes génitales entraînant une prolifération de l'épithélium coelomique et la formation des **cordons sexuels primitifs** (qui vont entourer les gonocytes).

→ On ne peut pas encore faire la différence entre ébauche gonadique mâle et femelle, on nomme cet état :

l'ébauche gonadique indifférenciée.



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

♥ **Gonade primitive indifférenciée à la 6^{ème} semaine** = crête génital colonisée par les gonocytes primordiaux.

L'épithélium coelomique épaissit, la crête génitale a émis des prolongements à l'intérieur de la gonade qui vont former des **cloisons**.

⚡ Attention :

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

2) La différenciation masculine (testiculaire):

A la **6^{ème}-7^{ème} semaine**, sous l'effet du gène SRY porté par le KY, il y a une cascade d'activation de gènes menant à la différenciation des cellules mésenchymateuses en **cellules de Sertoli**. Une autre partie des cellules sont différenciées en **cellules de Leydig**.

La différenciation des cellules de Sertoli se fait au sein des cordons sexuels, et s'agglomèrent pour former les tubules entourant les cellules germinales = ébauche des **tubes séminifères**.

- Les **cellules de Sertoli** vont sécréter l'**AMH** (hormone antimüllérienne)
→ Action sur la différenciation d'autres cellules somatiques entre les cordons séminifères en cellules de Leydig vers la **8^{ème}-9^{ème} semaine**
→ involution des **canaux de Muller**
- Les **cellules de Leydig** vont sécréter la **testostérone**
→ Testostérone et AMH conduisent à la différenciation sexuelle masculine des OGI et OGE.

→ La **différenciation des cellules mésenchymateuses de la crête génitale en cellules de Sertoli** est le premier événement de la différenciation testiculaire.

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.

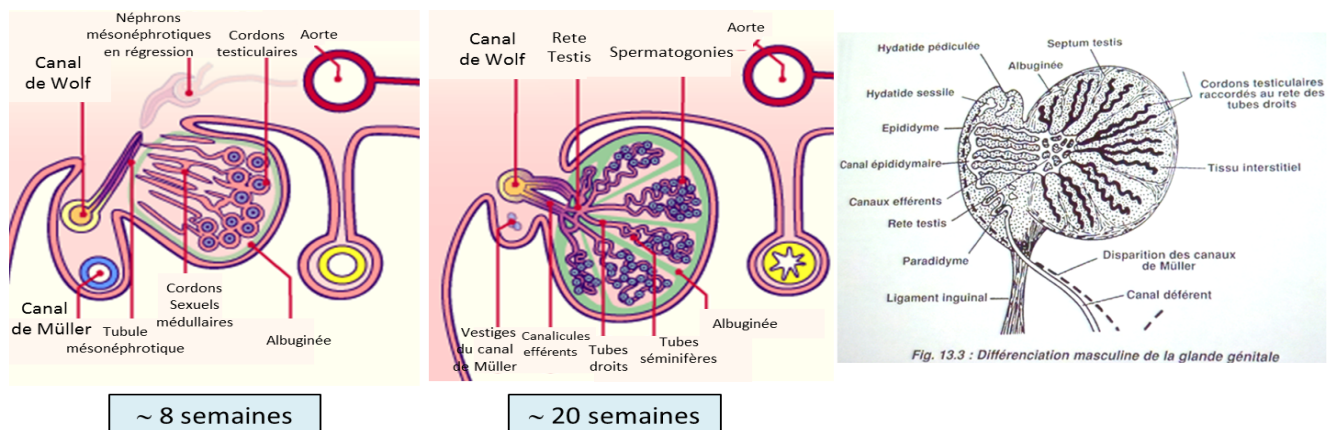
L'**albuginée** (tissu conjonctif) **va émettre des cloisons** pour former la compartimentation du testicule.

→ 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 l'**épididyme** (partie supérieure du canal de Wolff) qui se continue par le **canal déférent** (partie moyenne du canal de Wolff).

A la **8^{ème}-9^{ème} semaine**, les premiers îlots des cellules de Leydig apparaissent entre les cordons séminifères sécrétant de la **testostérone** → différenciation des voies génitales dans le sens masculin.



A la **12^{ème} semaine**, la différenciation testiculaire est terminée. Ainsi, les testicules commencent à **descendre** pour atteindre l'entrée du canal inguinal et finir dans le scrotum (2 derniers mois).

3) La différenciation féminine (ovarienne):

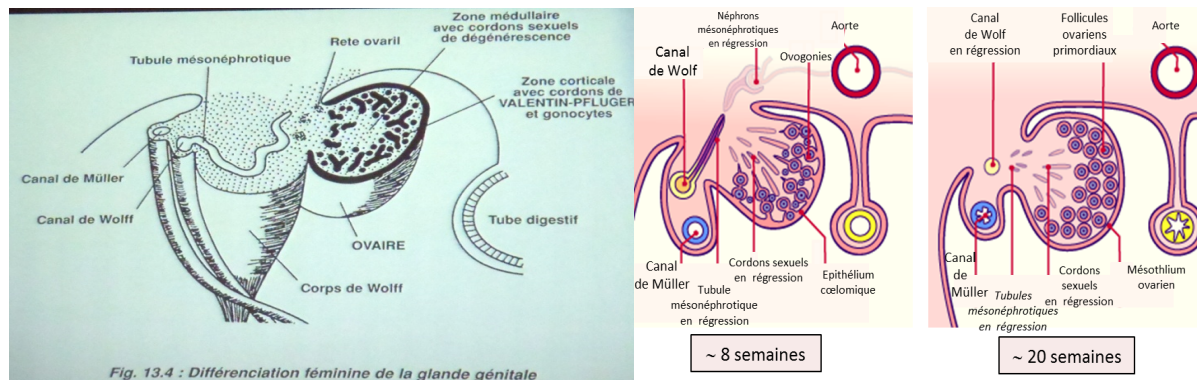
C'est vers la **8^{ème}-10^{ème} semaine** qu'apparaissent les ovaires, c'est-à-dire 2 à 3 semaines après le début du développement testiculaire.

→ Ce n'est pas simplement l'absence du gène SRY qui provoquera la différenciation ovarienne (d'autres gènes sont impliqués)

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

Ils vont permettre en l'absence du gène SRY, la différenciation des cellules de soutien en **cellules folliculaires** entourant les cellules germinales pour former les follicules primordiaux (avec ovocytes de 1^{er} ordre bloqué en prophase I).

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



Les connexions uro-génitales disparaissent, il persiste seulement des vestiges comme le **rete ovarii**.

Les tubules mésonéphrotiques ne sont plus reliés à la gonade.

Le **canal de Müller** se développe, car absence ou présence très faible (dans la granulosa) d'AMH.

- Les follicules :

-**Follicules primaires** : en périphérie et constitue le stock de la réserve ovarienne. C'est l'importance de ce stock qui *détermine la fertilité féminine*

-**Follicules pré-antraux**

-**Follicule en croissance** : au stade antral

-**Follicule pré-ovulatoire de De Graaf** : plus grand follicule, fait saillie à la surface de l'ovaire, possède une grande cavité liquidienne, entouré de sa corona radiata et il est prêt à être expulsé

-**Corps jaune involués** : ce qui reste à la fin d'un cycle et s'involue à la chute des oestrogènes

-**Follicules atrétiques** : follicules qui ne sont pas arrivés au stade terminal

V/ La mise en place des voies génitales interne:

1) Le stade indifférencié :

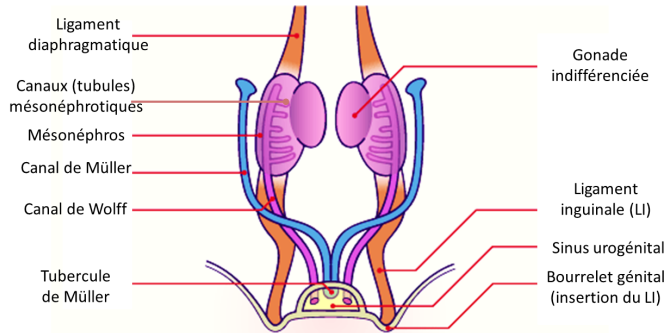
Jusqu'à environ la **7^{ème} semaine**, les voies génitales sont représentées par 2 systèmes de canaux ayant le même aspect quelque soit le sexe :

- ✓ Les **canaux de Wolff = canaux mésonéphrotiques** 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** et qui se trouve à la face latérale du corps de Wolff

Au pôle inférieur du mésonephros (croisement des 2 systèmes) :

- Progression du canal de Muller vers la ligne médiane et croisement du canal de Wolff **homolatéral**
- Rencontre avec son homologue **controlatéral** → accolement des 2 canaux de Muller
- Fusion des 2 canaux de Muller à leur extrémité caudal → Formation d'un **canal impair** qui vient butter sur le sinus uro-génital et former une saillie = **tubercule de Muller** (structure épiblastique)
- Abouchement des 2 canaux de Wolff de part et d'autre, de façon individuelle

NB : Tubercule de Muller ≠ tubercule génitale (structure épiblastique situé en avant du sinus uro-génital)



2) Mise en place des VGI chez le fœtus masculin:

A partir de la **7^{ème} semaine**, les cellules de **Sertoli** commencent à sécréter de l'**AMH** (++) . L'AMH entraîne une **régression** des **canaux de Muller** : il ne restera que l'**utricule prostatique**, cul de sac, vestige de ces canaux.
A la **8^{ème} semaine**, sous l'influence des cellules de Sertoli et de l'AMH, les **cellules mésenchymateuses** de la gonade se différencient en **cellules de Leydig** qui sécrètent de la **testostérone**. Celle-ci permet le développement des canaux de Wolff.

♥ Sertoli → AMH → Leydig → Testostérone → canaux de Wolff

NB : lorsqu'on a une mutation des RC à l'AMH on a quand même des Leydig et Testostérone => ce qui fait penser qu'en fait l'AMH aide à la différenciation de Leydig mais n'y est pas indispensable.

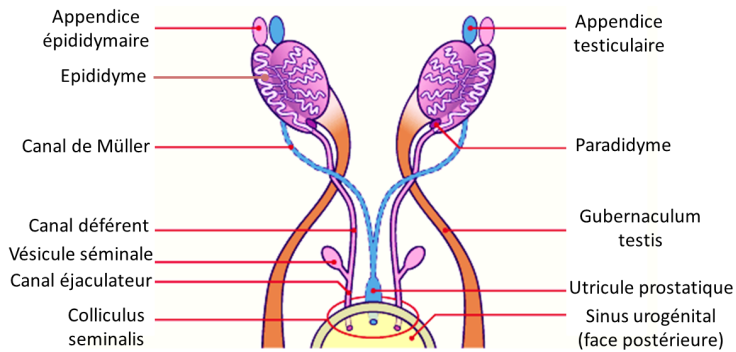
Les canaux de Wolff se différencient en appareil génital excréteur masculin et sont à l'origine de :

- L'appendice épididymaire : reliquat de l'extrémité *crâniale* des canaux qui régresse
- L'épididyme : partie *proximale* des canaux de Wolff
→ Partie supérieure (de l'épididyme) : **tête de l'épididyme**
→ **Corps** de l'épididyme : très contourné
→ Partie inférieure : **queue** de l'épididyme en continuité avec la partie moyenne du canal de Wolff
- Les canaux déférents (tubes musculo-épithélial) : partie *moyenne* des canaux de Wolff
- Les canaux éjaculateurs qui se termine par le **colliculus séminalis** (= lieu d'abouchement des deux canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique)
- Les **vésicules séminales** : glande sexuelle dépendante de la testostérone qui va produire une partie du liquide séminal

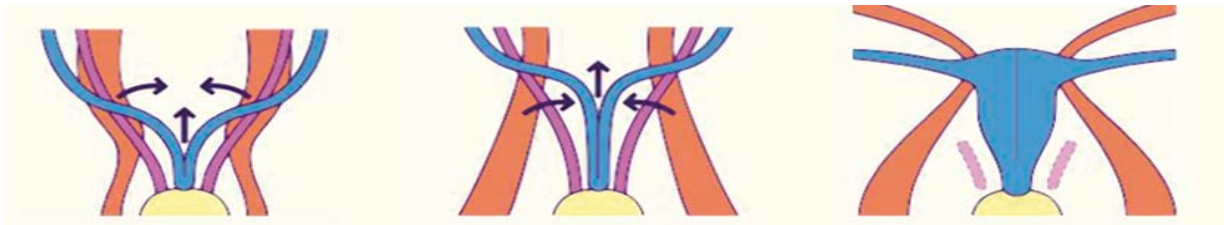
NB : Les canaux efférents sont issus des tubules mésonephrotiques

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

Le testicule et l'épydidyme sont partiellement enveloppés par la **tunique vaginale** (membrane séreuse à deux feuillets : le **périorchium** = feuillet externe, et l'**épiorchium** = feuillet interne)



3) Mise en place des VGI chez le fœtus féminin:

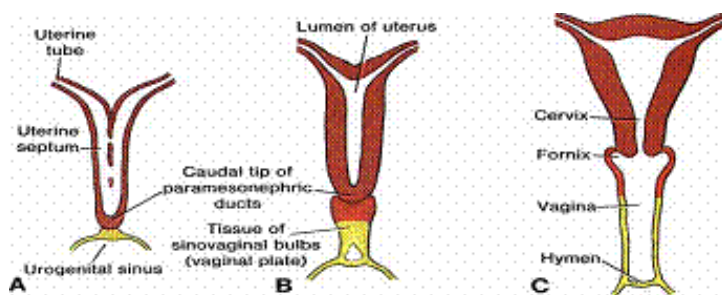


Durant la 7^{ème} semaine, on observe :

- Régression des canaux de Wolff
- Différenciation des **canaux de Muller** = **conduits paramésonephrotiques** formant :
 - Partie supérieure *non fusionnée* : **trompes utérines** et leurs **pavillons**
 - Partie inférieure *fusionnée* du canal utéro-vaginal : **utérus**, **col utérin**, 1/3 **supérieur du vagin** (résorption de la cloison médiane entre les deux canaux fusionnés à la **fin du 3^{ème} mois**)

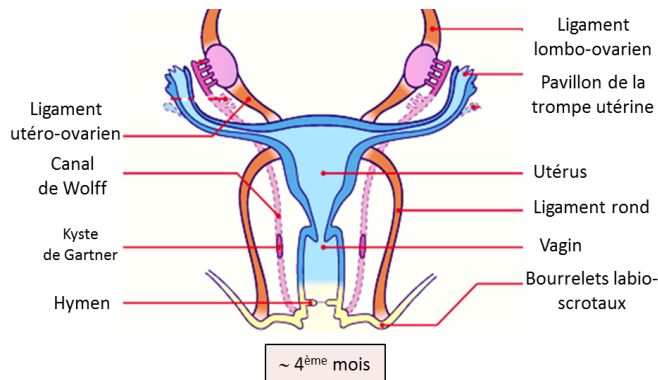
☠ Chez certaines femmes, la cloison ne se résorbe pas = **utérus cloisonné** : stérilité + fausses couches → résection possible par chirurgie.

→ Les 2/3 externes du vagin dérivent de la **plaque vaginale** (d'origine **épiblastique**).



L'ovaire très flottant, *mobile* dans le péritoine est tout de même fixé par plusieurs ligaments :

- Ligament **lombo-ovarien** (vers le haut) provenant du ligament diaphragmatique
- Ligament **utéro-ovarien** (lié à l'utérus vers le bas)



VI/ La mise en place des organes génitaux externes (OGE):

1) Stade indifférencié:

Jusqu'à ≈ 9^{ème} semaine.

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 : ils forment les **plis cloacaux**.

Ils se rejoignent à leur extrémité antérieure pour former un renflement : le **tubercule génital** (qui deviendra le **clitoris** chez la fille et le **pénis** chez le garçon).

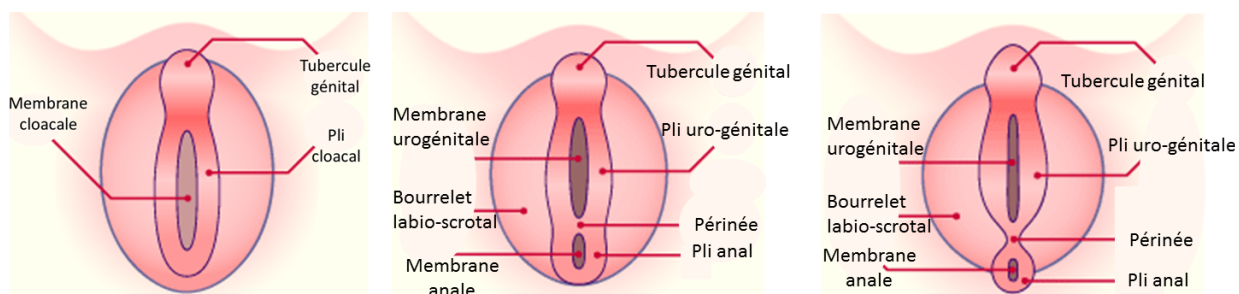
Au cours de la 7^{ème} semaine, la **membrane cloacale** va être séparée par le périnée en :

- En avant : la **membrane uro-génitale** (ferme le **sinus uro-génital**)
- En arrière : la **membrane anale** (ferme le **tube digestif**)

A partir de ce moment, le pli cloacal devient :

- **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 : les **bourrelets labio-scrotaux**.

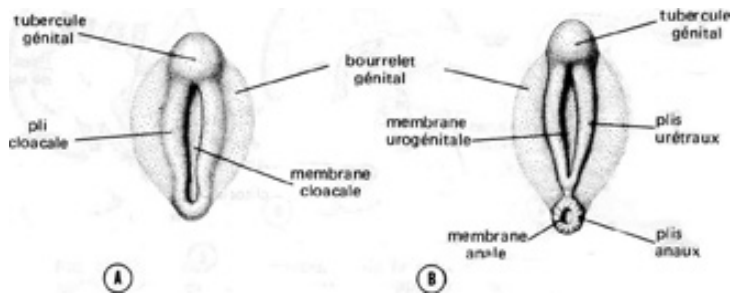


Les **bourrelets labio-scrotaux** donneront les **grandes lèvres**, l'**hymen**, la **vulve** et le **vestibule** chez la **femme** ; le **scrotum** chez l'**homme**.

2) Chez le fœtus masculin:

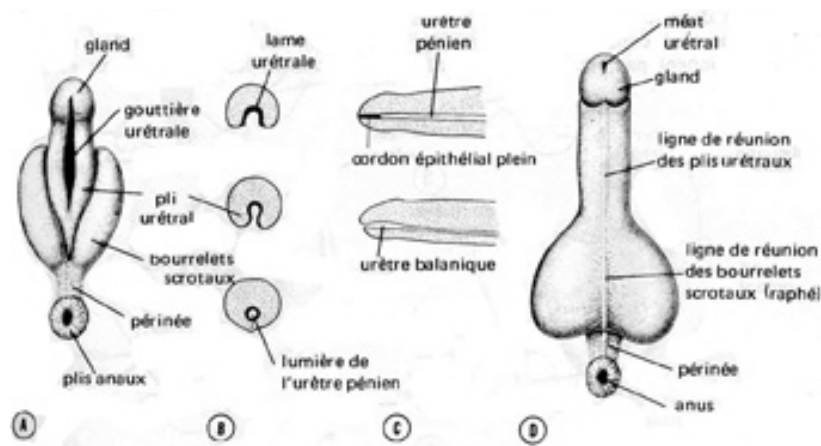
a- Physiologie :

Sous l'effet des hormones androgènes (**DHT**), la différenciation et le développement des OGE masculins devient manifestant à partir du 3^{ème} mois (on pourra ainsi déterminer le sexe du fœtus sur l'échographie à cette période).



Il y a allongement et développement :

- Du **tubercule génital** (formation de l'ébauche du **pénis** et du **gland**)
- Des **replis urogénitaux** (qui s'accolent et fusionnent pour former la **gouttière urétrale**)

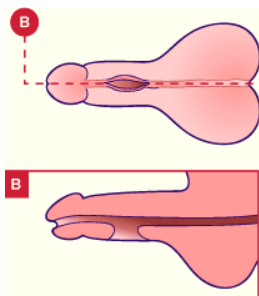


Au fond de la gouttière circonscrite par les plis urogénitaux (: la gouttière urétrale), à lieu la prolifération de la **lame urétrale (épiblastique)** qui va combler temporairement la gouttière.

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

Il y a **fusion** progressive des replis urogénitaux sur le bord ventral du pénis, 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.

NB : La fusion de l'urètre pénien est normalement achevée à la **14^{ème} semaine** et la vitesse de croissance du pénis est maximale à la **20^{ème} semaine**.

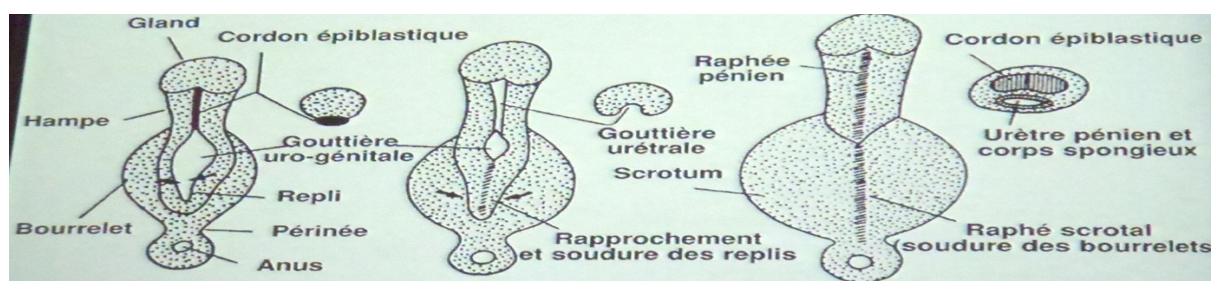


☠ **L'hypospadias** est une anomalie de la **fusion** et de l'**abouchement** de l'urètre qui se fait non pas à l'extrémité du gland mais **sur la face ventrale du pénis** touchant 1/1000 garçons.

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 suture du scrotum est appelée **raphé scrotal**, et celle du pénis est appelée **raphé pénien**. La ligne de suture (raphé scrotal + raphé pénien) forme le **raphé médian**.



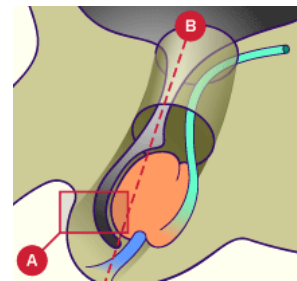
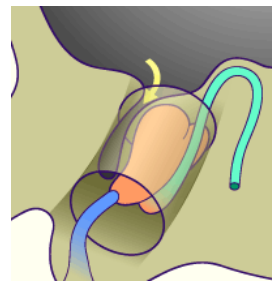
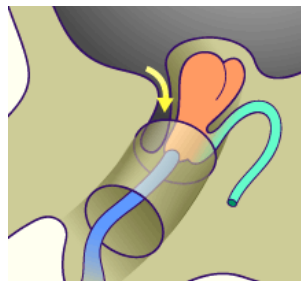
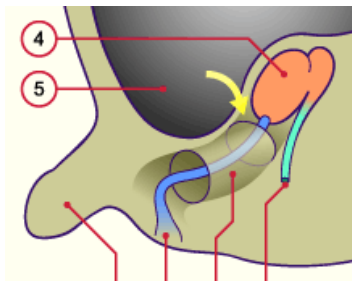
La formation du tissu érectile du pénis, à partir des structures musculo-mésenchymateuses, se fait par la mise en place :

- Du **corps spongieux** = masse de tissu mésenchymateux érectile autour de l'urètre pénien (se prolonge à l'extrémité du pénis formant le **gland**)
- Des **2 corps caverneux** au *dessus* du corps spongieux. Ce sont des structures musculaires à logettes très sensibles à des facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs.

b- La descente testiculaire :

C'est le dernier événement de la différenciation des OG masculins. Les gonades sont à la base très hautes dans la cavité abdominale et vont finir par se retrouver dans les bourses. La descente se fait en deux phases, du **6^{ème}-7^{ème} mois au 9^{ème} mois**.

Première phase : Phase transabdominale	Deuxième phase : Phase inguino-scrotale
<ul style="list-style-type: none"> • 6^{ème}-7^{ème} mois • Testicule descend de la cavité abdominale jusque dans le canal inguinal → orifice interne • Retenu par le ligament cranio-susenseur • Phase sous le contrôle de INSL3 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 8^{ème}-9^{ème} mois ○ Testicule passe dans l'orifice inguinal → bourses ○ Raccourcissement du ligament Gubernaculum testis (sous l'influence de la testostérone, INSL3 et inhibé par l'œstrogène) ○ Phase sous le contrôle de la testostérone



⚠ **Cryptorchidie – non**

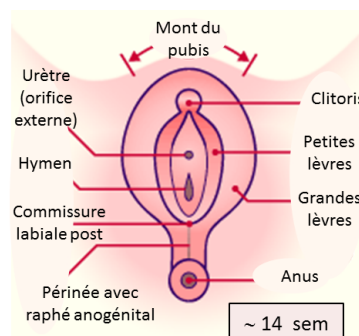
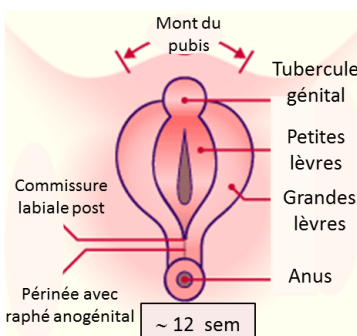
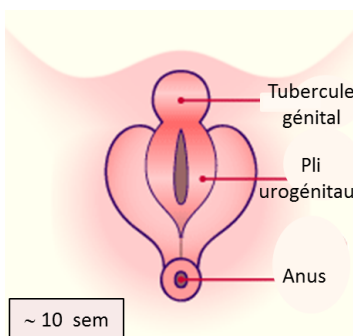
descente testiculaire : Chez les prématurés qui naissent avant 7 mois et demi, la majorité n'ont pas encore les testicules descendus dans les bourses car ils sont nés trop tôt et la descente n'a pas pu se faire normalement aux **8^{ème}-9^{ème} mois**.

Elle ne se diagnostique **pas à la vue mais à la palpation**.

97% des nouveaux nés naissent avec les testicules dans les bourses. Les cryptorchidies augmentent avec la pollution. La moitié des nouveaux nés atteint, verront leurs testicules descendre dans les 6 premiers mois de vie, les autres subiront une opération chirurgicale (pour pallier au risque de cancer et de stérilité).

2) Chez le fœtus féminin:

Le tubercule génital va d'abord commencer à se développer puis va connaître une régression dès la **14^{ème} semaine** (dû à l'absence de sécrétion de testostérone). Ce tubercule réduit donne le **clitoris**.



Chez le fœtus féminin, il y a *absence de fusion des replis urogénitaux*. Il y a plutôt une ouverture du sinus urogénital avec l'**urètre** dans sa partie antérieure et le **vagin** dans sa partie postérieure.

Ces *plis uro-génitaux* non fusionnés donneront les **petites lèvres**.

Les *bourrelets génitaux* (plis labio-scrotaux) donneront les **grandes lèvres**. La fusion des grandes lèvres au niveau postérieur donne la **commissure labiale postérieure** (prolongé en arrière par le **raphé anogénital**), et au niveau antérieur donne le **mont du pubis**.

- ♥ Au niveau de la partie externe du vagin il y a des **glandes de Bartholin**, **oestrogéno** dépendantes, importantes pour la trophicité vaginale.

A la 14^{ème} semaine, on pourra voir à l'échographie le fœtus féminin et ses OGE différenciés.

NB : Si une femme (à n'importe quel âge), prend une forte dose d'androgène (testostérone..), le clitoris peut se développer de façon majeure jusqu'à un mini pénis (puisque la régression du tubercule génital donnant le clitoris est dû à l'absence de testostérone).

Certaines tumeurs sont à l'origine d'une sécrétion importante d'androgènes entraînant un développement anormal du clitoris et une virilité. Cependant, **à partir de la fin du développement fœtal, la possibilité de différenciation vers un sexe ou l'autre disparaît** (on arrivera jamais à la formation d'un véritable pénis chez une femme à cause de sécrétion d'androgènes).

Tout de même, les androgènes sont aussi importants chez la femme que chez l'homme, notamment pour la *trophicité du clitoris* et pour la *libido*.

Pour finir en beauté, deux petites citations :

" Le succès n'est pas la clé du bonheur. Le bonheur est la clé du succès. Si vous aimez ce que vous faites vous réussirez. "
Albert Schweitzer

"Le succès est la somme de petits efforts, répétés jour après jour." Leo Robert Collier

<3 L'UE 10 c'est la vie <3