

On appelle **phénotype** l'expression individuelle de l'information génétique parfois soumise à des interactions de l'environnement.

- **Les phénotypes féminin et masculin** sont facilement distinguables dès la naissance pourtant, les cellules œuf et les premières étapes du développement sont semblables

**On recherche sur quoi repose la distinction entre femme et homme et comment elle se met en place au cours du développement (*depuis le stade embryonnaire jusqu'au stade adulte*).**

# Thème 3 A

## Chapitre 1

### Devenir homme ou femme

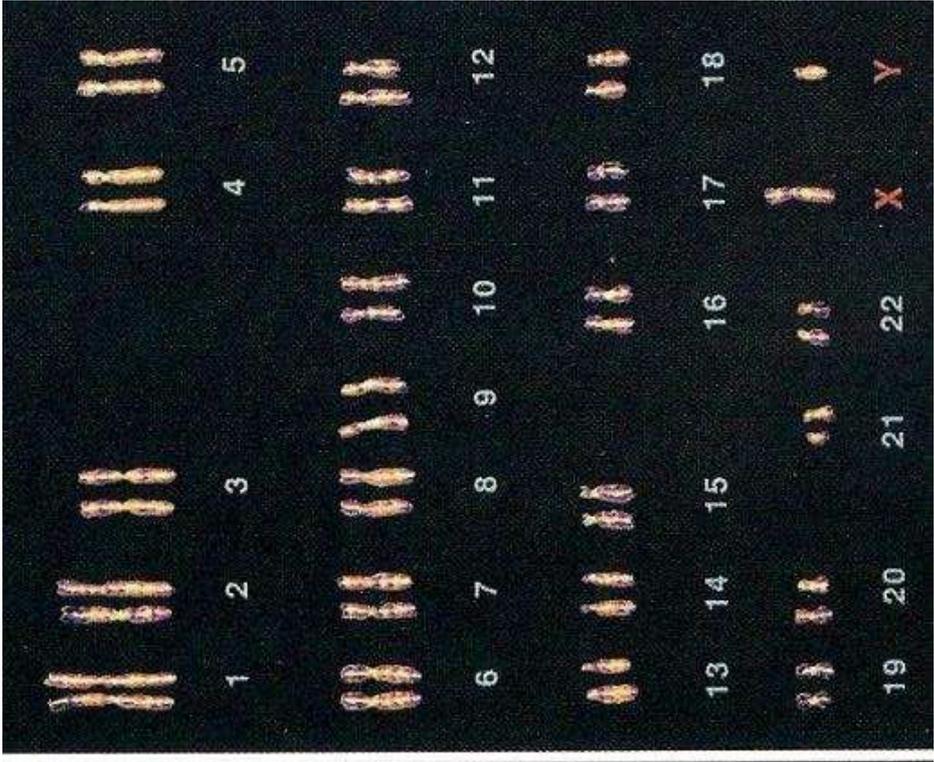
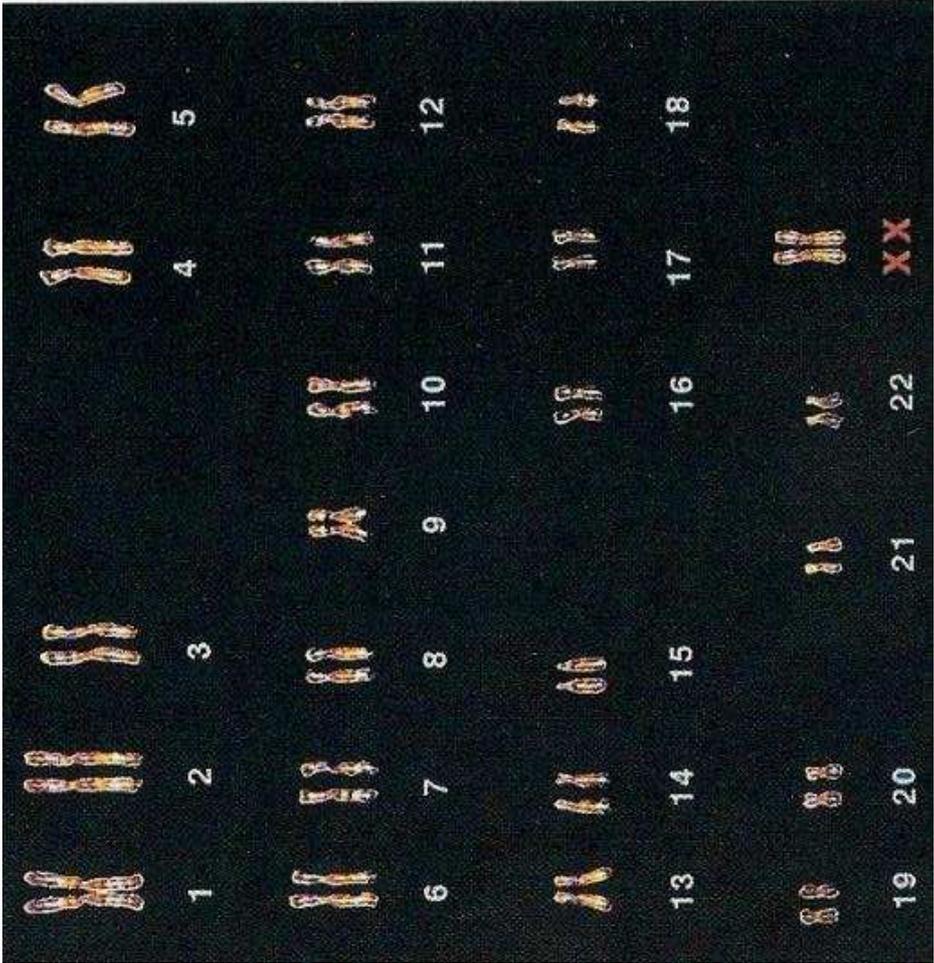
# Objectif

**On recherche sur quoi repose la distinction entre femme et homme et comment elle se met en place au cours du développement (*depuis le stade embryonnaire jusqu'au stade adulte*).**

# I. Les phénotypes masculins et féminins

## A. Les phénotypes masculin et féminin se distinguent par des différences chromosomiques

L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes, soit 46 chromosomes, qui se répartissent en 22 paires d'**autosomes** et **une paire d'hétérochromosomes** ou **chromosomes sexuels**.

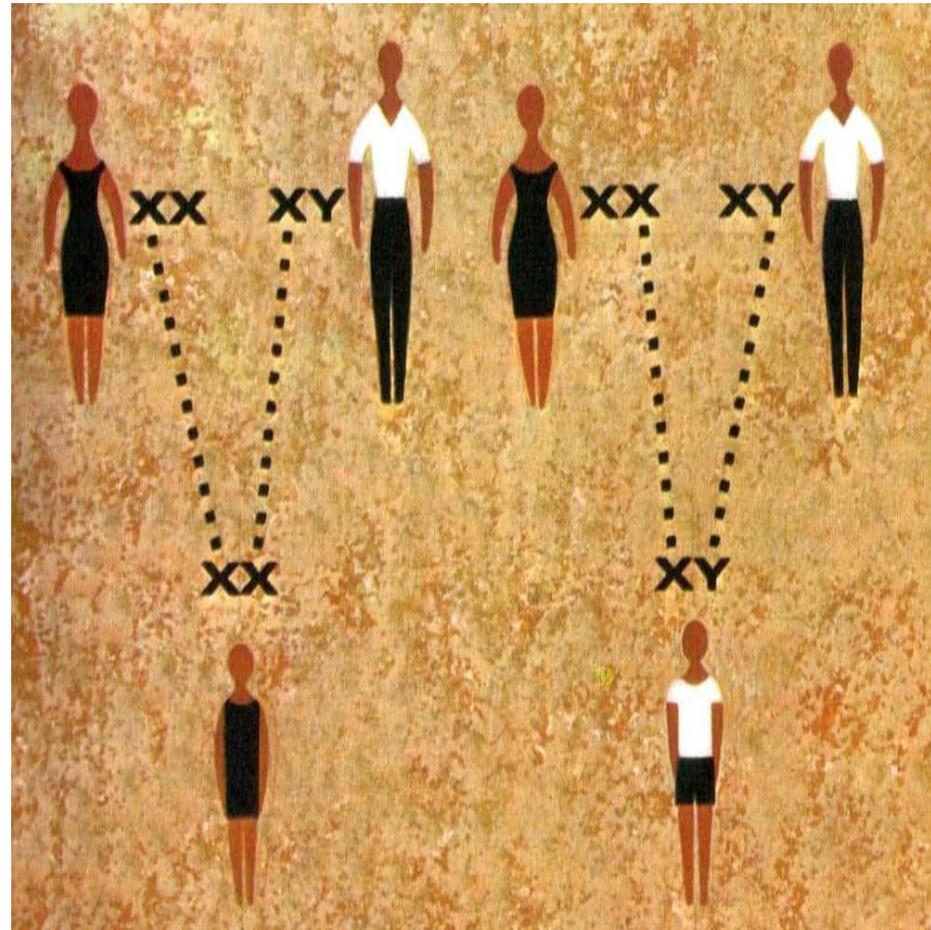


*Les femmes possèdent deux chromosomes sexuels X, morphologiquement identiques, (caryotype 46, XX)*

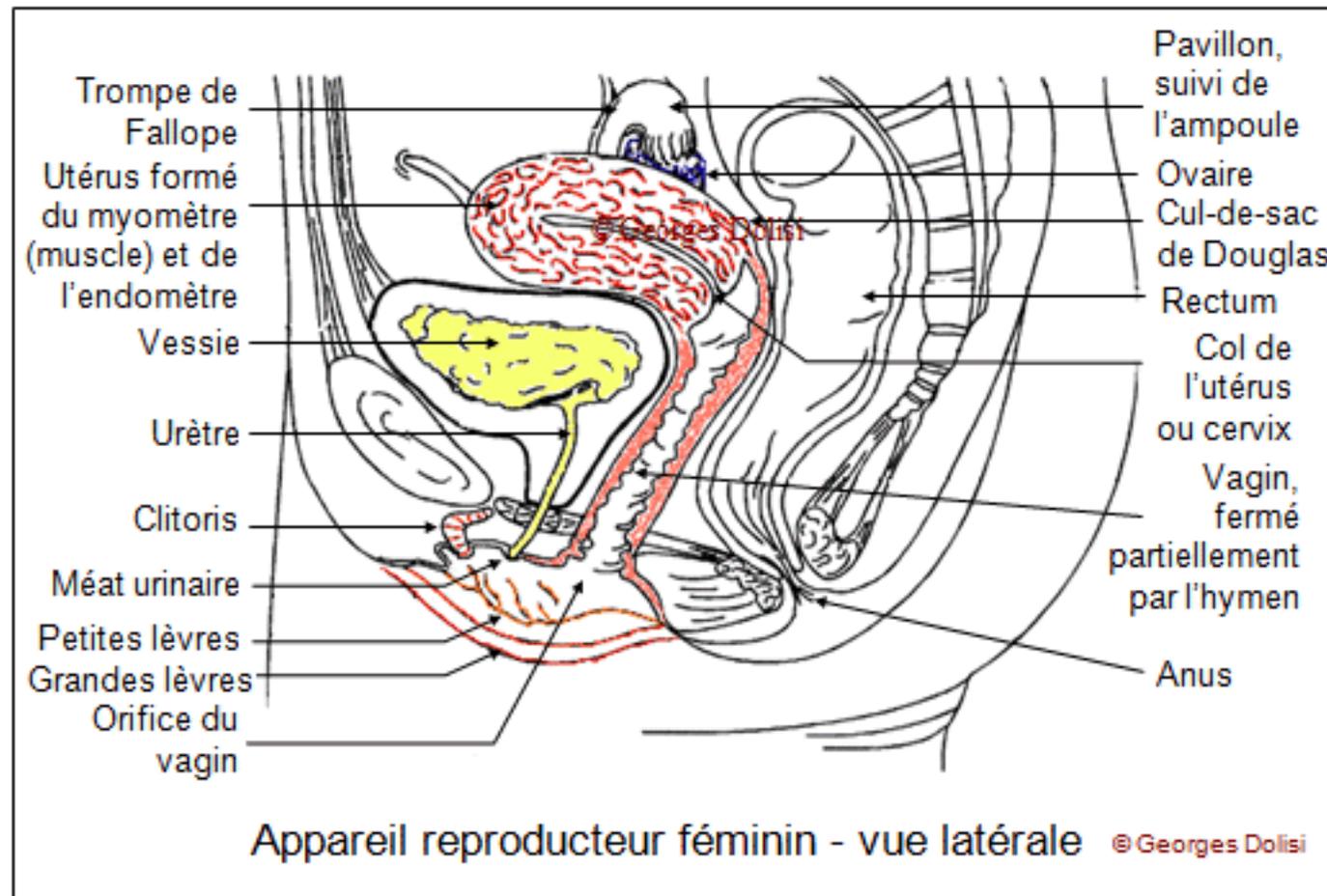
*Les hommes possèdent deux chromosomes sexuels morphologiquement dissemblables X et Y (caryotype 46, XY).*

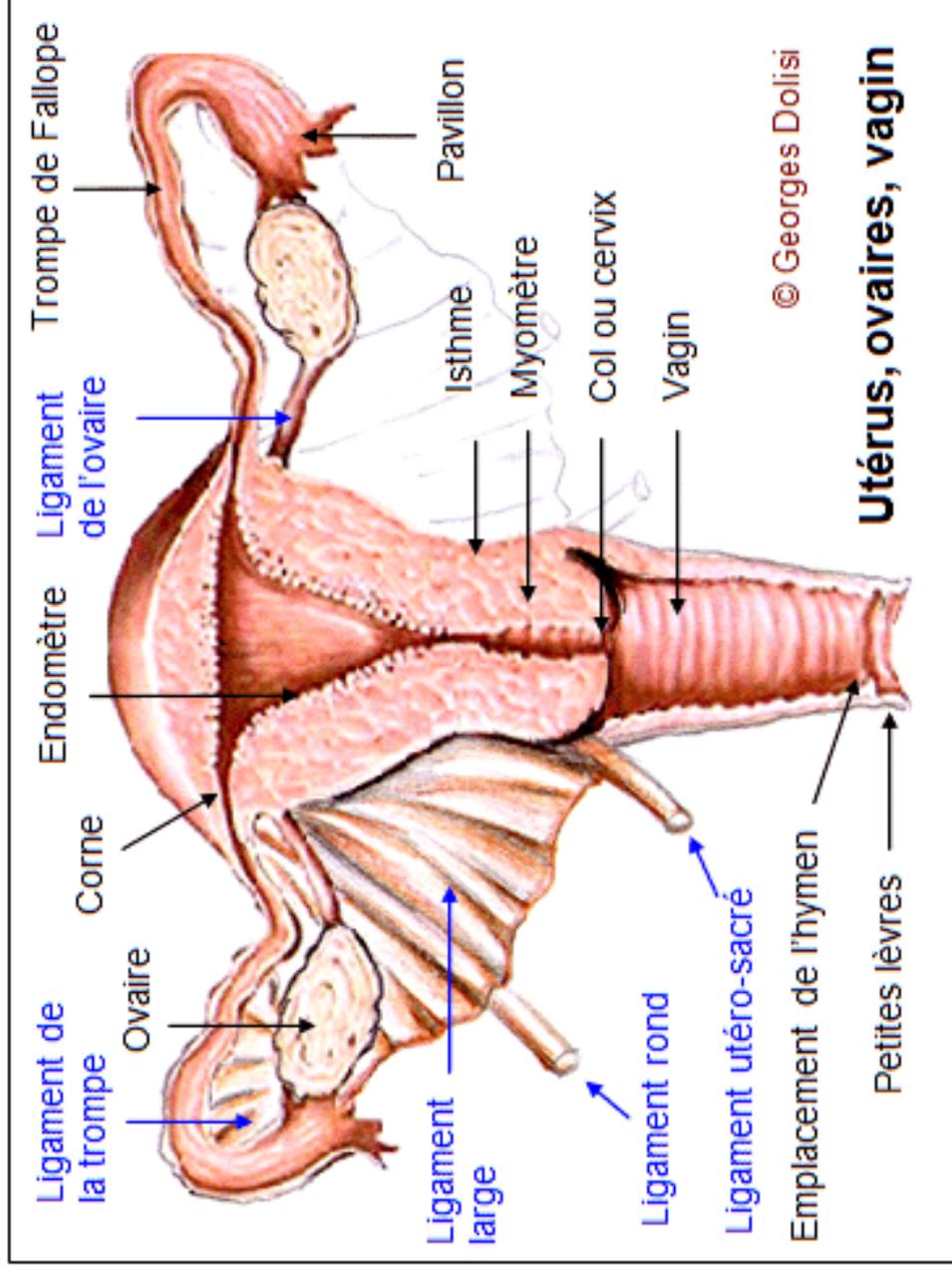
***Cette distinction est acquise dès la fécondation, c'est le sexe génétique.***

Chaque paire de chromosomes étant formée d'un chromosome maternel et d'un chromosome paternel, une femme hérite donc d'un chromosome X de chacun de ses parents et un homme d'un chromosome Y provenant de son père et d'un chromosome X de sa mère.



## B. Les phénotypes masculin et féminin se distinguent par des différences anatomiques





Les gonades sont des **ovaires**, qui ont la taille d'une amande, et qui produisent des gamètes, les ovocytes, collectés par **les trompes** (pavillon + oviducte).

Ces dernières débouchent dans **l'utérus** qui est l'organe de gestation. C'est un muscle creux, le myomètre, tapisse intérieurement une muqueuse, l'endomètre. La partie inférieure de l'utérus, le col, s'ouvre dans le vagin.

Les gonades sont des testicules qui produisent des gamètes, les spermatozoïdes, temporairement stockés dans les épидидymes. Ces derniers débouchent dans les canaux déférents qui reçoivent les sécrétions de la prostate et des vésicules séminales avant de rejoindre l'urètre (en aval de la vessie). Les sécrétions des glandes annexes (prostate et vésicules séminales) forment le liquide séminal qui, avec les spermatozoïdes, constituent le sperme.

- Un appareil génital est essentiellement formé de trois niveaux qui ont un aspect différent selon le sexe :
- **(1) les gonades qui produisent des gamètes,**
- **(2) les voies génitales internes (ou tractus génital) associées à des glandes annexes**
- **(3) les organes génitaux externes.**

# Comparaison

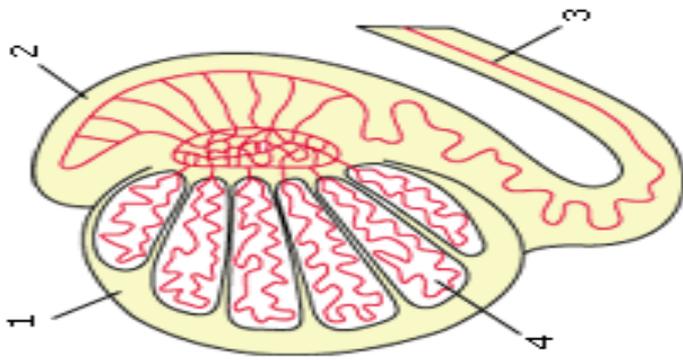
	Gonades et <i>gamètes</i>	Voies génitales internes	Glandes annexes	Organes génitaux externes
<b>Appareil génital féminin</b>	ovaires <i>ovocytes</i>	trompes utérus vagin	-	vulve
<b>Appareil génital masculin</b>	testicules <i>spermatozoïdes</i>	épididymes, canaux déférents urètre	vésicules séminalles, prostate	<b>pénis</b> bourses

## C. Les phénotypes masculin et féminin se distinguent par des différences physiologiques

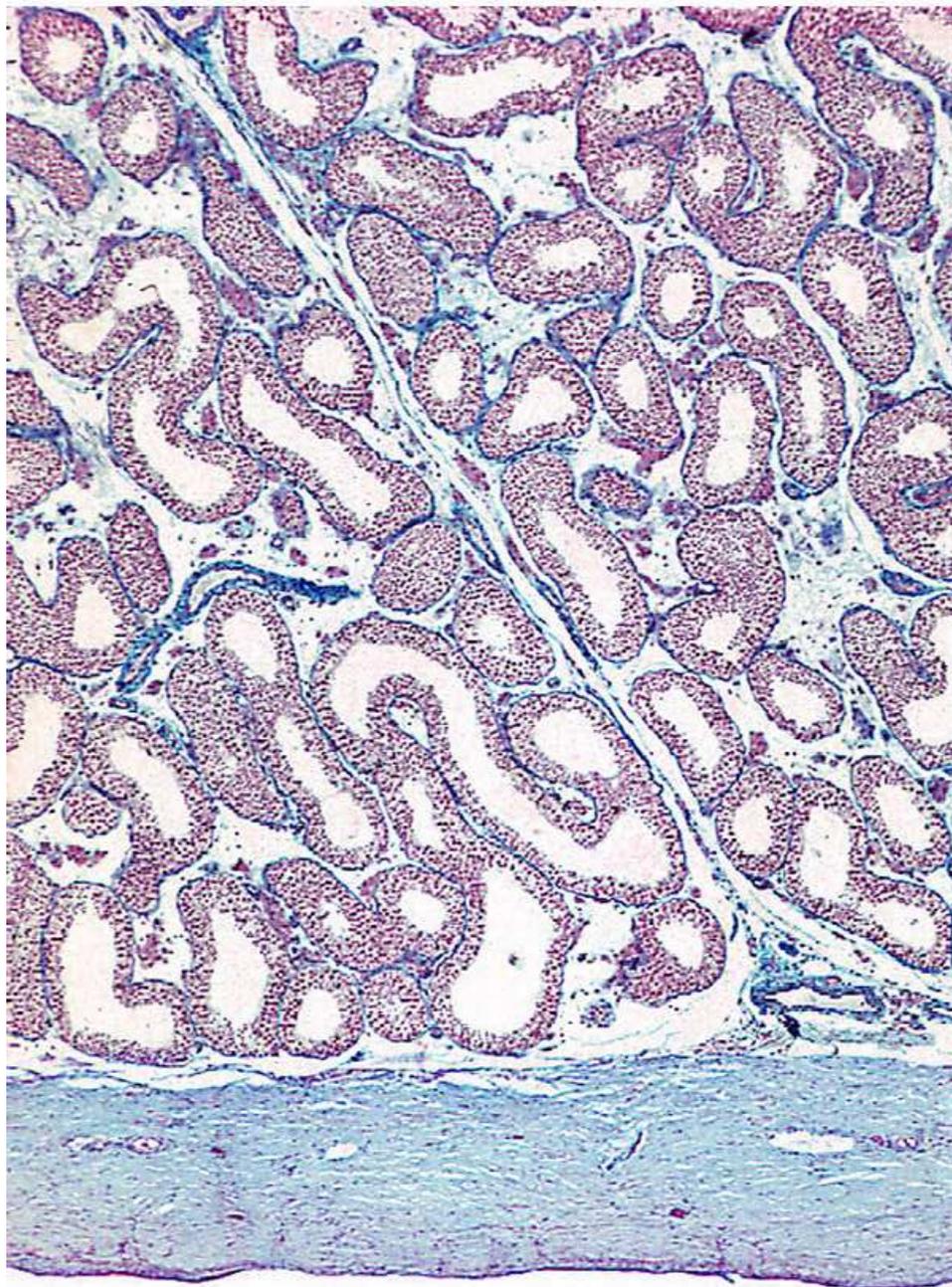
### 1. L'appareil reproducteur masculin a un fonctionnement continu

Le testicule est formé de **tubes séminifères** dont la paroi contient Des **cellules germinales** (reproductrices). Ces dernières se divisent en permanence (mitoses puis méiose) et produisent des **spermatozoïdes** entraînés dans les voies génitales.

– Entre les tubes séminifères se trouvent des cellules interstitielles (**cellules de Leydig**) qui produisent une hormone : la testostérone.



1. testicule
2. épидidyme
3. canal déférent
4. tube séminifère contourné

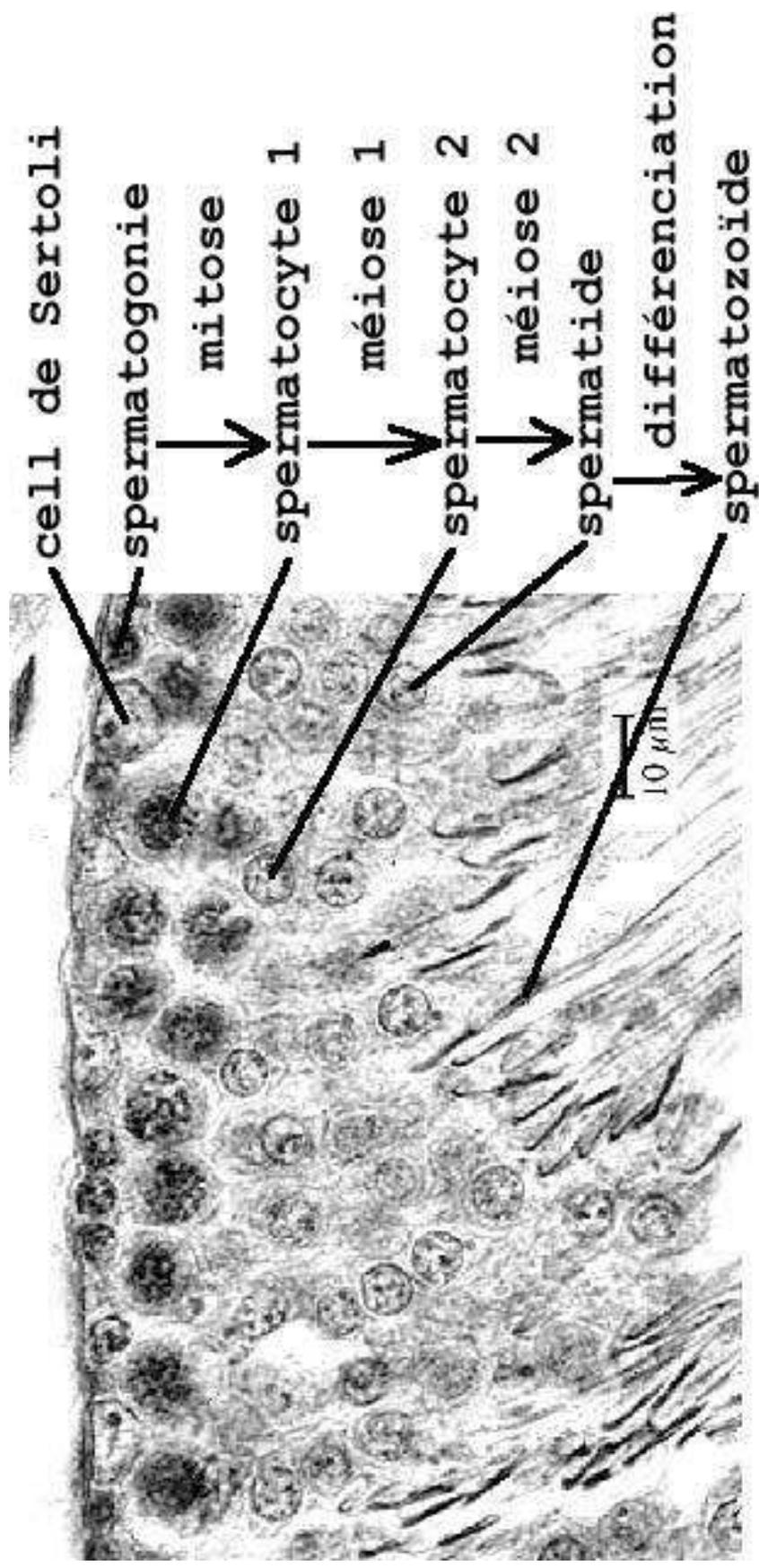


# La paroi du tube séminifère

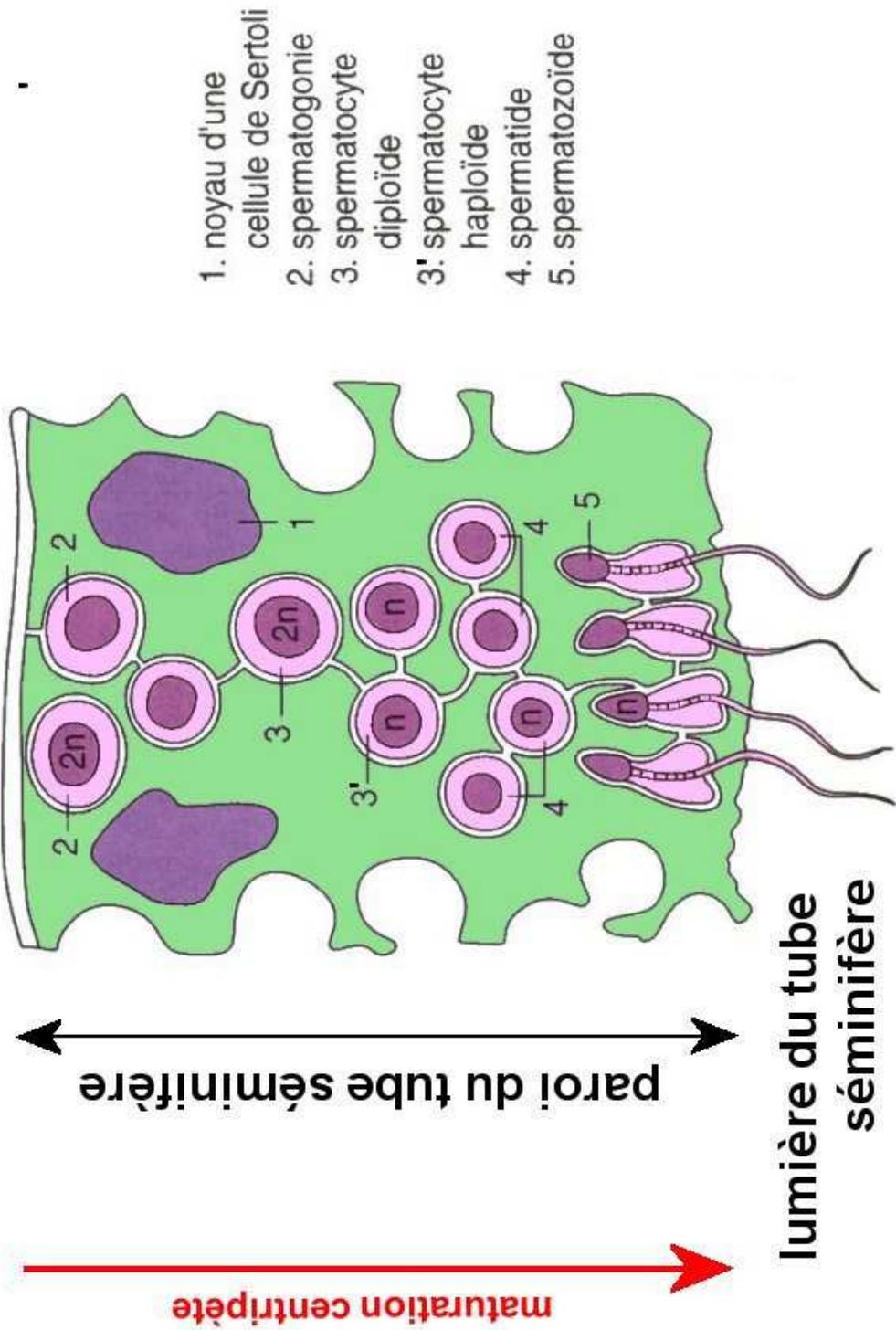


# La paroi du tube séminifère

- La paroi des tubes séminifères est formée de **cellules somatiques (cellules de Sertoli non reproductrices)** entre lesquelles sont enchâssées des **cellules germinales (reproductrices)**. Ces dernières se divisent activement de manière centripète tout en se différenciant en **spermatozoïdes (spermatogénèse)** qui tombent dans la lumière du tube où ils sont entraînés vers l'épididyme (maturation et stockage) puis dans les canaux déférents.



Détail de coupe de tube séminifère

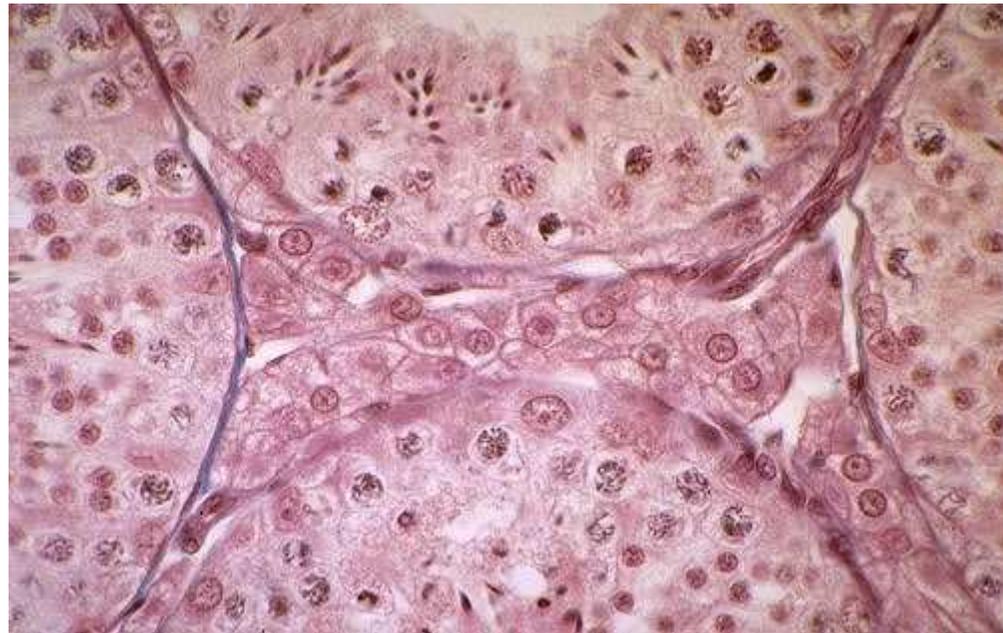


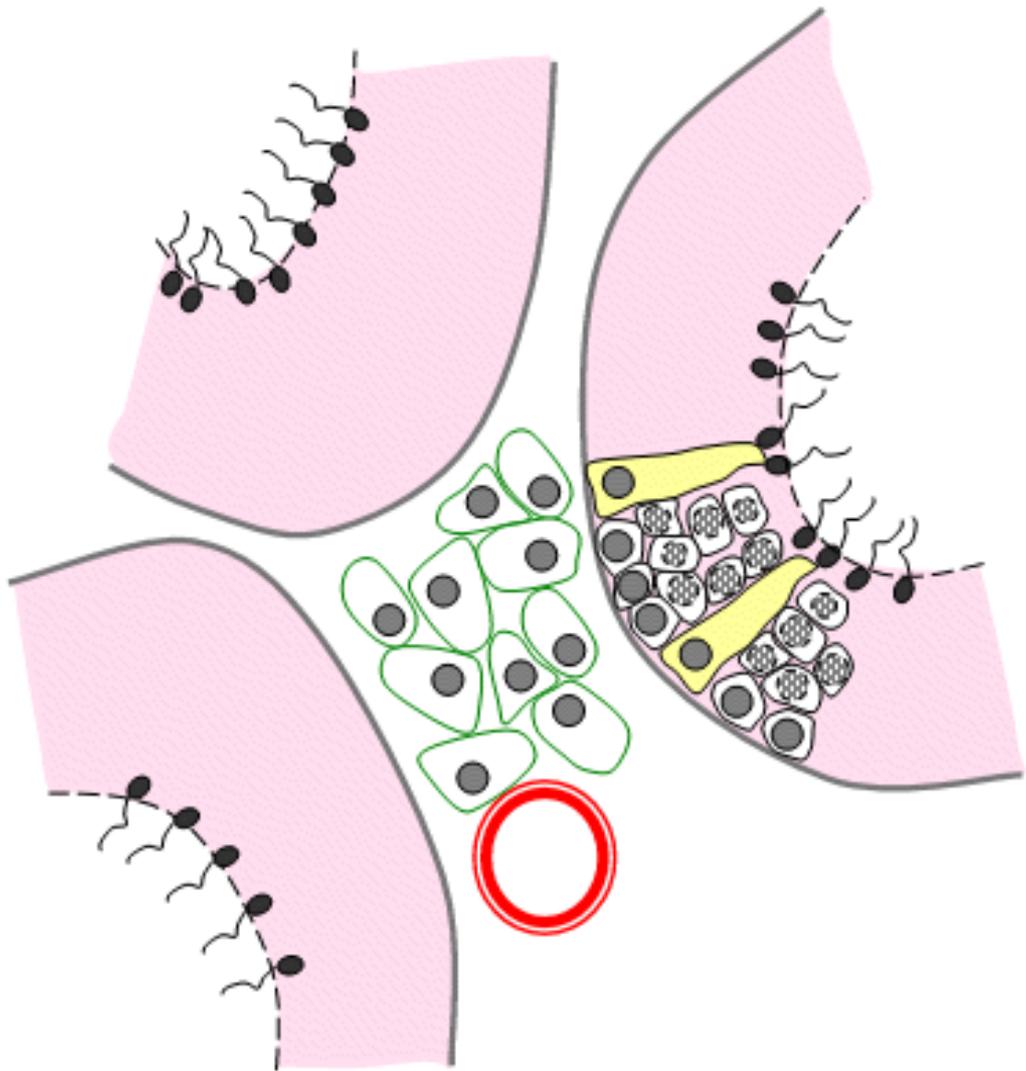
**lumière du tube séminifère**

1. noyau d'une cellule de Sertoli
2. spermatogonie
3. spermatocyte diploïde
- 3' spermatocyte haploïde
4. spermatide
5. spermatozoïde

# Le tissu interstitiel

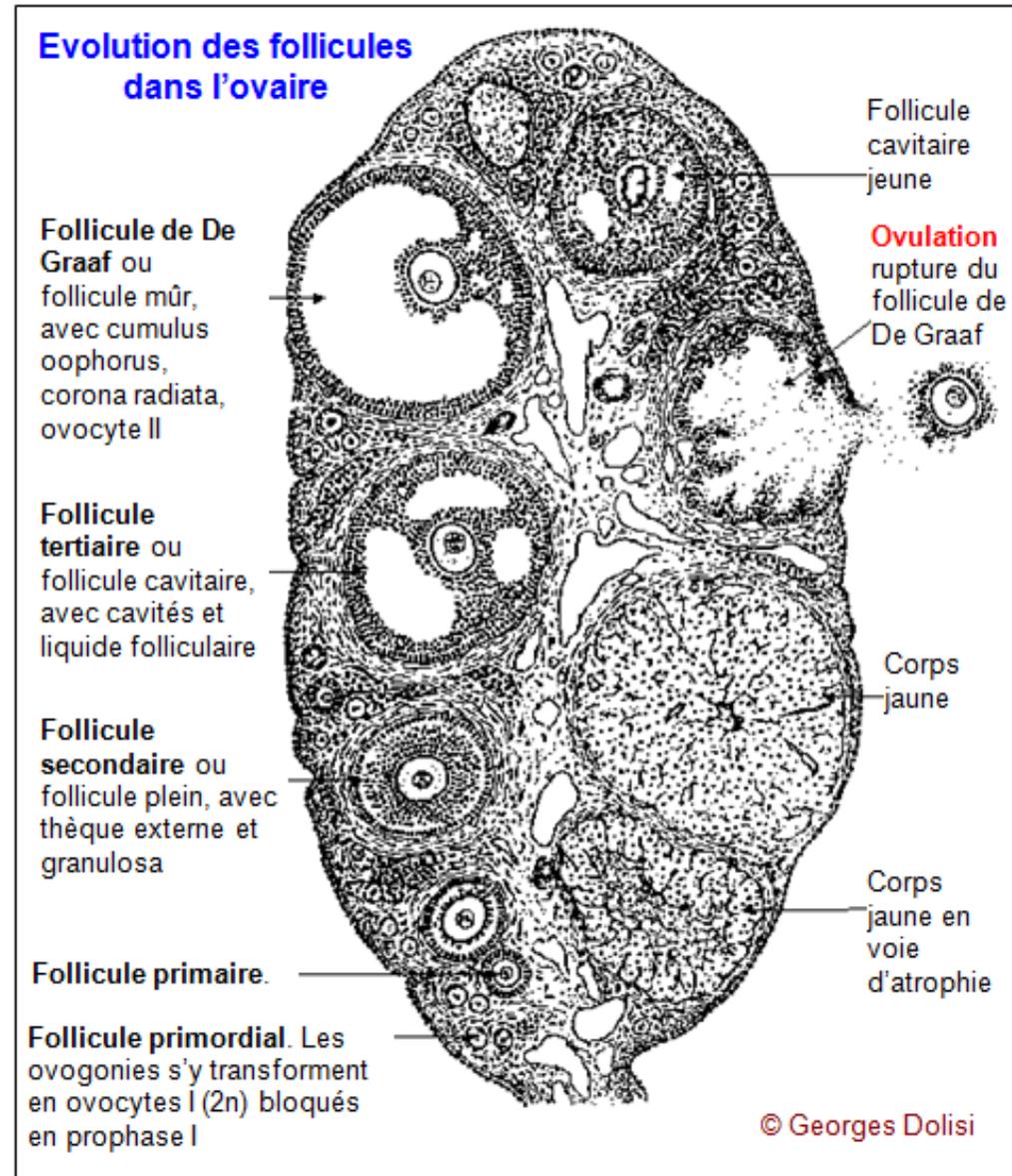
- Entre les tubes séminifères, on observe un tissu interstitiel **vascularisé et des cellules de Leydig productrices de l'hormone masculine, la testostérone**





## 2. L'ovaire a un fonctionnement cyclique

L'ovaire contient un stock de follicules (ovocyte + cellules folliculaires) immatures



## 2a1. L'ovaire a un fonctionnement cyclique : la phase folliculaire

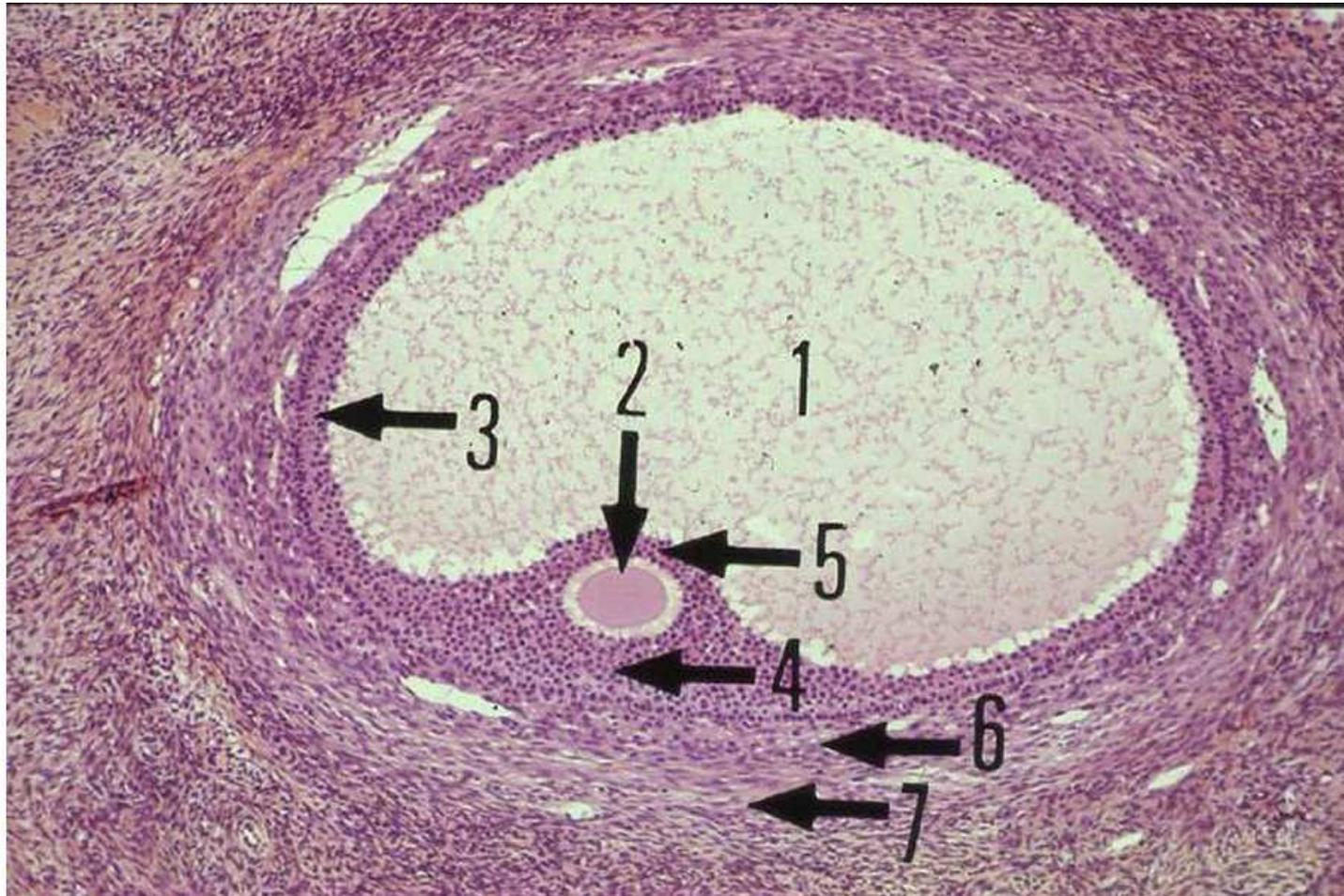
À chaque cycle, une dizaine de follicules précavitaires poursuivent leur développement tandis que les cellules folliculaires et de la thèque produisent des hormones œstrogènes

Une cavité (antrum), se forme au sein de la granulosa (*stade follicule cavitaire*).

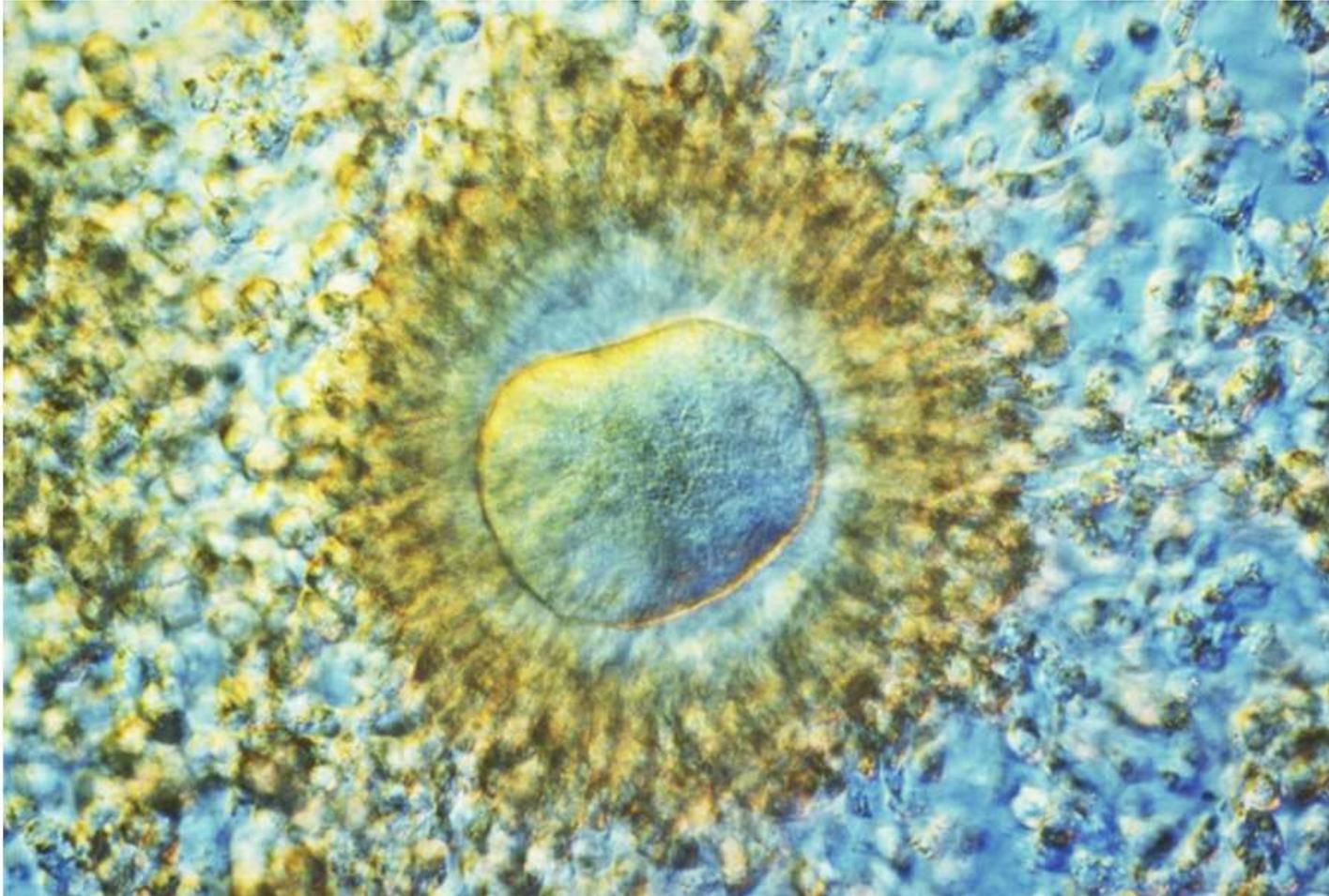
À partir du 6<sup>e</sup> jour, seul le follicule dominant poursuit son développement jusqu'au stade follicule mûr (follicule de de Graaf), les autres dégénèrent.

*Vers le 14<sup>e</sup> jour il libère son ovocyte qui est capté par la trompe. C'est l'ovulation qui marque la fin de la phase folliculaire (ou pré-ovulatoire).*

Vers le 6e jour du cycle un seul follicule tertiaire, le follicule dominant, poursuit son développement en follicule mûr. Les cellules folliculaires se multiplient encore et l'antrum (1) occupe la quasi totalité du follicule de sorte que les cellules folliculaires sont repoussées à la périphérie (3). L'ovocyte (2) fait saillie dans l'antrum, il est entouré de cellules folliculaires formant la *corona radiata* (5) elle même reliée à la paroi externe par un pédoncule de cellules folliculaires, le *cumulus oophorus* (4). La thèque interne (6) et la thèque externe (7) sont toujours bien visibles.



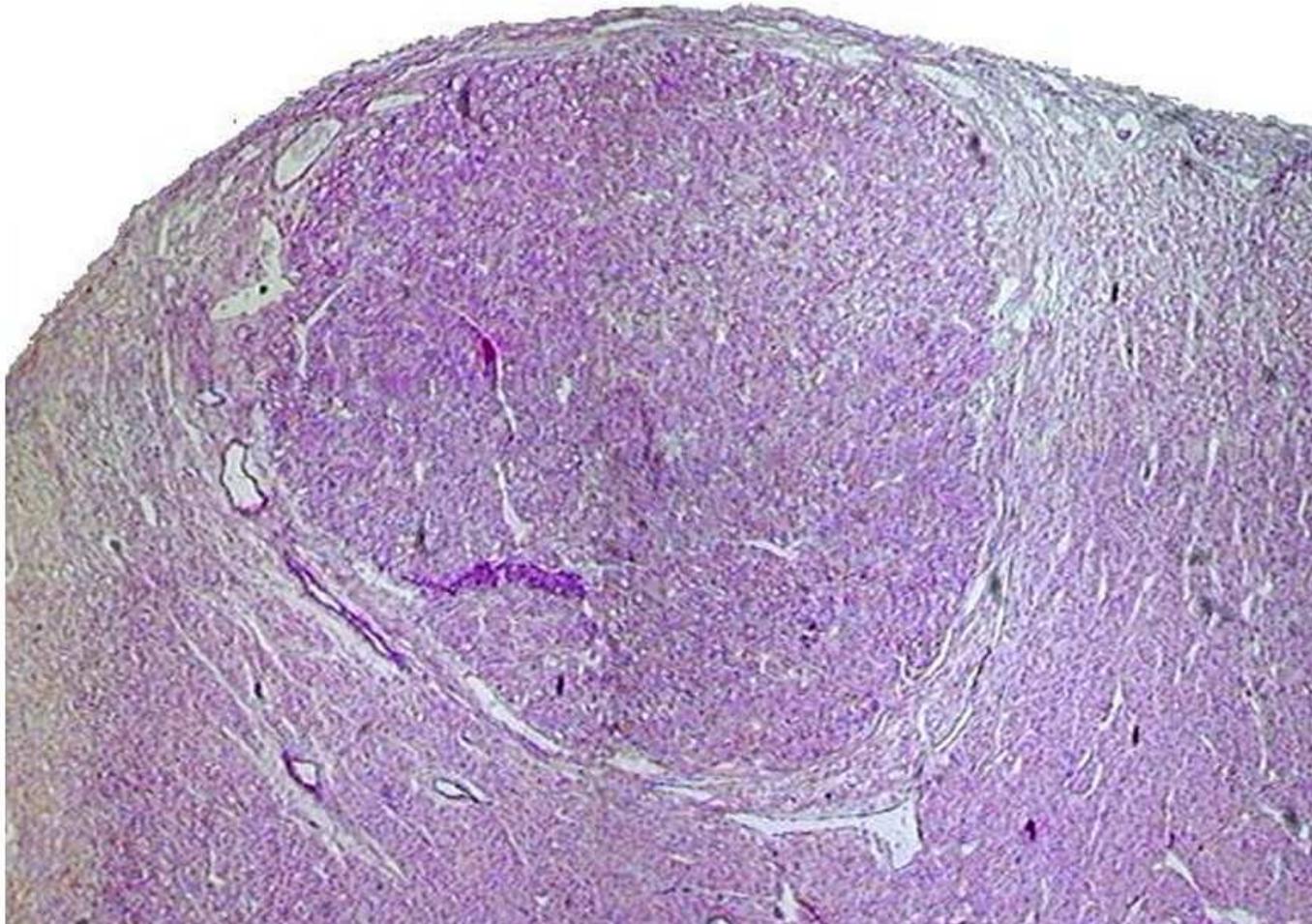
Ovocyte libéré entouré de cellules folliculaires :  
cumulus oophorus



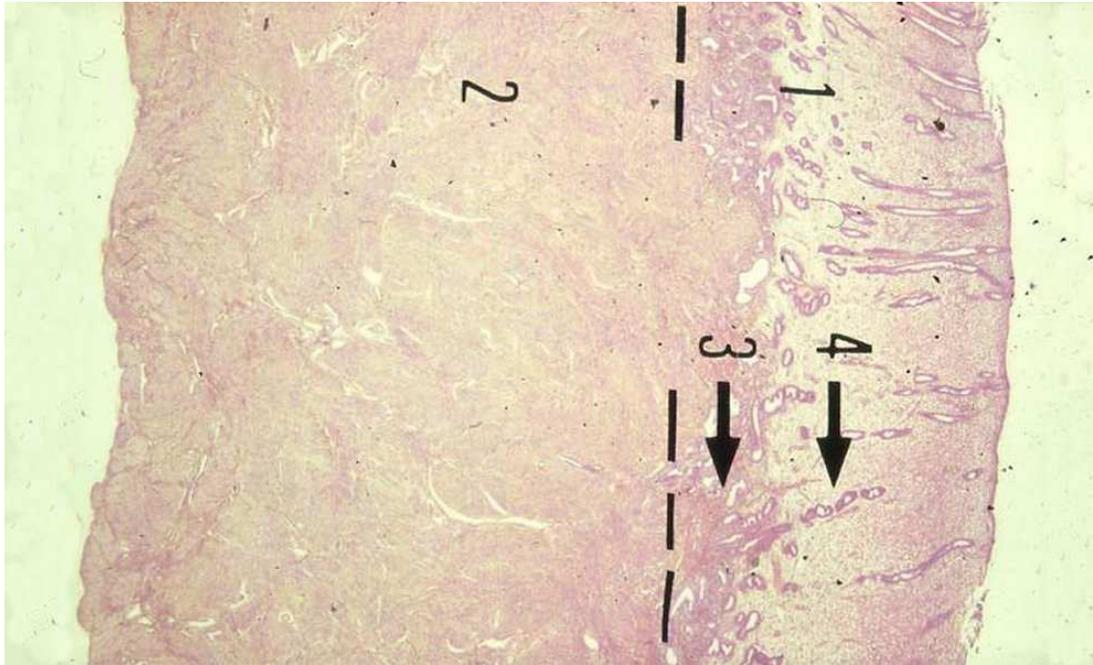
## 2a2. L'ovaire a un fonctionnement cyclique : la phase lutéale ou lutéinique

- *La phase lutéinique (ou post-ovulatoire ou lutéale) dure environ 14 jours. Après l'ovulation, ce qu'il reste du follicule dans l'ovaire évolue en corps jaune formé de cellules lutéales qui produisent deux hormones : des œstrogènes et de la progestérone. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dégénère (à partir du 25<sup>e</sup> jour).*

Si l'ovocyte est fécondé, le corps jaune de grossesse persistera pendant les six premiers mois de grossesse. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune ne reste fonctionnel qu'une petite dizaine de jours puis il régresse dans la 4e semaine du cycle



## 2B.L'utérus a une activité cyclique, sa muqueuse se renouvelle pour chaque ovulation



L'utérus est constitué essentiellement de deux couches :

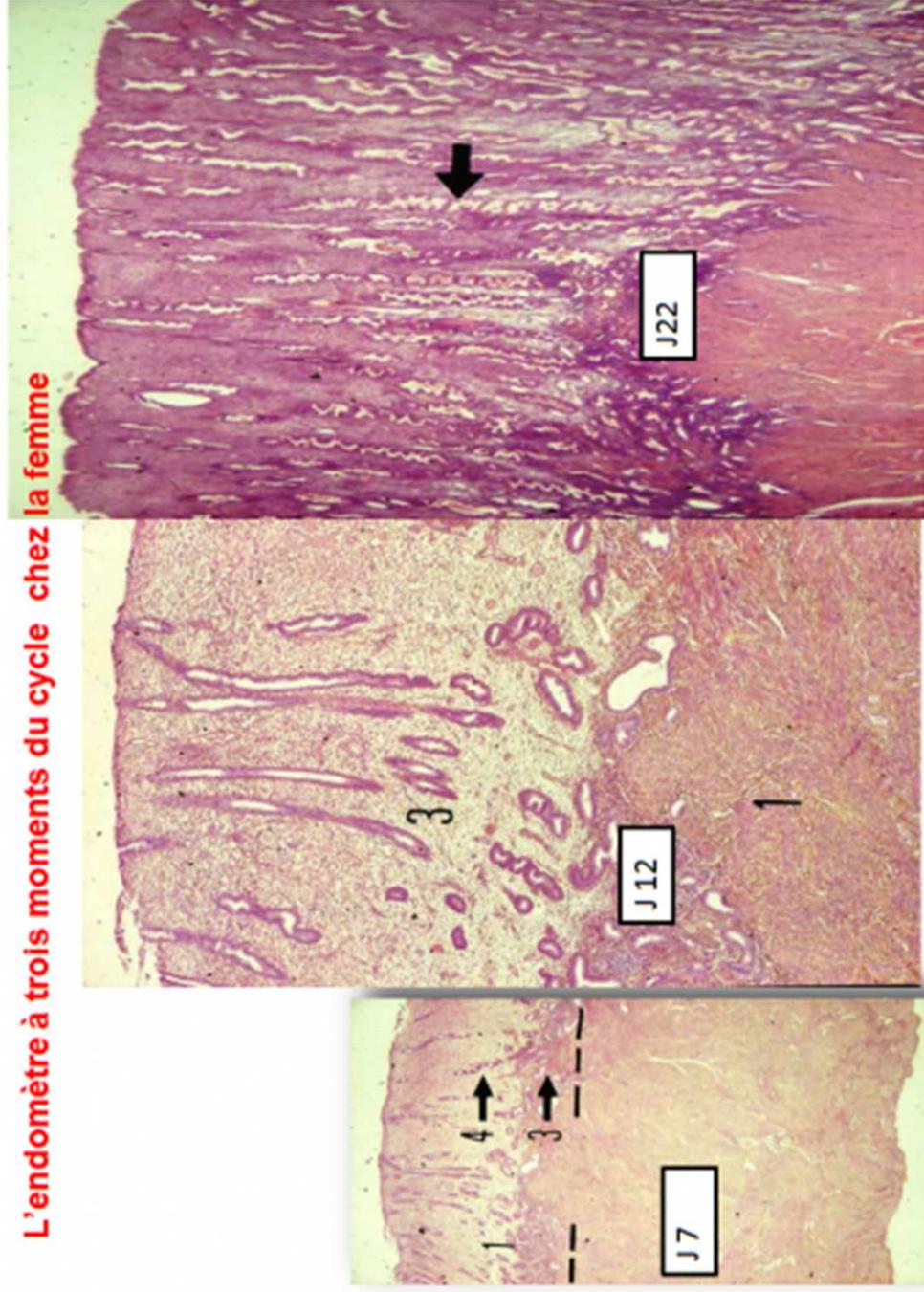
- - le myomètre (2), formé de cellules musculaires ;
- - l'endomètre (1) dans lequel on distingue deux zones : la zone profonde résiduelle (3), d'aspect foncé, qui reste toujours présente et permet, en début de cycle, la reconstitution de la zone fonctionnelle (4) qui est perdue (*desquamée*) lors de chaque menstruation (*règles*) ce qui provoque un écoulement sanguin qui dure environ cinq jours.

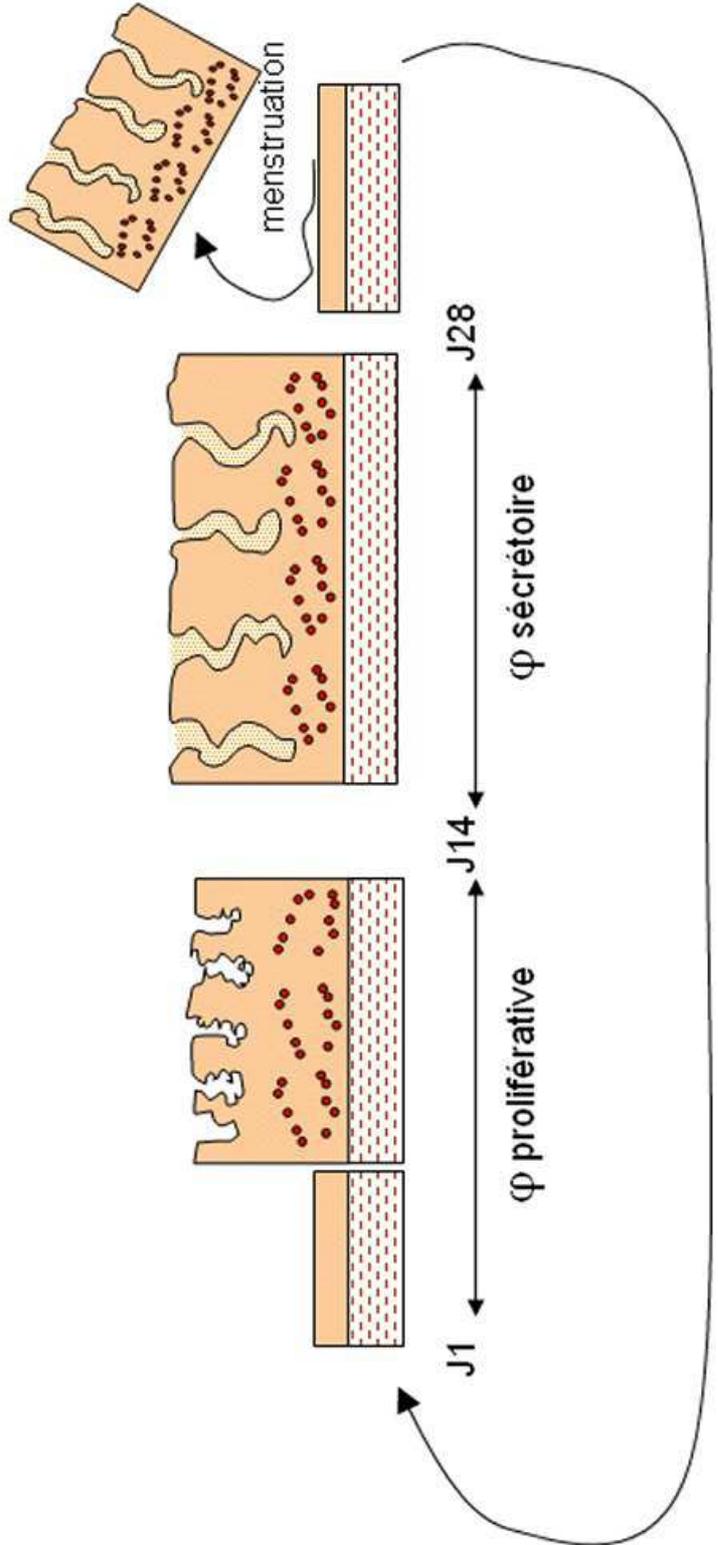
- Par convention, début des règles marque le début d'un cycle.
- Dès le troisième jour du cycle l'endomètre débute sa reconstitution (passage de 0,5 à 7 mm) qui s'achève au 21<sup>e</sup> jour. Il a alors l'aspect d'une dentelle, indispensable à la nidation d'un éventuel embryon et se maintient jusqu'au 28<sup>e</sup> jour. La durée totale du cycle est de 28 jours, c'est une valeur moyenne qui varie selon les femmes (*24 à 35 jours*).

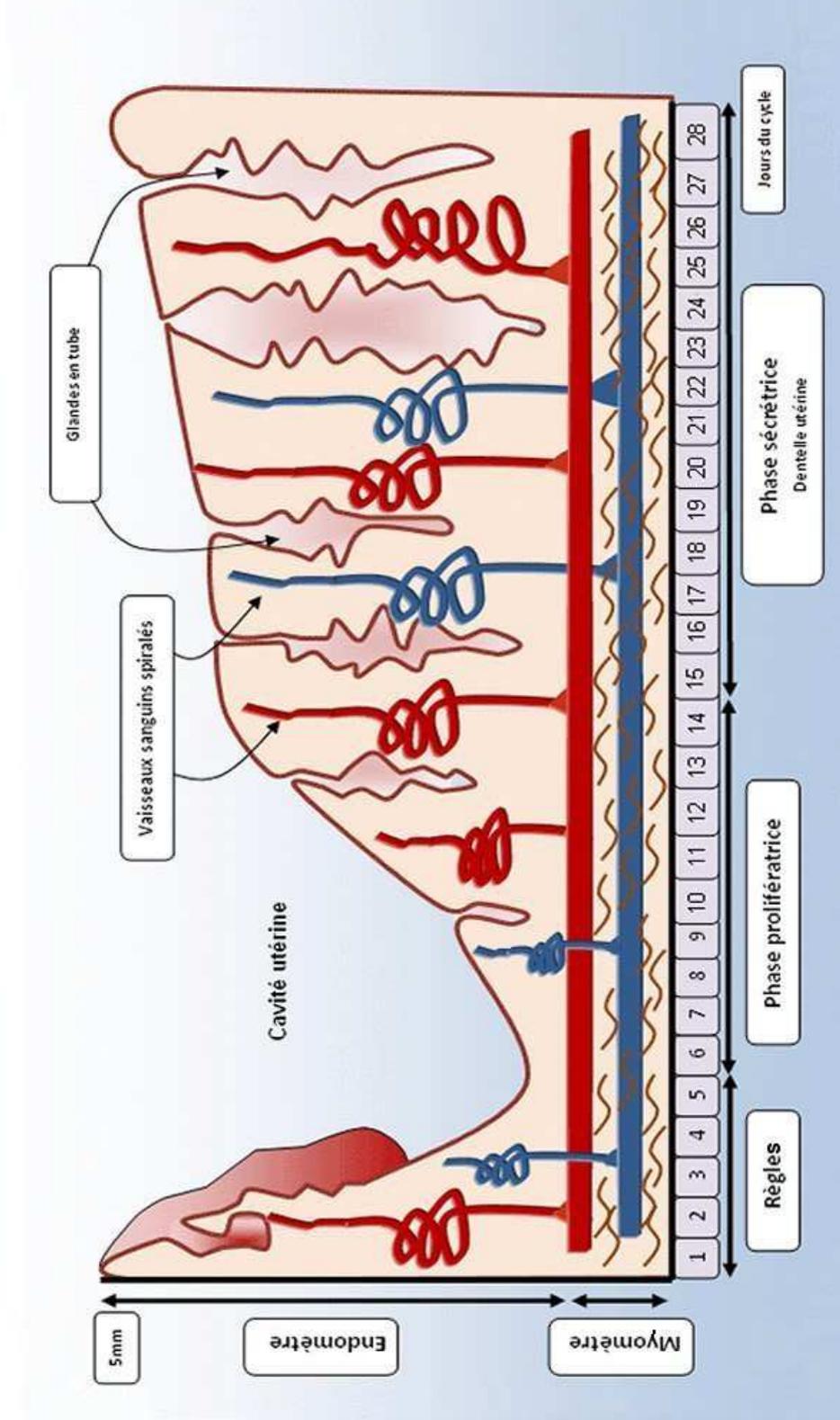
# L'endomètre se développe en deux phases :

- **une phase proliférative**, du 5<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, caractérisée par un développement glandulaire et vasculaire jusqu'à l'ovulation. L'épithélium de surface s'invagine pour former, des glandes tubuleuses . Ces glandes restent bien rectilignes pendant toute la phase de prolifération. Toutefois, plus profondément, elles sont plus tassées et deviennent sinueuses .
- **une phase sécrétoire**, du 14<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour, le fonctionnement glandulaire libère notamment du glycogène nécessaire à la nutrition d'un éventuel embryon. Il en résulte un élargissement de la lumière glandulaire. Les glandes deviennent plus sinueuses. En fin de phase sécrétoire on observe un affaissement de l'endomètre qui entraîne un plissement des glandes

L'endomètre à trois moments du cycle chez la femme





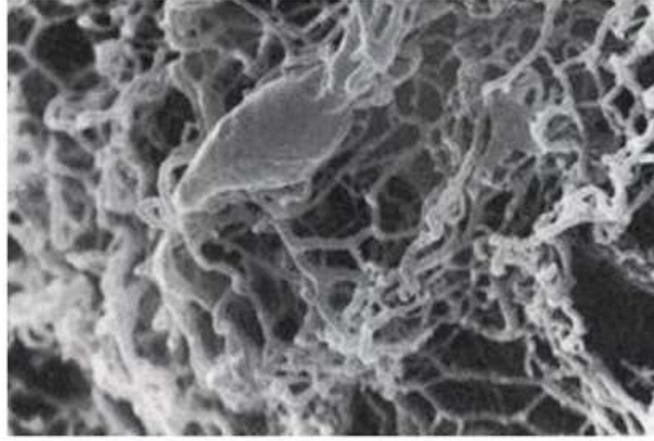


## 2C. La glaire cervicale évolue au cours du cycle

La glaire cervicale est un mucus (*substance riche en glycoprotéines*) élaboré au niveau du col de l'utérus.

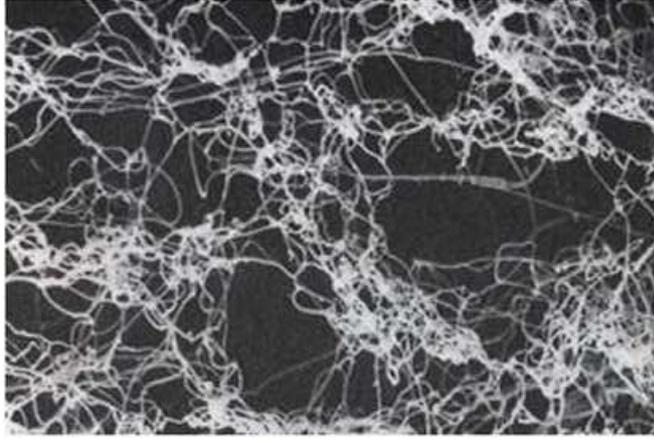
*En milieu de cycle (1) elle est abondante, filante et a l'aspect du blanc d'œuf. Son maillage (2) est large et permet le passage des spermatozoïdes. En début et en fin de cycle elle perd sa fluidité, son maillage est serré et empêche le passage des spermatozoïdes (2).*

**Début de cycle**



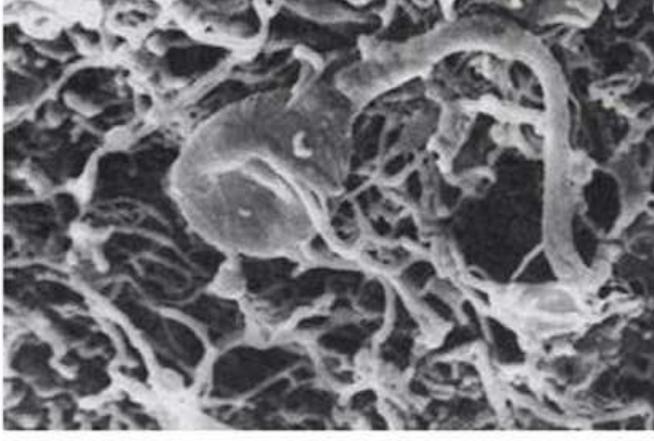
MEB (x 11 000)

**Milieu de cycle**



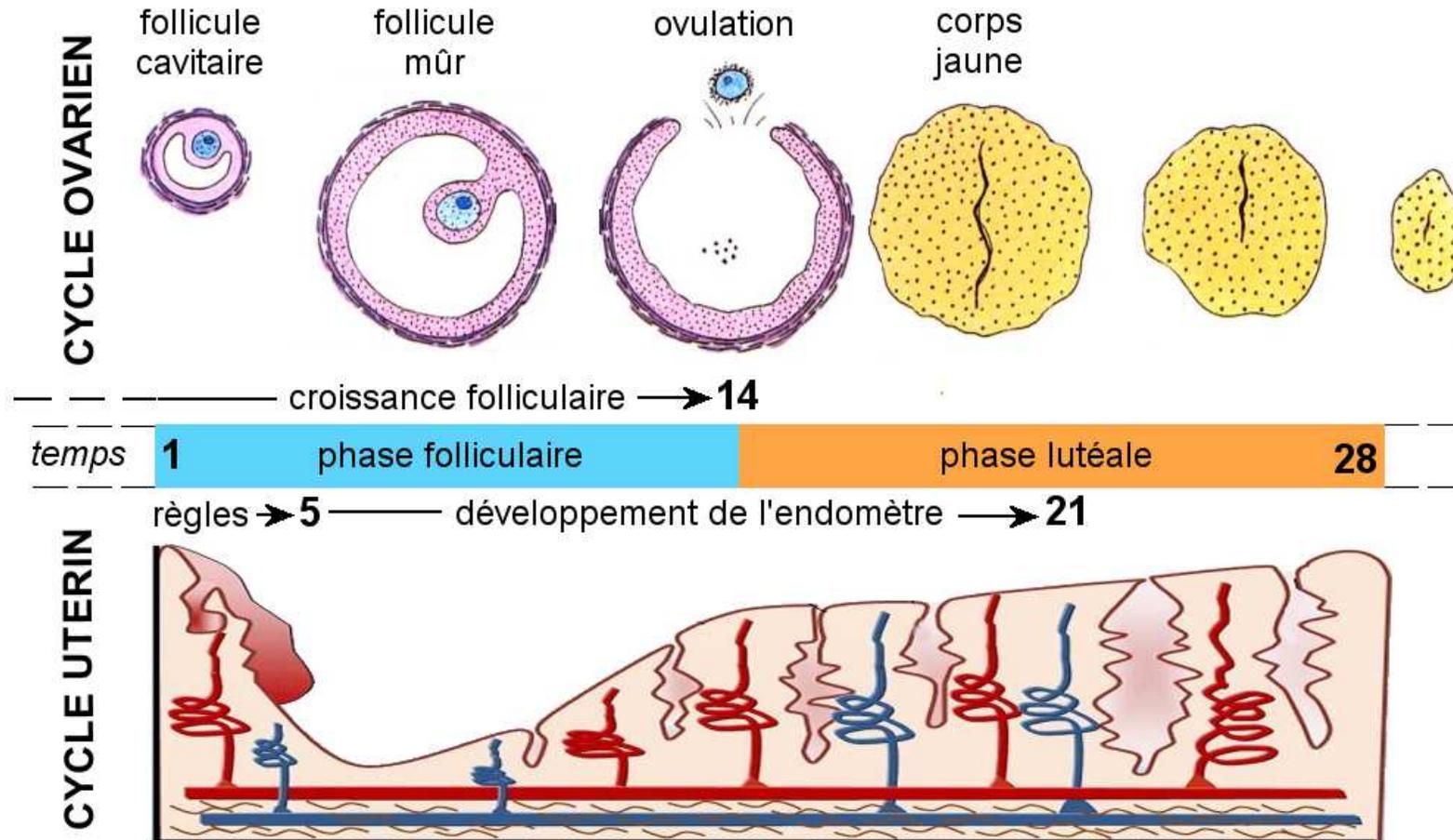
MEB (x 1 800)

**Fin de cycle**



MEB (x 11 500)

# Synchronisation des cycles

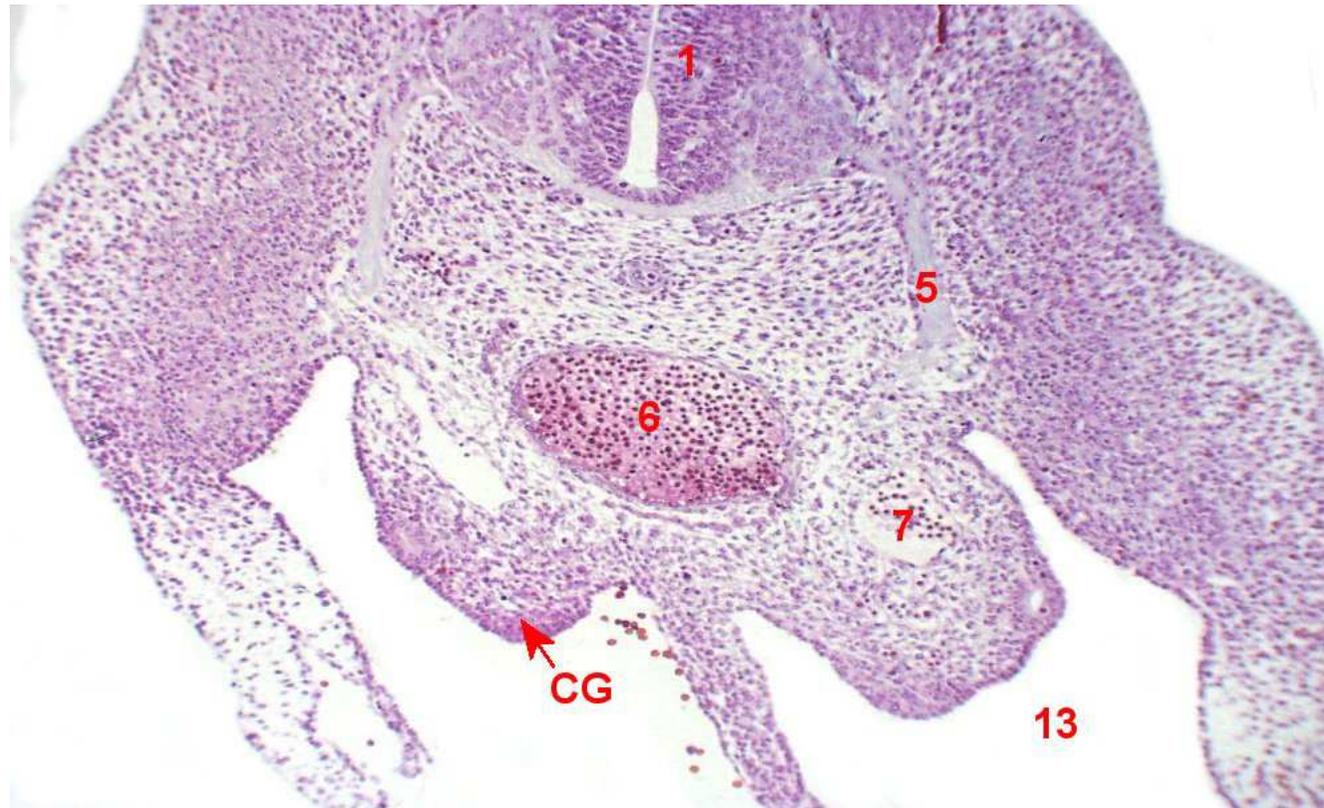


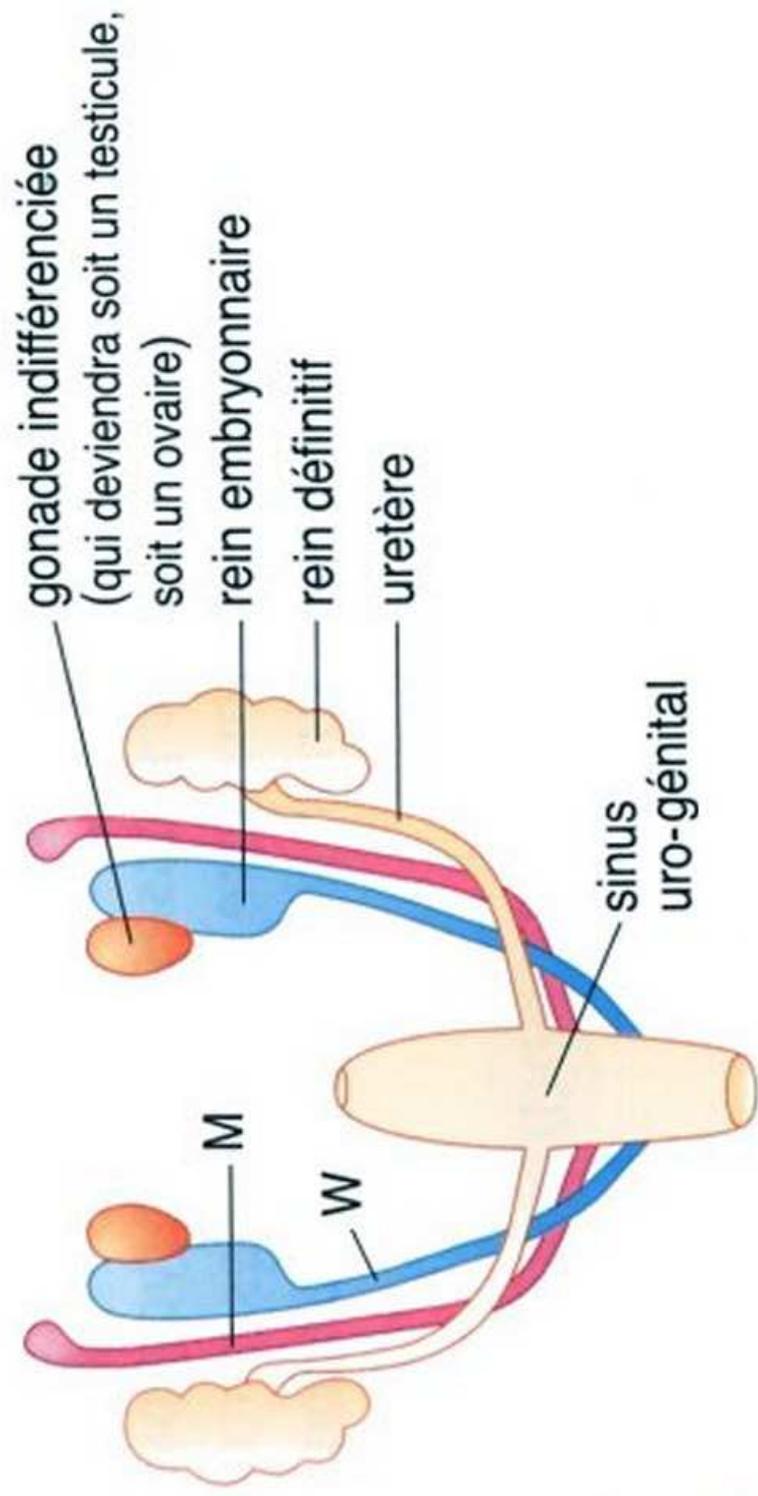
## II. La mise en place du phénotype s'effectue en 4 étapes.

### A. Le jeune embryon est phénotypiquement indifférencié

Durant les 6 premières semaines de gestation l'appareil génital a le même aspect dans les deux sexes. Il est formé des **crêtes génitales (futurs gonades)** et d'un **double système de canaux (canaux de Wolff et de Müller)**.

- Les gonades mâles et femelles, dérivent du même site embryonnaire : les **crêtes génitales (CG)** qui, chez l'Homme, se mettent en place à la fin du premier mois de gestation sur la face interne des reins. Bien qu'il soit génétiquement déterminé, ce site ne présente initialement aucune particularité phénotypique, il n'y a pas de distinction entre ovaire ou testicule





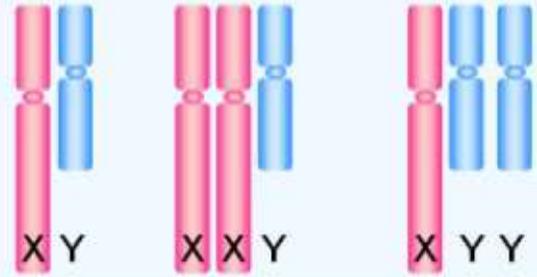
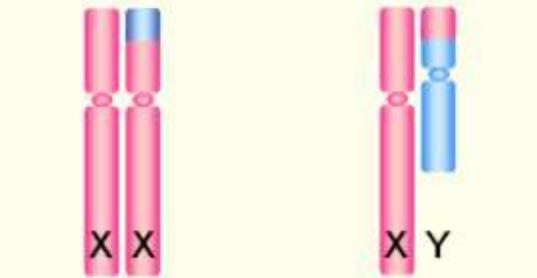
- À ce stade l'appareil génital est formé :
  - d'un double système de canaux génitaux, **canaux de Müller (CM ou M) et canaux de Wolff (CW ou W) ;**
  - **d'un orifice commun (= *sinus urogénital*) pour les canaux génitaux et l'appareil urinaire.**

Les voies génitales ont le même aspect dans les deux sexes.

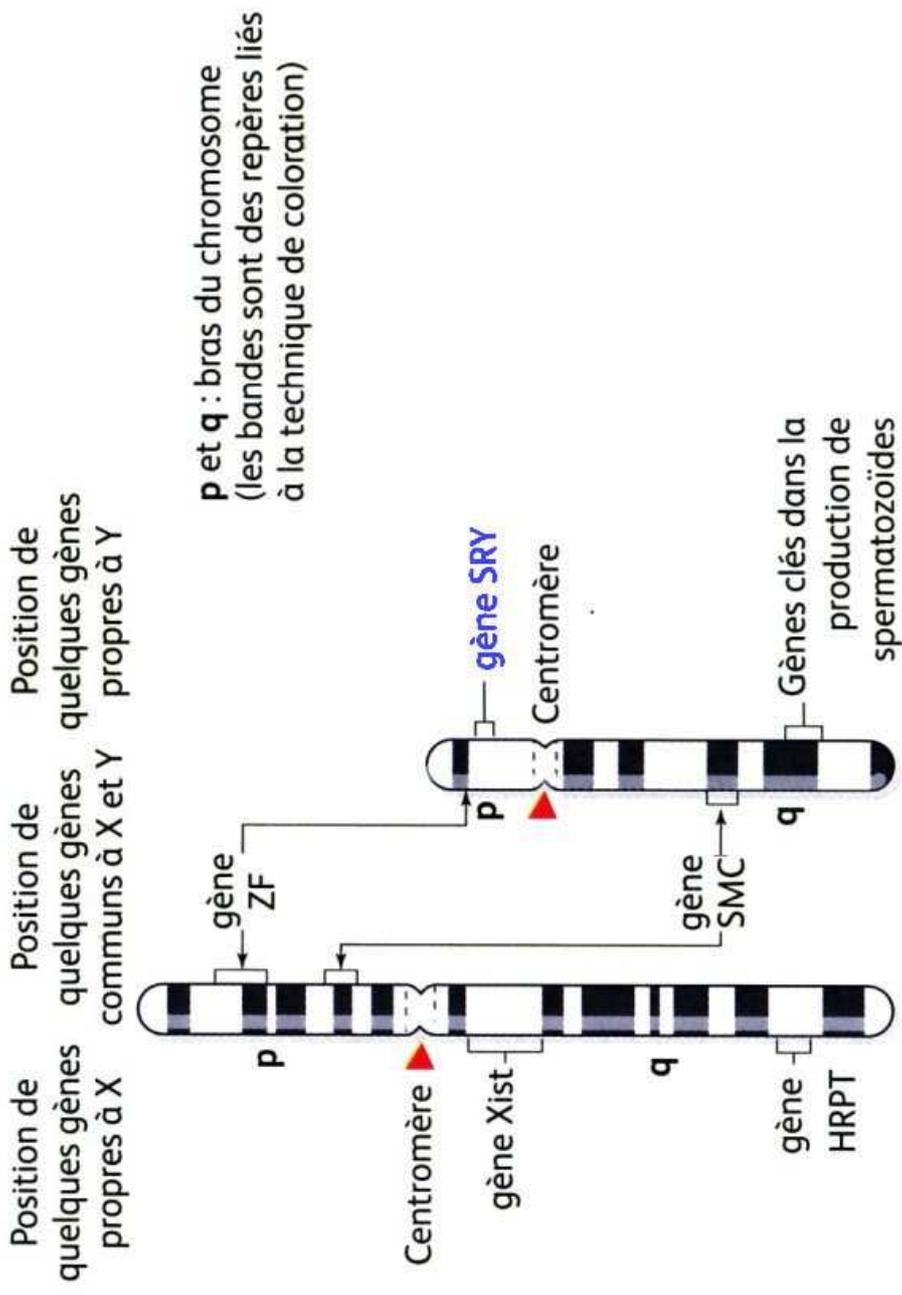
À 6 semaines, les organes génitaux externes sont identiques pour les deux sexes. On distingue des bourrelets génitaux (BG) qui entourent le tubercule génital (T) et le sillon uro-génital (S).

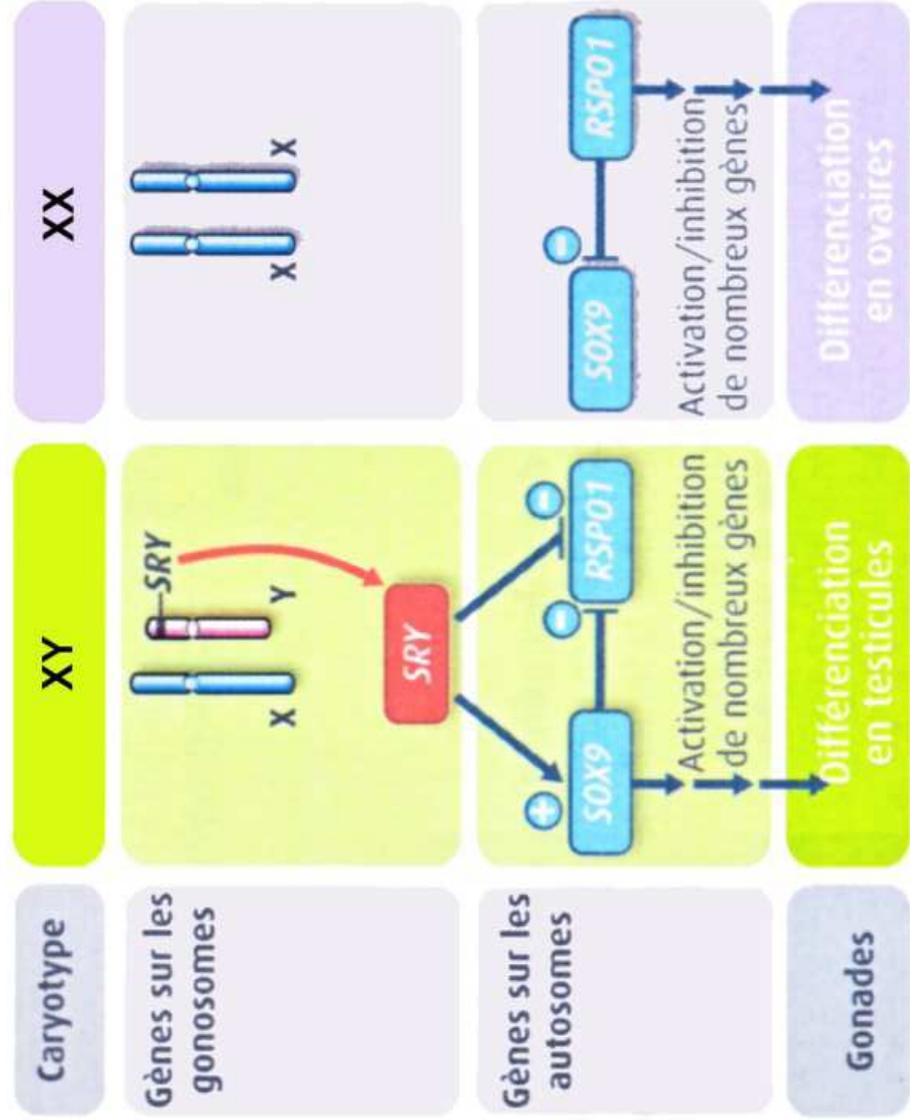


## B. Le sexe génétique induit le sexe gonadique

	Caryotype	Apparence sexuelle	Gonades	Observations cliniques et fréquence
 <p>XX      XXX      X0</p>	<b>46, XX</b>	féminine	ovaires fonctionnels	fertilité
	<b>47, XXX</b>	féminine	ovaires fonctionnels	fertilité, une femme sur 500
	<b>45, X0</b>	féminine	différenciation puis régression des ovaires	syndrome de Turner, stérilité, une femme sur 2 700
 <p>XY      XXY      XYY</p>	<b>46, XY</b>	masculine	testicules fonctionnels	fertilité
	<b>47, XXY</b>	masculine	testicules petits sans cellules germinales	syndrome de Klinefelter, stérilité, un homme sur 700
	<b>47, XYY</b>	masculine	testicules fonctionnels	fertilité, un homme sur 500
 <p>XX      XY</p>	<b>46, XX</b>	masculine	testicules non fonctionnels	stérilité, un homme sur 20 000
	<b>47, XY</b>	féminine	gonades présentant à la fois l'aspect d'ovaires et de testicules	stérilité, une femme sur 10 000

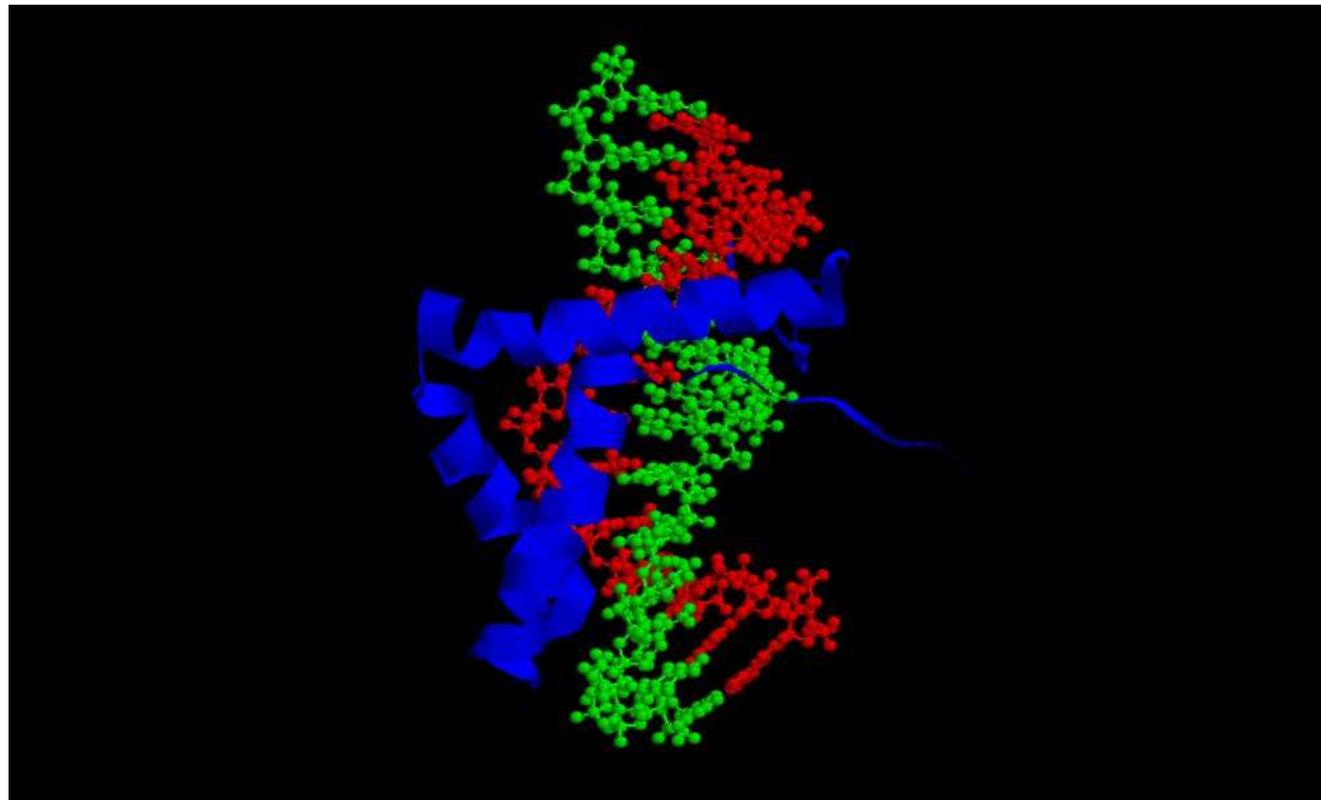
- L'apparence sexuelle féminine s'exprime en l'absence de chromosome Y et en présence d'au moins un **chromosome X**, alors que l'apparence sexuelle masculine est liée à la présence du chromosome Y (1).
- Il s'agit plus exactement de la partie terminale du bras court du chromosome Y (1) qui porte le gène SRY (*Sex-determining Region of Y chromosome*) (2).





Chez l'embryon XY, au cours de la **7e semaine de gestation**, le gène SRY code une protéine **TDF** pour Testis Determining Factor).

Cette protéine (204 acides aminés) a une conformation qui lui permet de se fixer à l'ADN dont elle module l'expression (activation ou inhibition de l'expression des gènes)



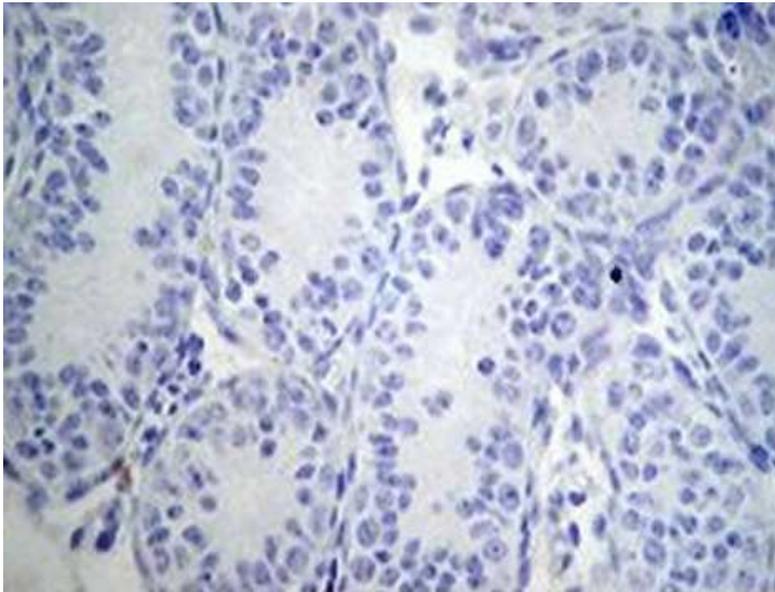
La liaison protéine SRY-ADN, conduit à la différenciation de la gonade indifférenciée en testicule qui sera achevée à la 16e semaine.

**On dit que le gène SRY est un gène architecte** (ou gène de développement).

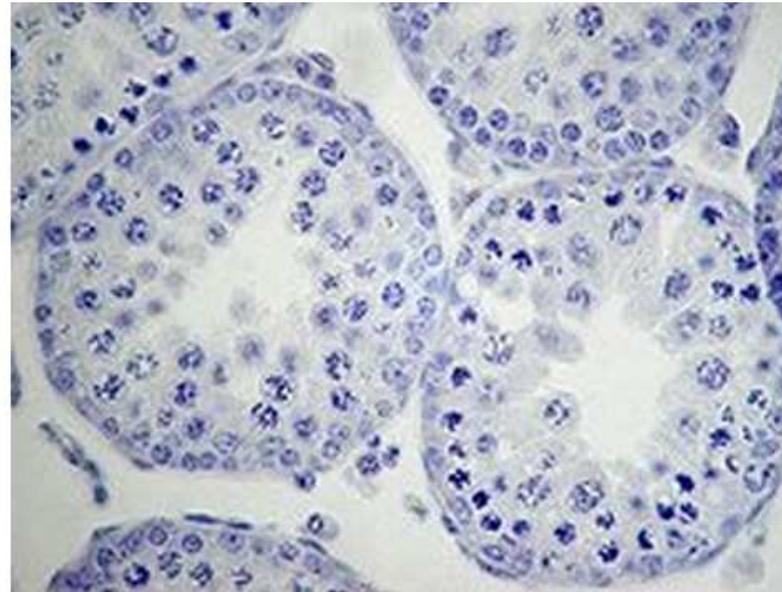
- Chez l'embryon XX, en l'absence de gène SRY, la gonade indifférenciée évolue en ovaire à partir de la 8e semaine et jusqu'à la 18e semaine.

## B. Le sexe génétique induit le sexe gonadique

Au cours de la 7e semaine, le **gène SRY** (Sex-determining Region of Y chromosome) du chromosome Y permet la synthèse de la protéine SRY qui, à son tour, contrôle l'expression de plusieurs gènes permettant la différenciation des crêtes génitales en testicules (différenciation des cellules de Sertoli et de Leydig).



Testicule de souris de 14 jours post coïtum



Testicule de souris de 18 jours post coïtum

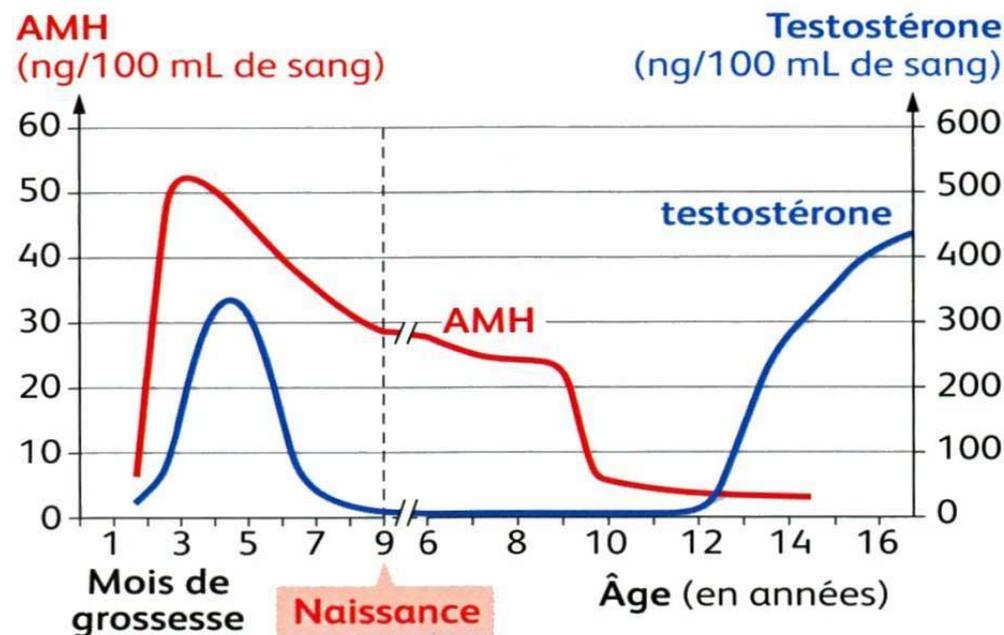
## B. Le sexe génétique induit le sexe gonadique

- En l'absence du gène SRY les crêtes génitales se différencient en ovaires à partir de la 8e semaine. Les cellules ovariennes se multiplient puis se différencient en follicules primordiaux dont le stock définitif est constitué avant la naissance.
- Chez la fillette, avant la puberté, le cortex ovarien ne comporte que des follicules primordiaux en grand nombre. Cette image montre la richesse de l'ovaire en follicules primordiaux. Les ovaires d'un fœtus de 5 mois contiennent environ 6 millions d'ovocytes qui dégénèrent presque tous spontanément. À la naissance il n'en reste plus que 500 000 à 1 000 000 qui ne reprennent leur développement qu'à la puberté.

## C. Le sexe gonadique induit le sexe phénotypique

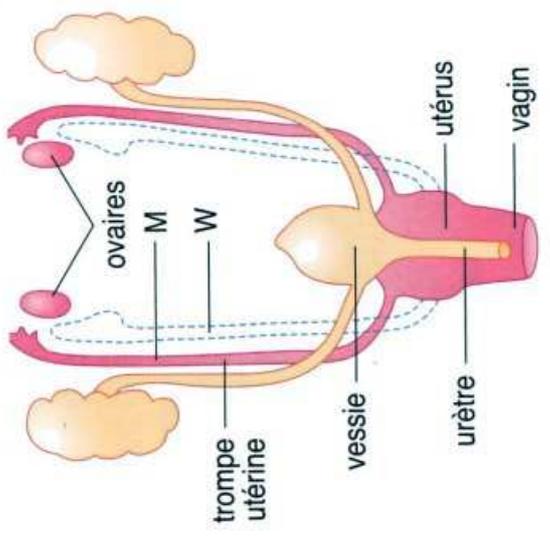
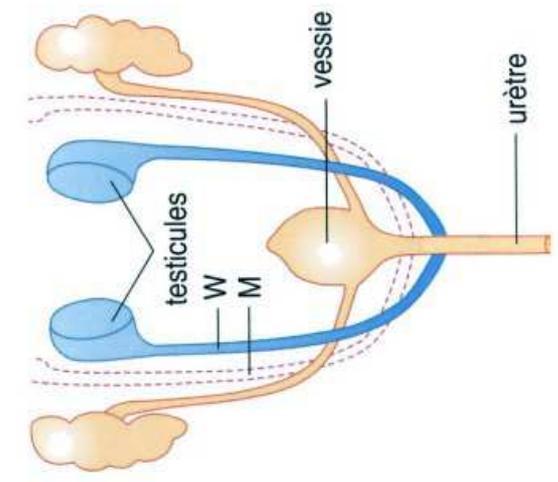
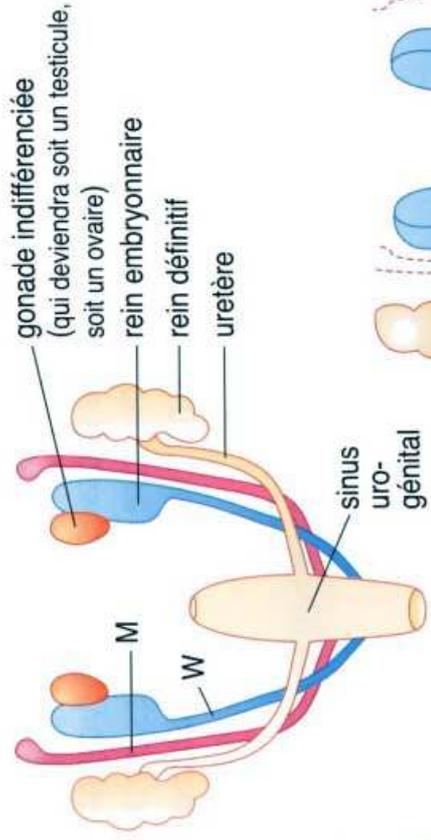
À partir de la 9<sup>e</sup> semaine de gestation, le testicule produit deux hormones :

- les cellules de Sertoli produisent l'hormone anti-müllérienne (AMH) qui provoque la dégénérescence des canaux de Müller
- les cellules interstitielles (cellules de Leydig) produisent de la testostérone qui permet la différenciation des canaux de Wolff en voies génitales internes (*épididyme, canal déférent et vésicules séminales*) et organes génitaux externes masculins.



## C. Le sexe gonadique induit le sexe phénotypique

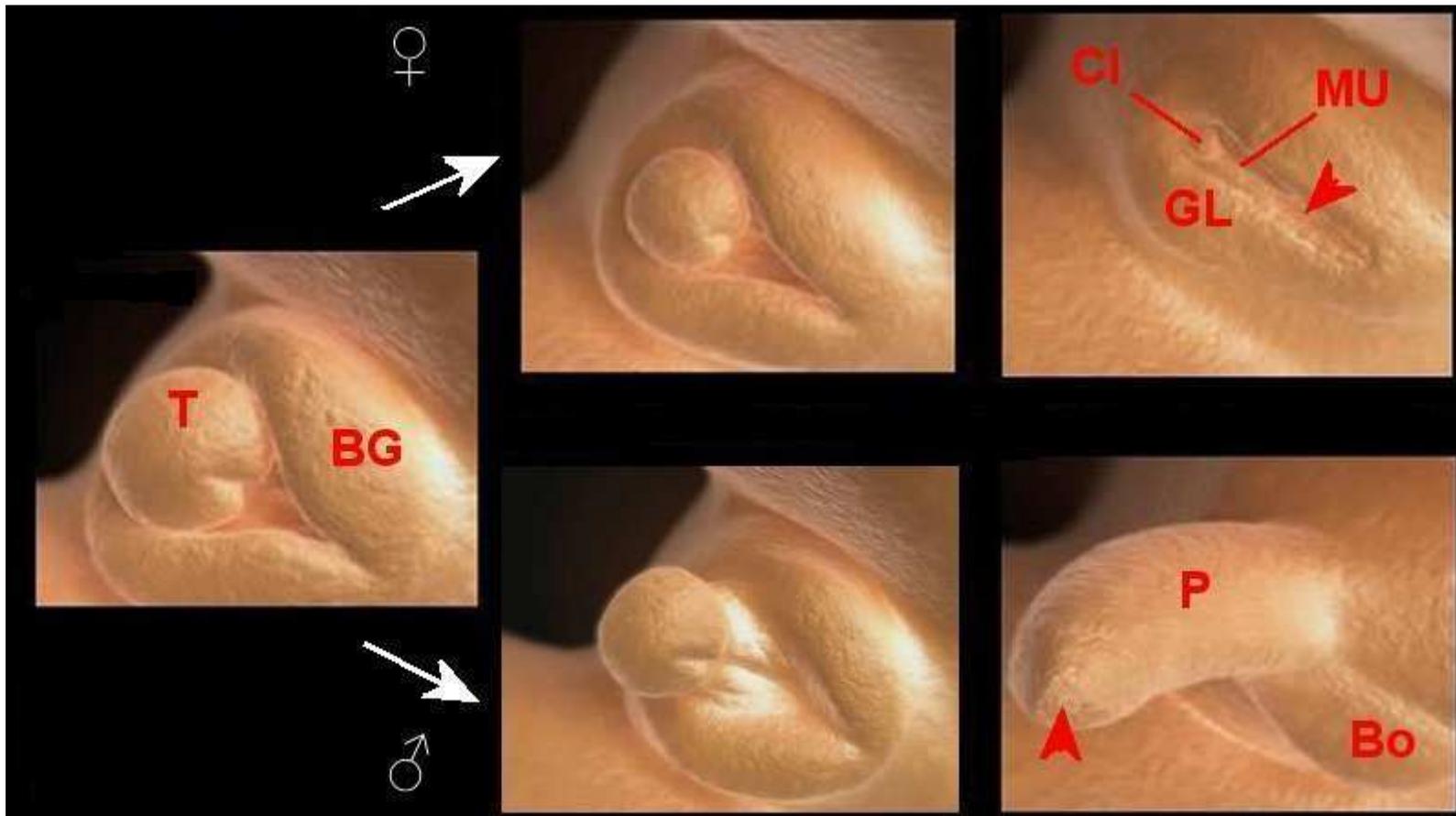
*En l'absence d'hormones testiculaires les canaux de Wolff disparaissent alors que les canaux de Müller sont à l'origine des voies génitales internes féminines (trompes, utérus et partie haute du vagin) et les organes génitaux externes féminins se différencient.*



## Chronologie de la différenciation sexuelle

FÉCONDATION			
<b>1. Sexe génétique</b> Gonade indifférenciée, canaux de Wolff et de Müller	1 s	Embryon 46, XY Gène SRY	Embryon 46, XX
	6 s		
<b>2. Sexe gonadique</b> Gonade immature	7 s	Testicule, cellules de Sertoli et de Leydig	Ovaire
	8 s		
<b>3. Sexe phénotypique</b> Mise en place des voies génitales et organes génitaux externes	9 s	Production de testostérone et d'AMH Régression canaux de Müller Croissance des canaux de Wolff	Pas de production hormonale Croissance des canaux de Müller Régression des canaux de Wolff Constitution du stock d'ovocytes
	16 s		
	18 s	Interruption du fonctionnement testiculaire	Interruption du fonctionnement ovarien
NAISSANCE			
<b>4. Puberté</b> Appareil génital fonctionnel	8 a	Interruption du fonctionnement testiculaire	Production d'hormones sexuelles Développement des caractères sexuels secondaires
	10 a	Production d'hormones sexuelles Développement caractères sexuels secondaires	
	14 a		

# Mise en place des OGE ou organes génitaux externes

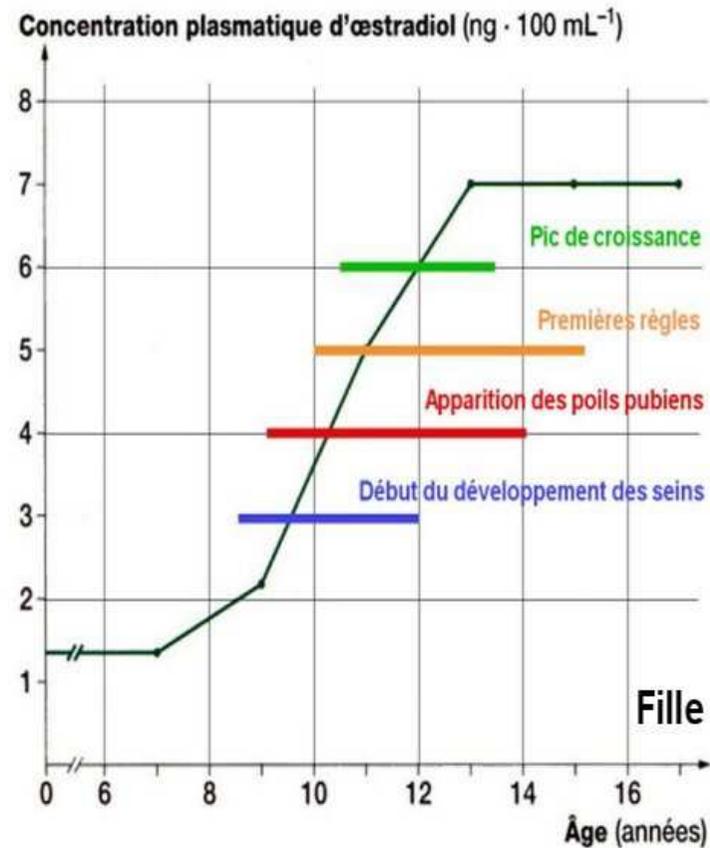
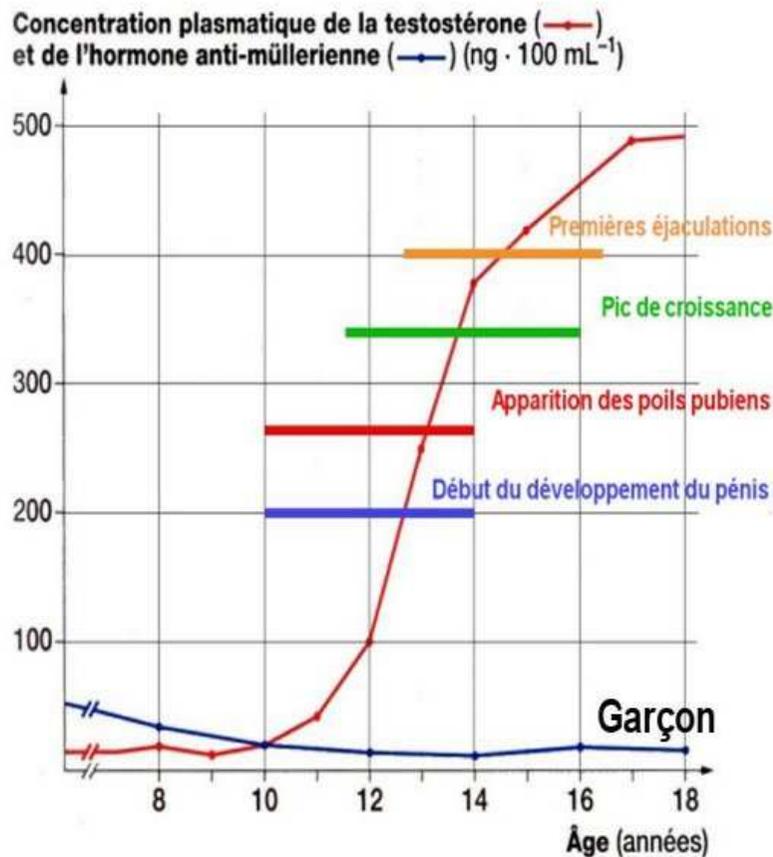


- les cellules interstitielles (cellules de Leydig) produisent de la **testostérone** qui permet la différenciation *des* **organes génitaux externes masculins**.

En l'absence d'hormones testiculaires mise en place/ différenciation des **organes génitaux externes féminins**

## D. La puberté marque le début du fonctionnement de l'appareil génital

La puberté est marquée par le début de la production des hormones sexuelles.



## D. La puberté marque le début du fonctionnement de l'appareil génital

- La production d'hormones sexuelles, quasi inexistante chez l'enfant, débute généralement entre 8 et 13 ans pour les filles et 10 et 14 ans pour les garçons (*c'est à dire de manière très décalée par rapport à la différenciation intra-utérine des organes génitaux*). Elle entraîne :
  - *le développement des caractères sexuels primaires et secondaires ;*
  - *l'apparition d'un comportement sexuel*
  - *la production de gamètes.*

*Remarques:*

*L'hormone anti-müllérienne n'intervient plus après la naissance.*

*Les hormones ovariennes n'interviennent pas dans la mise en place de l'appareil génital féminin mais sont indispensables à l'acquisition de sa fonctionnalité.*

# Bilan

**Les phénotypes masculin et féminin se distinguent par des différences anatomiques, physiologiques et chromosomiques.**

- **La mise en place des structures et de la fonctionnalité des appareil génitaux se réalise sous le contrôle du patrimoine génétique et sur une longue période qui va de la fécondation à la puberté en passant par le développement embryonnaire et foetal.**
- **L'acquisition du sexe phénotypique masculin nécessite une double induction, génétique (gène SRY) et hormonale (testostérone et AMH), qui provoque la différenciation du tractus génital mâle (sexe phénotypique), alors que celle du sexe phénotypique féminin s'opère en l'absence de cette induction.**