



LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE HUMAINE

Cours du vendredi 12 octobre 2012 à 09:00 par Pr Hervé LEJEUNE

SOMMAIRE

PREAMBULE

A- LE DETERMINISME DU SEXE

1- LE SEXE GENETIQUE

2- LE SEXE GONADIQUE

2.1-Les cellules germinales primordiales

2.2-Le corps de Wolff

2.3-La gonade indifférenciée

2.4-La différenciation testiculaire

2.5-La production hormonale

3- LE SEXE GONOPHORIQUE

3.1-Le stade indifférencié

3.2-Les conduits génitaux et le sinus uro-génital

3.3-Les ébauches des organes génitaux externes

B - LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

1- La différenciation sexuelle masculine

1.1-Les conduits génitaux

1.2-Le sinus uro-génital

1.3-La différenciation des organes génitaux externes

1.4-La migration des testicules

1.5-L'augmentation de la taille du pénis

Les pathologies de la différenciation sexuelle

2- La différenciation sexuelle féminine

2.1-La différenciation ovarienne

2.2-La différenciation des conduits internes

2.3-La différenciation des organes génitaux externes

LES AMBIGUITES SEXUELLES

CONCLUSION

LIVRES POUR ALLER PLUS LOIN

PREAMBULE

La différenciation sexuelle constitue l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à l'établissement du dimorphisme sexuel à la naissance, c'est-à-dire la sexualisation des gonades qui va conditionner, à l'état physiologique, le phénotype sexuel qui va être la base de l'identité sexuelle des individus et qui va permettre le développement des **structures**, **fonctions** et **comportements** permettant l'accomplissement des relations sexuelles.

La **reproduction sexuée** sert au brassage des caractères génétiques. Ce brassage entraîne une variation génétique permettant la conception d'un individu complètement nouveau sur le plan génomique.

Les cellules humaines fonctionnent sur le modèle diploïde, c'est-à-dire contenant des paires de chromosomes. Une cellule contient 23 paires de chromosomes, dont une provient du père et une de la mère.

Les gamètes produites par les individus mâles et femelles sont haploïdes, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent qu'une seule version de chaque chromosome et non des paires. Lors de la fécondation c'est la réunion de ces 2 hémigénomes, l'un paternel et l'autre maternel, qui va permettre le développement du nouvel individu.

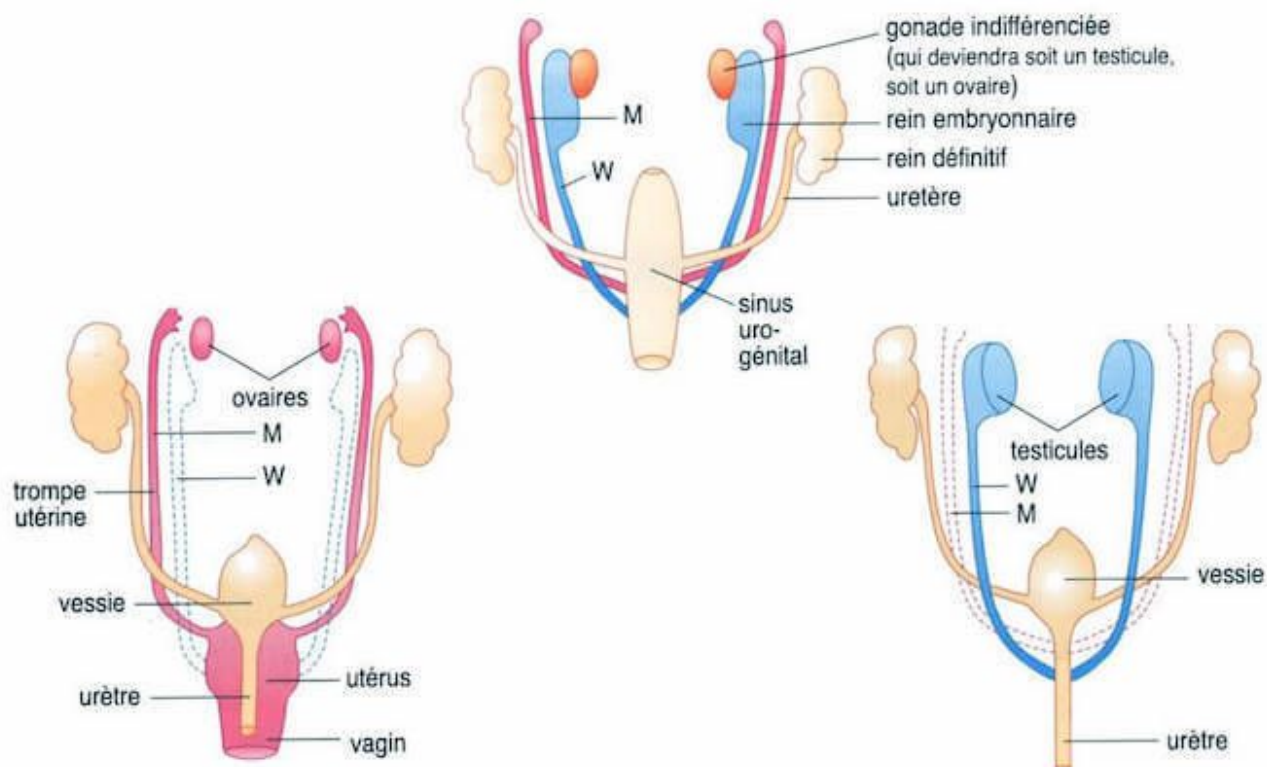
Il existe un système de **motivation instinctive**, que l'on va appeler « *libido* » (même si en sexologie on préférera appeler ce phénomène « *désir sexuel* », « *libido* » étant préféré par les psychanalystes) et que l'on va retrouver dans les 2 sexes afin de permettre la reproduction. C'est d'ailleurs un mécanisme qui semble plutôt bien marcher puisqu'il existe chez l'Homme ainsi que chez différents primates beaucoup plus de relations sexuelles pour le plaisir que pour la reproduction. Aussi la sexualité dépasse la fonction de reproduction et devient un fondement de la personnalité ainsi que de la vie sociale.

Il existe des **différences** entre les mâles et les femelles :

- **D'un point de vue anatomique**, dans le code génétique situé sur le chromosome Y, avec juste un gène (le gène « **SRY** », capable de transformer une femelle en mâle en induisant des modifications anatomiques et hormonales
- **D'un point de vue socio-culturel** dans le comportement sexuel

Il est classique de différencier le déterminisme du sexe, qui conditionne la différenciation gonadique en testicule ou en ovaire (=sexe gonadique), de la différenciation sexuelle proprement dite, qui résulte de la sécrétion hormonale par la gonade différenciée et qui sous-tend l'établissement du phénotype sexuel (sexe phénotypique) ainsi que le développement des caractères sexuels secondaires, à la puberté.





Différenciation sexuelle de l'embryon

A- LE DETERMINISME DU SEXE

1- LE SEXE GENETIQUE

Le gène SRY va définir les **caractères sexuels primordiaux**, déterminés par le **gonosome porté par le spermatozoïde fécondant** (c'est-à-dire le chromosome sexuel contenu dans le spermatozoïde qui a été sélectionné par l'ovocyte).

Les ovocytes comportent tous 23 chromosomes dont un chromosome X (on dit qu'ils sont [23,X]) alors que les spermatozoïdes sont soit [23,X] soit [23,Y].

- Ovocyte [23,X] + Spermatozoïde [23,Y] → 46,XY = sexe masculin
- Ovocyte [23,X] + Spermatozoïde [23,X] → 46,XX = sexe féminin

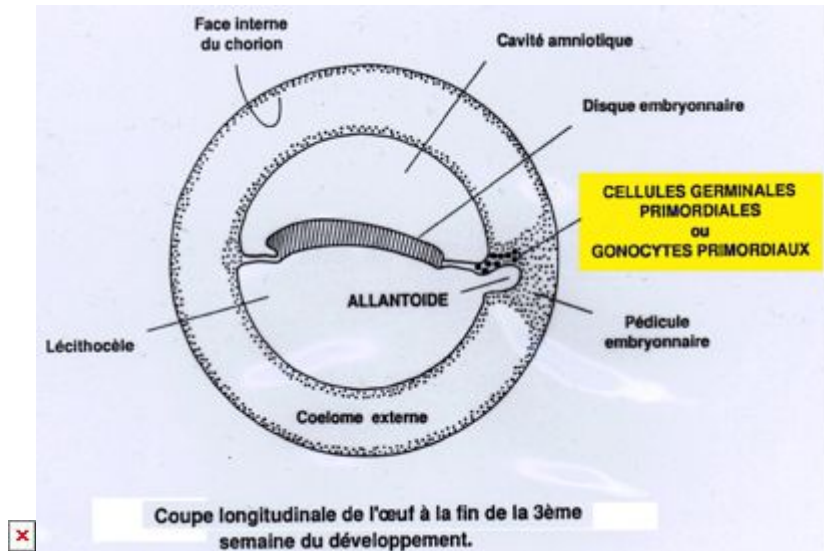
Soit le spermatozoïde fécondant comporte un **chromosome Y** et son **gène SRY** qui transformera l'être en **mâle**, soit il comporte un **chromosome X** qui ne contient donc pas le gène et l'être en développement restera une **femelle**.

Le chromosome Y n'a donc pas d'autre fonction que la détermination du sexe (et d'ailleurs heureusement vu que la moitié des êtres humains en sont dépourvus).

2- LE SEXE GONADIQUE

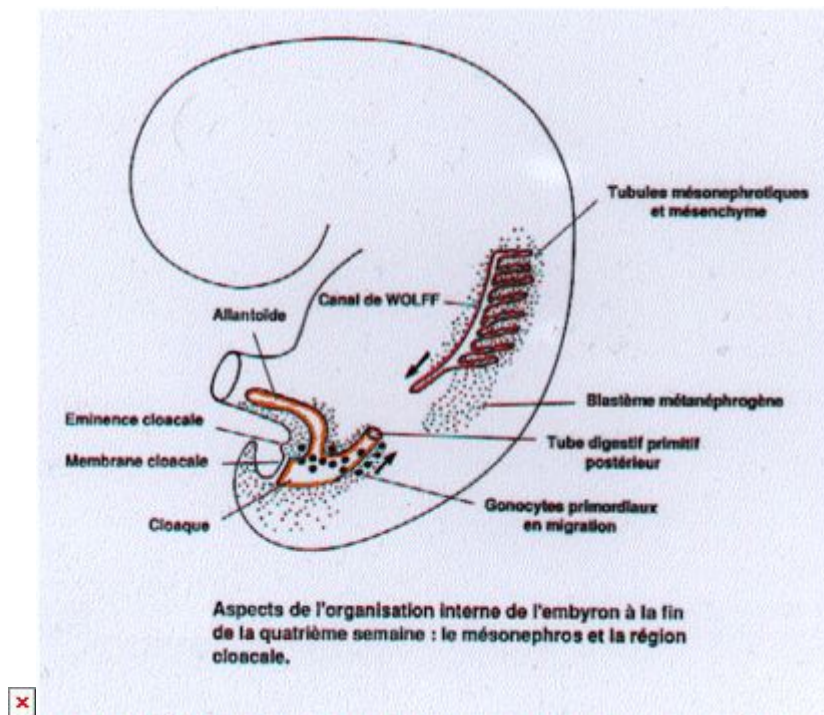
Il conditionne la différenciation de la **gonade embryonnaire indifférenciée** en **testicule** ou en **ovaire**.

2.1-Les cellules germinales primordiales



A la fin de la **3e semaine**, l'embryon qui n'est rien d'autre qu'un disque à 3 feuillets a déjà des cellules germinales primordiales (les **gonocytes primordiaux**) qui vont aller migrer dans le feuillet primordial embryonnaire et seront les futurs gamètes.

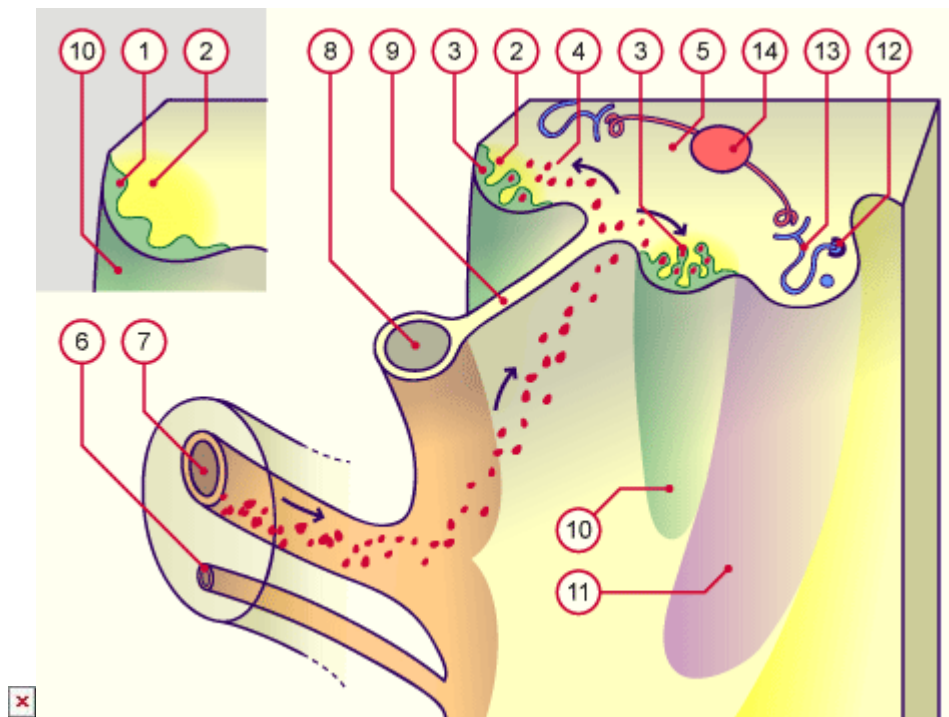
2.2-Le corps de Wolff



A la fin de la **4e semaine**, l'embryon se replie et les gonocytes primordiaux se multiplient et migrent vers le **canal de Wolff**.

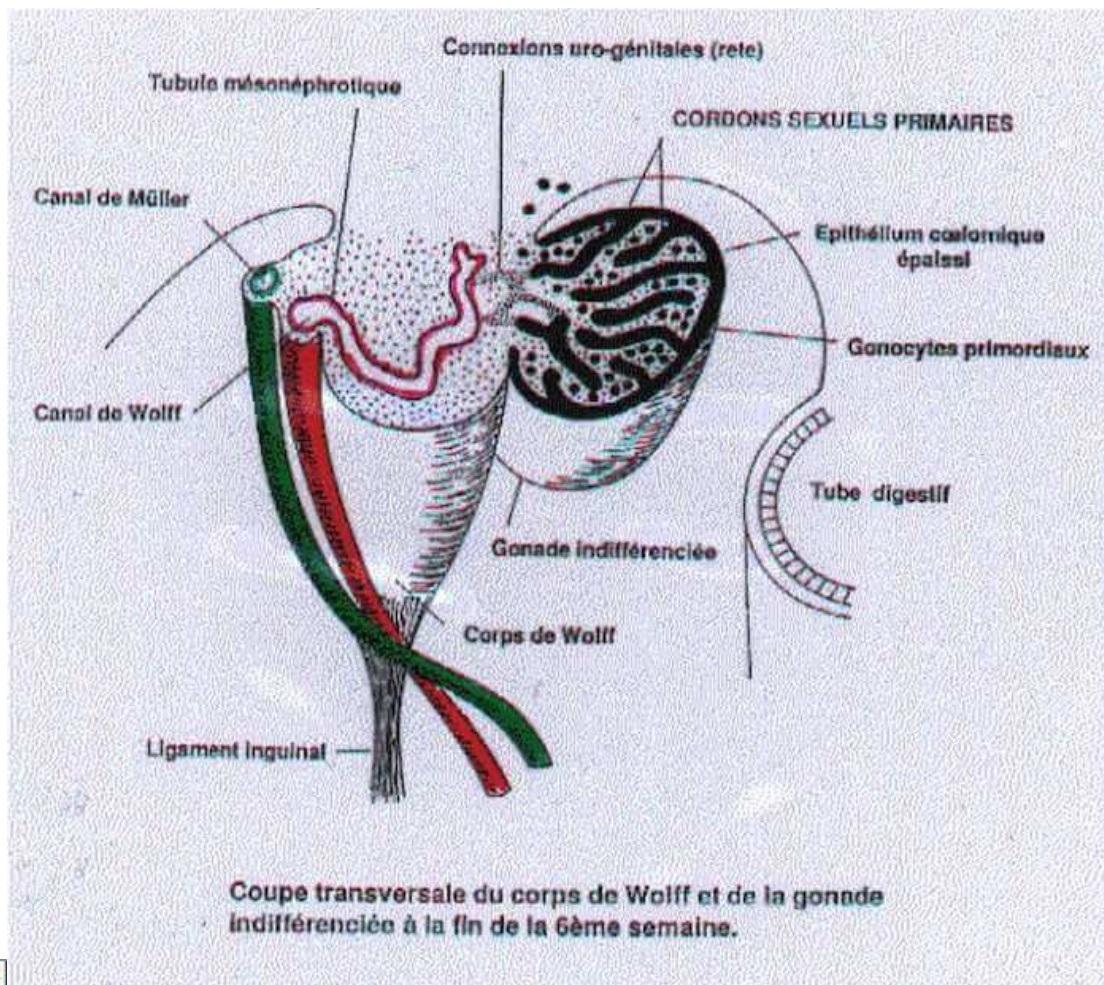
2.3-La gonade indifférenciée

A la **5e semaine** se constitue la gonade indifférenciée. Les mâles et les femelles sont alors strictement identiques.



Les **cordons sexuels primaires (3)** se forment à partir de l'épithélium coelomique (1) dans lesquels vont s'infiltrer les cellules germinales primitives (4). L'extrémité interne de ces cordons sexuels se met en rapport avec les tubules mésonéphrotiques (13) pour former les **connexions uro-génitales**.

Les cellules germinales migrent ensuite vers l'ovocyte. Le **canal de Muller** apparaît et donnera chez les **femmes** les structures femelles alors que le **canal de Wolff** donnera chez les **mâles** les structures masculines.



Développement de la gonade à la 6ème semaine embryonnaire

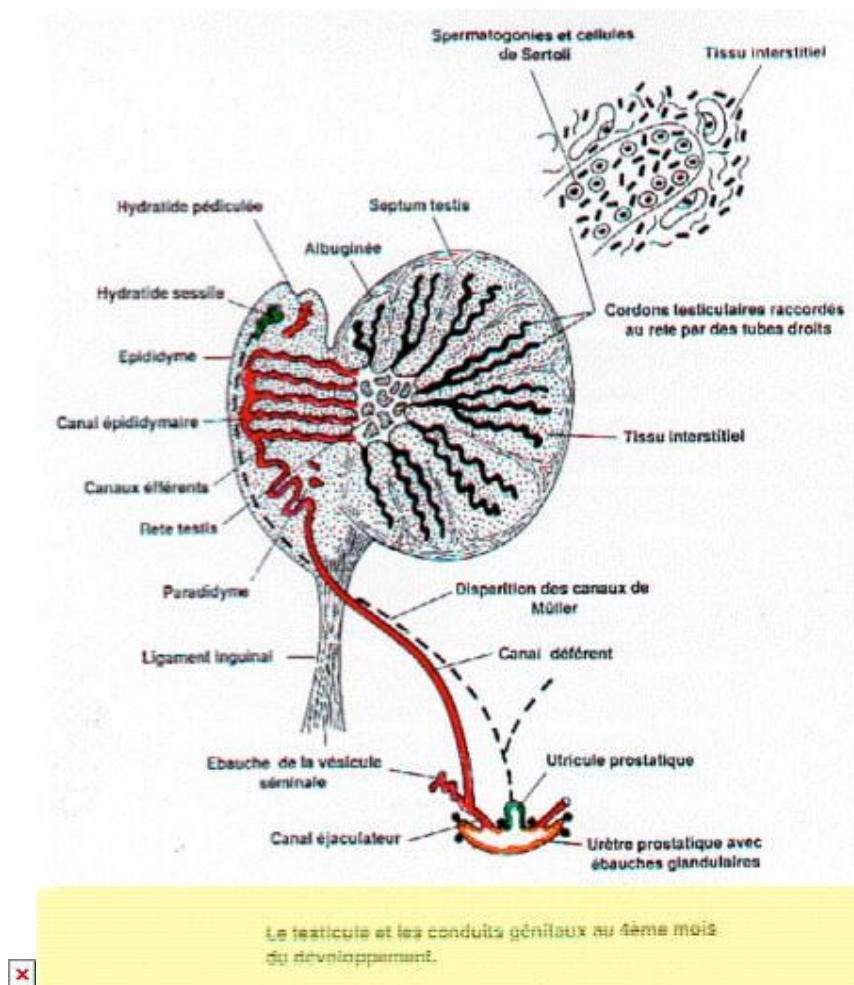
2.4-La différenciation testiculaire

A la fin de la **6e semaine** le gène SRY, si il est présent (sur le chromosome Y), va s'exprimer dans les gonocytes. Les **cordons sexuels** vont se modifier avec apparition des **cellules de Leidig** qui produisent de la **testostérone** et des **cellules de Sertoli** qui produisent de l'**AMH** (Hormone anti-Mullerienne) dont on reparlera plus tard.

A partir de la **7ème semaine** on va avoir la **différenciation testiculaire** de la gonade indifférenciée sous l'effet de la **testostérone** qui va progressivement s'organiser avec apparition des différents éléments : albuginée - septa testis - lobules - tubes séminifères.

A partir de la **15° - 20° semaine**, les cellules germinales primordiales se différencient en spermatogonies foetales qui se multiplient jusqu'en fin de grossesse.

Au **4e mois** on aura des testicules avec des tubes séminifères qui se jettent dans le canal déférent et une disparition du canal de Muller a cause de l'Hormone anti-Mullerienne (AMH) sécrétée par les cellules de Sertoli.



2.5-La production hormonale

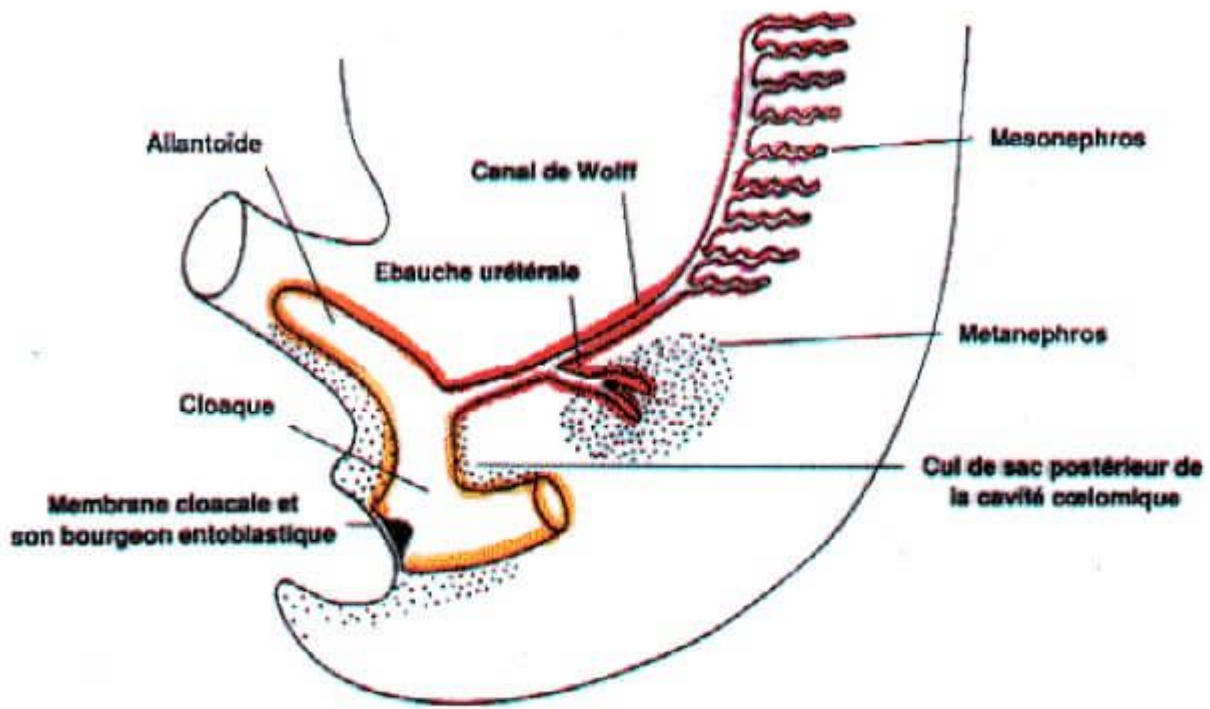
Les **cellules de Leydig** produisent des androgènes (testostérone) par stimulation de l'hCG placentaire, puis par la LH du fœtus à partir de la 16ème semaine. La testostérone est transformée en dihydrotestostérone par une enzyme, la 5-alpha-réductase, dans certaines cellules cibles.

Les **cellules de Sertoli** produisent l'Hormone Anti-Mullerienne (AMH).

3- LE SEXE GONOPHORIQUE

Il correspond à l'apparition des conduits génitaux, induits par les **hormones sexuelles** produites par les **gonades**.

3.1-Le stade indifférencié



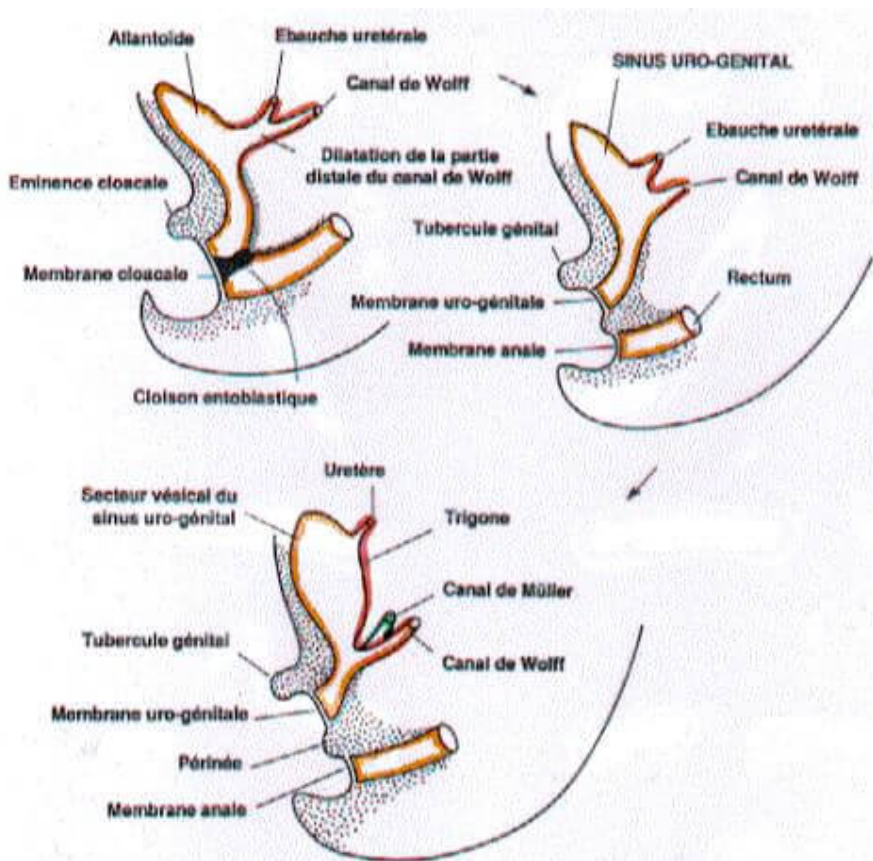
Le canal de Wolff et le cloaque à la fin de la 5ème semaine.



A la **5e semaine**, le **canal de Wolff** va donner une partie qui se branche sur l'allantoïde, qui est en fait la somme du futur appareil génital, digestif, ainsi que les futurs voies urinaires et qu'on appelle à ce stade le cloaque).

3.2-Les conduits génitaux et le sinus uro-génital

De la **5e à la 8e semaine**, on va avoir un cloisonnement du cloaque avec une séparation du sinus urogénital en avant et du rectum en arrière. Le mésenchyme entre les deux deviendra le périnée.



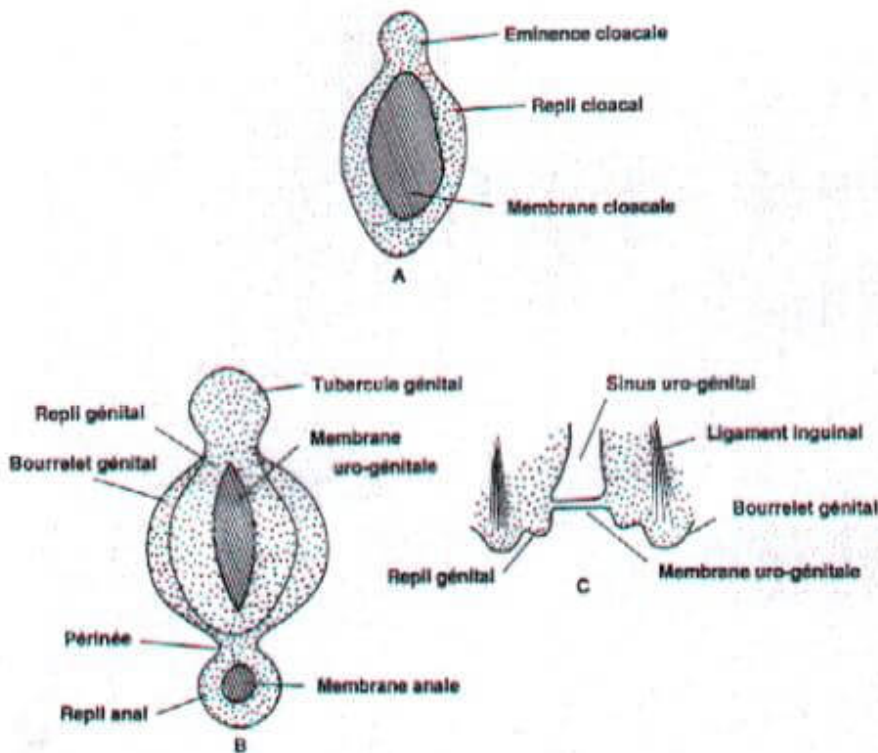
Formation et évolution du sinus uro-génital, entre la 5ème et la 8ème semaine.

En même temps se forme dans la cavité coelomique le **canal de Muller**, qui donnera l'**utérus** et les **trompes**, ainsi que le **canal de Wolff** qui donnera les **canaux déférents**.

3.3-Les ébauches des organes génitaux externes

A la fin de la 4ème semaine se forme le repli cloacal et le bourgeon cloacal.

A la fin de la 7ème semaine se forment les replis génitaux et les bourrelets génitaux pendant que le repli cloacal se développe en tubercule génital.



Ebauches des organes génitaux externes.

A - Aspect extérieur à la fin de la 4ème semaine.

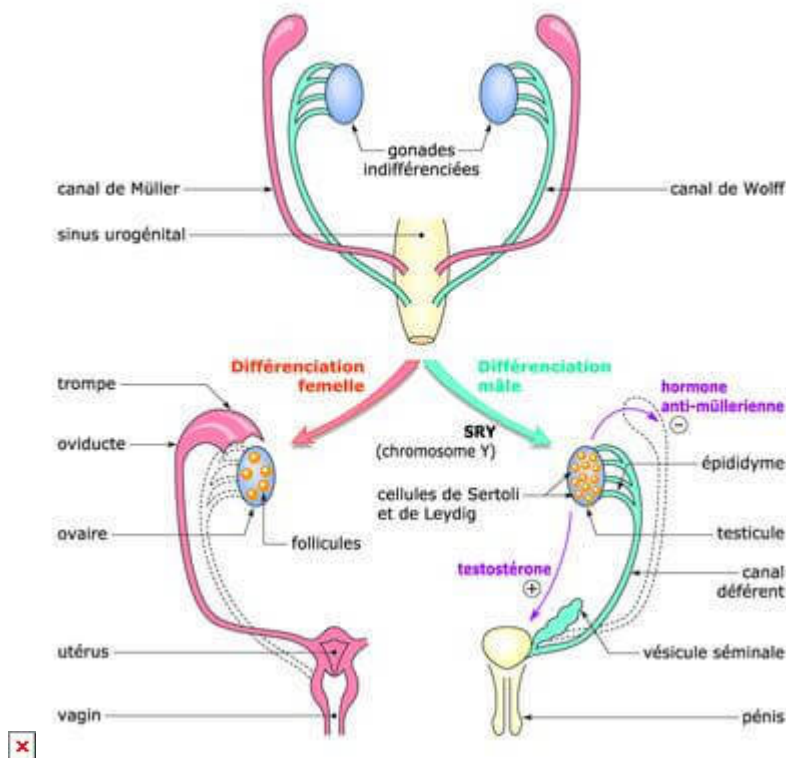
B - Aspect extérieur à la fin de la 7ème semaine.

C - Coupe perpendiculaire à la surface à la fin de la 7ème semaine.

B - LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Jusqu'à la 6ème semaine de vie, les précurseurs embryologiques des futurs tractus internes masculins et féminins coexistent tant chez l'embryon XX que chez l'embryon XY, et c'est suite à l'activation ou non du gène SRY et à la production ou non d'hormone anti-mullérienne à partir de cette période que la différenciation sexuelle masculine ou féminine débutera, permettant d'exprimer le sexe phénotypique.

Principe de la différenciation sexuelle



1- La différenciation sexuelle masculine

La différenciation des conduits et des organes génitaux masculins se fait sous la dépendance des productions hormonales du testicule.

- Les **cellules de Leydig** produisent de la testostérone qui est transformée en dihydrotestostérone la 5-alpha-réductase de type 2.
- Les **cellules de Sertoli** produisent l'Hormone Anti-Mullerienne (AMH).

1.1-Les conduits génitaux

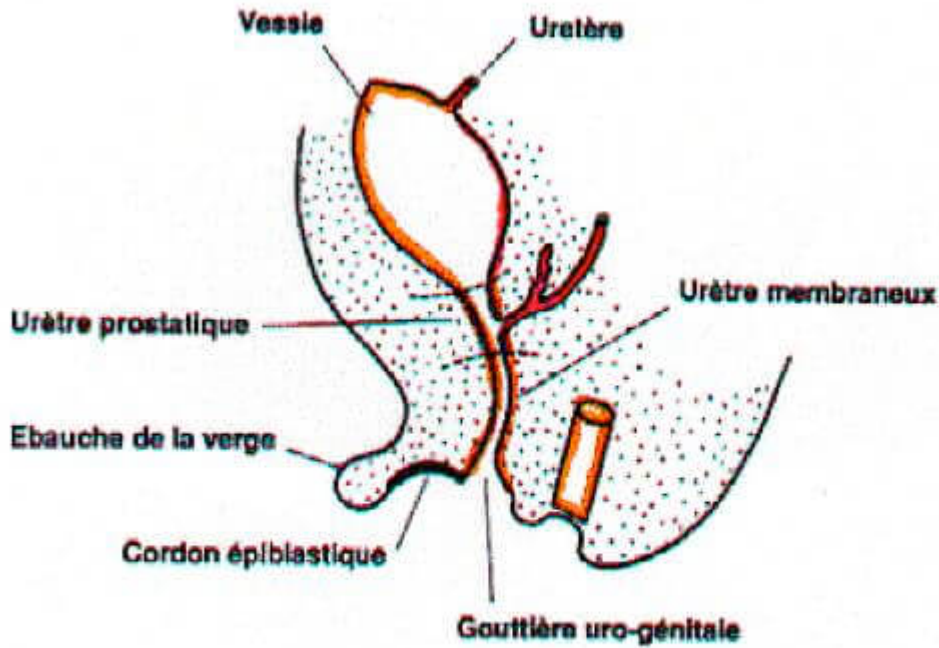
Leur développement est sous contrôle de la testostérone entre la **8ème semaine et le 5ème mois**.

Le Canal de Wolff donnera le canal épидидymaire, le canal déférent et le canal éjaculateur. Entre le déférent et l'éjaculateur vont bourgeonner les vésicules séminales.

Les canaux de Müller régressent en laissant derrière eux un résidu embryonnaire appelé utricule prostatique qui pourra parfois donner une maladie empêchant les spermatozoïdes de sortir si il est trop gros (kyste de l'utricule).

1.2-Le sinus uro-génital

Il se constitue à la fin de la **9ème semaine** sous contrôle de la dihydrotestostérone (DHT).



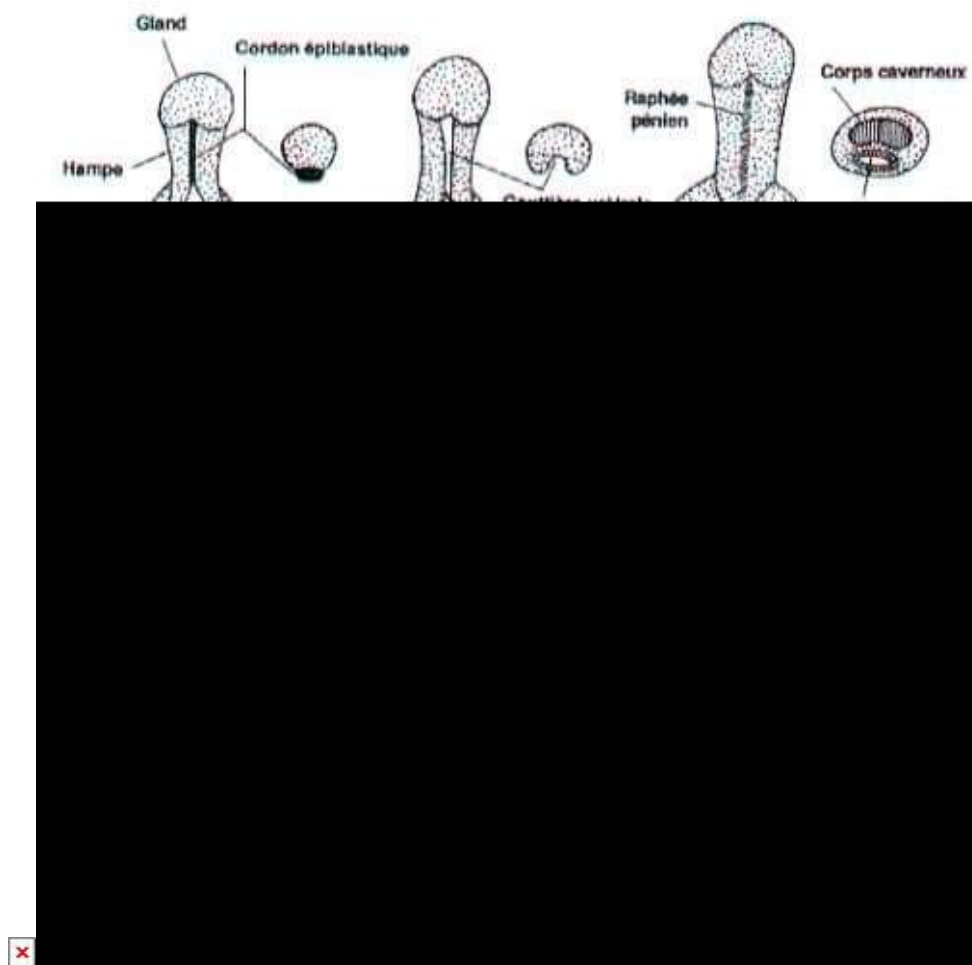
Evolution du sinus urogénital à la fin de la 9ème semaine.



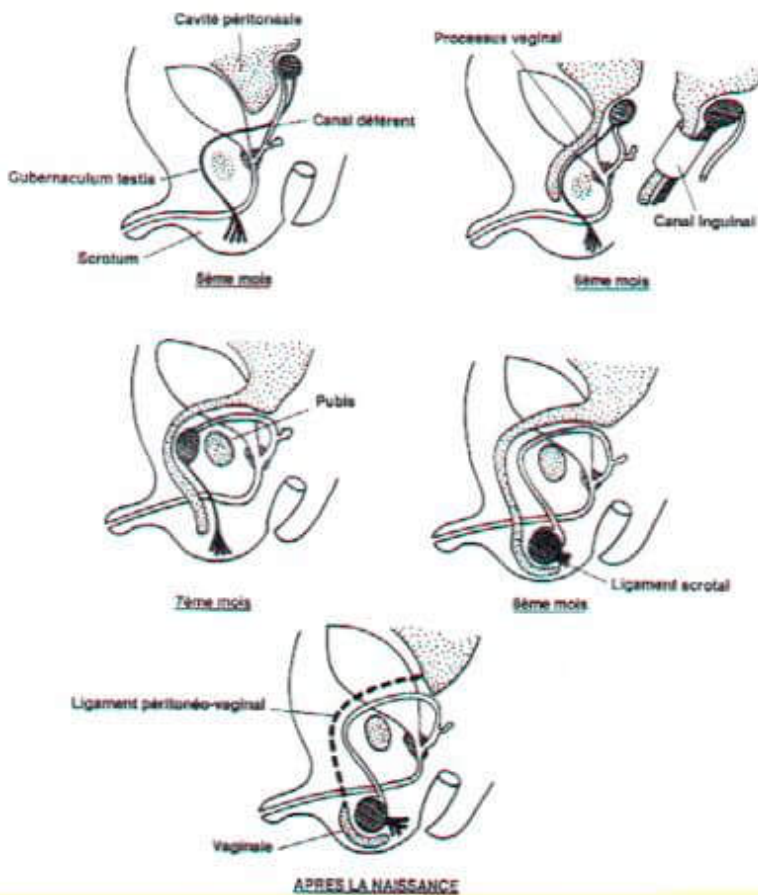
1.3-La différenciation des organes génitaux externes

Elle se fait pendant le **3ème mois** sous contrôle de la DHT avec :

- Allongement du tubercule génital, du gland et de la hampe
- Soudure des replis génitaux et de la gouttière urétrale à la 11ème semaine
- Soudure des bourrelets génitaux à la 12ème semaine qui donnera le scrotum et l'uretère pénien
- Différenciation des corps caverneux et spongieux à partir du mésenchyme de la verge
- Formation du prépuce et de l'urètre balanique qui donnera le méat urinaire à l'extrémité du gland à la 13ème et 14ème semaine



1.4-La migration des testicules



Migration des testicules.

Entre le **3ème et le 5ème mois** on a une migration **relative** et entre le **6ème et le 8ème mois** une migration **active** où les testicules suivent le canal inguinal grâce au **gubernaculum testis** qui tire dessus pour les descendre dans les bourses. Cette étape est dépendante de la **testostérone**.

En même temps, les testicules descendent un peu de péritoine qu'on appelle la **vaginale** et qui va permettre le glissement des testicules. Parfois cette vaginale peut se remplir de liquide ce qui provoquera un **hydrocèle**.

Le problème le plus fréquent à ce stade est la **cryptorchydie**, c'est-à-dire que les testicules restent coincés, entraînant un trouble de la spermatogenèse et donc une stérilité.

1.5-L'augmentation de la taille du pénis

Sous l'influence des androgènes, la verge continue de croître.

Les pathologies de la différenciation sexuelle

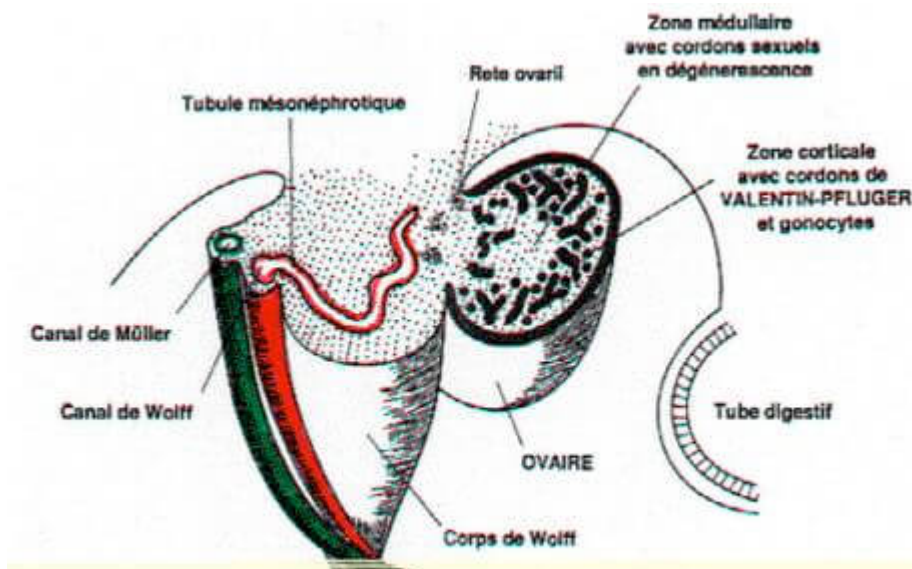
- Les troubles de l'organogenèse :
- Un déficit en testostérone ou en récepteurs aux androgènes donnera des **ambiguïtés sexuelles**

- Un déficit en AMH ou en récepteurs à l'AMH donnera une **hermaphrodie**, c'est-à-dire un garçon avec des testicules mais également des trompes et un utérus, ce qui donnera également des cryptorchidie puisque la descente des testicules va bloquer contre les organes féminins.
- Le **déficit gonadotrope congénital**, qui est une maladie de l'hypophyse responsable d'un déficit en testostérone qui ne se démasque qu'en 2ème partie de la grossesse parce qu'avant on a l'hCG placentaire. Cela donnera une cryptorchidie, un micropénis mais il n'y aura pas d'ambiguïté sexuelle vu que les OGI se seront développées sous influence de la testostérone embryonnaire.

2- La différenciation sexuelle féminine

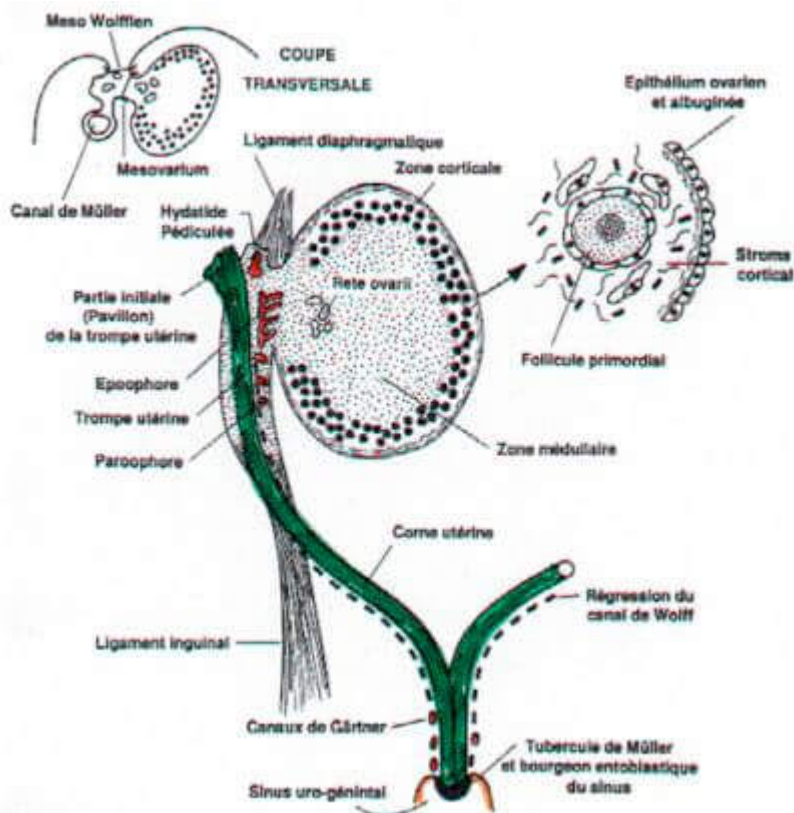
2.1-La différenciation ovarienne

Comme le gène SRY ne s'exprime pas, les gonades suivent leur développement d'origine et se transforment en ovaire.



✗ Début de la différenciation ovarienne. Aspect au cours de la 9ème semaine

A la 15ème semaine les cellules germinales primitives se transforment en ovogonies qui vont donner les ovocytes (alors qu'elles se transforment en cellules de Sertoli chez l'homme).

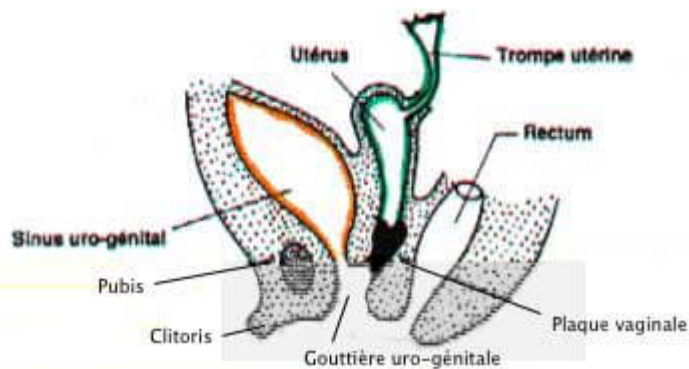
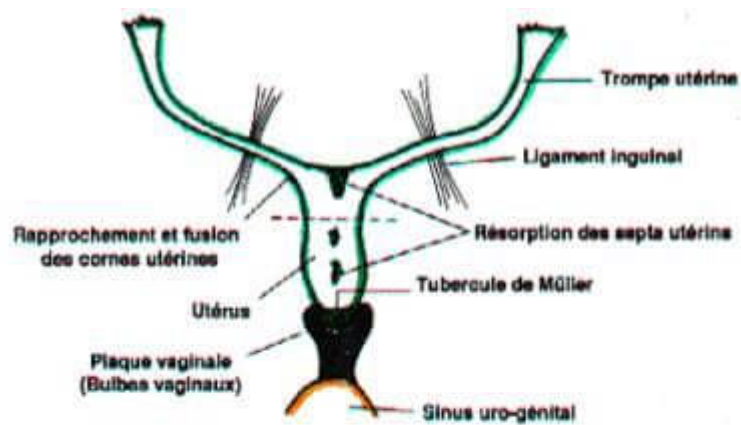


✗ L'ovaire et les conduits génitaux au 4ème mois du développement

Les ovocytes se bloquent en fin de prophase de première division de la méiose. Au **7ème mois** on a le stock définitif d'ovocytes pour tout le reste de la vie de la femme.

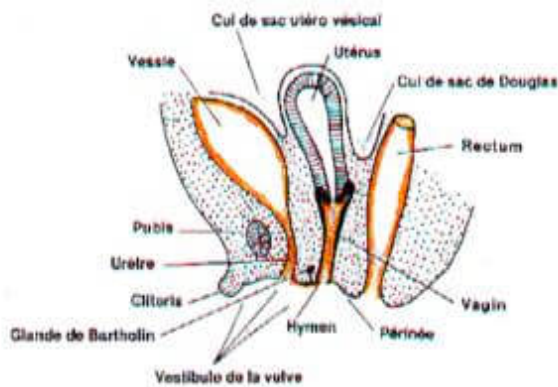
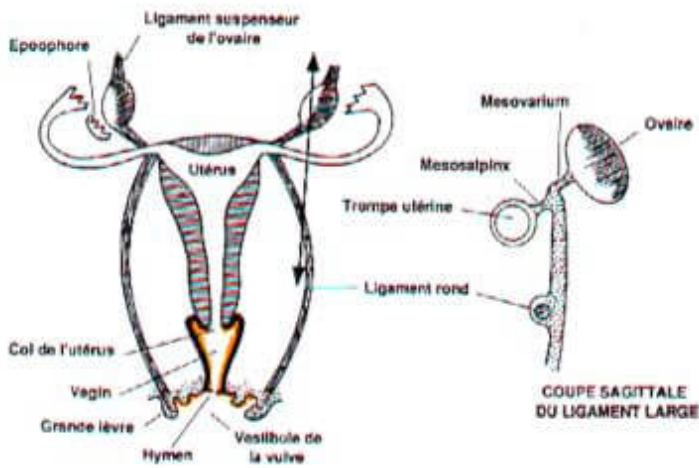
2.2-La différenciation des conduits internes

Les canaux de Wolff et les tubes mésonéphrotiques dégénèrent alors que les canaux de Muller se transforment en organes féminins (pavillon, trompes, cornes utérines, canal utéro-vaginal et tubercule du Müller en bas qui donnera le col de l'utérus).



✗ Evolution des conduits génitaux féminins après le 4ème mois

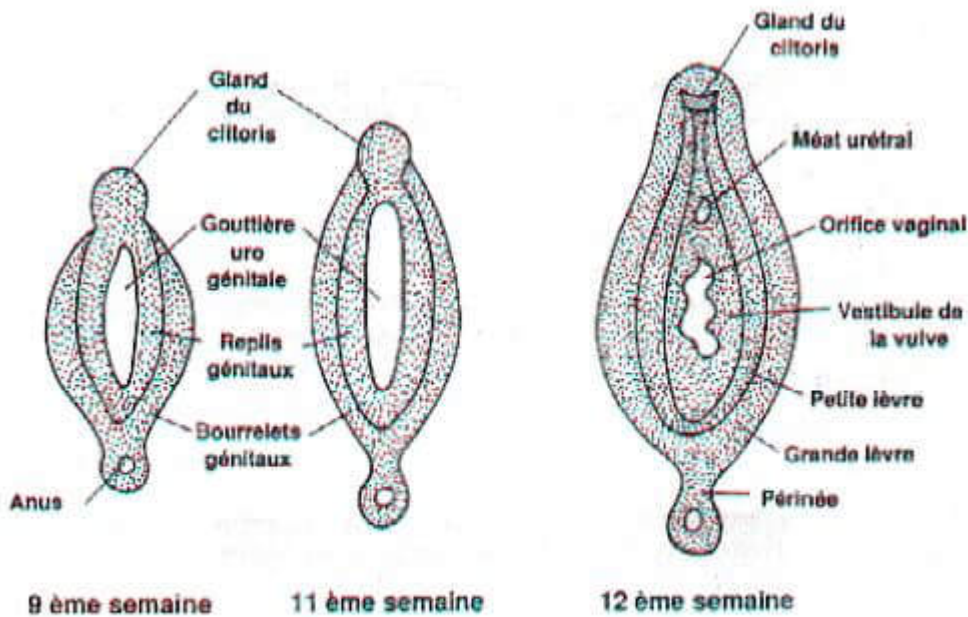
Le sinus uro-génital donnera la vessie et l'urètre (via la portion vésico-urétrale du sinus), le vestibule de la vulve (via la portion génitale du sinus) et les glandes de Bartholin (via les bourgeons latéraux).



L'appareil génital féminin au moment de la naissance.

2.3-La différenciation des organes génitaux externes

Les organes génitaux externes se modifient peu puisqu'il n'y a pas de testostérone. Le tubercule génital donnera le clitoris, les replis génitaux donneront les petites lèvres et les bourrelets génitaux les grandes lèvres.



Formation des organes génitaux externes féminins au cours du 3^{ème} mois.

LES AMBIGUITES SEXUELLES

- **Le pseudo-Hermaphrodisme Masculin** : 46,XY (défaut de virilisation)

PseudoHermaphrodisme Masculin (46,XY ; virilisation incomplète)



MacLaughlin
N Engl J Med
2004;350:364

- **Le pseudo-Hermaphrodisme Féminin** : 46,XX (virilisation)
 - Hyperplasies congénitales des surrénales : ATTENTION URGENCE VITALE car insuffisance surrénalienne avec perte de sel

PseudoHermaphrodisme Féminin

Hyperplasie congénitale des surrénales

(46,XX ; virilisation du fœtus féminin)

MacLaughlin
N Engl J Med
2004;350:364



- **L'hermaphrodisme vrai** (conjonction de structures masculines et féminines chez le même individu)

Conduite à tenir

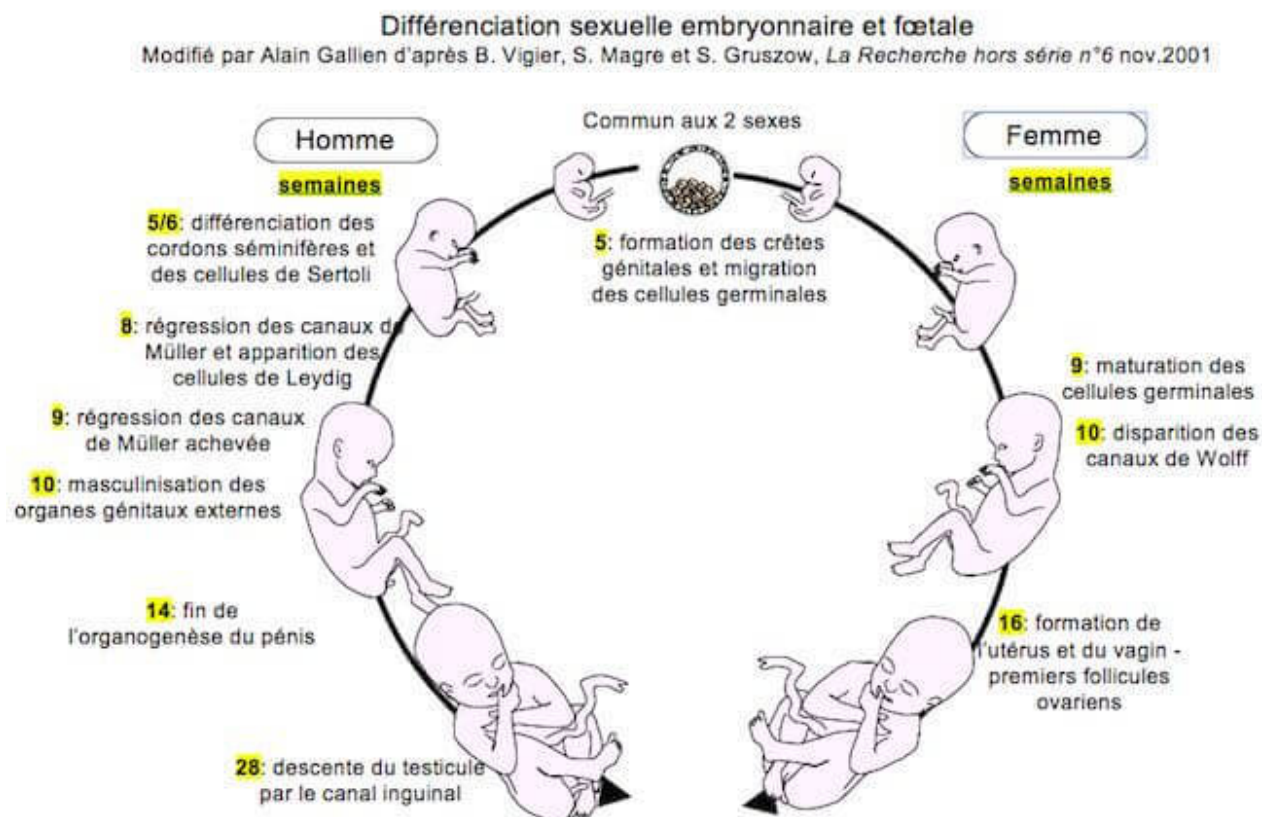
- Ne pas déclarer le sexe de l'enfant
- Prise en charge pédiatrique spécialisée
- Bilan étiologique à établir rapidement, pour détermination du sexe définitif, le plus rapidement possible en fonction
 - du sexe génétique
 - du mécanisme de l'anomalie et surtout
 - du degrés de virilisation
- Aide psychologique aux parents
- Il faut également tenir compte de la façon dont les parents vont élever l'enfant

CONCLUSION

Les processus sous-tendant la différenciation sexuelle normale mettent en jeu de très nombreux facteurs qui interviennent pour réguler le développement embryonnaire et la physiologie gonadique.

N'importe quelle anomalie dans cette cascade d'évènements est susceptible de retentir sur la différenciation normale et être à l'origine d'un des très nombreux tableaux d'anomalies de la différenciation sexuelle, qu'il s'agisse des dyskinésies gonadiques ou des pseudo-hermaphrodysmes masculins et féminins.

De nombreuses zones d'ombre demeurent cependant et leur compréhension ne pourra que permettre de progresser dans la caractérisation de certaines anomalies de la différenciation sexuelle, encore classées comme idiopathiques.

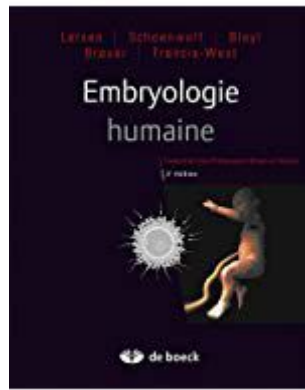


Résumé de la différenciation sexuelle et foetale

LIVRES POUR ALLER PLUS LOIN



Manuel de sexologie: Np



Embryologie humaine