

CHAPITRE 02 : 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".

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 5^e 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.

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.

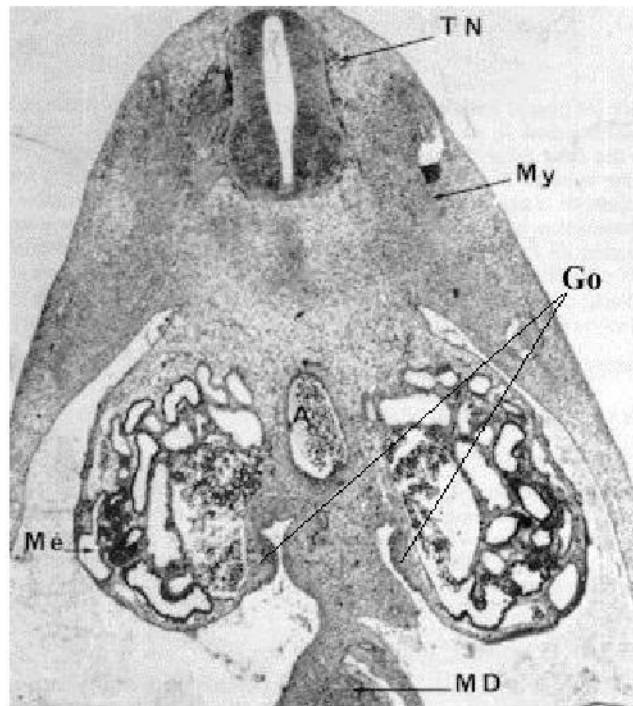
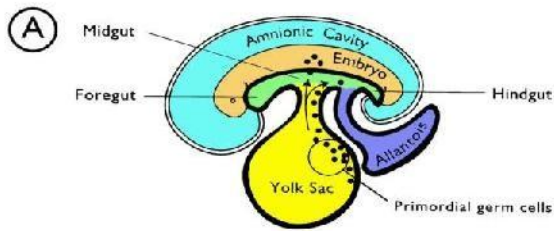


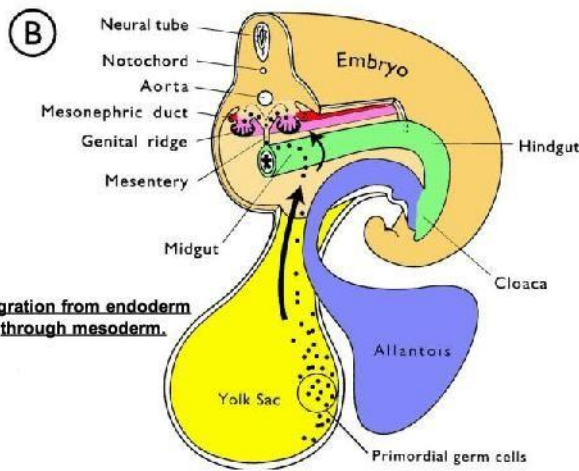
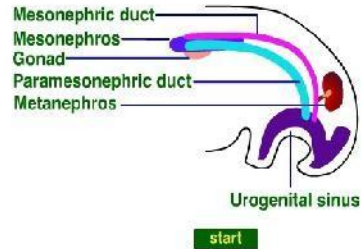
Figure 01: Coupe transversale d'un foetus de veau (32j) montrant les ébauches de gonades

Germ Cell Migration

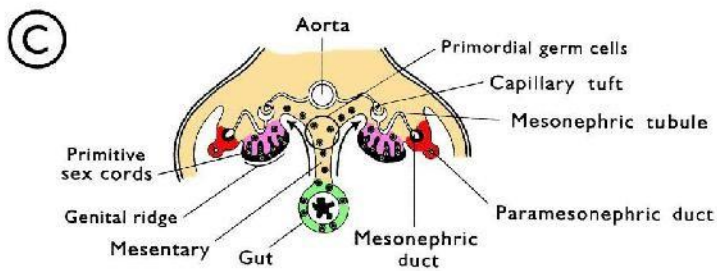


Migration begins by the 4 week of gestation in cow and human.

Development of Mesonephros and Metenephros



Migration from endoderm through mesoderm.



In birds the migration is via the blood stream.

Figure 02 : Origine embryonnaire des ébauches gonadiques

Déterminisme de la différenciation des gonades

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, a 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.

3. 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 postérieur 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).

3.1 Déterminisme de la différenciation des voies génitales

3.1.1 Le testicule et la différenciation sexuelle

Les expériences de greffe de testicule chez le lapin ont clairement montré que le testicule fœtal 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.

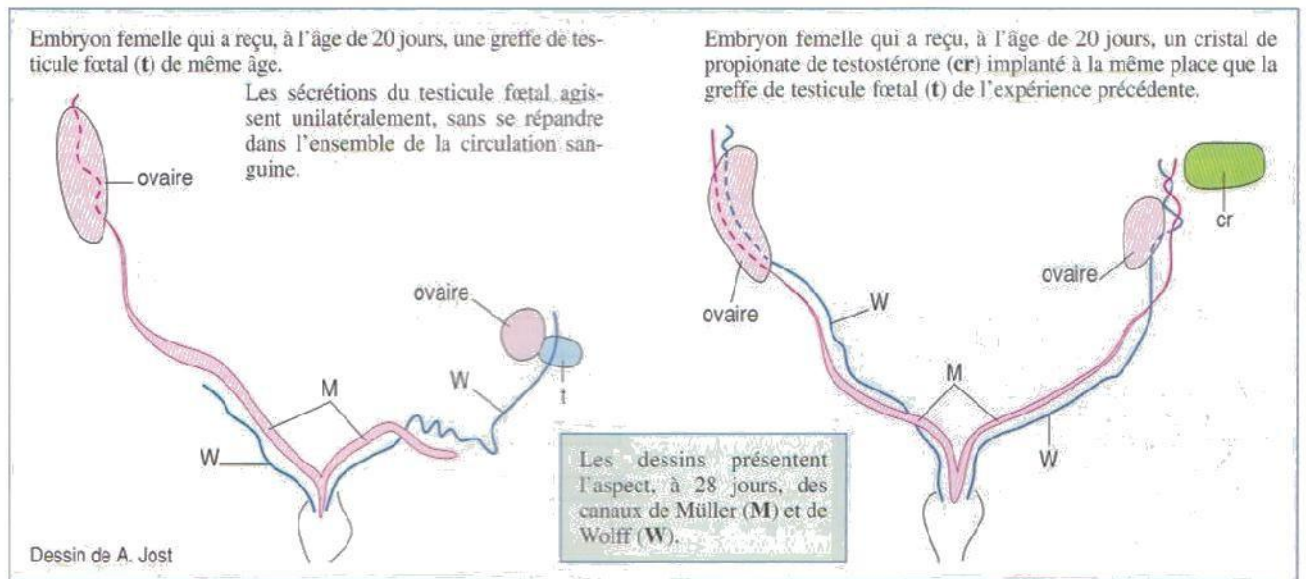


Figure 03 : Présentation schématique de l'expérience de Jost.

3.1.2 Les sécrétions testiculaires

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

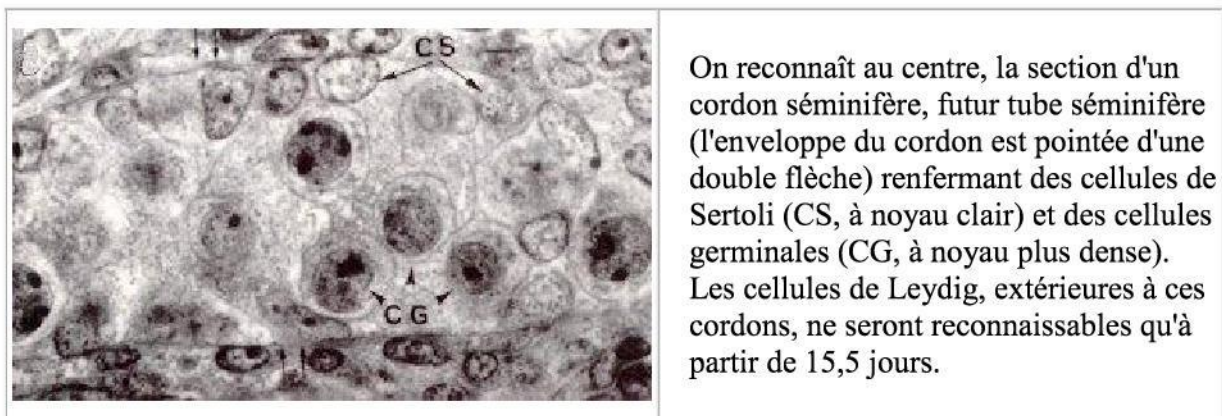


Figure 04 : Coupe de testicule de fœtus de rat de 14 jours observé au MET (Thibault, 2001).

Ce sont les **cellules de Sertoli** primitives, qui, à partir de la septième semaine (chez l'homme) sécrètent le facteur anti-Müllérien appelé initialement "Müllérian inhibitor" puis "Anti-Müllérian Hormone", ou **AMH**, et encore "Müllérian 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.

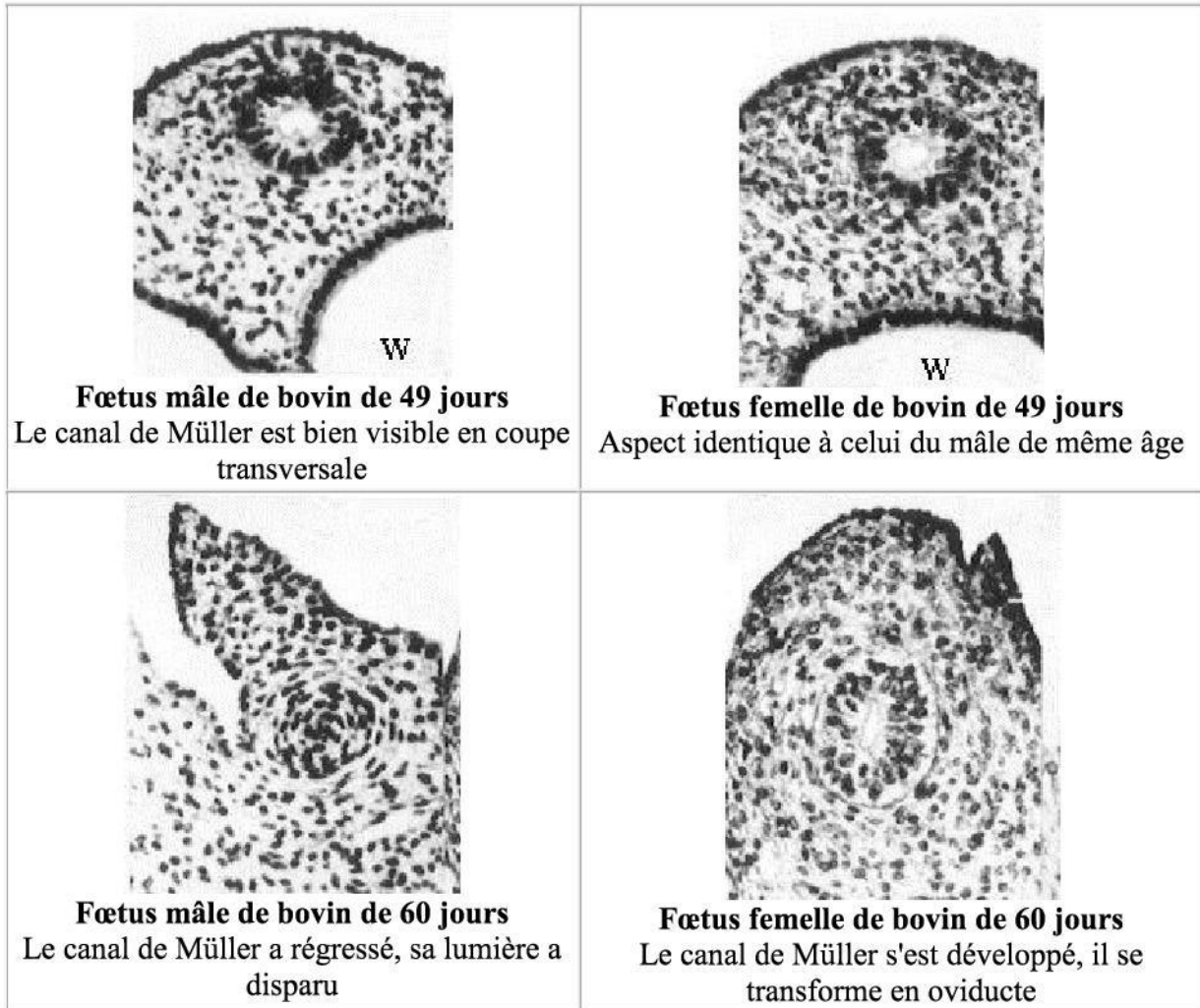


Figure 05 : Evolution des canaux de Müller chez des fœtus de bovin mâles et femelles (Jost, Vigier et Prépin, 1972)

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 06).

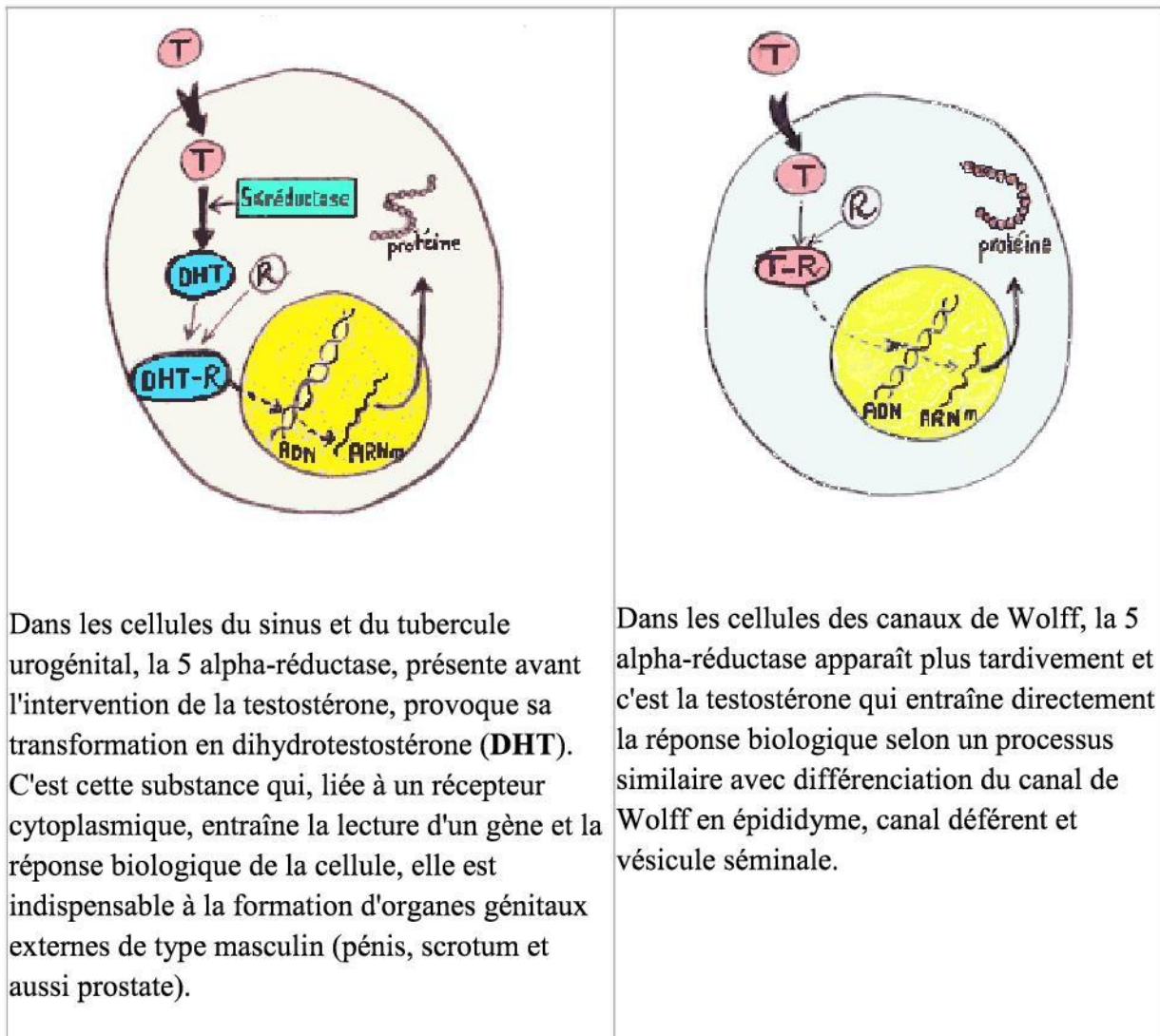


Figure 06 : Mode d'action de la testostérone en fonction de la cible

3.2 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 :

- a) 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 :

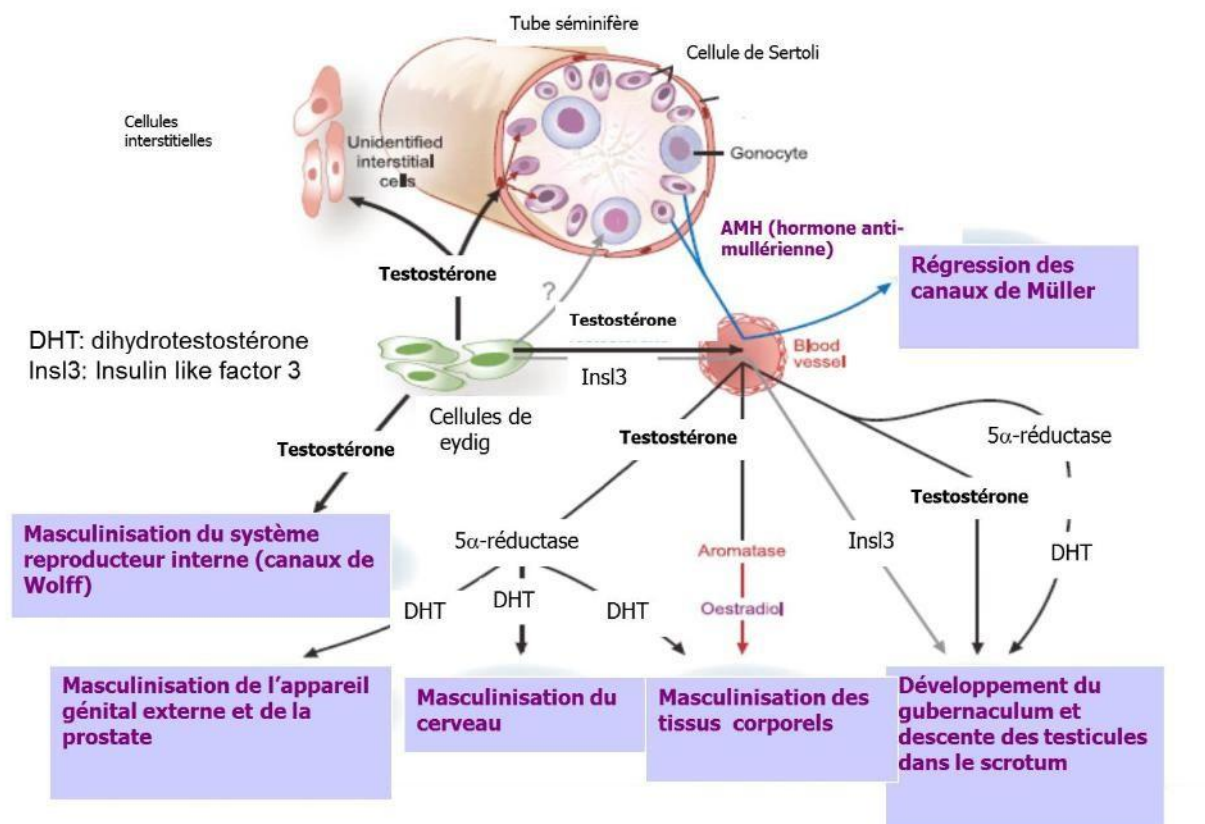
Taureau : 24^{ème} semaine de la gestation

Bélier : 12^{ème} semaine de la gestation

Etalon : 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.



3.3 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 utéro.

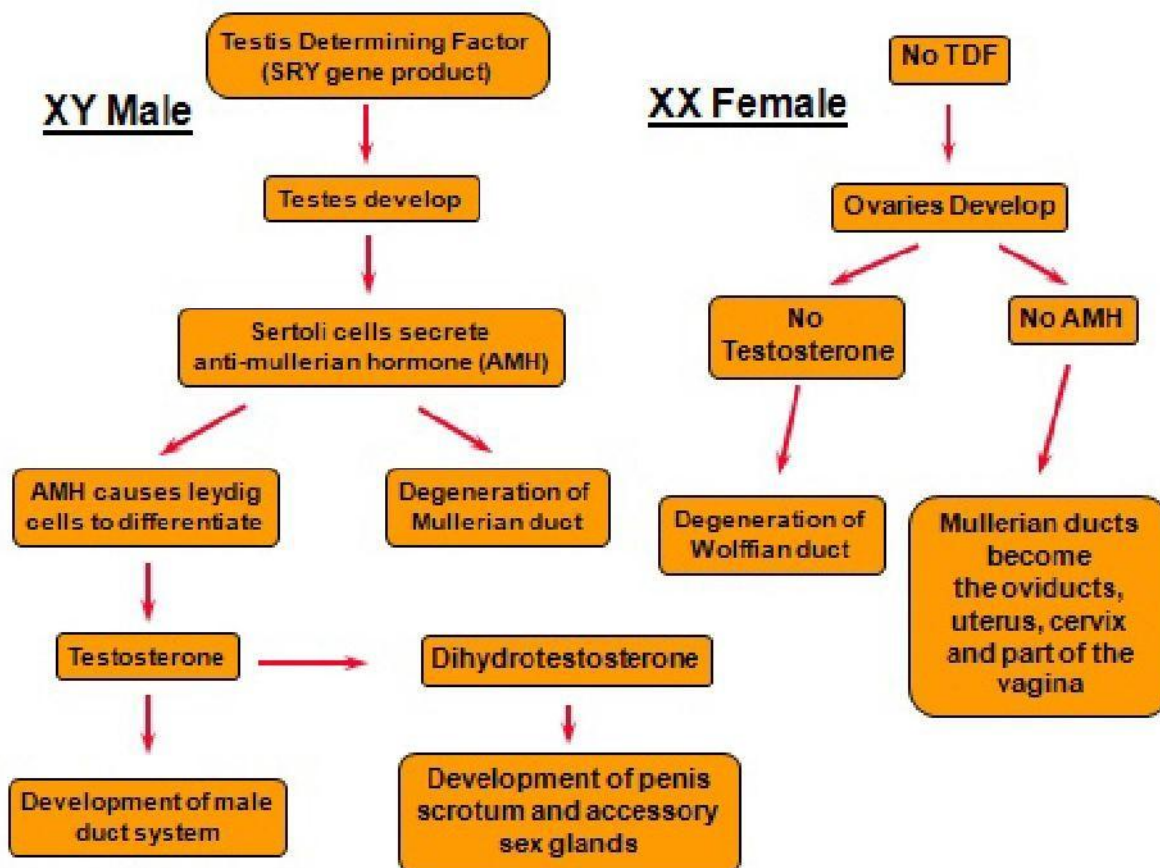


Figure 08 : Régulation de la différenciation sexuelle