

Leçon n° 1

Devenir Homme ou Femme

I. Sexe génétique et phénotypes sexués

1) Le stade phénotypique indifférencié

- + A la 5^{ème} semaine, il est impossible de discriminer le sexe mâle ou femelle des embryons. On nomme ce stade, le **stade phénotypique indifférencié**. Il est constitué par :
- + les gonades sont des masses indifférenciées contenant des **cellules germinales primordiales** ; très tôt, au cours de l'organogenèse se forme une crête génitale à partir du feuillet mésodermique. Ces crêtes génitales sont colonisées par des cellules germinales : c'est l'ébauche des gonades..
- + les voies sexuelles sont constituées de 2 paires canaux :
 - ==> les **canaux de Wolff** (= futures voies génitales mâles) qui débutent par des renflements : les reins embryonnaires (c'est au contact de chaque rein embryonnaire que se trouve la gonade indifférenciée),
 - ==> les **canaux de Müller** (= futures voies génitales femelles).
- Ces canaux débouchent, comme l'urètre (= canal conduisant l'urine) dans un sinus uro-génital. [remarque : à ce stade, pas de glandes type vésicules séminales ou prostate]
- + les organes génitaux externes constitués par :
 - ==> un **tubercule génital** et un **sillon urogénital** (à l'origine du pénis et du clitoris),
 - ==> un **tubercule labio-scrotal** (à l'origine des bourses ou scrotum et des grandes lèvres).

Remarques :

Chez le mâle, la différenciation de la gonade indifférenciée en testicule est réalisée entre la 7^{ème} et la 8^{ème} semaine du développement : les cellules germinales (2n) ou spermatogonies sont entourées de cellules somatiques (les cellules de Sertoli) et forment les cordons séminifères. La spermatogenèse n'a pas lieu chez le fœtus.

Chez la femelle, la différenciation de la gonade indifférenciée en ovaire débute à la 10^{ème} semaine. Vers la 16^{ème} semaine, se forment les follicules primordiaux (cellule germinale ou ovogonie entourée de quelques cellules folliculaires). Ces ovogonies amorcent la méiose qui se bloque en prophase I (ovogonie ==> ovocyte I). Le développement embryonnaire est marqué par une disparition importante du nombre de follicules (de 7 millions au 5^{ème} mois de la vie fœtale à 1 million à la naissance.

2) Les phénotypes sexués s'expriment progressivement

- + les gonades : chez les ♂, à la 7^{ème} semaine, la gonade indifférenciée se transforme en **testicule** (avec **cellules de Leydig** et **cellules de Sertoli** fonctionnelles) ; chez les ♀, à la 10^{ème} semaine les gonades indifférenciées se différencient en **ovaires**.
- + les voies génitales : chez les ♂, à la 10^{ème} semaine, **développement des canaux de Wolff** ==> conduit aux spermiductes et développement des glandes annexes (prostate et vésicules séminales) et **régression des canaux de Muller** ; chez les ♀, à la 16^{ème} semaine, **maintien des canaux de Müller et développement** en utérus, oviducte et vagin et **régression des canaux de Wolff**.
- + les organes génitaux externes : chez les ♂, au 3^{ème} mois, le tubercule génital se transforme en **pénis** et les tubercules labio-scrotaux en **bourses** (la descente des testicules dans les bourses se fait au 7^{ème} mois) ; chez les ♀ au 4^{ème} mois, le tubercule génital donne le **clitoris**, les plis uro-génitaux donnent les **petites lèvres** et les tubercules labiaux-scrotaux donnent les **grandes lèvres**.

II. Les mécanismes de mise en place du phénotype sexué

1) Déterminisme chromosomique du sexe : le caryotype

- + Le phénotype sexuel ♀ est réalisé par XX et le phénotype ♂ est réalisé par XY. Le chromosome X et Y sont différents par leur taille mais ils possèdent cependant 2 régions homologues à leur extrémité (des crossing-over sont dès lors possibles entre X et Y) mais la **sexualisation de l'appareil reproducteur** ne se fait qu'à partir du moment où un **appareil reproducteur indifférencié est déjà formé**.
- + Les ovocytes possèdent un seul chromosome X ; les spermatozoïdes possèdent soit un chromosome X soit un chromosome Y : lors de la fécondation ce sont donc eux qui déterminent le sexe de l'individu.
- + Les anomalies chromosomiques gonosomales de type :
 - + X 0 (0 indique l'absence d'un 2^{ème} gonosome) : syndrome de Turner de phénotype ♀,
 - + XXY (syndrome de Klinefelter) de phénotype ♂,
 - + XXX de phénotype ♀,
 - + XXXXY de phénotype ♂

montrent que la **présence d'un chromosome Y détermine le phénotype ♂** et son absence détermine le phénotype ♀ : c'est la présence du chromosome Y qui oriente la différenciation du phénotype durant la vie fœtale vers la voie mâle. L'absence du chromosome Y entraîne la féminisation de l'organisme.

2) Un gène de la masculinité "SRY" porté par le chromosome Y

a) mise en évidence

- + **Des expériences de transgénèse** (1991) chez la souris montrent que l'injection d'ADN avec gène « Sry » (et ses éléments de contrôle) dans une cellule-œuf de souris XX produit une **souris ayant des testicules, des organes annexes de type mâles et un pénis**. [par contre cette souris ne produit pas de spermatozoïdes car la présence de 2 chromosomes X empêche cette formation comme du reste chez les individus XXY]. ==> **ce gène « Sry » suffit à l'induction de la différenciation testiculaire**.

- + Les **caryotypes XX de phénotype ♂** (1/20 000 naissances) ou **XY de phénotype ♀** (1/10 000 naissances) sont des inversions sexuelles et s'expliquent par une **délétion chez un individu XY du fragment porteur du gène « Sry »**.

Remarque : c'est par crossing-over chez le ♂ lors de la spermatogénèse, ce gène peut être échangé avec X (et donc transposé sur le chromosome X) : c'est une translocation mise en évidence en 1984.

- + On connaît aussi des **gènes « SRY » mutés** (mutation ne rendant plus fonctionnel le gène) qui conduisent à des génotypes XY de phénotype ♀.

b) action du gène « SRY »

- + Le gène « SRY » (Sex determining Region of the Y chromosom) est situé normalement sur la région terminale du bras court du chromosome Y et sa présence **est nécessaire et suffisante à la détermination du phénotype mâle**.
- + Il entraîne l'expression d'une protéine nommée **protéine TDF (Testis Determining Factor) ou parfois protéine « SRY »**. Cette protéine de 204 acides aminés possède un homéodomaine ou homéobox de 80 acides aminés capable de se fixer sur plusieurs régions bien précises de l'ADN de plusieurs chromosomes et d'activer les gènes constitués par ces fragments d'ADN
- + « SRY » est un **gène maître** qui déclenche l'expression de nombreux gènes « architectes » conduisant à la différenciation de la **gonade indifférenciée en testicule**. C'est donc une cascade d'activations de gène, donc de leur expression en protéines qui conduisent à la **différenciation d'un testicule**. C'est donc dans la gonade mâle et uniquement chez elle que se fait cette activation. En l'absence du gène « SRY » et donc de la protéine « TDF », la **gonade évolue spontanément en ovaire** : c'est un phénotype neutre car le signal de masculinisation « SRY » n'est pas nécessaire.
- + « SRY » est un **gène architecte** car il commande l'activation en série, en cascade de multiples autres gènes qui aboutissent à la production de 2 types d'hormones :
 - + testostérone dans les cellules de Leydig,
 - + AMH (Hormone anti-mullerienne) dans les cellules de Sertoli.

[remarque : on peut comparer chez les Mammifères les séquences des acides aminés des homéodomaines : ils sont très proches ==> les gènes « SRY » sont des gènes homologues (attestant d'une parenté entre ces mammifères).
- + **Conclusion** : l'activation de « SRY » conduit donc chez les ♂ à la transformation de la gonade indifférenciée en **testicule embryonnaire** sécrétant **deux hormones embryonnaires puis fœtales : testostérone et AMH**. Chez les ♀, l'absence de SRY conduit spontanément à la **transformation de la gonade indifférenciée en ovaire non producteur d'hormones**.

3) Un mécanisme hormonal embryonnaire puis fœtal à l'origine de la différenciation

a) mise en évidence

- + **Phénomène de « Free-martinisme » (1916)** ==> observation de Lillie. C'est le cas de grossesse chez la vache gémeillaire (= jumeaux) où les jumeaux sont de génotypes opposés : le mâle (XY) devient un animal normal et **la femelle (XX) est anormale** : stérile malgré la présence de mamelles et organes génitaux externes normaux ; ses ovaires sont petits et masculinisés, ses cornes utérines réduites ; on observe la présence d'organes masculins et de vésicules séminales. Or ces jumeaux étaient réunis par un même placenta. ==> **c'est pas le sang que la testostérone émise par le testicule embryonnaire a pu agir sur les voies génitales de la femelle**.
- + **Les travaux de Jost sur les lapins (1947)**
 - ⇒ **Expérience n°1** : il castré précocement des embryons mâles de 19 jours et observe que les voies génitales évoluent vers un type femelle avec utérus et vagin. Remarque : si la castration intervient trop tard, l'évolution se fait vers le type mâle (l'impulsion initiale du testicule fœtal suffit).
 - ⇒ **Expérience n°2** : chez une femelle de 20 jours, il place un testicule embryonnaire au contact de l'un des ovaires : du côté ovaire sans testicule embryonnaire, les canaux de Wolff régressent et les canaux de Müller se développent, du côté ovaire avec testicule embryonnaire, les canaux de Wolff se développent et les canaux de Müller régressent.
 - ⇒ **Expérience n°3** : il remplace chez un autre animal, le testicule par un cristal de propionate au contact de l'un des ovaires (analogue de la testostérone) : les canaux de Wolff et de Muller se maintiennent ==> ce n'est pas la testostérone qui est responsable de la disparition des canaux de Müller.

- + **Les apports de Josso**. Josso a isolé une hormone : l'**AMH (Hormone Anti Mullerienne)** sécrétée par les cellules de Sertoli, hormone qui **est responsable de la disparition des canaux de Muller**.

b) action des hormones fœtales dans la différenciation des voies génitales et des organes externes

- + **sur les voies génitales interne**. Chez les ♂ le testicule embryonnaire va sécréter des hormones embryonnaires (testostérone et AMH) qui vont agir sur les voies génitales (10^{ème} semaine) : la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig empêche la régression des canaux de Wolff permet même son développement et sa différenciation en prostate et vésicules séminales ; l'AMH sécrétée par les cellules de Sertoli agit sur la régression des canaux de Muller.
- Chez les ♀ l'absence d'hormones testostérone et AMH induit tardivement et spontanément (16^{ème} semaine) la disparition des canaux de Wolff et le développement des canaux de Muller qui se développent en oviductes, utérus et vagin.

+ **sur les organes génitaux externes.** Chez les ♂ la **testostérone fœtale** induit la masculinisation des organes externes : pénis et bourses au 3^{ème} mois ; la descente dans les bourses des testicules étant plus tardive (7^{ème} mois) ; chez la ♀ l'absence de testostérone conduit à la transformation tardive et spontanée de l'appareil indifférencié en lèvres, vulve et clitoris.

III. Fonctionnalité à la puberté des phénotypes sexués

1) Les taux hormonaux lors de la puberté

+ Lors de la puberté (de *pubescere*, se couvrir de poils), le phénotype sexuel devient fonctionnel. Cette puberté qui se traduit par de **nombreuses transformations**, morphologiques, physiologiques et psychologiques est due à l'augmentation des taux hormonaux sexuels : **testostérone** chez les ♂ et **œstrogènes** chez les ♀ (ces hormones sont alors indispensables pour la réalisation des transformations pubertaires).

2) Mise en place des caractères sexuels secondaires

+ chez les ♂ (10 à 14 ans) => **Augmentation du volume des testicules** et du **pénis ou verge** (12,5 ans), pilosité pubienne (à partir de 12,5 ans, mise en place durant 3,5 ans) puis pilosité faciale et corporelle, pic de croissance (14 ans) : 9 à 10 cm / ans, **premières éjaculations** (14,5 ans), **augmentation de la musculature, mue (modification de la voix)** suite à la croissance du larynx...

+ chez les ♀ (8 à 13 ans) => **Apparition du bourgeon mammaire** (11 ans), **pilosité pubienne** (à partir de 10,5 ans, mise en place durant 3,5 ans) puis **pilosité axillaire, pic de croissance** (12 ans) et **premières règles** (13 ans) et donc ovulations et production de progestérone.

