

CHAPITRE 01 : Les étapes de la vie génitale

I. Sexualité (Identité sexuelle)

Chez les mammifères y compris l'espèce humaine, l'expression et l'identité sexuelles sont façonnées par les différences biologiques dont la structure du cerveau. Ces différences représentent une des manifestations du dimorphisme sexuel. Parmi ces manifestations on peut citer également, les réponses immunitaires, les caractéristiques dentaires et d'autres aspects comportementaux et psychologiques.

Chez les mammifères, le dimorphisme sexuel précède le développement des gonades et il commence pendant la vie préimplantatoire de l'embryon suite à l'expression des gènes résultant de facteurs chromosomiques avant le développement gonadique. Les influences hormonales classiques contribuent plus tard aux manifestations de ce dimorphisme.

Le dimorphisme sexuel se développe à des rythmes distincts au niveau de diverses composantes du corps en fonction de la vitesse de croissance et de l'âge biologique, en particulier pendant la puberté.

Le dimorphisme sexuel dans le cerveau implique des structures associées à la sexualité, principalement situées dans l'hypothalamus, qui régit le comportement, l'identité et l'orientation sexuels. Ce dimorphisme suggère des fondements biologiques de l'orientation sexuelle et de l'identification du genre, influençant les comportements et les fonctions au-delà de la sexualité.

L'évolution de ce dimorphisme à travers les différentes étapes de la différenciation sexuelle à chacune des périodes fœtale, infantile et prépubertaire est résumée dans la figure 1.

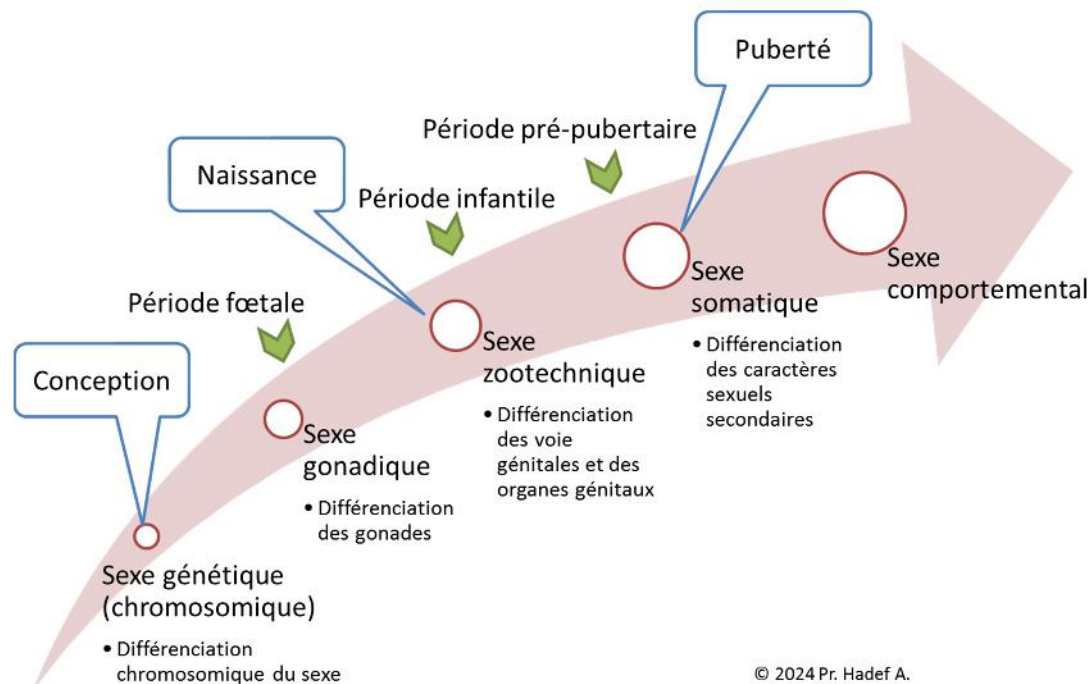


Figure 1: Périodes de l'évolution de l'identité sexuelle des mammifères (Hadeef, 2024).

II. Déterminisme du sexe et Différenciation sexuelle

Le bagage héréditaire reçu au moment de la fécondation définit le sexe génétique.

Il est important de différencier:

- La **détermination de la gonade**, orientation mâle ou femelle de la gonade primitive indifférenciée.
- La **différenciation sexuelle** proprement dite, mise en place des tractus génitaux internes et externes.

L'influence de l'environnement hormonal pendant le développement embryonnaire sur l'anatomie sexuelle de l'animal est connu depuis fort longtemps; la présence, dans l'utérus gravide, d'embryons mâles à proximité d'un embryon femelle entraîne une masculinisation des voies génitales de l'embryon femelle. Chez les bovins, on appelle "free-martinisme" le phénomène qui aboutit à la naissance d'une génisse stérile à cause d'échanges sanguins avec un jumeau mâle lors du développement in utéro.

Ce sont les travaux d'Alfred Jost (1950) qui ont permis d'établir clairement que, chez tous les mammifères, l'appareil génital se différencie dans le sens mâle sous l'influence des hormones secrétées par le testicule fœtal, alors qu'il se différencie spontanément dans le sens femelle en l'absence de gonades mâles ou femelles: des fœtus de lapin des deux sexes, castrés in utéro, à un stade où la gonade est différenciée mais pas les voies génitales, et laissés dans l'utérus, acquièrent une conformation féminine. On dit que le sexe femelle est le sexe constitutif ou sexe "par défaut".

II.1 Facteurs géniques

II.1.1 Le stade phénotypique indifférencié

C'est le stade de l'indifférence des ébauches génitales (quel que soit le type chromosomique de départ).

Des ébauches communes aux deux sexes apparaissent très tôt au cours du développement embryonnaire: dans l'espèce humaine dès la 5e semaine.

Ces ébauches sont constituées de deux masses de tissus mésenchymateux séparées par le mésodigestif (**mésonephros** = corps de Wolff qui est recouvert par l'**épithélium cœlomique**)

- Le Corps de Wolff aboutisse à la formation de canal mésonéphrotique : canal de Wolff et canal paramésonephrotique: canal de Müller.
- Les cellules de l'épithélium cœlomique (crête génitale colonisée par gonocyte primaire) prolifèrent et forment les cordons sexuels. Ceux-ci correspondent aux futures tubes séminipares (mâle) ou cordons médullaires (femelle) et à partir de ce stade l'évolution se fera vers le type mâle ou femelle.
- Évolution vers la forme mâle : la plus précoce= Arrêt de développement de la crête génitale

- Évolution vers la forme femelle : la plus tardive= l'épithélium cœlomique de la crête continue à proliférer.

Donc, parallèlement à la mise en place des ébauches gonadiques se développent deux paires de canaux: les **canaux de Wolff** et les **canaux de Müller** qui débouchent sur le sinus uro-génital, confluent entre voies génitales et urinaires.

II.1.2. Du sexe génétique au sexe gonadique

Les premières ébauches de gonades n'apparaissent dans l'espèce humaine, qu'à la cinquième semaine de développement sous forme de **crêtes génitales**.

Sur la figure ci-après on peut les distinguer (Go) en formation sur le bord interne du rein embryonnaire (ou mésonéphros, Mé). Elles renferment, des **cellules germinales** (CG) entourées de cellules somatiques (CS) et des vaisseaux sanguins.

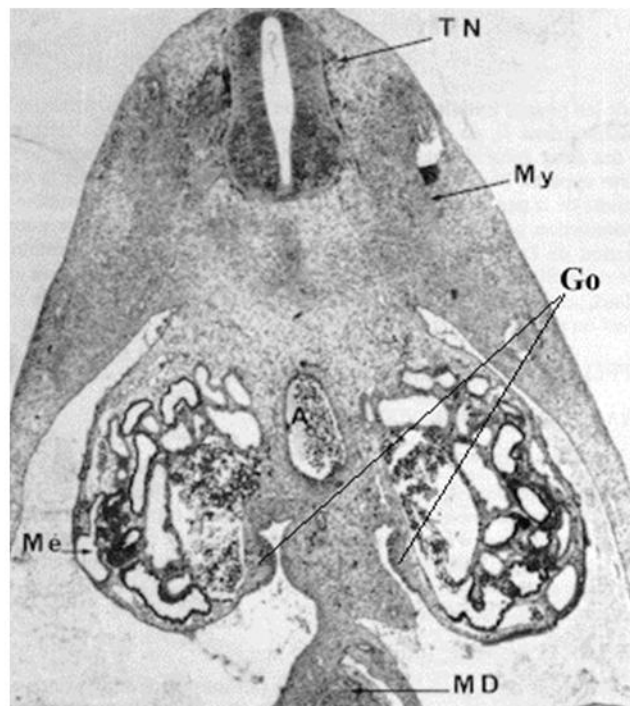


Figure 2: Coupe transversale d'un fœtus de veau (32j) montrant les ébauches de gonades

La conversion de la crête génitale en gonade bipotentielle nécessite les gènes LHX9, SF1 et WT1, car les souris dépourvues de l'un de ces gènes n'ont pas de gonades. La gonade bipotentielle semble être déplacée vers la voie femelle (développement de l'ovaire) par les gènes WNT4 et DAX1 et vers la voie mâle (développement du testicule) par le gène SRY (sur le chromosome Y) en conjonction avec des gènes autosomiques tels que SOX9.

Plusieurs études ont montré que le chromosome Y induit la différenciation sexuelle vers le type mâle par une portion courte qu'il porte et que l'on appelle gène SRY (Sex Determining Region of Y). Ce chromosome Y permet également l'expression d'un Ag HY. Le gène de structure de ce Ag HY est porté par un autre autosome, sa son expression régulé par un gène codé par le chromosome Y et varie peu selon les espèces.

Chez la femme, les chromosomes X sont dépourvus de cette région SRY et, en simplifiant quelque peu, sa gonade se différencie passivement pour aboutir à la formation d'un ovaire.

Cette différenciation se fera chronologiquement un peu plus tardivement que celle de la gonade mâle.

- Conception ancienne: « la différenciation sexuelle vers le type féminin se suffit d'un défaut de masculinisation, c.-à-d. une absence de SRY »
- Conception actuelle: « la différenciation sexuelle vers le type féminin nécessite l'absence de SRY, mais surtout la présence du gène DSS !!! (Dosage Sensitive Sex Reversal) qui est situé sur le bras court de X qui induit l'activation d'une cascade de gènes secondaires menant à une féminisation.

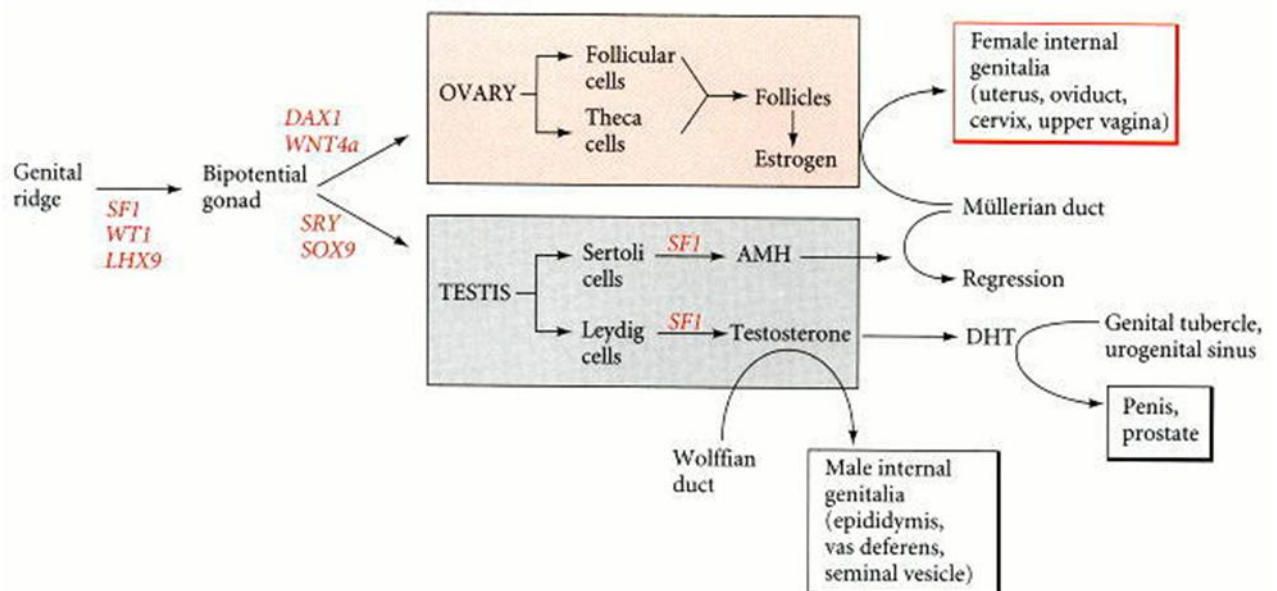
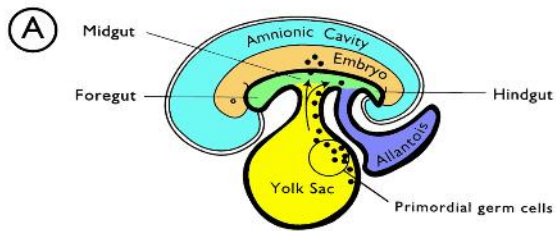
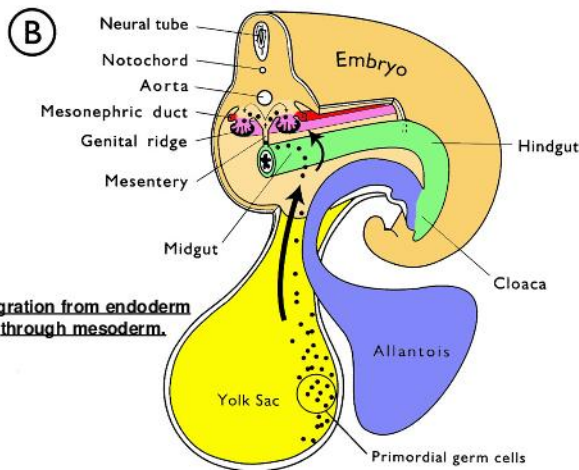


Figure 3: Facteur géniques responsables de la différenciation des gonades

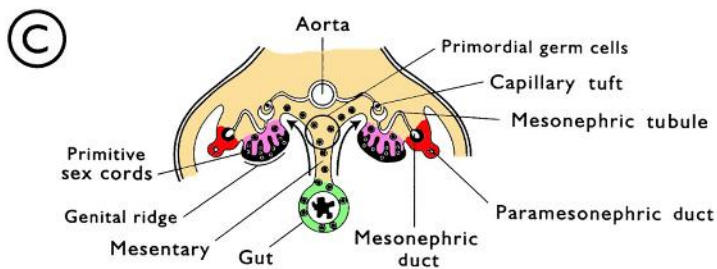
Germ Cell Migration



Migration begins by the 4 week of gestation in cow and human.



Migration from endoderm through mesoderm.



In birds the migration is via the blood stream.

Development of Mesonephros and Metenephros

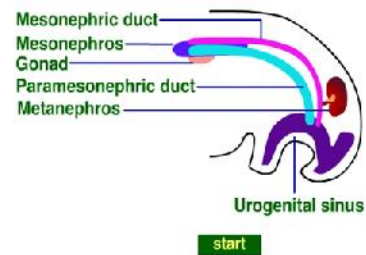


Figure 4 : Origine embryonnaire des ébauches gonadiques

II.2 Facteurs hormonaux (Du sexe gonadique au sexe phénotypique)

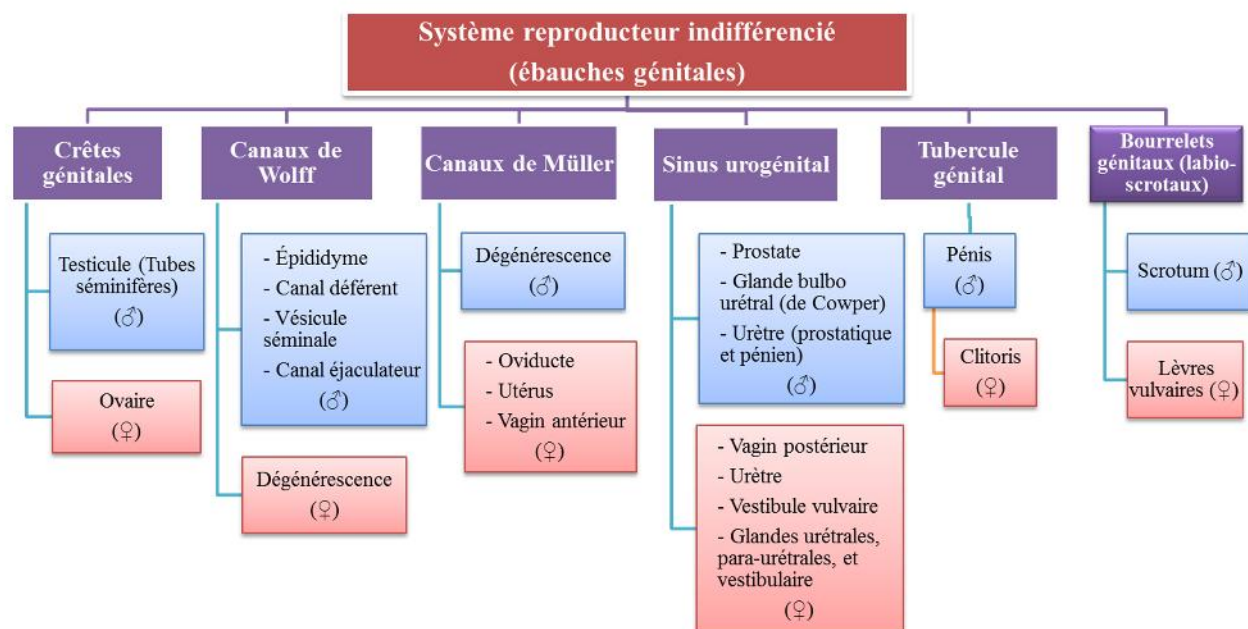
Le canal de Wolff est à l'origine chez le mâle de : épидидyme, canal déférent, vésicules séminales et canal éjaculateur (réunion du canal issu d'une vésicule séminale avec un canal déférent). Chez la femelle, le canal de Wolff s'atrophie (reste des vestiges chez certaines espèce (ex: canaux de Gaertner chez la vache au niveau du plancher du vagin)

Le canal de Müller est à l'origine chez la femelle de : oviducte, utérus, col, vagin antérieur.

Chez le mâle, il s'atrophie (reste des vestiges : utricule prostatique).

Le sinus urogénital ou débouchent les canaux de Wolff et de Müller est à l'origine de l'urètre prostatique et pinéale chez le mâle et à l'origine de la partie postérieure du vagin et au vestibule vulvaire chez la femelle.

Les organes génitaux externes débutent de la même façon chez les 2 sexes; ils proviennent du tubercule génital et des bourrelets génitaux (massif mésenchymateux situés au niveau de la membrane urogénitale).



© 2024 Pr. Hadeef A.

Figure 5: Diagramme du déterminisme et de la différenciation du système reproducteur (Hadeef, 2024).

II.2.1. Le testicule et la différenciation sexuelle

Les expériences de greffe de testicule chez le lapin ont clairement montré que le testicule foetal exerce donc deux sortes d'action pendant la différenciation de l'appareil génital, d'une part, il provoque la disparition des canaux de Müller, d'autre part, il est responsable du développement des voies mâles et la masculinisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes. Les expériences précédentes prouvent que ces actions sont contrôlées par deux substances différentes, dont une est la testostérone et l'autre un "facteur anti-Müllérien".

A partir de ses expériences d'ablation, de greffe et d'injection (figure ci-après), Alfred JOST(1950) a suggéré que les gonades déjà différenciées chez le jeune fœtus entraînent à leur tour la différenciation des voies génitales.

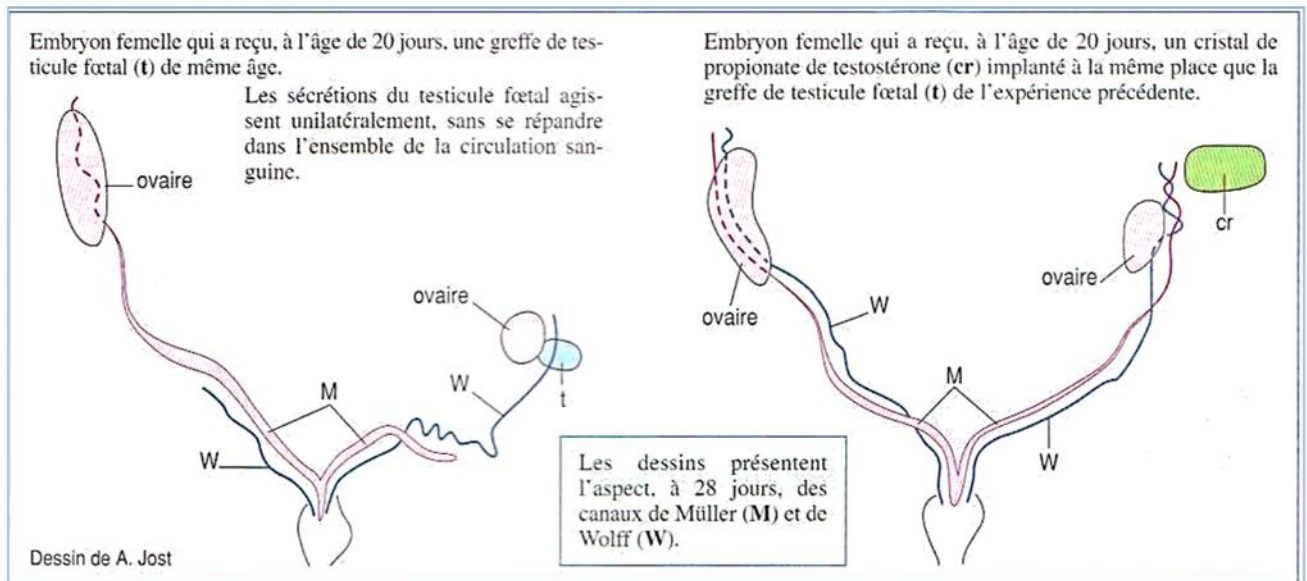


Figure 06 : Présentation schématique de l'expérience de Jost.

II.2.2 Les sécrétions testiculaires

Deux types cellulaires produisent des hormones dans le testicule, les cellules de Sertoli (CS) et les cellules de Leydig.

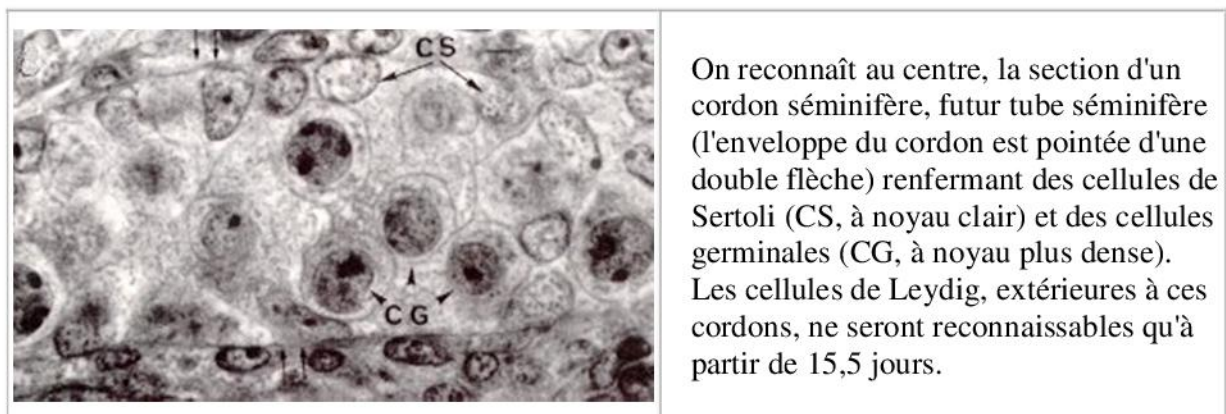


Figure 07 : Coupe de testicule de fœtus de rat de 14 jours observé au MET (Thibault, 2001).

Ce sont les **cellules de Sertoli** primitives, qui, à partir de la septième semaine (chez l'homme) sécrètent le facteur anti-Müllérien appelé initialement "Müllerian inhibitor" puis "Anti-Müllerian Hormone", ou **AMH**, et encore "Müllerian Inhibiting Substance", ou MIS, aux Etats Unis. C'est une glycoprotéine, dimère, de 140 KD, dont le gène est situé, chez l'homme, sur le chromosome 19. Cette hormone présente une nette homologie de sa partie COOH-terminale avec certains facteurs de croissance comme l'inhibine.

Cette hormone provoque une régression rapide des canaux de Müller. La disparition des

cellules épithéliales de ces canaux se fait plutôt par dédifférenciation en cellules mésenchymateuses que par nécrose.

Dans toutes les espèces l'évolution de l'AMH est identique. On en trouve dès les premiers stades de la différenciation du testicule fœtal, elle atteint un taux maximal pendant la période de régression des canaux de Müller mais reste à un taux élevé ensuite, pour ne chuter qu'à la puberté.

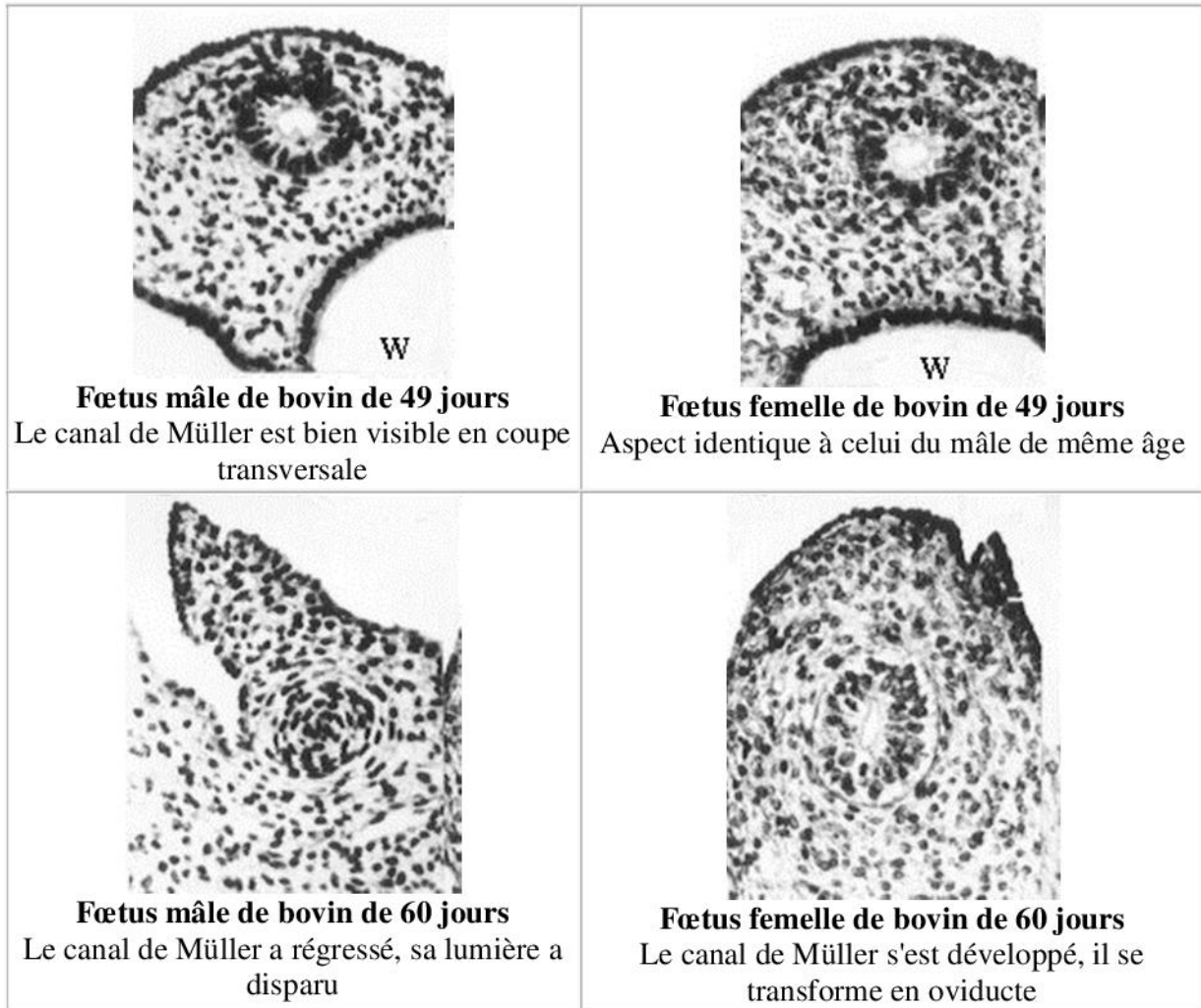


Figure 8 : Évolution des canaux de Müller chez des fœtus de bovin mâles et femelles (Jost, Vigier et Prépin, 1972)

III. Rôle des androgènes durant la période intra-utérine

III.1 Différenciation sexuelle

III.1.1 Différenciation Masculine

Les **cellules de Leydig**, extérieures aux cordons séminifères, sécrètent, dès la sixième semaine, des quantités croissantes de **testostérone**, dont le taux atteint un maximum dans le sang fœtal au début du deuxième trimestre, période essentielle de la masculinisation. Cette hormone est produite à partir du cholestérol, selon une chaîne de biosynthèse qui met en jeu sept enzymes.

Le contrôle de cette synthèse est encore mal connu. Toutefois l'apparition, la multiplication et la régression des cellules de Leydig présente un parallélisme net avec la sécrétion d'hormone chorionique gonadotrope (hCG), élevée en fin de premier trimestre de gestation.

Le mode d'action de la testostérone diffère selon le tissu cible (figure 09).

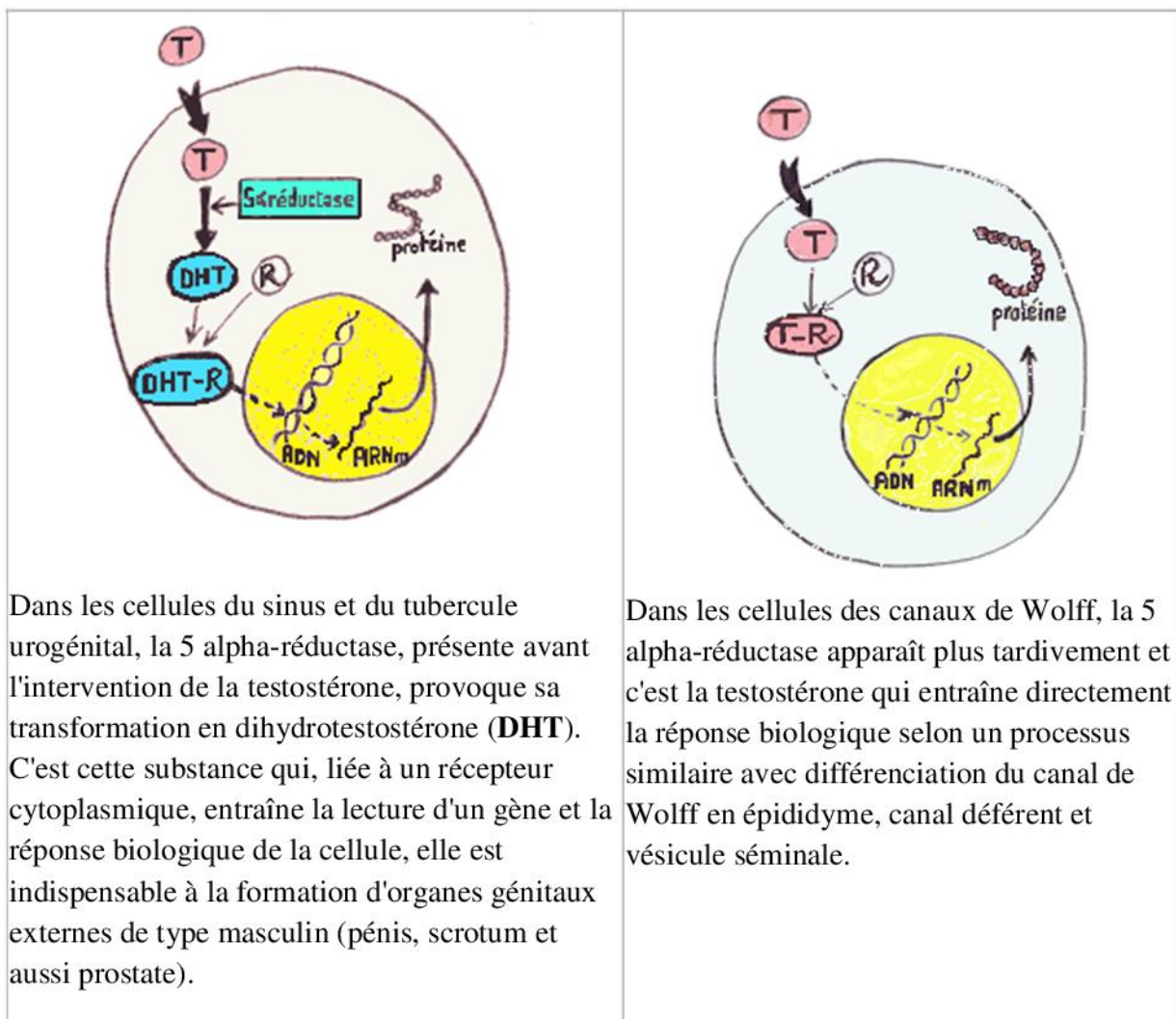


Figure 9 : Mode d'action de la testostérone en fonction de la cible

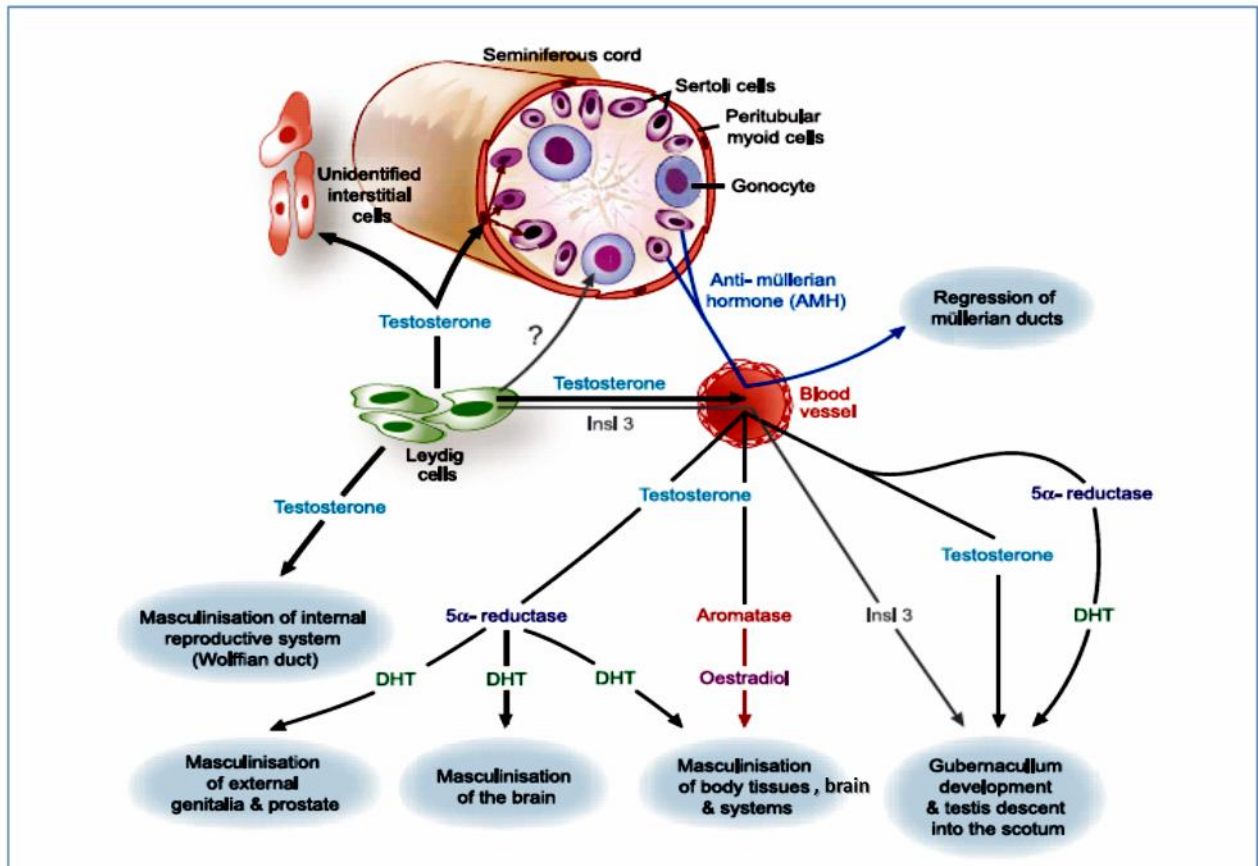


Figure 10: Différenciation sexuelle du système reproducteur mâle

III.1.2 La différenciation féminine

Elle se réalise plus tardivement. En l'absence de testostérone, les canaux de Wolff commencent à régresser à la dixième semaine et ont disparu à la douzième, les organes génitaux externes se développent dans le sens femelle. En absence d'AMH, les canaux de Müller se maintiennent, et en absence d'InsL3, les gonades restent dans l'abdomen. Les ovaires du fœtus ne sont pas indispensables à la féminisation de l'organisme. De plus, comme la persistance des canaux de Müller et la régression des canaux de Wolff surviennent dans des fragments de tractus génital des deux sexes cultivés in vitro dans un milieu an hormonal, il est clair que la féminisation de ces structures ne provient pas non plus d'œstrogènes d'origine maternelle ou placentaire.

Or chez plusieurs mammifères, on a mis en évidence une production plus ou moins transitoire d'œstrogène par les ébauches ovariennes, bien avant la différenciation des cellules de la thèque ou de la granulosa. Peut-être ces œstrogènes stimulent-ils les ébauches Müllériennes, une fois leur persistance assurée, comme en témoigne le faible développement de ces dérivés chez des fœtus de lapin castrés in utero.

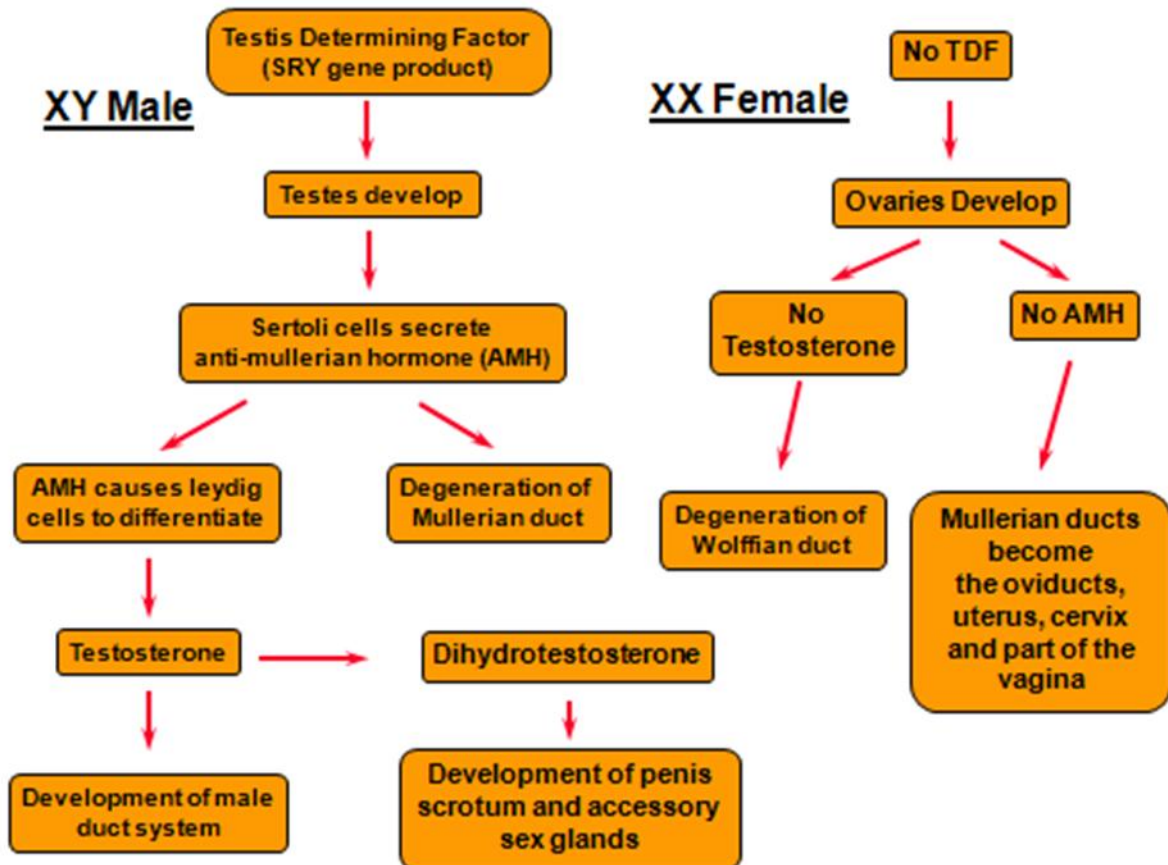
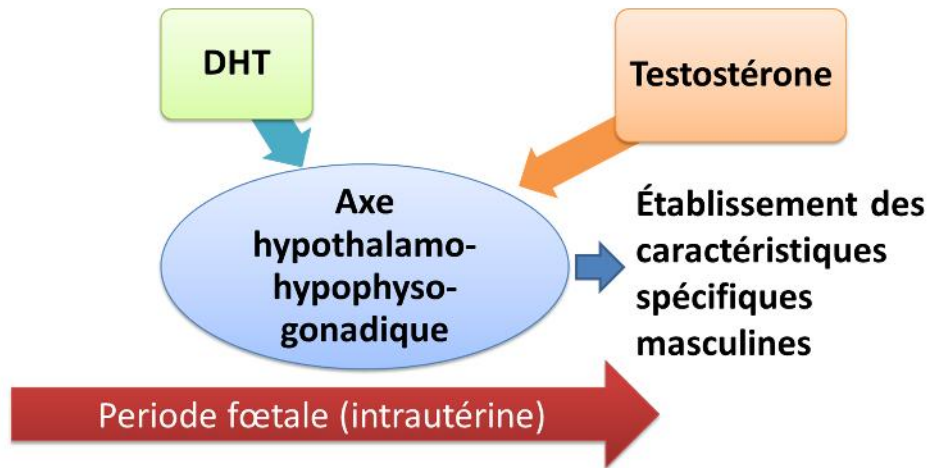


Figure 11 : Régulation de la différenciation sexuelle

III.2 Sexualisation de l'hypothalamus

Les androgènes jouent un rôle crucial dans la masculinisation de l'hypothalamus au cours du développement du fœtus, influençant la différenciation des structures cérébrales et la régulation hormonale.



© 2024 Pr. Hadeef A.

Figure 12 : Rôle des androgènes dans la masculinisation durant la période fœtale

Période critique : La fenêtre de programmation de la masculinisation (MPW) est une période spécifique du développement du fœtus au cours de laquelle les androgènes exercent leurs effets, en particulier entre les jours 60 et 90 de gestation chez les ovins.

III.2.1 Effets sur le comportement sexuel

Les androgènes influencent le comportement sexuel par leur conversion en œstrogènes dans le cerveau.

L'expression cérébrale de *Brs3*, *Cckar*, *Irs4*, *Sytl4* et de 12 autres gènes est sexuellement dimorphique. Les hormones sexuelles contrôlent l'expression dimorphique de ces gènes. *Brs3*, *Cckar*, *Irs4*, *Sytl4* qui contrôlent des composants de certains comportements mais pas tous.

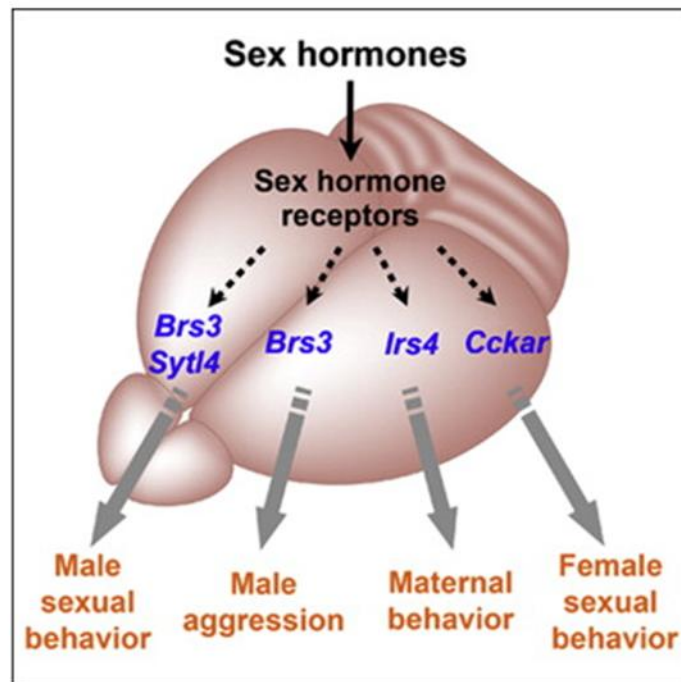


Figure 13: Effets des hormones sexuelles sur la différenciation du comportement sexuel

- Rôles de la testostérone et la DHT:

- La testostérone agit par l'intermédiaire des récepteurs aux androgènes pour favoriser la croissance de structures typiquement masculines, telles que le noyau sexuellement dimorphe de l'hypothalamus (sexually dimorphic nucleus = SDN).
- La testostérone protège les neurones de la mort dans le SDN-POA (Preoptic area).
- Elle provoque la mort cellulaire au niveau du noyau periventriculaire antéroventral (AVPV = anteroventral periventricular nucleus) via des récepteurs d'œstrogènes.
- Elle influence les profils des neurotransmetteurs et la migration neuronale, essentiels à la différenciation sexuelle.
- Les expérimentations ont montré que la DHT peut reproduire les effets de la testostérone sur certains neurones mais seule ne peut pas assurer le rôle de la testostérone ; cette dernière est indispensable à la masculinisation du cerveau.

La production locale d'œstrogènes à partir d'androgènes dans le cerveau est essentielle à la

différenciation sexuelle masculine, mettant en évidence l'interaction entre les facteurs hormonaux et génétiques.

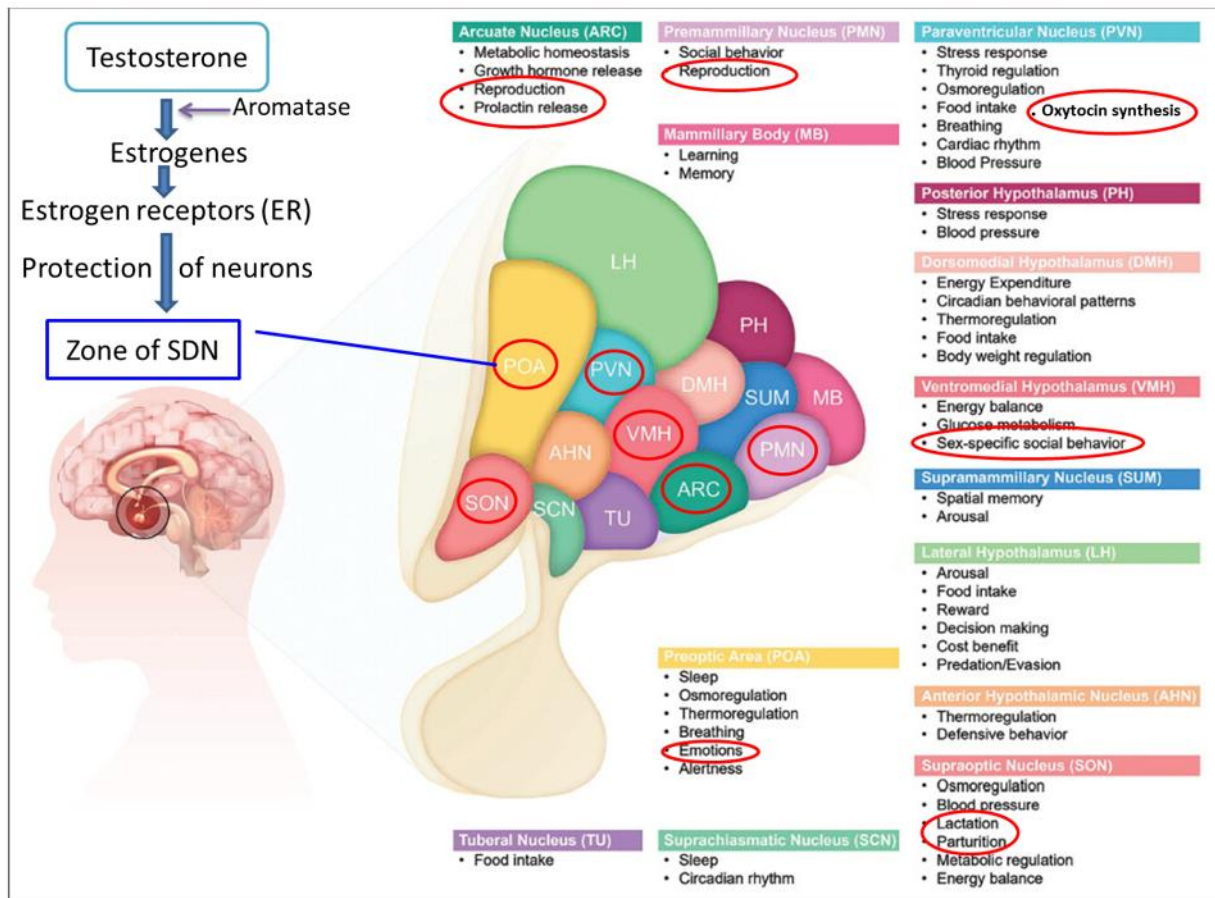


Figure 14. Effet de la testostérone au niveau des noyaux hypothalamiques (modifiée par Hadeef, 2024)

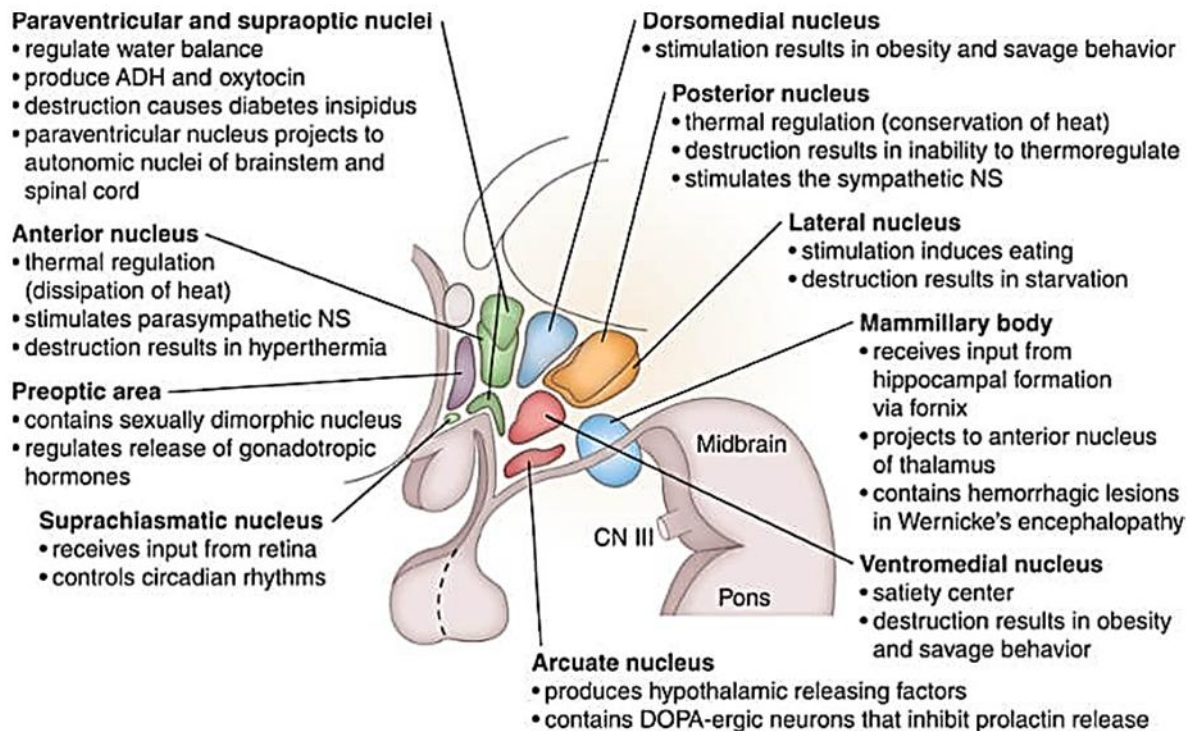


Figure 15 : Rôle des principaux noyaux hypothalamiques.

III.2.2 Effets sur les centres hypothalamiques de la sécrétion de la GnRH (Concept de déféminisation)

L'hypothalamus est intrinsèquement féminin. La testostérone déféminise l'hypothalamus pendant l'embryogenèse en éliminant le centre de décharge de GnRH (GnRH surge center) chez le mâle.

L'hypothalamus de la femelle contient deux centres (deux modes) de sécrétion de GnRH, un centre de décharge cyclique (surge center) et un centre de sécrétion pulsatile dite tonique (tonic center): En revanche, l'hypothalamus masculin ne semble pas avoir de centre de décharge ou de poussé cyclique de la sécrétion de GnRH.

Chez le fœtus femelle, l'alpha-foetoprotéine (α FP) empêche l'entrée de l'E2 dans le cerveau (Barrière hémato-encéphalique). L'hypothalamus est ainsi « féminisé » et le centre de décharge cyclique (surge center) de GnRH se développe. Par conséquent, chez les femelles, des épisodes préovulatoires de sécrétion de LH de forte amplitude (pic) une fois toutes les quelques semaines et des épisodes des sécrétions pulsatiles basales entre les pics préovulatoires sont observées.

Chez le fœtus mâle, la testostérone pénètre librement dans le cerveau car l' α FP ne s'y lie pas. La testostérone est aromatisée en œstradiol et le cerveau mâle est « déféminisé ». Par conséquent, le centre de décharge (surge center) de GnRH ne se développe pas. Ceci explique la présence chez le mâle de petits épisodes de sécrétion de LH qui surviennent toutes les 2 à 6 heures. La testostérone est sécrétée alors peu après chaque épisode de LH.

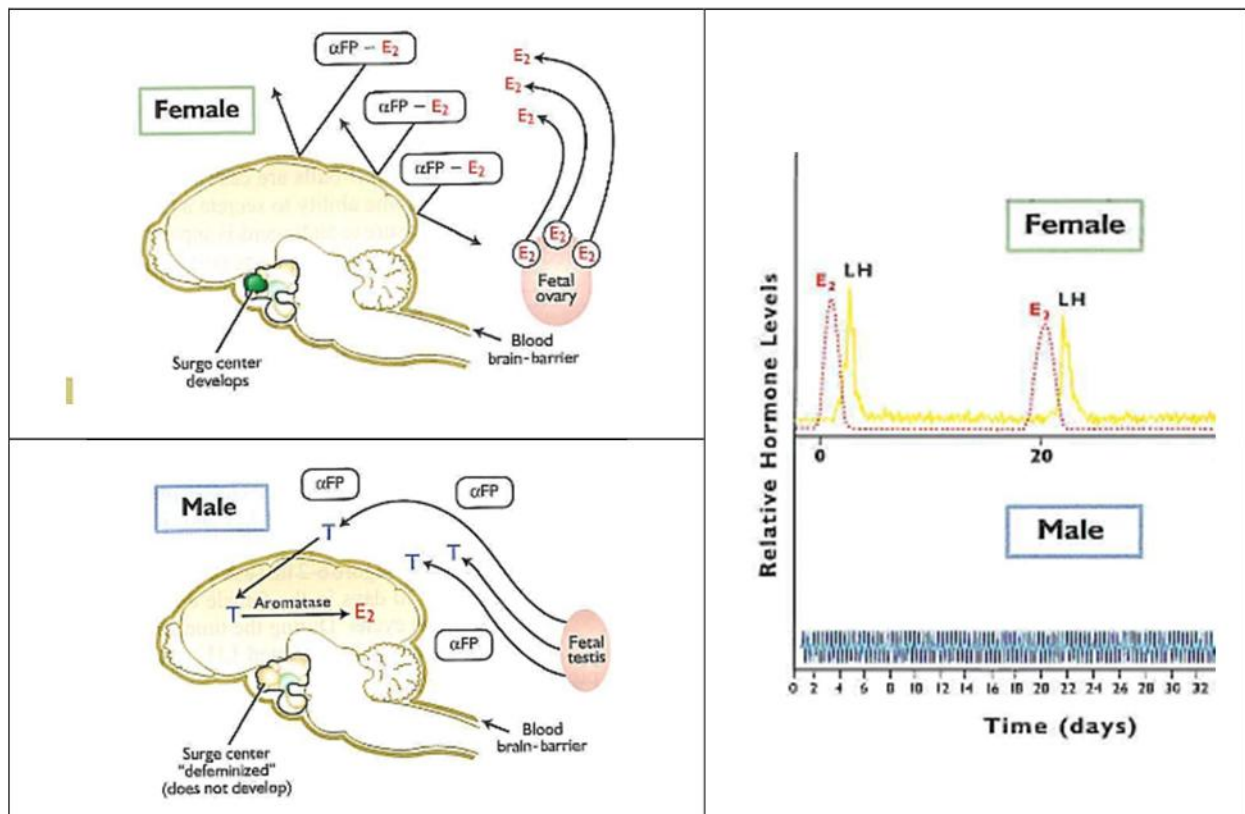


Figure 16 : Rôle des androgènes dans la défématisation des centres hypothalamiques de sécrétion de GnRH (Senger, 2012).

NB : Le rôle des androgènes via directement des récepteurs d'androgènes (AR) dans la différenciation est à prendre en considération bien qu'un faible nombre de neurones à GnRH expriment ces récepteurs AR.

III.3. Descente testiculaire (Migration gonadique)

En plus de la disparition des canaux de Müller sous l'effet de l'AMH et du développement des canaux de Wolff et des organes génitaux externes sous l'effet de la testostérone et de ses dérivés, un troisième phénomène caractérise la différenciation mâle, c'est la descente des testicules dans le scrotum. Chez le mâle, le gubernaculum testis grandit, ce qui permet la descente des gonades alors que chez la femelle ceci ne se produit pas. La croissance du gubernaculum est sous le contrôle d'une hormone récemment découverte, produite uniquement par le testicule fœtal, dans les cellules de Leydig, et pas dans l'ovaire. Il s'agit d'un facteur de type insuline: l'insuline-like hormone 3 ou **InsL3**.

La migration se déroule en plusieurs phases :

- Une phase rénale due à l'insertion du métanéphros entre les lombes et la gonade, à l'augmentation de la taille du fœtus.

- b) Une phase transabdominale résultant de la rétraction du gubernaculum testis (latin : gouvernail, guide testicule) et de la formation du processus vaginalis.
- c) Une phase inguinale qui correspond au passage à travers l'anneau inguinal et la mise en place dans les bourses.

- Les phases a et b sont hormono-dépendantes vis-à-vis des gonadotrophines et de la testostérone.

Cette migration s'opère à des périodes différentes suivant les espèces :

Taureau : 24^{ème} semaine de la gestation

Bélier : 12^{ème} semaine de la gestation

Étalon : aux environs de la naissance, le testicule reste parfois jusqu'à l'âge d'un an coincé dans le bas du trajet inguinal chez cette espèce.

Chien : entre le 6^{ème} et la 10^{ème} semaine après la naissance (souvent au moment du sevrage).

Chat : aux environs de la 3^{ème} semaine après la naissance, mais au plus tard au moment du sevrage.

V. La puberté

V.1 Définitions : puberté physiologique et zootechnique

La puberté peut être définie chez le mâle comme chez la femelle comme étant la capacité à réussir la reproduction.

De point de vue physiologique, chez la femelle, on peut définir la puberté par l'âge à la première ovulation. Généralement, les premières ovulations sont silencieuses et difficiles à repérer. Chez le mâle, elle correspond à l'âge de la première éjaculation contenant les premiers spermatozoïdes. Ceci nécessite la maturité et coordination entre plusieurs structures dont les nerfs, les muscles, et glandes annexes (vésicule séminale notamment).

Sur le plan comportemental, l'apparition de la puberté chez la femelle est déterminée par l'expression du premier œstrus pendant le quel la femelle devienne réceptive et accepte l'accouplement. Chez le mâle, elle s'exprime par le comportement de chevauchement et d'érection du pénis qui se manifeste bien avant la première éjaculation.

De point de vue zootechnique, la puberté correspond chez la femelle à l'âge où elle deviendra apte à mener à terme sa première gestation sans effets délétères. Chez le mâle, elle correspond à l'âge où l'éjaculat contiendra un nombre seuil de spermatozoïdes spécifique pour chaque espèce et suffisant pour achever une gestation après accouplement.

Tableau 1: Age Moyen et intervalle d'âge de puberté chez certaines espèces (Senger, 2012).

<u>Species</u>	<u>Male</u>	<u>Female</u>
Alpaca	2-3 yrs	1 yr
Bovine	11 mo (7-18)	11 mo (9-24)
Camel	3-5 yrs	3 yrs
Canine	9 mo (5-12)	12 mo (6-24)
Equine	14 mo (10-24)	18 mo (12-19)
Feline	9 mo (8-10)	8 mo (4-12)
Llama	2-3 yrs	6-12 mo
Ovine	7 mo (6-9)	7 mo (4-14)
Porcine	7 mo (5-8)	6 mo (5-7)

V.2 Mécanisme de la puberté

Ce processus se déroule au fil du temps et ne se manifeste pas soudainement comme un événement unique. L'exigence fondamentale de la puberté est la sécrétion de GnRH à la fréquence et en quantité appropriées pour stimuler la libération de gonadotrophines par l'hypophyse. Les gonadotrophines favorisent la gamétogenèse, la stéroïdogenèse et le développement des tissus du système reproducteur. Le nombre de neurones sécréteurs de la GnRH, leur morphologie et leur distribution dans l'hypothalamus sont établis bien avant la puberté. Cependant, leur degré de fonctionnement augmente au début de la puberté.

Avant la puberté, chez les deux sexes, les neurones à GnRH du centre tonique et du centre cyclique (surge center) de l'hypothalamus libèrent des pulsations de GnRH de faible amplitude et de faible fréquence. Chez la femelle prépubère, le centre cyclique est assez sensible à la rétroaction positive de l'œstradiol, mais il ne peut pas libérer de « quantités ovulatoires » de GnRH car l'ovaire ne peut pas sécréter de niveaux élevés d'œstradiol.

Après la puberté, chez la femelle, le centre tonique contrôle les concentrations basales de GnRH, mais elles sont plus élevées que celles enregistrées chez la femelle prépubère car la fréquence des pulsations augmentent. Le centre de décharge cyclique contrôle la poussée préovulatoire de GnRH. Chez le mâle, le centre cyclique (surge center) ne se développe pas et le début de la puberté est dû à une diminution de la sensibilité hypothalamique à la rétroaction négative de la testostérone/œstradiol. La testostérone est produite avant la puberté à faible concentration traverse la barrière hémato-encéphalique et est convertie en œstradiol par l'aromatase.

L'apparition de la puberté semble être dépendante de la capacité des neurones présynaptiques à transmettre des informations aux neurones à GnRH afin que la sécrétion de GnRH augmente.

V.3 Facteurs de variation

La fonction des neurones présynaptiques responsable de la transmission des signaux aux neurones à GnRH peut être influencée par :

- La nutrition et sa gestion,
- L'exposition à certains signaux environnementaux (exemple la photopériode) ou sociaux (présence continue des mâles, dominance et compétition entre les mâles),
- La génétique de l'individu (puberté précoce de certaines races d'une même espèce).

Les neurones présynaptiques sont sensibles aux influences environnementales et stimulent à leur tour la sécrétion neuronale de GnRH. L'une des neuropeptides clés libérées par les neurones présynaptiques est l'hormone kisspeptine, qui, une fois libérée, se lie à son récepteur (KISS1R ou GPR54 : galanin-like G protein-coupled receptor 54), qui est exprimé sur les neurones à GnRH. L'intervention de la voie de signalisation de la kisspeptine est considérée comme une condition préalable à l'apparition de la puberté chez les mammifères.