

# Différenciation sexuelle

## INTRO

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

### Ontogénèse :

7 stades :

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

**ATTENTION** à bien différencier :

Détermination sexuelle : différenciation de la gonade.

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

**ATTENTION 2 :**

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

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

## SEXE CHROMOSOMIQUE

Rappels :

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

La paire de K sexuel est très particulière :

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

### Fœtus masculin

Présence du KY :

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

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



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

## Fœtus féminin

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

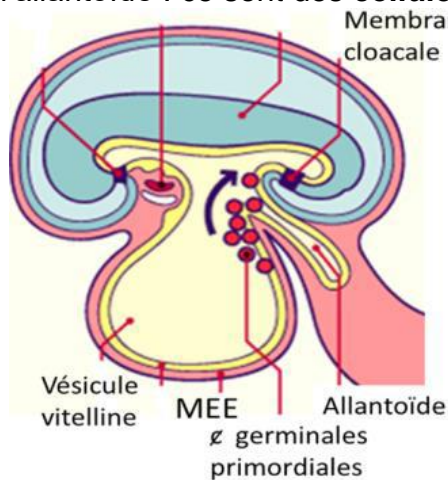
Corpuscule de Baar : un des deux KX est inactivé en grande partie (amas d'hétérochromatine #BiocellRPZ) au hasard → la plupart des gènes sont inactifs sauf certains comme DAX1 exprimé en double indispensable à la détermination gonadique dans le sens féminin ;

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

## SEXE GONADIQUE

### Stade indifférencié

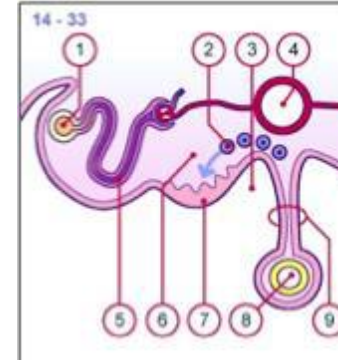
**3<sup>ème</sup> semaine** : apparition des cellules germinales primitives dans le mésoblaste extra-embryonnaire (MEE) près de l'allantoïde : ce sont des **cellules sexuelles indifférenciées**.



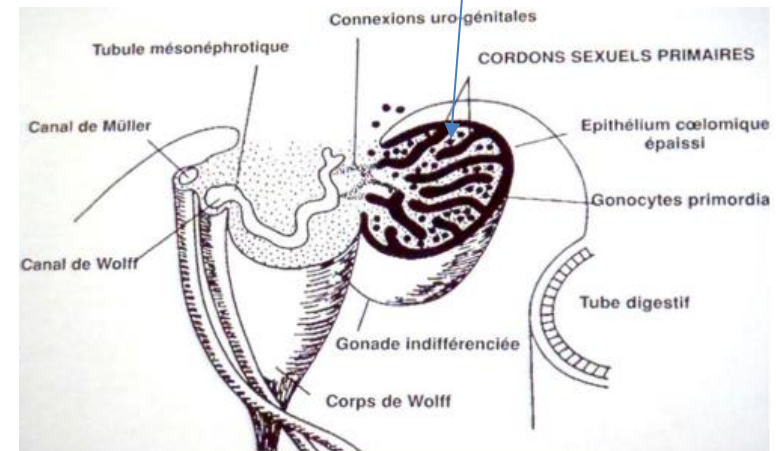
**Cellules germinales primitives (ou primordiales) = gonocytes primordiaux = cellules sexuelles primordiales.**

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

**5<sup>ème</sup> semaine** : l'épaississement de l'épithélium coelomique forme les crêtes génitales.



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



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

Fœtus masculin

**6<sup>ème</sup> semaine ½** : différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules de Sertoli : c'est le premier évènement qui traduit la différenciation de la gonade dans le sens masculin +++++

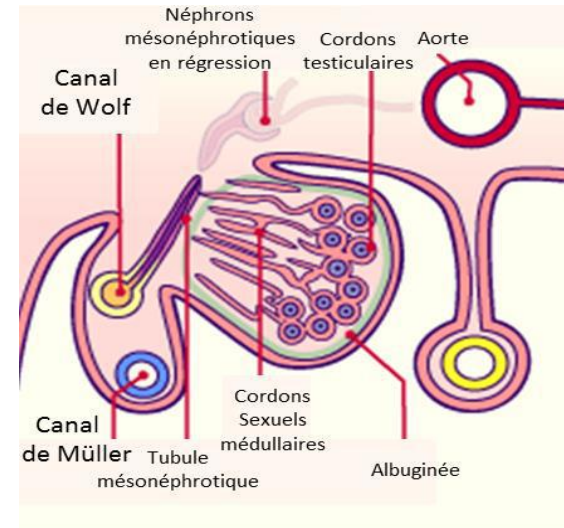
Apparition des premières ébauches des tubes séminifères.

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

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

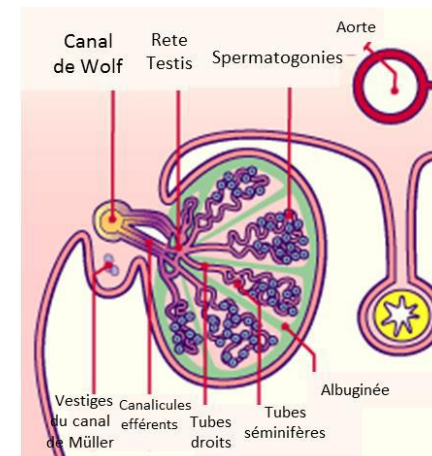
**8<sup>ème</sup> semaine** : perte de la connexion entre les cordons sexuels et l'épithélium cœlomique ; on obtient les **cordons testiculaires centraux/médullaires**.

**Cordons Sexuels → Cordons testiculaires**  
**Tubules Mésonéphrotiques → Canaux efférents**



~ 8 semaines

**12<sup>ème</sup> semaine** : fin de la différenciation testiculaire mais **PAS DE SPERMOGÈNESE** même si les cellules endocriniennes fonctionnent.  
 L'albuginée va émettre des cloisons qui compartimentent le testicule.



~ 20 semaines

## Fœtus féminin

L'ovaire se développe plus tard que le testicule : **8<sup>ième</sup> / 10<sup>ième</sup> semaine.**

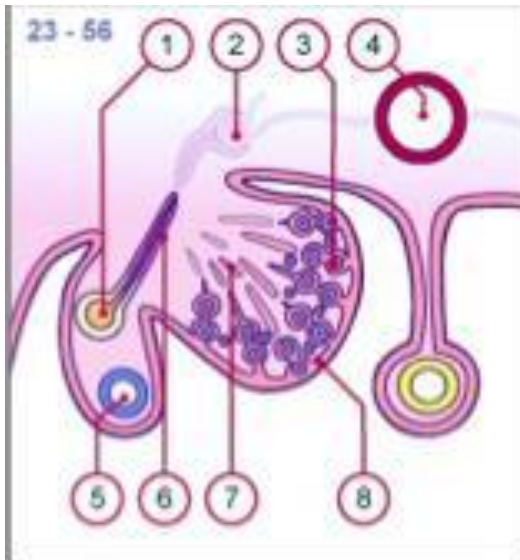
**La différenciation ne se fait pas par défaut !!** Il faut donc des gènes spécifiques :

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

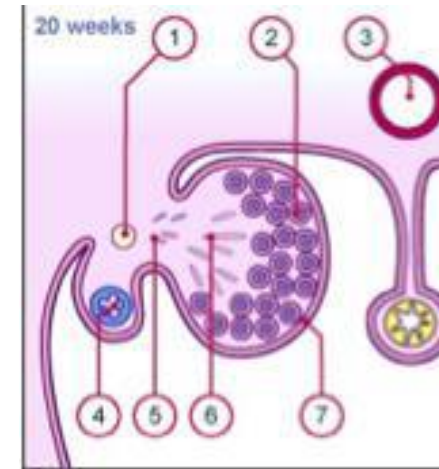
**10<sup>ième</sup> semaine** : les cordons sexuels gardent leur connexion avec l'épithélium coelomique.

Description de l'ovaire :

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



**20<sup>ième</sup> semaine** : régression du canal de Wolf et persistance du canal de Muller + les follicules primordiaux vont être sous l'épithélium coelomique (partie corticale de l'ovaire).



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

## SEXE PHENOTYPIQUE

Rappel : phénotype = OGI ET OGE !!!

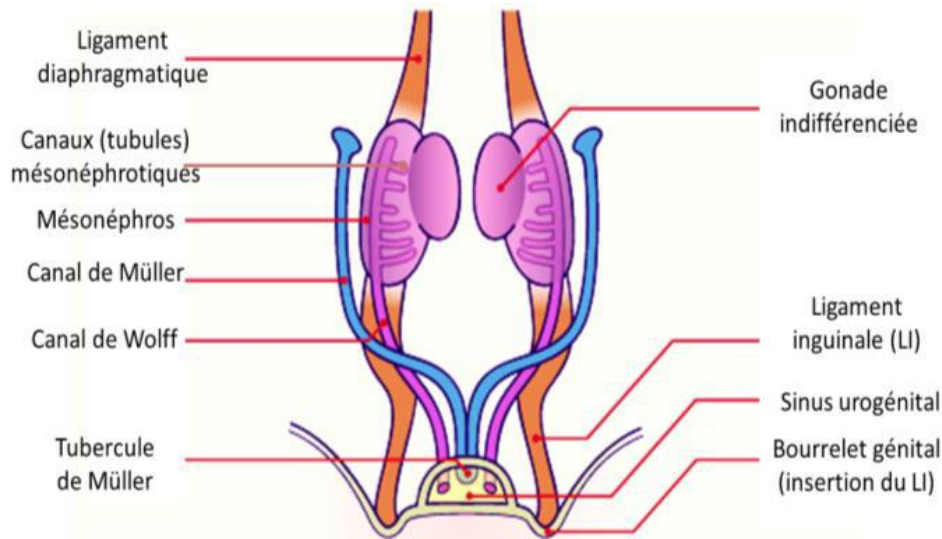
### OGI

#### ➤ Stade indifférencié

Jusqu'à environ la **7<sup>ième</sup> semaine**.

Deux systèmes de canaux présents : Wolf et Muller.

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



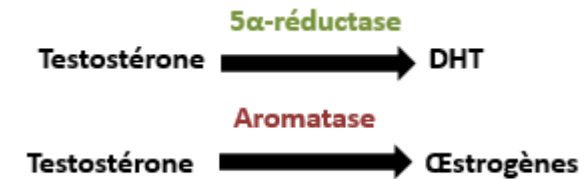
#### ➤ Fœtus masculin

Les structures Mulleriennes régressent à cause de l'AMH.

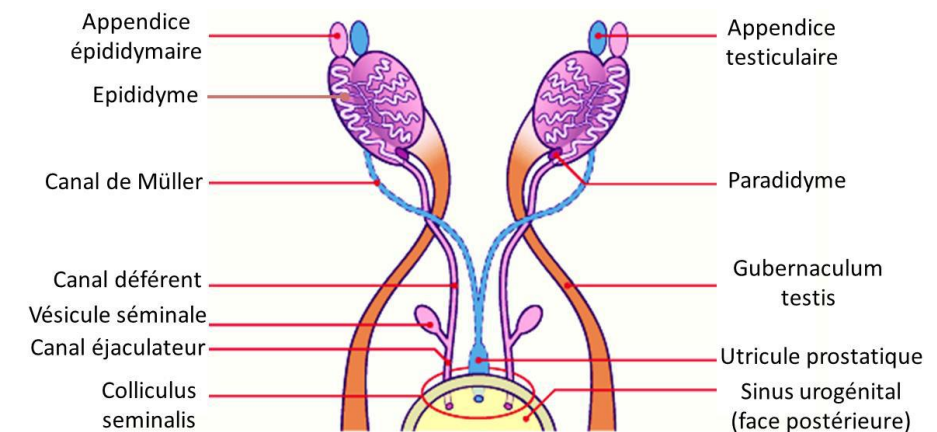
Les structures **Wolffiennes** se **développent** grâce à l'action de la **Testostérone**.

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

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



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



## ➤ Fœtus féminin

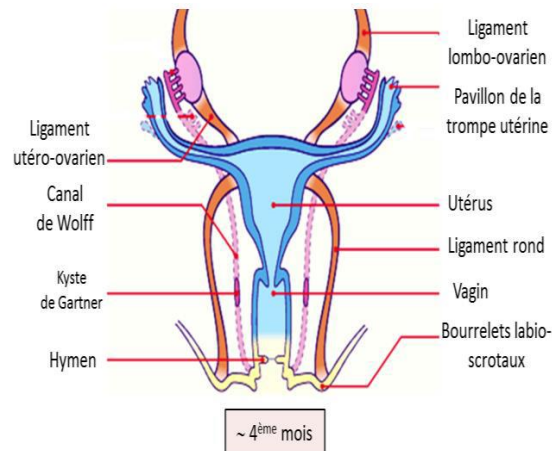
**7<sup>ième</sup> semaine** : Régression des canaux de Wolf par l'absence de testostérone et d'AMH.

**4<sup>ième</sup> mois** : Différenciation des canaux de Muller :

### Canaux de Muller :

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

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



Résorption de la cloison médiane à la fin du **3<sup>ième</sup> mois**.

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

## OGE

### ➤ Stade indifférencié

Jusqu'à environ la **9<sup>ième</sup> semaine**.

**4<sup>ième</sup> semaine** : membrane cloacale en position caudale.

**5<sup>ième</sup> semaine** :

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

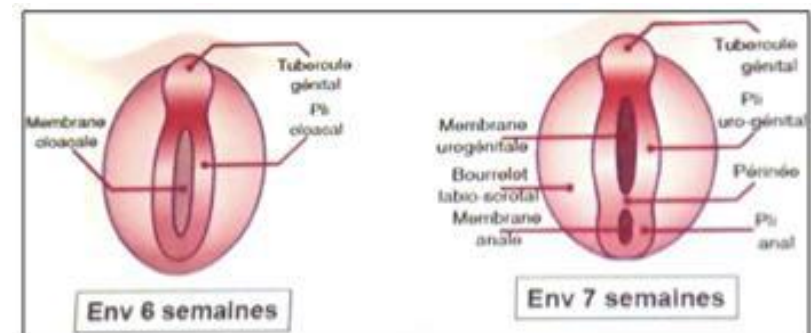
**7<sup>ième</sup> semaine** : le périnée partage la membrane cloacale en 2 parties :

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

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

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

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



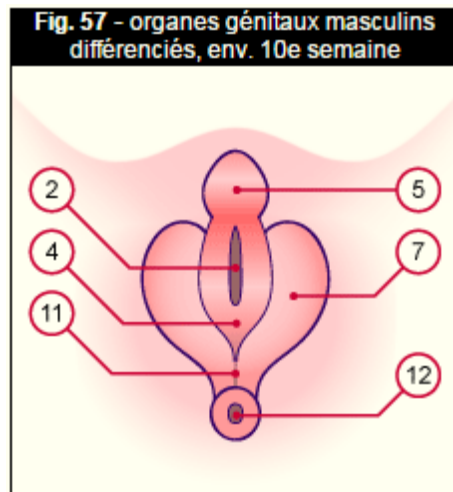
➤ Fœtus masculin

Différenciation et développement deviennent manifestes à partir du **3<sup>ème</sup> mois** sous l'effet des hormones androgènes (**testostérone et DHT**).

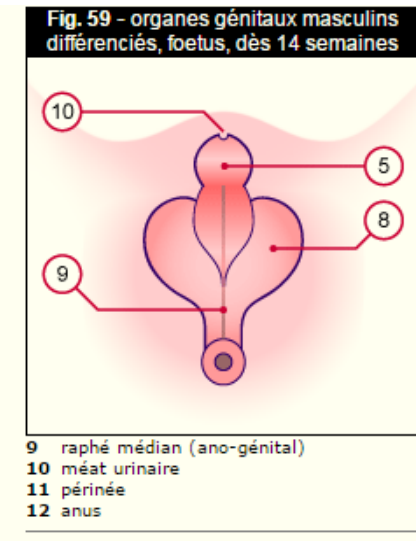
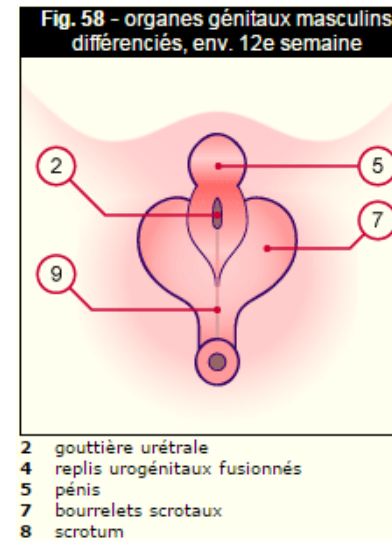
Allongement du **tubercule génital** → ébauche du **pénis**.

Allongement des replis uro-génitaux → gouttière urétrale

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

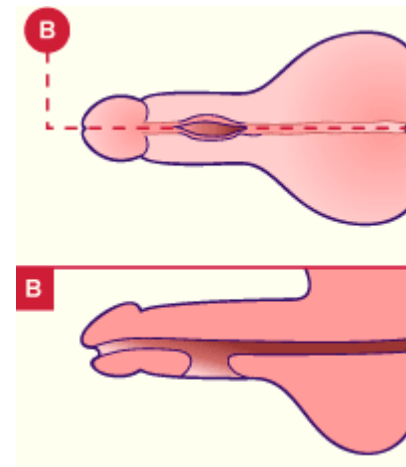


**Fusion progressive des replis uro-génitaux sur le BORD VENTRAL du pénis D'ARRIERE EN AVANT ++++++**



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

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



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

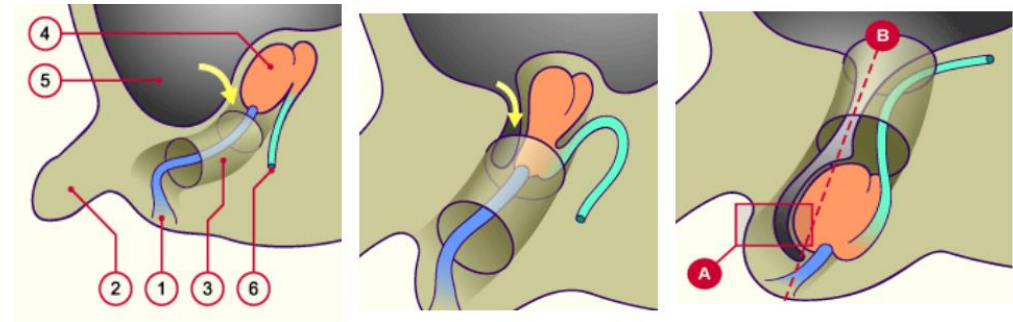


Ce développement est lié aux **androgènes** :

**FORMATION** du pénis → DHT dépendant

**CROISSANCE** du pénis → TESTOSTERONE dépendant

La vitesse max de croissance du pénis à la **20<sup>ième</sup> semaine**.



### Descente testiculaire :

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

**2 PHASES, 2 LIGAMENTS, 2 HORMONES**

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

### ➤ Fœtus féminin

Allongement mineur du tubercule génital puis régression dès la **14<sup>ième</sup> semaine** → Clitoris

**Ouverture** du sinus urogénital (en avant) :

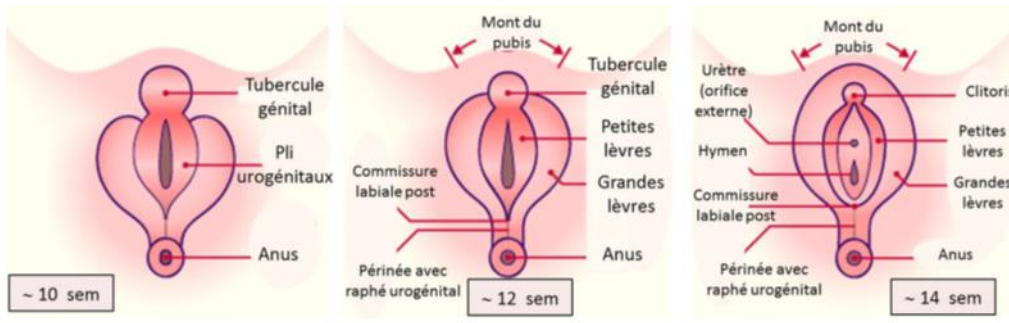
- ANTERIEUR = urètre
- POSTERIEUR = vagin

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

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

Fusion des grandes lèvres :

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



**Tableau récap des dates importantes ++**

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

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

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

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

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

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

*Courage à tous !*

