

# LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

La différenciation sexuelle s'inscrit dans la **reproduction sexuée** qui augmente la diversité des espèces : un individu n'est jamais identique à ses parents, et permet leur adaptation à l'environnement. Elle joue ainsi un rôle dans la survie et l'évolution des espèces.

L'appareil génital est composé d'une gonade (testicule ou ovaire), de voies excrétrices et d'organes génitaux externes.

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

Il existe deux types de cellules :

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

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

## I- Mise en place du sexe chromosomique

### A) Stade Indifférencié

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

### B) Chez le fœtus masculin

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

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

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

Il est constitué :

- D'une région pseudo-autosomale qui est identique sur le chromosome X,
- D'une partie spécifique avec un nombre limité de gènes : **ce sont les seuls qui participent à la différenciation sexuelle et à la fonction de reproduction !**

Le **gène SRY** est le gène entraînant la cascade de différenciation testiculaire.

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

### C) Chez le fœtus féminin

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

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

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

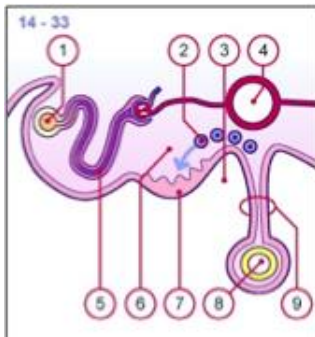
Cependant le chromosome X ne contient pas que des gènes responsables de la différenciation, il gère aussi la réserve ovarienne et la croissance avec **SHOX**. **Cela explique qu'un individu YO ne puisse être viable.**

## II- Mise en place du sexe gonadique

### A) Stade Indifférencié

Dès la **3<sup>ème</sup> semaine**, des cellules germinales apparaissent près de l'allantoïde dans le mésenchyme extra-embryonnaire.

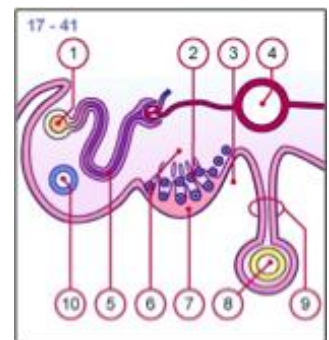
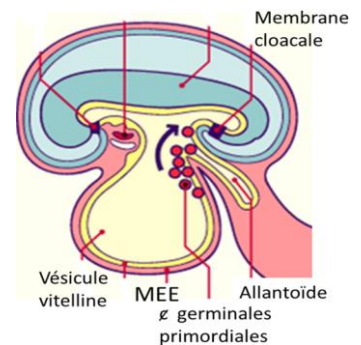
Ces cellules vont, au cours de la **4<sup>ème</sup> semaine**, migrer le long de la paroi postérieure du tube digestif jusqu'à rejoindre les structures mésonéphrotiques au sein du mésoderme.



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

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

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



### B) Chez le fœtus masculin

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

Sur le bras court du chromosome Y, on retrouve un gène : le **gène SRY** qui est un facteur de transcription contrôlant de nombreux autres gènes situés sur les autosomes et le chromosome X.

SRY s'exprime :

- **Dans les cellules mésenchymateuses :**

**A partir de la 6/7<sup>ème</sup> semaine**, en présence du gène SRY dans les cellules mésenchymateuses, on a activation du gène **SOX9** qui entraîne la prolifération et la différenciation des cellules de Sertoli = c'est le **premier évènement de la détermination testiculaire**.

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

- **Dans les cellules de Sertoli :**

**SOX9** dans les cellules de Sertoli s'associe aux gènes SF1 et WT1 pour **activer les gènes de l'AMH**. L'AMH alors sécrétée par les cellules de Sertoli agit de deux manières :

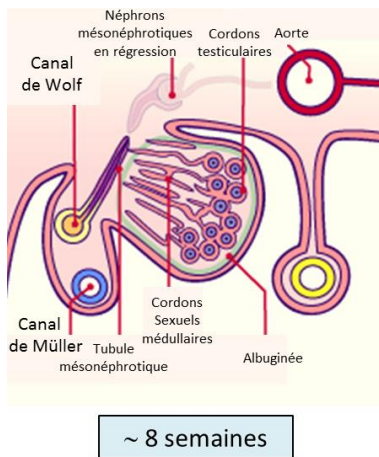
- Action endocrine = inhibition des canaux de Müller,
- Action paracrine = induit la différenciation des cellules de Leydig à la **8<sup>ème</sup> semaine**.

- **Dans les cellules de Leydig :**

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

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

**NB** = C'est la testostérone et ses dérivés qui vont agir : la **DHT** après transformation de la testostérone par la 5 $\alpha$ réductase et les œstrogènes après aromatisation (action de l'aromatase).



Dès la **8<sup>ème</sup> semaine** on a une perte de la connexion entre les cordons sexuels et l'épithélium cœlomique ; on obtient les **cordons testiculaires centraux/médullaires**.

Les tubules mésonéphrotiques donneront les canaux efférents, qui s'aboucheront dans le canal de Wolff qui formera ensuite (entre autres) le canal déférent.

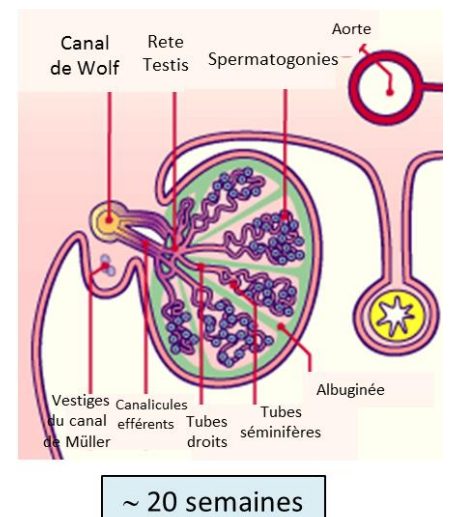
Cordons Sexuels → Cordons testiculaires  
Tubules Mésonéphrotiques → Canaux efférents  
Canal de Wolff → épididyme, canal déférent, vésiculaire séminale, canal éjaculateur

A la **20<sup>ème</sup> semaine**, on reconnaît le testicule avec :

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

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

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



### C) Chez le fœtus féminin

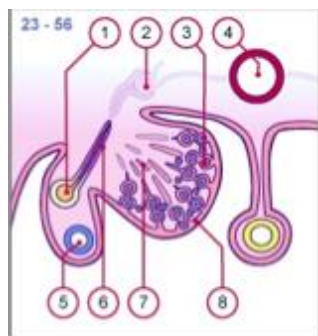
La différenciation des gonades vers le sens féminin se déroule 2 à 3 semaines après le début du développement du testicule = **8-10<sup>ème</sup> semaine**.

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

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

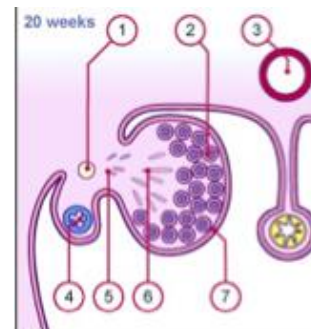
**La double copie de DAX-1 est primordiale** pour la différenciation ovarienne : un individu XY qui présenterait deux copies de ce gène aurait une différenciation gonadique dans le sens féminin.

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



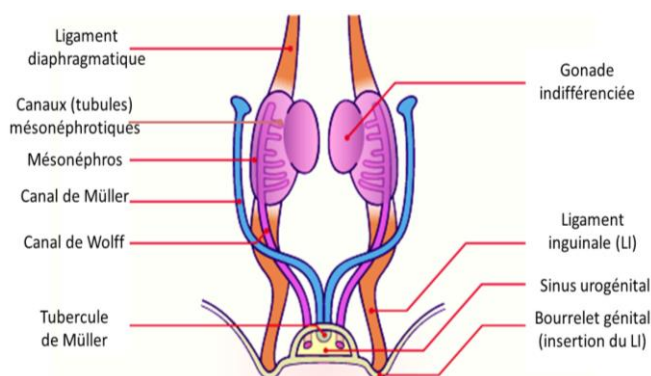
**8-10<sup>ème</sup> semaine** : les cordons sexuels vont garder le contact avec l'épithélium coelomique et vont régresser au niveau médullaire. In fine, il ne reste au milieu que le système veineux, artériel, lymphatique et les nerfs.

**20<sup>ème</sup> semaine** : À ce moment, les cellules des cordons se différencient en cellules folliculaires et viennent entourer les cellules germinales. Tout cela constitue les follicules primordiaux (primaires,...)



### III- Mise en place des voies et organes génitaux internes

#### A) Stade Indifférencié



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

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

#### B) Chez le fœtus masculin

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

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

L'**AMH** est sécrété dès la 7<sup>ème</sup> semaine par la cellule de Sertoli. Elle fait partie de la famille des TGF- $\beta$  et va être responsable de la **régression des canaux de Müller**.

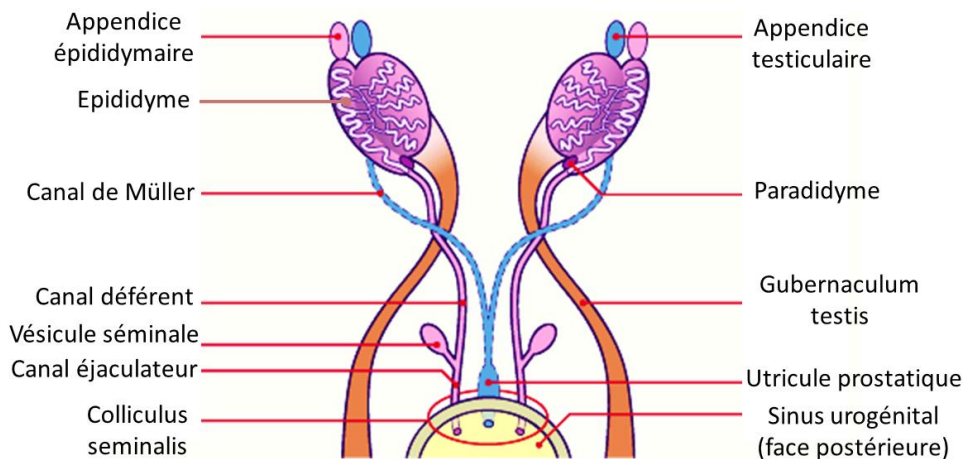
Au tout début de la différenciation testiculaire (avant 6 semaines et demi) elle permet la différenciation en cellules de Leydig.

A l'âge adulte elle joue un rôle **paracrine** en régulant la spermatogenèse.

La **testostérone** est sécrétée à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine par la cellule de Leydig. Elle est essentielle à la différenciation du tractus génital masculin.

La testostérone agit de trois façons :

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



L'**épididyme** vient coiffer le testicule et capter les différents canaux efférents.

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

On peut voir aussi l'*utricule prostatique*, reliquat des canaux de Müller.

Les canaux de Wolf donnent, après l'**épididyme**, les **canaux déférents** puis les **canaux éjaculateurs**.

### C) Chez le fœtus féminin

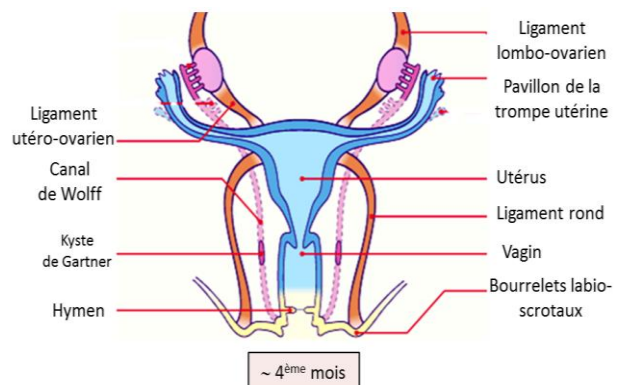
**7<sup>ème</sup> semaine** : On voit une régression des canaux de Wolff du à l'absence d'AMH et de testostérone

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

En effet le vagin est constitué de 2 parties :

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

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



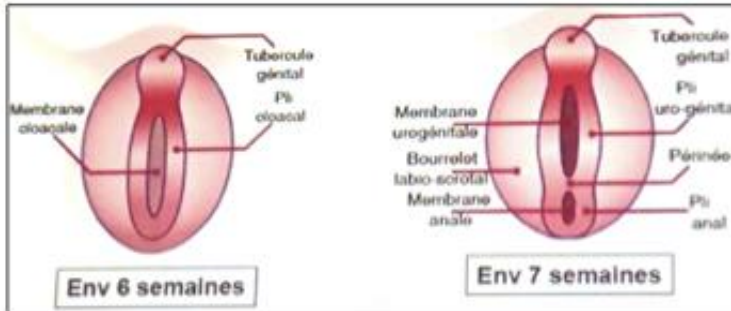


## IV- Mise en place des organes génitaux externes

### A) Stade Indifférencié

Dès la **4<sup>ème</sup> semaine**, la membrane cloacale apparaît en position caudale.

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



Dès la **7<sup>ème</sup> semaine**, le périnée vient partager la membrane cloacale en :

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

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

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

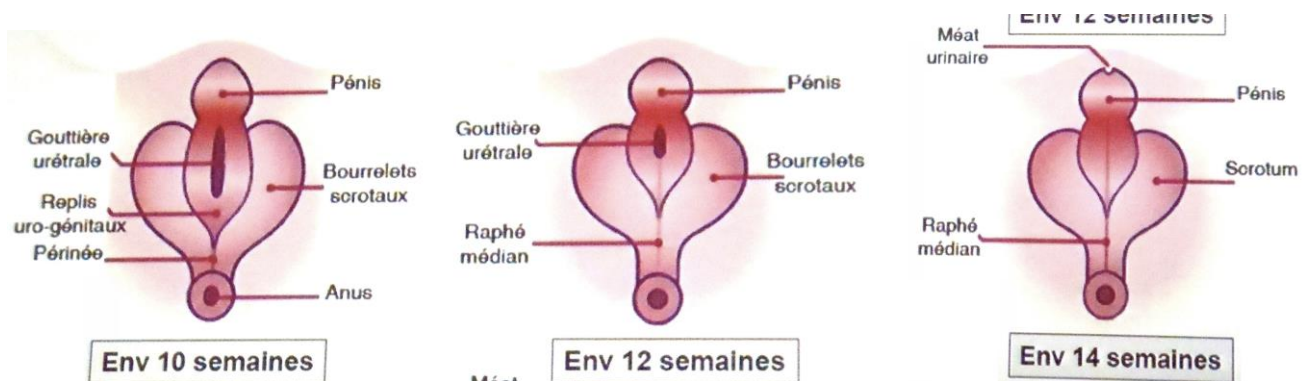
**Distance ano-génitale** = distance située entre les parties génitales et l'anus (au niveau du périnée sur le schéma). Son raccourcissement est le **1<sup>er</sup> signe de féminisation d'un sujet masculin**.

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

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

### B) Chez le fœtus masculin

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

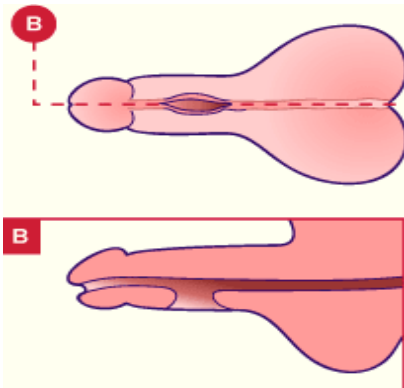


On va avoir allongement du **tubercule génital** avec formation de l'ébauche du **pénis**.

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

La fusion progressive des replis urogénitaux sur la bord ventral du pénis se fait **d'arrière en avant**. Cette fusion isole l'**urètre pénien définitif** qui se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis.

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



### **HYPOSPADIAS =**

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

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

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

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

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

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

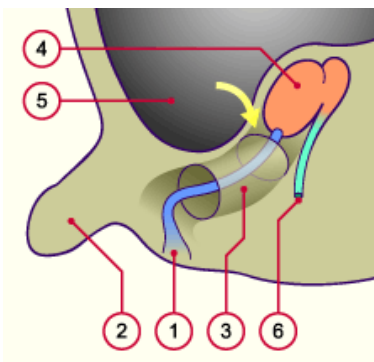
La formation du tissu érectile du pénis se fait par la mise en place de deux structures :

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

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

### **La descente testiculaire =**

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



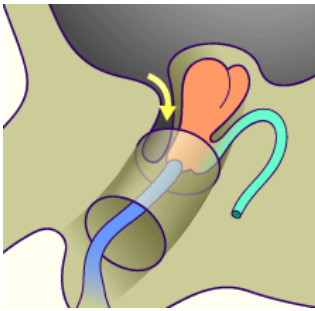
Initialement le testicule est en position haute.

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

La descente testiculaire a lieu entre le 7<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> mois.

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

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

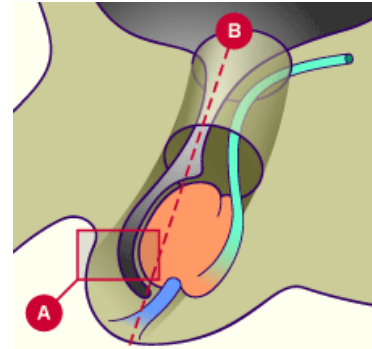


### 1- Au 6/7<sup>ème</sup> mois = Phase transabdominale

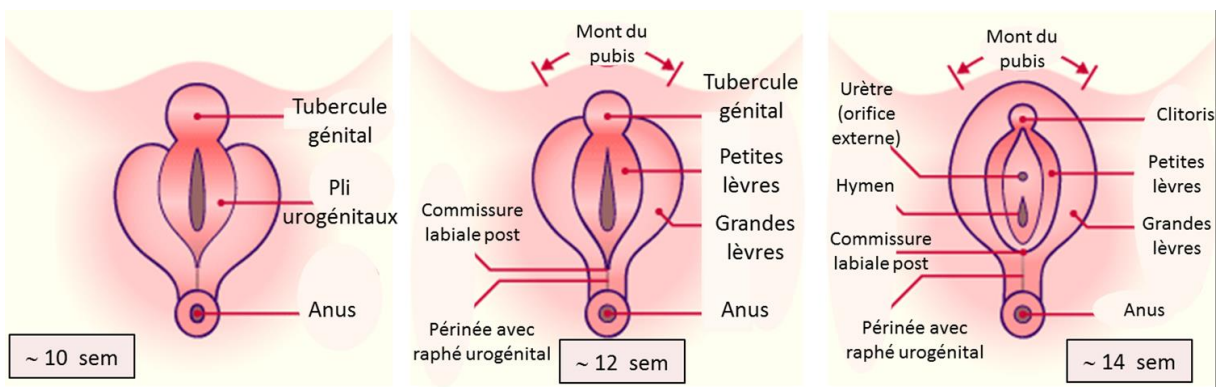
La gonade intra-abdominale entre dans l'orifice interne du canal inguinal (3). Cette étape est contrôlée par **l'INSL-3** (Insuline-Like 3) dont la synthèse est inhibée par les œstrogènes. Le testicule est retenu par le ligament **cranio-susenseur**.

### 2- A partir du 8/9<sup>ème</sup> mois = Phase inguino-scrotale

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



### C) Chez le fœtus féminin



Le tubercule génital va légèrement s'allonger avant de régresser vers la 14<sup>ème</sup> semaine donnant ainsi le **clitoris**.

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

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

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

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

	Fœtus Masculin	Fœtus Féminin
<b>Tubercule Génital</b>	Pénis	Clitoris
<b>Replis uro-génitaux</b>	+ lame urébrale = urètre pénien	Petites lèvres
<b>Bourrelets labio-scrotaux</b>	Scrotum / Bourses	Grandes lèvres