

Devenir Femme ou Homme : du sexe génotypique au sexe phénotypique



FORMATION
CONTINUE

MME ELISABETH PLANCHET

AVEC LA PARTICIPATION DE MR SÉBASTIEN MAUGENEST
SUN - E-PÉDAGOGIE (MÉDIATISATION)

Table des matières



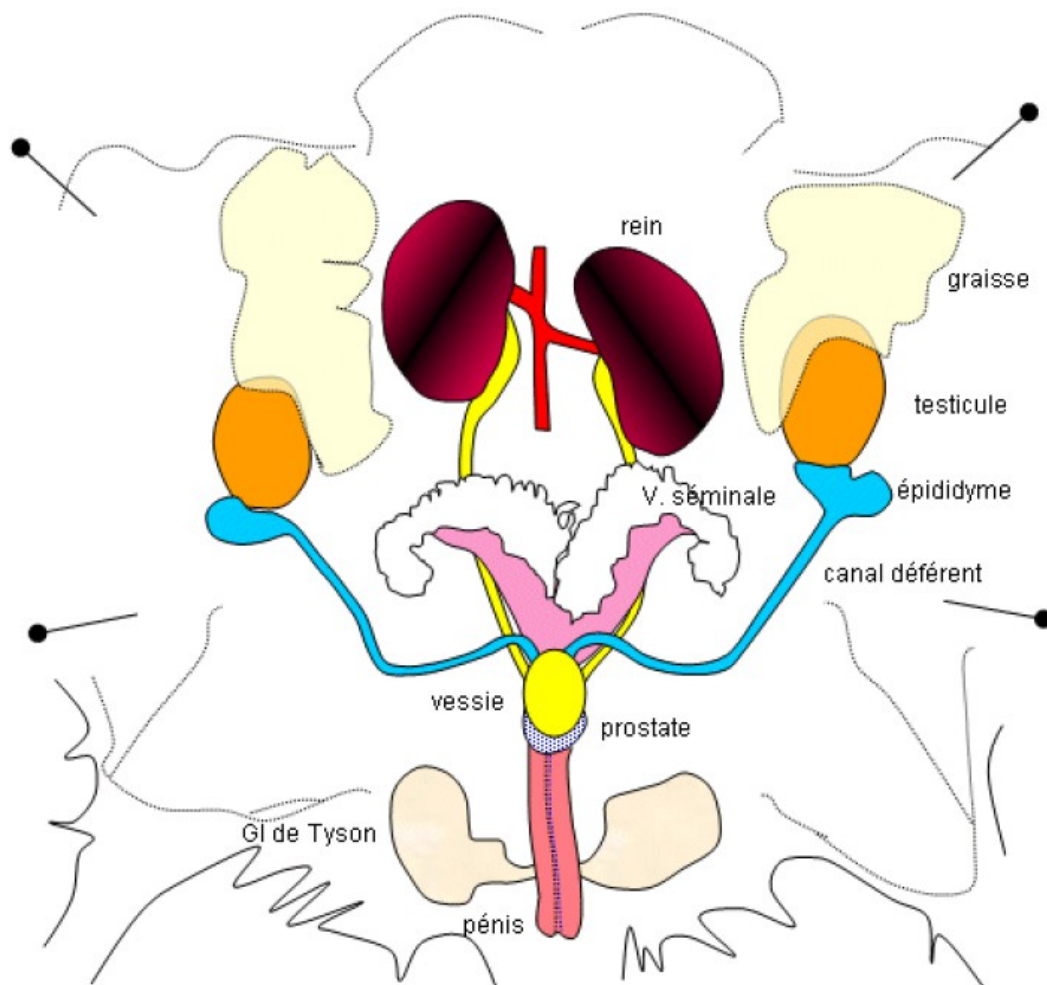
| | |
|---|-----------|
| Introduction | 5 |
| I - I - Distinction des phénotypes sexuels | 7 |
| II - II - Différenciation des appareils génitaux au cours du développement | 15 |
| A. A. Un seul phénotype sexuel embryonnaire précoce..... | 16 |
| B. B. Deux phénotypes sexuels embryonnaires tardifs..... | 17 |
| III - III - Le déterminisme du sexe phénotypique | 19 |
| A. A. Existence d'un gène de la masculinité..... | 19 |
| B. B. Origine génétique du phénotype mâle et femelle..... | 20 |
| C. C. Anomalies dans le déterminisme chromosomique du sexe..... | 20 |
| IV - IV - La différenciation hormonale de l'appareil génital | 25 |
| A. A. Rôle de la testostérone dans la mise en place du phénotype mâle..... | 25 |
| B. B. Rôle de l'hormone anti-müllérienne dans la mise en place du phénotype mâle | 26 |
| C. C. Expression et mise en fonction du sexe à la puberté..... | 27 |
| V - Schéma de synthèse : devenir Femme ou Homme | 29 |

Introduction

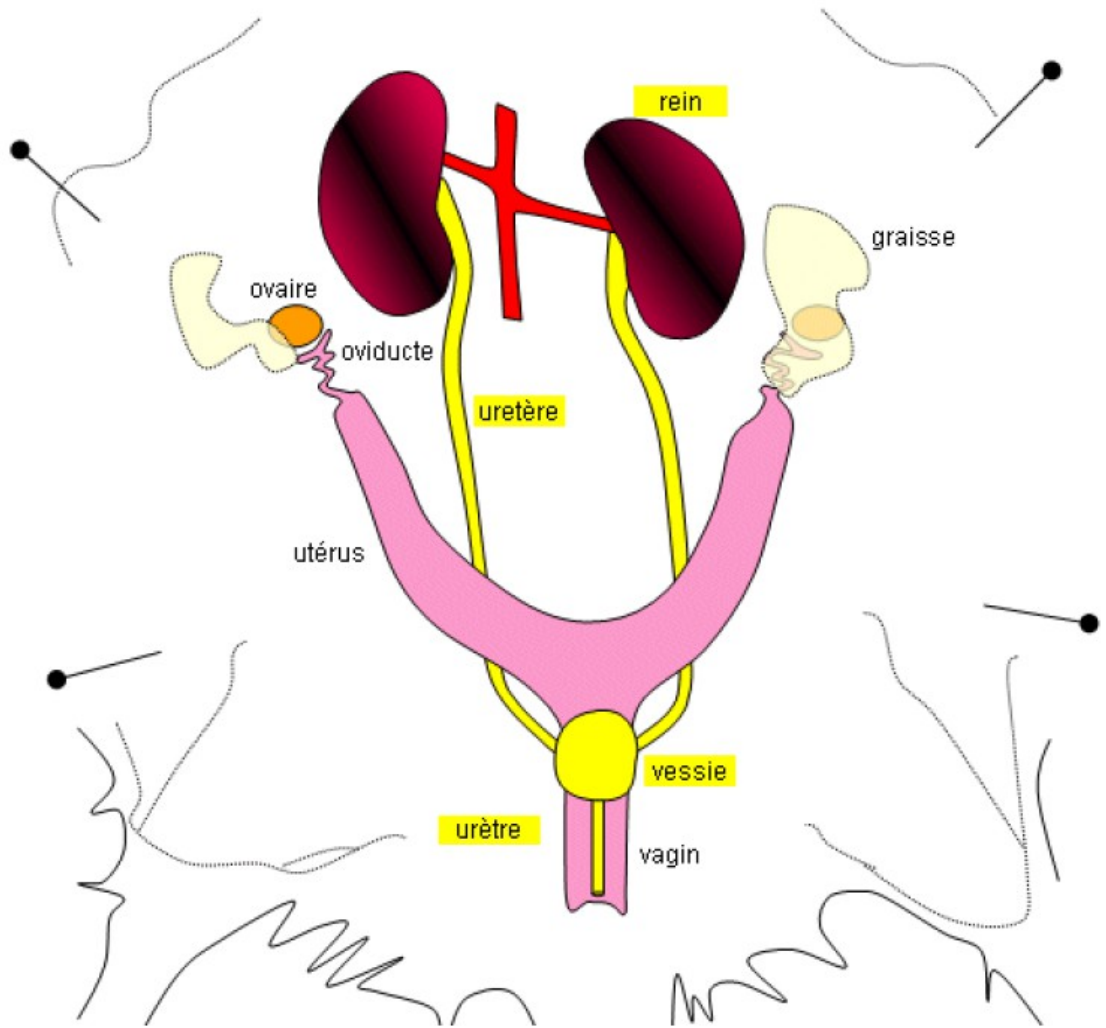


L'information génétique est conservée au sein de la cellule sous forme d'ADN et transmise à ses descendants après reproduction à l'identique lors de la division cellulaire. Cette information est originale et propre à l'individu, on l'appelle dans son ensemble le **génotype** (patrimoine génétique et héréditaire). L'expression de cette information aboutit à la construction d'un organisme doté de caractéristiques originales : l'ensemble des caractères observables d'un individu qui permettent de l'identifier s'appelle le **phénotype**. Le lien entre ces deux notions (génotype - phénotype) sera étudié en prenant l'exemple de la formation de l'appareil génital chez les vertébrés. Chez les animaux, les structures et la fonctionnalité des appareils génitaux sont acquises en plusieurs étapes au cours du développement.

- **Comment se fait la différenciation des deux types d'appareil génitaux au cours du développement ?**
- **Quel est le facteur déterminant de la différenciation des appareils génitaux ?**
- **Quels sont les mécanismes à l'origine de la différenciation des appareils génitaux ?**



Appareil génital d'une souris mâle



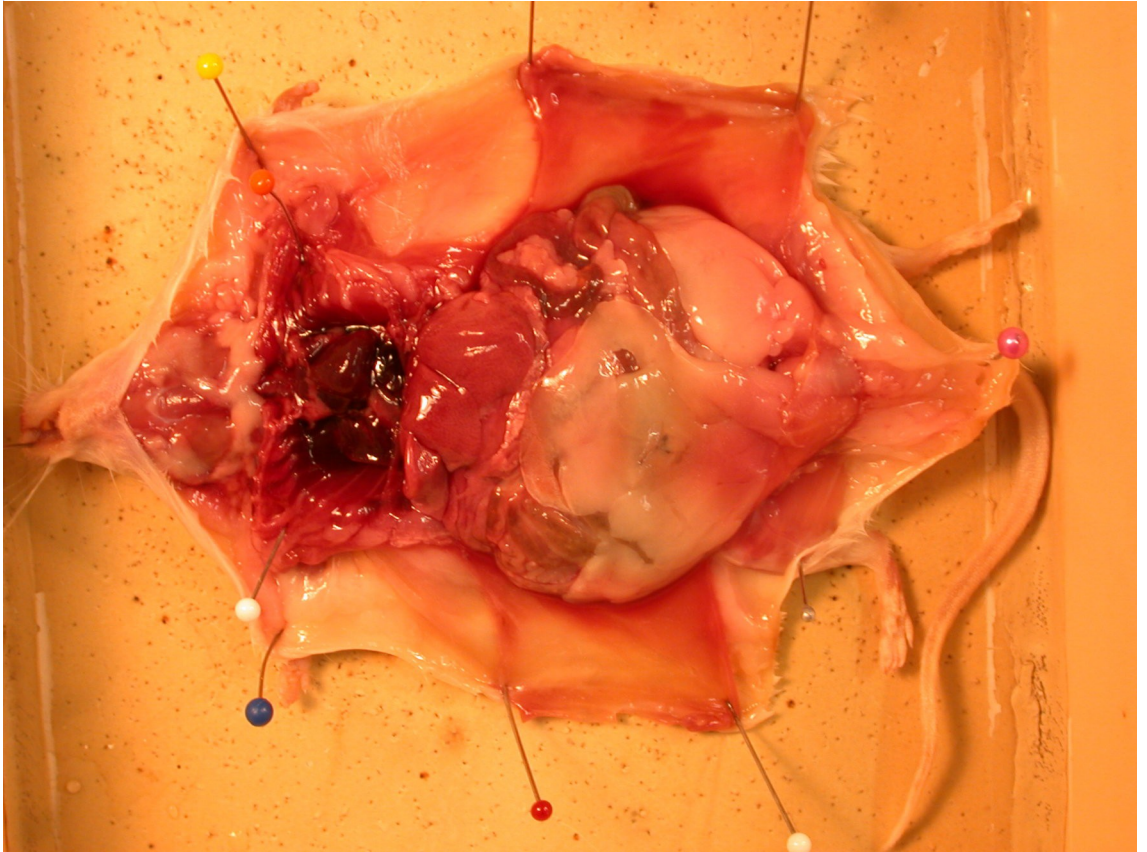
Appareil génital d'une souris femelle



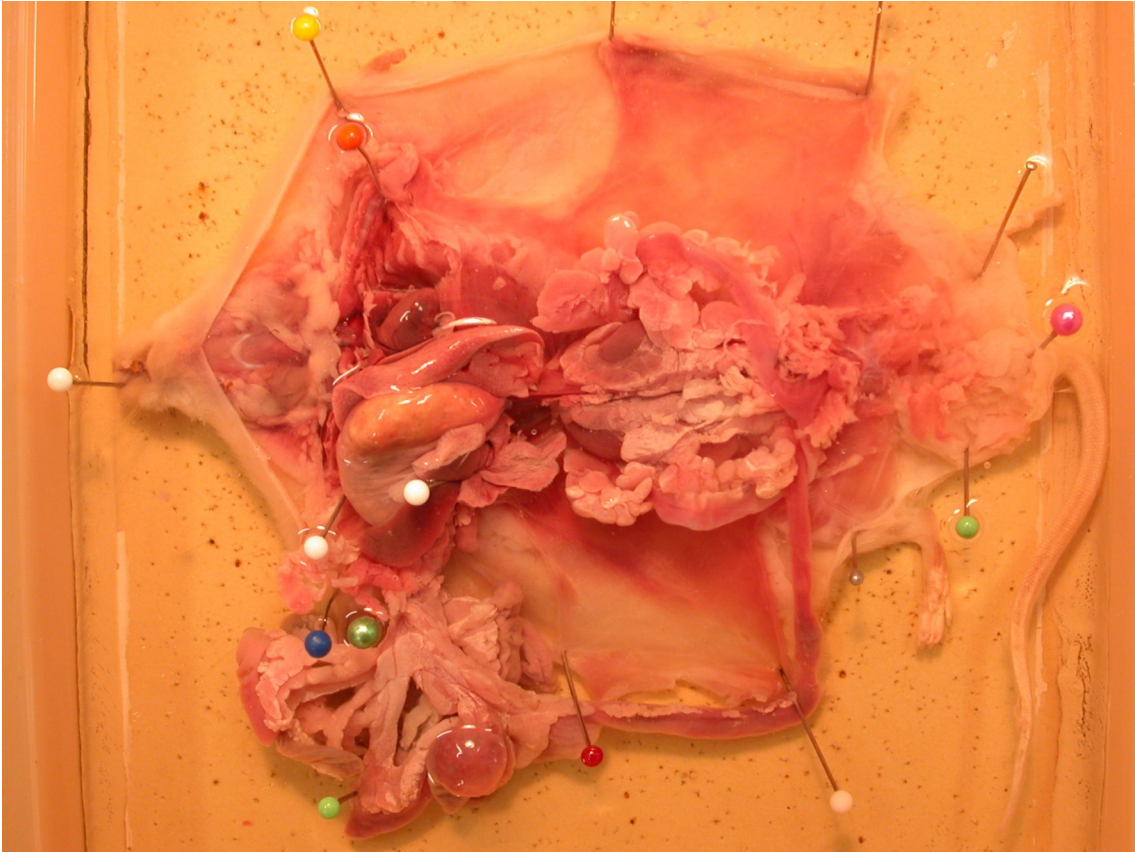
Simulateur : Focus sur les différentes étapes d'une dissection



1. Ouverture et étalement de la peau



2. Ouverture du péritoine (membrane qui tapisse l'abdomen et l'enveloppe en totalité ou en partie les organes qui y sont contenus)



3. Étalement des organes pour observation

II - Différenciation des appareils génitaux au cours du développement



Le sexe des individus est déterminé génétiquement au moment de la fécondation, mais la différenciation des appareils génitaux a lieu au cours du développement embryonnaire. Il existe une chronologie bien précise du développement embryonnaire des organes sexuels humains de la conception à la naissance.

- **Comment se fait la différenciation des deux types d'appareil génitaux au cours du développement ?**

A. A. Un seul phénotype sexuel embryonnaire précoce



Au début du développement embryonnaire, aucune différence n'est visible entre les régions génitales des embryons mâles et femelles. L'appareil reproducteur est dans un **état phénotypique indifférencié** jusqu'à la 8^{ème} semaine de gestation. A ce stade, il est parfaitement impossible de distinguer le sexe de l'embryon.

Cet appareil génital indifférencié est défini par:

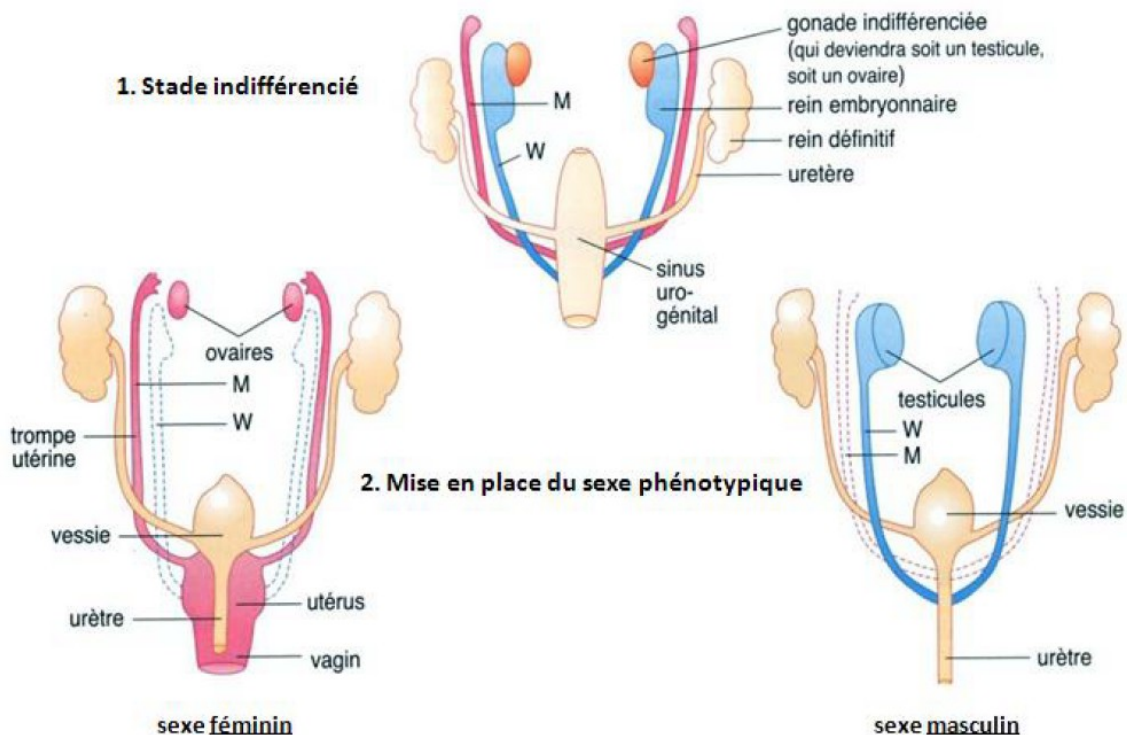
- des **gonades** de structure identique ; ces gonades renferment des cellules génitales primordiales (germinales ; à 2n chromosomes) et des cellules somatiques (non destinées à devenir des gamètes ; également à 2n chromosomes). Ces gonades ont commencé à se mettre en place à partir de la 5^{ème} semaine de développement embryonnaire.
- la formation des **voies génitales doubles** : canaux qui serviront ultérieurement à conduire les gamètes chez l'adulte, selon le sexe : les **canaux de Müller** et les **canaux de Wolff**.

B. B. Deux phénotypes sexuels embryonnaires tardifs



La différenciation de l'ébauche de gonades en testicules ou en ovaires est l'événement le plus précoce affectant l'appareil génital embryonnaire. Selon la nature de la gonade en formation, les voies génitales vont évoluer différemment au cours du développement embryonnaire.

- Chez les individus génotypiquement **femelles**, la gonade indifférenciée se différencie spontanément en une paire d'ovaires (à partir de la 10^{ème} semaine). Les canaux de Wolff régressent jusqu'à disparaître complètement et les canaux de **Müller** se développent pour donner une partie de l'appareil génital femelle (oviductes, utérus, partie supérieure du vagin).
- Chez les individus génotypiquement **mâles**, la gonade s'est différenciée en testicules (vers la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine du développement embryonnaire). Seuls les canaux de Müller régressent, et les canaux de **Wolff** dérivent pour former les voies génitales mâles (canaux déférents, vésicules séminales, prostate).



Différenciation des voies génitales internes (M : canal de Müller, W : canal de Wolff)

III - Le déterminisme du sexe phénotypique



Il existe un moment précis durant l'embryogénèse au cours duquel l'appareil génital se différencie et s'oriente définitivement vers un appareil de type femelle ou de type mâle. On parle donc ici de **déterminisme chromosomique du sexe**.

- **Quel est le facteur déterminant de la différenciation des appareils génitaux ?**

A. A. Existence d'un gène de la masculinité



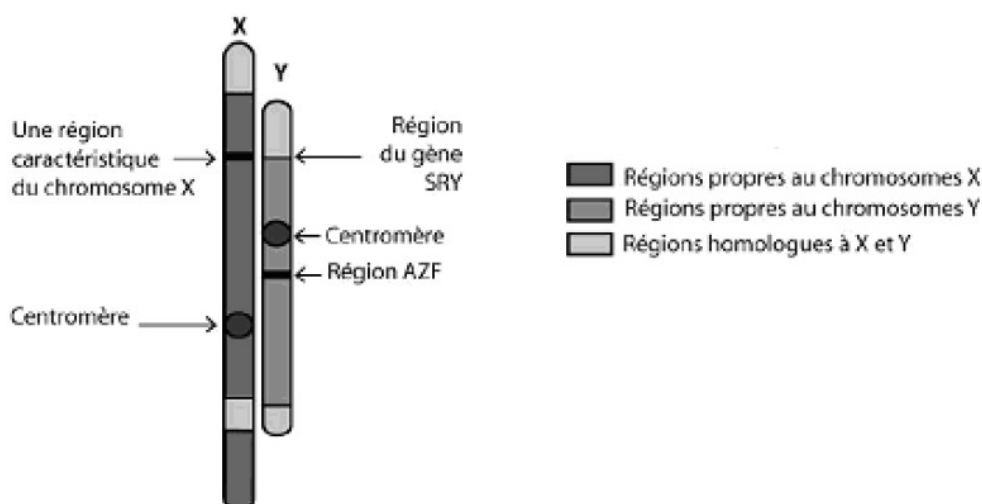
Le sexe génétique est **déterminé** au moment de la fécondation et est donc dépendant des chromosomes sexuels que possède la cellule-œuf. La comparaison des caryotypes femelle et mâle montre une différence essentielle : la dernière paire de chromosomes est constituée de deux chromosomes de même taille chez la femelle - dits « chromosomes X » - alors que le mâle possède deux chromosomes de taille différente - un « chromosome X » et un « chromosome Y ».

La différenciation de l'appareil génital commence par celle des **gonades**. Le chromosome Y oriente la différenciation du phénotype durant la vie fœtale vers la voie mâle. Il détermine la gonade indifférenciée à devenir un testicule. Il contient par ailleurs des régions de son ADN qui portent des informations d'un tout autre type que ce qu'on trouve chez le chromosome X. Il existe notamment une région responsable du déterminisme du sexe mâle, la **région SRY** (pour « **Sex determining Region of Y chromosom** »). Le gène SRY est situé sur la partie terminale du bras court du chromosome Y. Il s'exprime entre la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine après la conception.



Complément

Le chromosome Y possède une autre région qui lui est propre, la région **AZF** (*AZospermia Factor* ; mais cette région n'intervient pas dans la différenciation des gonades).



Comparaison des régions propres des chromosomes X et Y

B. B. Origine génétique du phénotype mâle et femelle



Ce gène SRY, qualifié de **gène architecte**, entraîne la synthèse d'une protéine (de 204 acides aminés) appelée **TDF (Testis Determining Factor)**. Cette protéine est **capable d'activer** en cascades de nombreux autres gènes. Cette activation est à l'origine de la différenciation de la gonade en testicules (sexe gonadique).

En absence du chromosome Y (donc en l'absence du gène SRY), la gonade évolue spontanément en **ovaire**. Le phénotype sexuel féminin apparaît alors en absence de signal de masculinisation chez l'embryon.


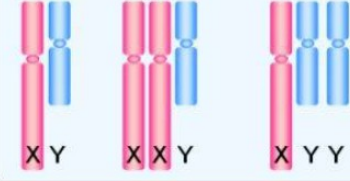
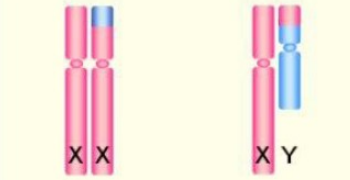
Il est possible (par des techniques de transgénèse = transfert de gènes) de transférer la portion SRY du chromosome Y dans des cellules-œufs de souris femelle pour mesurer les conséquences de la présence de cette information dans le génome de l'individu : on constate alors que la souris transgénétique ainsi obtenue possède un appareil reproducteur mâle.

C. C. Anomalies dans le déterminisme chromosomique du sexe



Les chromosomes sexuels (= gonosomes) sont très régulièrement XX ou XY chez les individus.

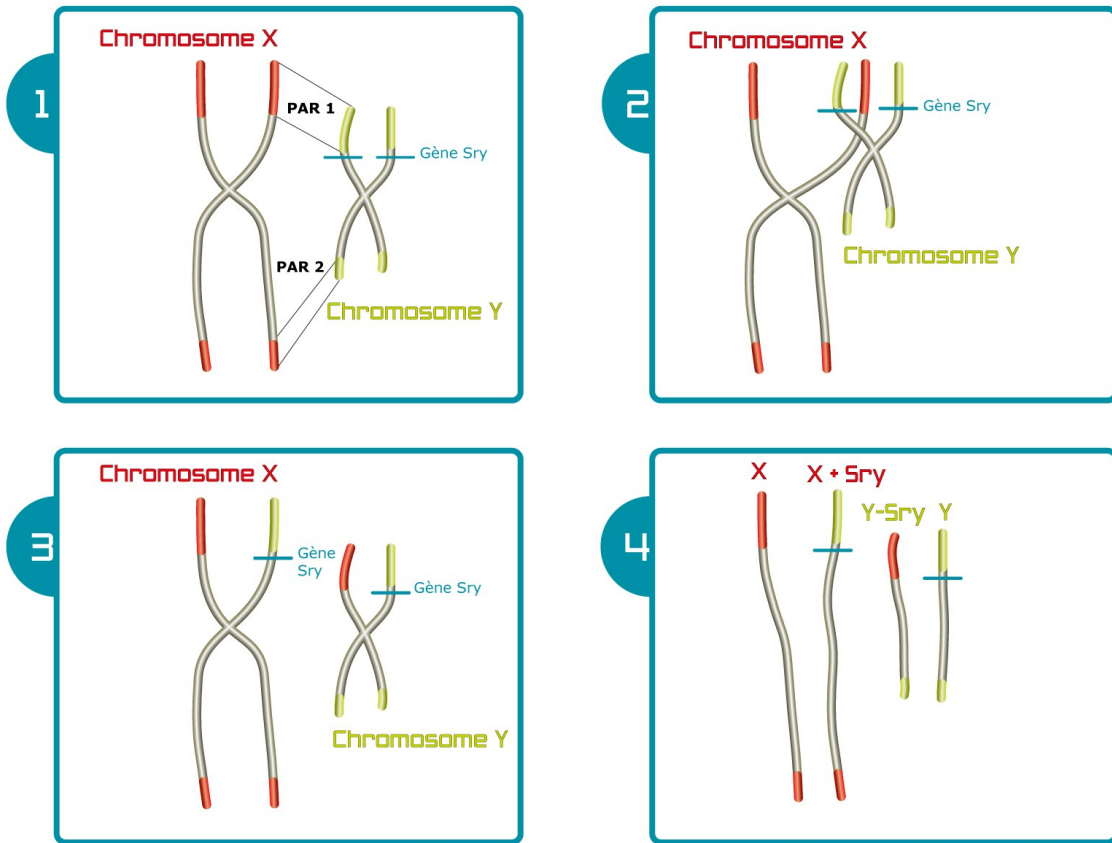
- Certaines anomalies du caryotype portant sur les chromosomes sexuels peuvent subvenir : cas de trisomie ou polysomie (XXY, XXX, XXXY...) ou de monosomie (X). **La présence d'au moins un chromosome Y** porteur du gène SRY, conduit par l'intermédiaire de la production de la protéine TDF à une différenciation gonadique des testicules, puis d'un sexe différencié fondamentalement masculin (plus ou moins altéré).

| | Caryotype | Apparence sexuelle | Gonades | Observations cliniques et fréquence |
|---|-----------|--------------------|--|--|
|  | 46, XX | féminine | ovaires fonctionnels | fertilité |
| | 47, XXX | féminine | ovaires fonctionnels | fertilité, une femme sur 500 |
| | 45, XO | féminine | différenciation puis régression des ovaires | syndrome de Turner, stérilité, une femme sur 2 700 |
|  | 46, XY | masculine | testicules fonctionnels | fertilité |
| | 47, XXY | masculine | testicules petits sans cellules germinales | syndrome de Klinefelter, stérilité, un homme sur 700 |
| | 47, XYY | masculine | testicules fonctionnels | fertilité, un homme sur 500 |
|  | 46, XX | masculine | testicules non fonctionnels | stérilité, un homme sur 20 000 |
| | 47, XY | féminine | gonades présentant à la fois l'aspect d'ovaires et de testicules | stérilité, une femme sur 10 000 |

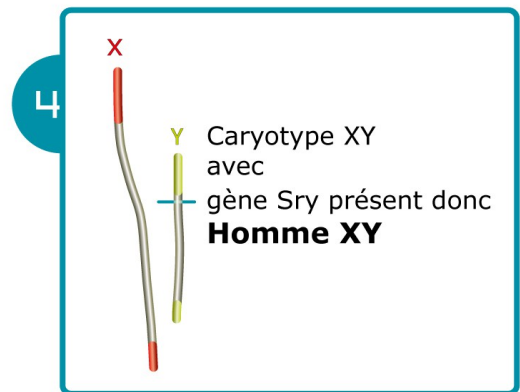
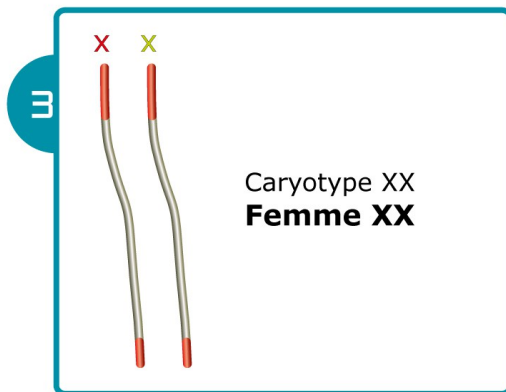
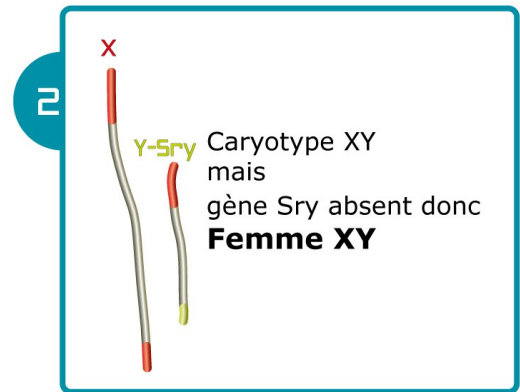
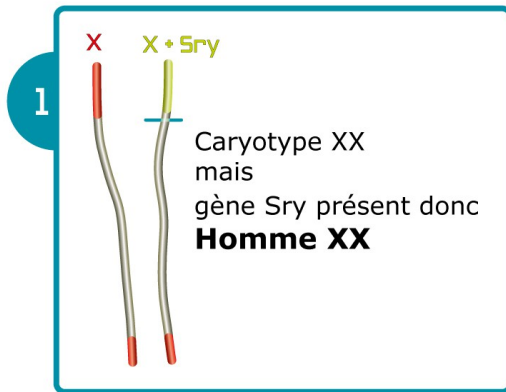
Exemples d'anomalies chromosomiques et des conséquences phénotypiques

- Certains cas cliniques ont démontré que le sexe gonadique était en contradiction avec le sexe chromosomique. Cette inversion sexuelle peut-être due :
 - à un **dysfonctionnement du gène SRY** (par ex : due à une mutation du gène), ce qui peut se traduire par l'apparition d'un phénotype féminin, alors que l'individu possède un sexe génétiquement masculin (XY)
 - au **brassage intra-chromosomique** (crossing-overs méiotiques), entraînant une translocation du gène SRY sur le chromosome X

III - Le déterminisme du sexe phénotypique



Une recombinaison ayant lieu lors de la méiose peut conduire à une translocation du gène Sry



Après fécondation avec un ovule (qui amène un chromosome X)

IV - La différenciation hormonale de l'appareil génital

IV



Chez l'embryon, le **premier organe de l'appareil génital** qui se différencie est la **gonade** (ovaires pour le génotype femelle, testicules pour le génotype mâle). Le reste de l'appareil génital se développe alors en accord avec la gonade ainsi différenciée. Chez l'homme, le testicule joue un rôle primordial dans la mise en place du sexe phénotypique, indépendamment du caryotype. En effet, chaque type de cellules des testicules (cellules de Leydig et de Sertoli) va sécréter dès le début de la phase fœtale une hormone qui va avoir une action précise sur chacun des canaux indifférenciés.

- **Quel est le mécanisme à l'origine de la différenciation des appareils génitaux ?**

A. A. Rôle de la testostérone dans la mise en place du phénotype mâle



La **testostérone**, sécrétée par les **cellules de Leydig**, stimule le développement et la différenciation des **canaux de Wolff** et masculinise les organes génitaux externes. Elle joue donc un rôle dans la différenciation des voies génitales (vésicules séminales, prostate, épидидyme...) et des organes génitaux externes mâles entre la 8ème et la 16ème semaine du développement embryonnaire.

Des expériences de castration d'embryons mâles mettent en évidence le rôle de la testostérone dans le développement des canaux de Wolff. Néanmoins, la testostérone directement injectée sur un fœtus femelle maintient les canaux de Wolff mais n'empêche pas la régression des canaux de Müller. La testostérone est donc nécessaire mais pas suffisante pour la mise en place de l'appareil reproducteur mâle.

| Expérience sur le développement de l'appareil génital | Développement des canaux de Wolff | Développement des canaux de Müller |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Castration du fœtus (mâle ou femelle) | - | + |
| Greffe de testicule sur fœtus | + | - |

| | | |
|--|---|---|
| femelle | | |
| Injection de testostérone à un fœtus femelle | + | + |



Complément

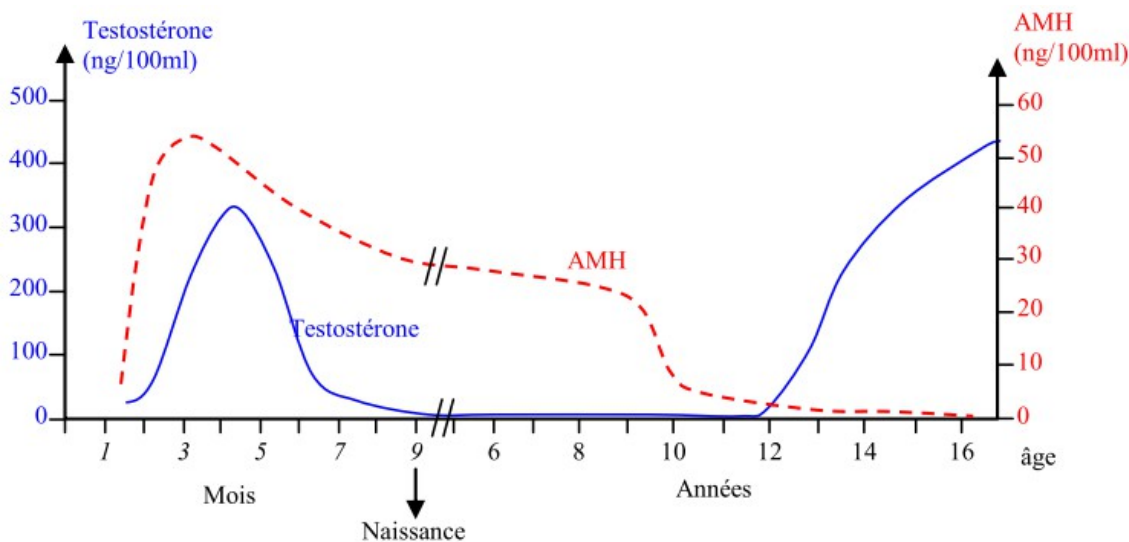
L'effet des hormones sur les structures sexuelles a lieu pendant une période limitée. Une castration tardive (après 19 jours) n'empêche pas le développement des organes mâles.

B. B. Rôle de l'hormone anti-müllérienne dans la mise en place du phénotype mâle



Un deuxième facteur testiculaire est nécessaire pour une complète différenciation de l'appareil reproducteur mâle au cours de la vie foetale: il s'agit de l'**AMH (Hormone Anti-Müllérienne)**, qui est responsable de la régression des canaux de Müller chez le mâle. Cette hormone est sécrétée par les **cellules de Sertoli**.

Des dosages de cette hormone dans le sang depuis le stade embryonnaire permettent de mettre en évidence des différences de production de cette hormone entre les mâles et les femelles. En effet, les individus femelles ne produisent pas d'AMH contrairement aux mâles qui en produisent une quantité importante au début de leur développement, principalement avant la naissance. Il est à noter qu'à la naissance, la sécrétion d'AMH par les testicules persiste (contrairement à la sécrétion de testostérone) avant de chuter fortement à la puberté.



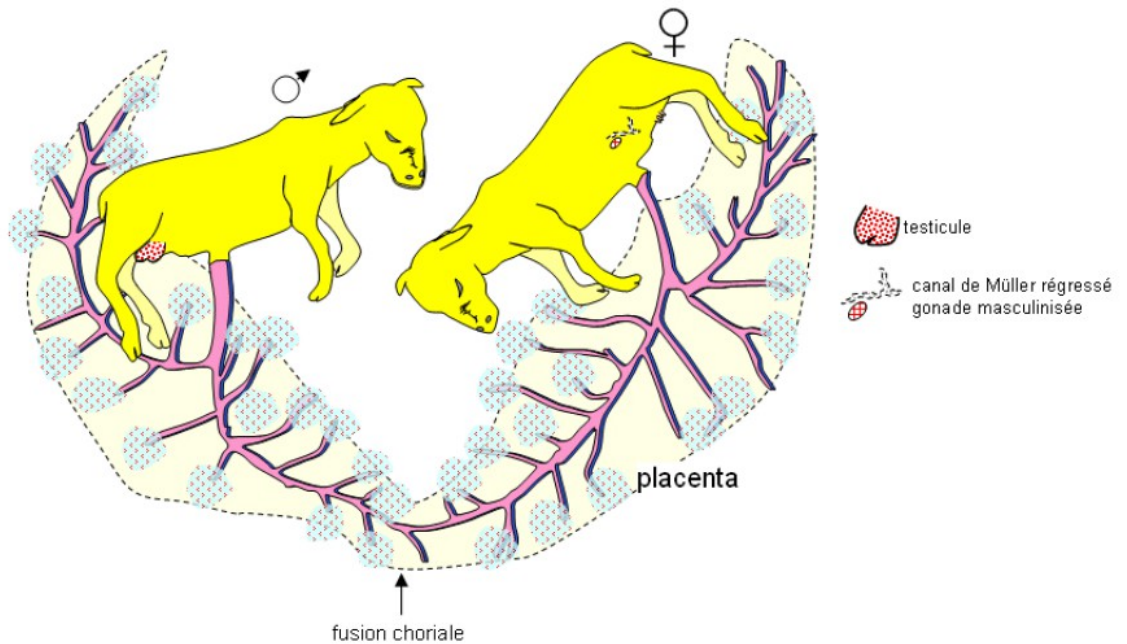
Concentration de testostérone et d'hormones anti-müllérienne (AMH) dans le sang de fœtus mâle humain de la naissance à la puberté



Remarque

L'existence du phénomène de **free-martinisme** observé chez des veaux jumeaux (taureau fertile et vache stérile) peut-être expliquée par le fait que le testicule fœtal du jumeau mâle élabore une hormone véhiculée par le sang et affecte le développement normal des gonades chez le jumeau femelle (vagin et utérus)

atrophiés...)). **Il faut noter que, dans le cas de gestation gémellaire chez la vache avec un mâle et une femelle, on n'observe jamais de féminisation d'embryon mâle.**



Free-martin naturel faux jumeaux bovins

C. C. Expression et mise en fonction du sexe à la puberté

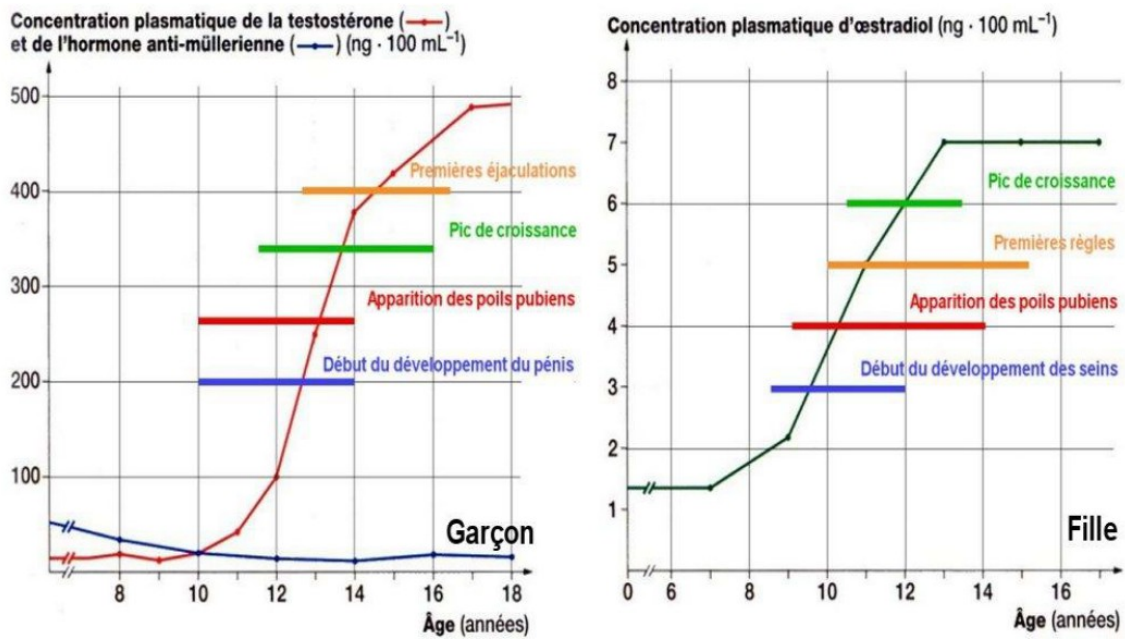


A la naissance, le sexe est phénotypiquement différencié, mais l'appareil génital est non fonctionnel. L'individu est dit impubère. La **puberté** (du latin *pubescere* : se couvrir de poils) correspond à la réalisation complète du phénotype sexuel et à la dernière étape de la mise en place du sexe phénotypique. Elle correspond à la période de vie où l'individu acquiert la faculté de procréer. En moyenne, la puberté s'étend entre 10 et 13 ans pour les filles, et 12 et 14 ans chez les garçons.

Cette acquisition de la fonctionnalité des appareils génitaux est sous le contrôle d'**hormones sexuelles** (œstrogènes, testostérone), dont le taux moyen augmente fortement lors de la puberté. Ces hormones induisent la maturation des voies génitales et des organes génitaux externes (caractères sexuels primaires) ainsi que l'apparition des caractères sexuels secondaires contribuant à la féminité ou à la masculinité des jeunes adultes. Ces derniers caractères concernent des **transformations morphologiques** :

- **chez la fille** : pilosité ; développement et élargissement du bassin, développement des seins, apparition des règles...
- **chez le garçon** : pilosité, mue de la voix, développement de la musculature, de l'appareil génital externe...

IV - La différenciation hormonale de l'appareil génital



La puberté, début du fonctionnement de l'appareil génital

