

La différenciation sexuelle

Introduction :

Qu'est ce que c'est que le sexe ? Le sexe d'un individu peut être défini à trois niveaux qui correspondent à trois étapes chronologiques de la différenciation sexuelle. On définit tout d'abord le sexe génétique qui est déterminé à la fécondation et qui dépend de la nature des chromosomes sexuels. Le sexe gonadique c'est la présence d'ovaire ou de testicule, il est déterminé pendant la vie fœtale et il est sous contrôle génétique. Enfin le sexe phénotypique (ou somatique) qui s'établit pendant deux périodes différentes :

1 – vie fœtale et néonatale = apparition des caractères sexuels primaires = caractères sexuels indispensables à la reproduction : mise en place du tractus génital, des organes génitaux externes et la mise en place d'éléments du SNC

2 – puberté = apparition des caractères sexuels secondaires qui ne sont pas indispensables à la conception d'un individu (pilosité, glande mammaire, gravité de la voix, mise en place des dimorphismes sexuels)

En général il y a correspondance entre ces 3 sexes, la différenciation sexuelle est donc séquentielle, ordonnée et en cascade puisque tout dépend du sexe génétique ! (dans les cas du développement normal de la différenciation)

I- La différenciation des gonades

A) Etude descriptive

1) Le stade indifférencié

Au cours de la vie embryonnaire, les gonades apparaissent au départ comme une ébauche sexuellement indifférenciée qui se développe de façon identique dans les deux sexes. Cette gonade indifférenciée porte plusieurs noms : crête génitale ou ébauche indifférenciée.

Chez les mammifères, la gonade prend forme sous le mésonephros (rein) et apparaît d'abord comme un épaissement de l'épithélium coelomique. Au niveau du mésonephros on a deux canaux qui seront à l'origine des voies génitales mâle et femelle = canal de Müller (femelle) et de Wolff (male).

L'arrivée des cellules germinales primordiales (CGP) aide à former la crête ; Ce sont les cellules primitives des cellules sexuelles. Ces CGP apparaissent initialement loin de la future gonade, dans la partie caudale de l'embryon au niveau du pédicule allantoïdien. Elles dérivent de l'épiblaste. Elles viennent colonisées (après migration) la crête. Elles migrent au départ de façon passive puis chimiotactisme par les gonades.

Au stade de 4 semaines de gestation chez l'homme (10-11 jours chez la souris, 11-12 jours chez le rat) formation des gonades indifférenciées.

XX->ovogenèse (cellules germinales) ->ovaire

XY->gonocytes->testicules

2) La différenciation des gonades

La différenciation des ébauches gonadiques, s'effectue selon le sexe génétique. S'effectue entre 6 et 7 semaines de gestation chez l'homme

a) Testiculaire

C'est la première visible et elle se fait en deux étapes :

- Au bout de 6-7 semaines de gestation chez Ho : cellules somatiques particulières apparaissent : cellules de sertoli primitives qui secrètent AMH -> formation des cordons séminifères (pas de lumière donc pas de tubes séminifères !!!)
- Différentiation des cellules de Leydig = au bout de 7-8 semaines de gestation chez l'humain !

b) Ovarienne

Les cellules germinales ayant atteint crête génitale rentre dans phase multiplication intense (chez femelle multitude cellules germinales). A deux mois 500 000 cellules germinales, a 6 mois 700 millions. Au bout moment arrêt multiplication et rentrent en méiose. Prophase première division (13 jpc chez la souris). Blocage méiose au stade diplotène jusqu'à la puberté. Cette entrée en méiose est spécifique à la femelle, elle ne se produira chez le male qu'à la puberté. Question : pk pas entrée méiose chez male. Si pendant migration CGP des cellules se perdent, elles vont entrer en méiose au mm moment que chez la femelle. Donc dans gonade il existe qqchse qui empêche entrée en méiose. Acide rétinoïque stimule expression gène *stra8* (stimulated retinoic acid) induit entrée méiose chez femelle. Dans testicule enzyme CYP26b1 dégrade acide rétinoïque, donc pas *Str8* donc pas méiose. En plus *Nanos2* empêche expression *stra8*.

Chez femelle après entrée méiose et blocage stade diplotène, formation des follicules primordiaux. Ovaire humain 28 SG : follicule primordial. A 32 SG follicule secondaire. Formation follicule : facteurs génétiques. Pour cellules germinale : expression de *Fig alpha* qui joue un rôle dans la production de la zone pellucide et formation des follicules primordiaux, de *Nobox* (expression chez souris dès 13,5 jpc) qui joue un rôle dans survie cellules germinales et formation follicules primordiaux. Expression de facteurs dans les cellules somatiques : *Wint4* et *follistatine* (empêchent vascularisation) et *Foxl2*, les trois facteurs interviennent dans survie cellules germinales et différenciation cellules somatiques (pré granulons).

Q : qu'est ce qui provoque cette différenciation ?

B) Déterminisme de cette différenciation

1) Le sexe génétique : rôle du chromosome Y

L'établissement du sexe gonadique est sous contrôle génétique, plus exactement c'est la présence ou l'absence de certains gènes qui entraîne la différenciation en testicules ou en ovaires. En regardant pathologies ou des problèmes différenciation (double y, simple X), on a vu que on avait un phénotype masculin. Et si pas de y, quelque soit le nombre de X, on avait différenciation d'un phénotype féminin. On s'est dit que pour avoir un male il suffisait d'avoir un Y. Le chromosome Y est particulier puisque c'est l'un des plus petit, é a 3 % du génome, caractérisé par une région très riche en hétérochromatine. Sur bras long, dans région pseudoautosomique.... ?? Dans région euchromatique, gène *AZF* (azospermia factor), impliqué dans fertilité, spermatogénèse ; gène impliqué dst aile individu.

2) Recherche du TDF

Dysgénésie gonadique : discordance entre caryotype et phénotype (XX male et XY femelle). Des études ont montré que quand un patient avait un morceau du Y situé dans la partie terminale du bras court (TDF = testis determining factor) il était mâle, et quand cette région est perdue les XY ont un phénotype féminin. La partie conservée TDF (jonction avec PAR1) capable de conférer un phénotype masculin, est en fait un gène : SRY, qui fait 35 kb.

3) Le gène SRY (sex determining region of Y chromosome)

Il comporte un exon de 669 pb. Il code pour une protéine composée d'un peu plus de 200 aa qui possède un domaine homologue à celui des protéines HMG qui permettent une liaison à l'ADN. Ce domaine confère à SRY sa capacité à se fixer à l'ADN au niveau de séquences consensus ce qui peut entraîner des changements de conformation permettant le positionnement de la pol, etc. = facteur de transcription. Si mutation dans SRY, individus XY féminins. La majorité de ces mutations affectent le domaine HMG. Des études chronologiques de l'expression d'SRY montrent qu'elle coïncide avec la période de détermination du sexe, chez l'homme l'expression majeure de SRY dans la gonade a lieu vers 6 SG, chez la souris vers 10,5 et 12,5 jpc. Expérience de transgénèse : introduction d'ADN contenant SRY chez des souris XX → obtention développement testicules et souris présentant caractéristique mâle. Rôle fondamental SRY dans différenciation testiculaire, donc phénotypique mâle. Mais chez les femelles XY dans 80% des cas SRY est normal ! De la même façon chez les hommes XX, pas SRY ! Forcément d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle chez les mammifères.

4) Les autres gènes impliqués

Dans la différenciation gonadique, plusieurs gènes jouent des rôles importants dans la mise en place de la gonade indifférenciée (LHX9, EMX2, MF33, WT1 et SF1). Parmi eux les deux plus importants sont WT1 et SF1 → deux pathologies humaines. Si WT1 ne s'exprime pas, pas de développement de la crête génitale, ni de reins, souvent mort in utero des souris. Il s'exprime chez la souris dès 9 jpc. Pour SF1, expression très tôt dans le tractus urogénital, et au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse antérieure. Si pas d'expression d'SF1, pas de développement de la gonade.

Gène impliqué dans différenciation autre que testiculaire par exemple Sox9. S'il est invalidé, il y aura réversion sexuelle. Ce gène est localisé sur le chromosome 17, et appartient à la famille des gènes Sox qui possèdent un domaine de fixation à l'ADN de type MG. Chez l'homme, si mutation, pathologie (dysplasie compomyélique) : anomalies osseuses (cage thoracique) qui provoquent une insuffisance respiratoire et très souvent la mort à la naissance. Pour le gène Fgf9, mis en évidence chez la souris de mutation qui provoque réversion sexuelle : XY féminin.

Souris invalidée pour le gène Wnt4 synthétisent de la testostérone et formation vaisseaux sanguins. Répondent : XX masculin (réversion sexuelle).

Dans la gonade indifférenciée, il y a expression de Wnt4 et de Fgf9, SRY stimule Sox9 qui stimule Fgf9 qui restimule Sox9 et inhibe Wnt4 (confère mode de balance entre Wnt4 et Fgf9, page 5).

C) Déterminisme génétique et non génétique = déterminisme thermique

Il existe différentes espèces où il existe différents types de déterminisme du sexe, il y a à la fois un déterminisme génétique et un déterminisme non génétique qui est dépendant de différents facteurs (pH, température ...)

On s'intéresse ici à l'effet de la température ; dans ses espèces les chromosomes sexuels sont différents de chez l'Homme. Par exemple chez le serpent les chromosomes sont identiques, on parle de chromosome homogamétique (boa, python,...) ; Chez la couleuvre ou la vipère, c'est la femelle qui est hétérogamétique, la femelle est ZW et le mâle est ZZ. Chez certain oiseau c'est aussi souvent la femelle qui est hétérogamétique. Chez les tortues l'hétérogamétie peut être soit femelle, soit mâle. Dans certaine espèce le sexe génétique peut être labile, ou l'on retrouve un hermaphrodisme simultanée soit au sein d'une même gonade, soit deux gonades (une mâle et une femelle).

On peut rencontrer un déterminisme du sexe dépendant de la température (crocodile, tortue, lézard) il existe une température particulière = température de transition, dans ces espèces on parle de température sexe dépendante (TSD), lorsque la femelle va pondre, tous les œufs deviendront des mâles ou des femelles. Pour la température de transition il y aura autant de mâles que de femelles. Il existe une période thermosensible du développement embryonnaire (18 à 30% de la durée du développement embryonnaire) et cette période correspond au premier stade de la différenciation des gonades.

Dans les gonades d'embryon de tortue, à une température masculinisant, l'aromatase (passage de la testostérone aux œstrogènes) est faible pendant la phase thermosensible alors que à la température féminisante, beaucoup d'aromatase pendant tout le temps de la phase thermosensible.

⇒ Hypothèse retenue : l'augmentation de la température, inhiberait sox9 et augmenterait l'expression de l'aromatase.

II- Différenciation des caractères sexuels primaires

A) Le tractus et les organes génitaux externes au stade indifférencié

En ce qui concerne le tractus génital, il représente les voies génitales internes qui sont constituées au stade indifférencié de trois composants : la gonade, le mesonephros, et les canaux qui vont devenir les organes génitaux (Muller, Wolf) et le sinus urogénital !

Chacune de ses structures vont évoluer ou régresser pour donner les organes génitaux internes.

Le canal de Wolf, à partir de 4 semaine de gestation chez l'embryon humain, le mesonephros avec ses canaux débouche dans un canal qui est le canal de Wolf qui va se développer, s'étendre jusqu'au sinus urogénital. Finalement, à 5 semaines de gestation, on a eu un développement du Wolf qui a rejoint le sinus urogénital.

En ce qui concerne le canal de Muller, lui aussi se développe à partir d'une invagination de l'épithélium coelomique.

En ce qui concerne le sinus urogénital, il va se développer et donnera ultérieurement la prostate et les glandes bulbo urétrales. Il se développe dans l'espèce humaine entre 50 et 65 jours environ !

Au stade indifférencié on a le canal de Wolf, le canal de Muller et le SUG.

Les organes génitaux externes, au stade indifférencié (au stade crêtes génitales), ils se présentent sous la forme d'un tubercule urogénital qui est indifférencié. Ce tubercule est constitué de la fente urogénitale, le renflement de la bioscrotale (= épaissement) et le repli urogénital.

B) Evolution et chronologie

Evolution du tractus génital :

Dans le cas d'un fœtus femelle qui n'exprime pas SRY, différenciation femelle => le canal de Wolf régresse alors que le canal de Muller va se développer ; ce canal se développe en trompe utérine (= trompe de Fallope) en utérus et en tiers supérieur du vagin. Aux alentours de 9-10 semaines de gestations ??? ARE YOU SURE ???

Chez le mâle, régression du canal de Muller (aux alentours de 8 semaines de gestation) le canal de Wolf va donner l'épididyme, le canal efférent et la première des glandes annexe= vésicules séminales !

En ce qui concerne le SUG, il va donner chez le mâle les deux autres glandes annexe (prostate et glande bulbo urétrale) chez la femelle ca donnera la fin du vagin ! (2/3 inférieur)

Chez la femelle les replis urétraux donneront les petites lèvres, l'épaississement de labioscrotale donnera les grandes lèvres. La partie tubercule génitales donnera le clitoris. Chez le mâle, les replis urétraux formeront le pénis, avec le gland pour la partie tubercule. Le scrotum est grâce épaissement labioscrotale.

C) Déterminisme : les expériences de Jost

Quelles sont les facteurs qui déterminent cette évolution ?!?

Expérience de castration in utéro (chez le lapin) au moment au le tractus génitale et tout au stade indifférencié.

1. Castration d'un fœtus mâle avant différenciation => tractus génitale et OGE (organe génitaux externe) femelle
2. Castration d'un fœtus femelle avant différenciation => TG et OGE femelle
3. Castration d'un fœtus femelle et greffe d'un testicule => TG et OGE mâle !

=> Quelque soit le sexe génétique des fœtus, la castration a pour résultat l'orientation de la différenciation sexuel dans le sens femelle (régression du canal de Wolf et développement du Muller).

=> Les testicules fœtaux imposent une différenciation dans le sens mâles via des sécrétions hormonales puisque les seules relations qui s'exerçaient entre les greffons et l'hôte sont des relations de nature humorale

=> l'ovaire ne sécrète pas d'hormone nécessaire à la différenciation de TG et des OGE puisque quand on l'enlève on devient quand même une fille !

On répète ses expériences à différents stades de la différenciation, le TG et OGE ne sont sensible à la présence d'hormone testiculaire que pendant une période limitée = période critique ! Après cette période critique, la différenciation sexuel si elle est rentrée dans une voie et irréversible.

D) Nature des sécrétions testiculaire

On refait les mêmes expériences en injectant des hormones, il s'est rendu compte que la testostérone permettait de faire développer le canal de Wolf mais ne permet pas la régression du canal de Muller.

Au niveau du testicule, deux type d'hormones sont fondamental pour la masculinisation du fœtus : la testostérone (permet maintenir et développement du canal de Wolf) et un autre facteur qui lui

permet la régression du canal de Muller = Hormone anti Mullerienne (=AMH) (sécrété par cellules de Sertoli). La testostérone n'est pas la seule hormone stéroïdienne qui agit. Au niveau du SUG et tubercule urogénitale il existe une enzyme (la 5 alpha réductase) qui agit en transformant la testostérone en dihydrotestostérone ! Super important !!!

Au niveau des canaux de Wolf, cette enzyme est absente et c'est la testostérone qui agit directement.

III- Différentiation des caractères sexuels secondaires

Ce sont tous les caractères qui ne sont pas directement nécessaire à la reproduction, elle se passe à la puberté par activation du système hypothalamo-hypophysaire et mettre en place des pulse de gnRH avec des pulse et une fréquence qui va engendrer un tas de processus.

Au niveau hypophysaire, diminution de la sensibilité au rétrocontrôle négatif par les hormones stéroïdes -> augmentation de LH et FSH e qui va mettre en route le système hormonale (augmentation testostérone ou estrogène) mise en route des deux fonctions gonadique (spermatogenèse ou cyclicité et folliculogenèse) => mise en place des caractères sexuels secondaire.

IV- Défaits de la différenciation sexuelle

A) Pseudohermaphrodisme masculin

On a un sexe génétique qui ne correspond pas au sexe génétique, trouble aux niveaux de la fonction gonadique (au niveau de la production des hormones gonadiques

a. Défaut de production de testostérone

Organes externe plus ou moins ambigu. Défaut de descente des testicules dans le scrotum => cryptorchidie. On peu aussi avoir une mauvaise fermeture des replis du pénis => hypospadias

b. Déficit en 5alpha réductase

Ils sont déclarés et élevé comme des filles mais à la puberté testostérone se met à agir (car elle est produite mais pas enzyme !) elle va agir sur les caractères sexuels secondaires

c. Défaut de réceptivité aux androgènes

Cf. diapo !

B) Cas du défaut de production ou action de l'AMH

Cf. diapo

C) Pseudohermaphrodisme féminin : déficit en 21 ou 11 hydroxylase

Hyperplasie des surrénales : hyper stimulées mais pas de rétrocontrôle, cas de puberté précoce chez garçon