

Sommaire

La genèse de deux sexes dépend de différences génétiques 4

La différenciation en deux sexes dépend de l'activité endocrinienne du testicule fœtal 8

La croissance pré- et postnatale des gonades est ralentie jusqu'à la puberté 11

La reproduction des mammifères dépend du sexe. En biologie, le sexe se définit conventionnellement comme un processus par lequel la formation d'un individu génétiquement original résulte du mélange des gènes de deux ou de plusieurs individus. Ainsi, la caractéristique essentielle de la *reproduction sexuée* des mammifères est que le nouvel individu reçoit ses chromosomes en deux parts égales, la moitié étant portée par le *gamète mâle* ou *spermatozoïde* et l'autre moitié par le *gamète femelle* ou *ovocyte*. Ces gamètes s'unissent par la *fécondation* pour former le nouveau *zygote*. Pour se reproduire lui-même, l'individu ne doit transmettre que la moitié de ses propres chromosomes aux nouveaux zygotes de la génération suivante. C'est pourquoi, chez les espèces qui se reproduisent sexuellement, une population spéciale de *cellules germinales* se trouve individualisée. Ces cellules subissent une *division réductionnelle* appelée *méiose*, par laquelle le contenu chromosomique des cellules germinales se réduit de moitié, alors que la composition génétique de chaque chromosome est modifiée par un échange de segments entre chromosomes homologues (Fig. 1.1). L'accroissement de la diversité génétique engendrée par la reproduction sexuée au sein d'une population, offre ainsi une source plus riche et plus variée du matériel sur lequel peut agir la sélection naturelle. Cette population pourra, dès lors, mieux s'adapter aux défis de l'environnement.

Le sexe n'est cependant pas, tant s'en faut, une composante essentielle des processus reproductifs. Ainsi, la reproduction *asexuée* (ou *végétative*) se produit continuellement dans les tissus de notre corps ; à mesure que les cellules individuelles croissent, elles se multiplient de façon *mitotique* (Fig. 1.1) et engendrent deux cellules filles qui sont toutes deux génétiquement identiques à leur cellule mère et donc entre elles. De nombreux orga-

nismes unicellulaires se reproduisent de façon mitotique tout comme les cellules individuelles du corps. Parmi les organismes multicellulaires, y compris certains vertébrés complexes tels que les lézards, certains se reproduisent en individualisant une population d'ovocytes qui sont capables de se différencier en embryons en l'absence d'un spermatozoïde fécondant, de manière à engendrer un nouvel organisme complet et génétiquement identique ou très similaire à son parent. Ce processus de reproduction asexuée, souvent appelé *parthénogenèse*, n'est pas accessible aux mammifères. Bien qu'il soit possible de stimuler un ovocyte de mammifère (y compris un ovocyte humain) en l'absence de tout spermatozoïde, de façon à ce qu'il accomplisse les premiers stades du développement et puisse même s'implanter dans l'utérus, ces embryons parthénogénétiques périssent invariablement et finissent par mourir. Il semble bien qu'un lot complet de chromosomes provenant d'un père, aussi bien que celui fourni par la mère, soit indispensable pour qu'un développement normal et complet soit possible chez le mammifère (voir Chapitre 9 pour une discussion plus approfondie).

Alors que les avantages de la reproduction sexuée sont évidents en termes d'adéquation des réponses aux variations de l'environnement, les conséquences de ce mode de reproduction sont répercutées à tous les niveaux de la vie des mammifères. Au centre de ce processus se trouve la formation et la fusion de deux types de gamètes. Chez les mammifères, ceci se produit en fonction de deux types d'individus distincts selon le sexe : les *mâles* et les *femelles*.

Les gamètes eux-mêmes prennent des formes distinctes, mâle ou femelle (de manière à empêcher l'auto-fécondation), et sont produits par des *gonades* distinctes, mâle et femelle : le *testicule* et l'*ovaire*, respectivement. Chaque

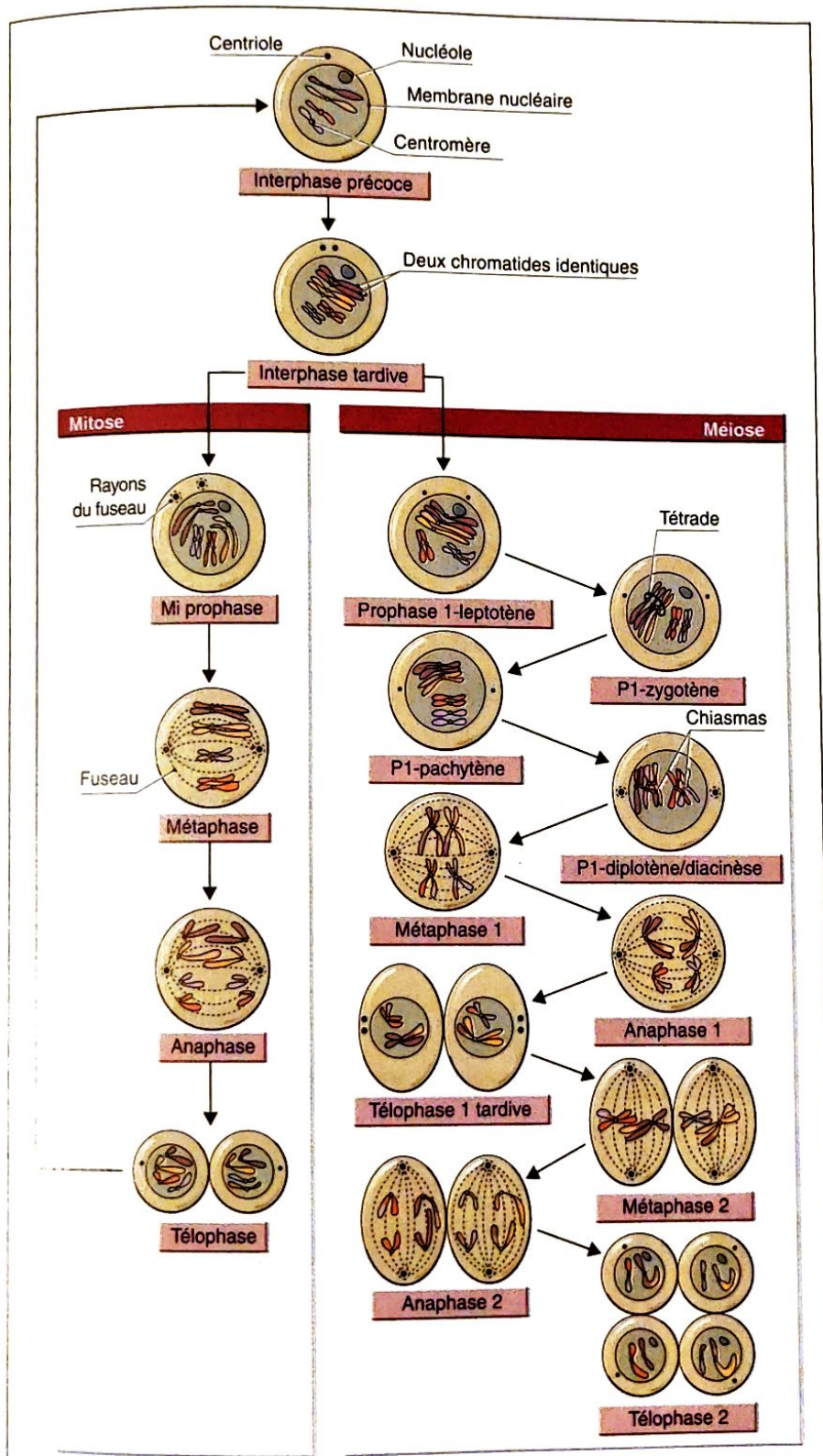
FIG. 1.1 Mitose et méiose des cellules humaines.

Chaque cellule humaine contient 23 paires de chromosomes homologues, c.-à-d. un total de 46 chromosomes (voir Fig. 1.2). Chaque complément de 23 chromosomes est dit *haploïde*. Lorsqu'une cellule possède deux compléments complets, elle est dite *diploïde*. Le haut de cette figure montre une seule cellule schématisée ne contenant que deux des 23 paires de chromosomes, chacun notée en rouge. Avant la division cellulaire, la cellule se trouve en *interphase*, pendant laquelle elle croît et double son centriole ainsi que l'ADN de chaque chromosome. Il en résulte que chaque chromosome est composé de deux *chromatides* unies par un *centromère*. Les chromosomes interfasciaux allongés, minces et décondensés, ne sont pas visibles (dans la figure, ils sont individualisés pour simplifier la représentation). En *prophase mitotique* (à gauche), les chromatides deviennent visibles au microscope, car elles se raccourcissent et se condensent en spirale ; à la fin de la prophase, les nucléoles et la membrane nucléaire se fragmentent et disparaissent. En *métaphase mitotique*, les microtubules forment, entre deux centrioles, un *fuseau mitotique* à l'équateur duquel iront se placer les chromosomes. À l'*anaphase mitotique*, le centromère de chaque chromosome se scinde et les chromatides d'un même chromosome se séparent pour migrer en directions opposées vers chaque pôle du fuseau (*caryocinèse*). En *télophase mitotique* se produisent : la division du fuseau (*cytokinèse*) ; la disparition du fuseau et la décondensation des chromosomes qui redeviennent invisibles au microscope. À partir d'une seule cellule, sont ainsi produites deux cellules filles génétiquement identiques. La mitose est une forme de reproduction végétative et asexuée. La méiose correspond à une séquence de deux divisions (à droite). La

première prophase méiotique (prophase 1) est étendue et se déroule en plusieurs étapes : (1) les chromosomes *leptotènes* sont longs et minces ; (2) en phase *zygotène*, les paires de chromosomes homologues de chaque complément haploïde se disposent partiellement côte à côte ; (3) au stade *pachytène*, les chromosomes s'épaississent et se raccourcissent tout en s'associant plus étroitement en paires sur toute leur longueur, moment où le *synapsis*, le *crossing over* et les *échanges entre chromatides sœurs* se produisent et où les nucléoles disparaissent. Au stade *diplotène* et de *diacinèse*, les chromosomes continuent à se raccourcir et se lient étroitement à leur homologue au niveau des *chiasmata* où se produisent le *crossing over* et les échanges entre chromatides, prenant ainsi un aspect ansé ou cruciforme. Au cours de la *métaphase méiotique 1*, la membrane nucléaire s'efface et les chromosomes homologues s'alignent à l'équateur du fuseau. En *anaphase méiotique 1*, les chromosomes homologues migrent dans des directions opposées. En *télophase méiotique 1*, survient la cytokinèse ; bien que ce ne soit pas toujours le cas, la membrane nucléaire peut se reformer temporairement, fournissant ainsi deux cellules filles qui ne possèdent que la moitié du nombre de chromosomes (rien qu'un seul membre de chaque paire homologue) dont chacun est cependant formé de deux chromatides originales. Au cours de la *seconde division méiotique*, celles-ci se séparent comme au cours de la mitose, pour fournir ainsi à partir de la cellule mère initiale, un total de quatre cellules haploïdes dont chacune ne possède qu'un seul complément chromosomique. En raison des échanges entre chromatides et de la ségrégation aléatoire des chromosomes homologues, chaque cellule haploïde est génétiquement unique. Lors de la fécondation deux cellules haploïdes s'uniront pour former un nouveau zygote diploïde.

gonade fabrique de plus un groupe distinct d'hormones dites *hormones stéroïdes sexuelles* qui modifient les tissus corporels de façon à produire des phénotypes somatiques mâle et femelle distincts et aptes à mûrir et à transporter leur gamètes respectifs. Chez la plupart des mammifères, les stéroïdes sexuels influencent également le comportement et la physiologie des individus de chaque sexe, de façon à n'assurer que l'accouplement entre sexes opposés dans une situation de fertilité maximale. Finalement, chez les mammifères, les stéroïdes créent non seulement les conditions qui facilitent la production de

nouveaux individus, mais préparent également la femelle à l'hébergement prolongé de l'embryon (*viviparité*) ainsi qu'à la nutrition postnatale grâce à une longue période de *lactation maternelle* et de *soins parentaux*. Le mélange génétique inhérent à la reproduction sexuée est donc riche de conséquences en biologie des mammifères, non seulement au point de vue anatomique et physiologique, mais aussi en termes de comportement et de structure sociale. Ces ramifications du sexe au travers de toute une gamme d'aspects biologiques et sociaux de la vie des mammifères, sont induites dans une large mesure



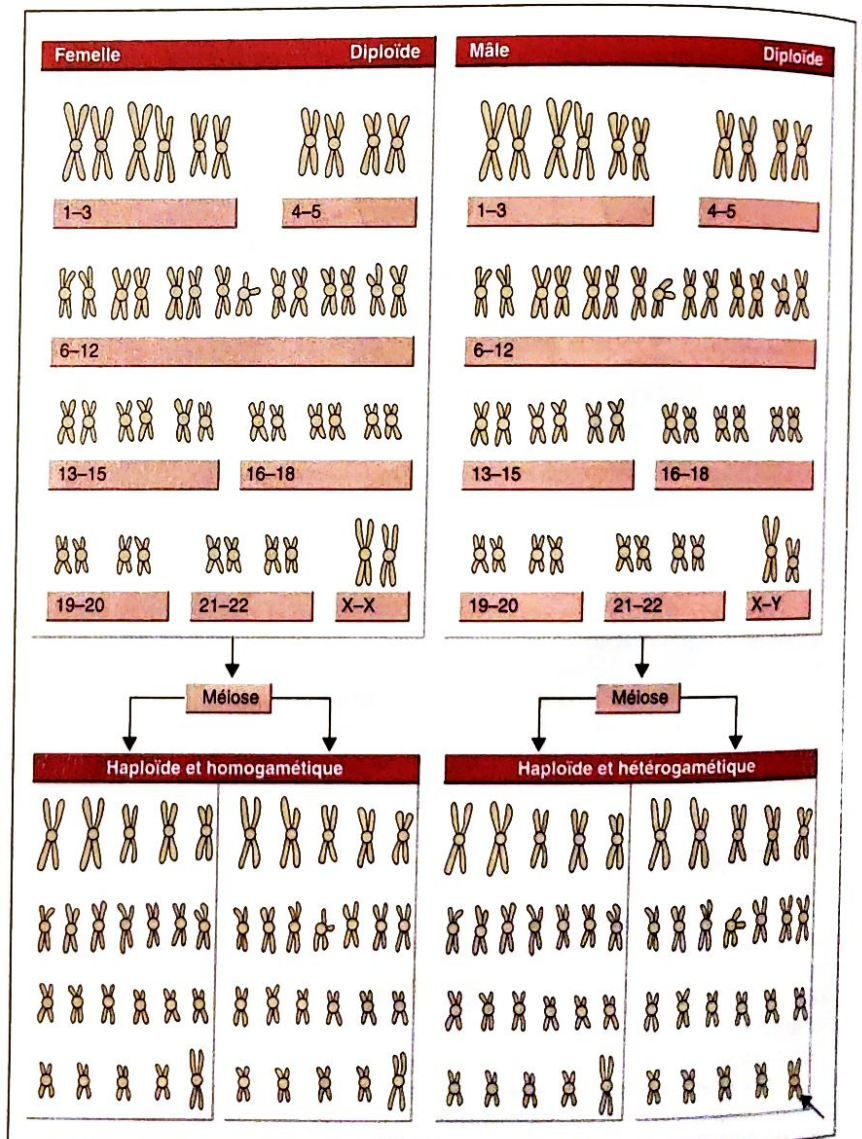
par les actions des hormones gonadiques. Cependant, chez les humains et chez les autres primates supérieurs, l'apprentissage social joue, lui aussi, un rôle important dans l'élaboration des différences sexuelles. Les enfants sont éduqués à se comporter en fille ou en garçon et à distinguer le *féminin* du *masculin*. De cette façon, ils acquièrent le sens de leur *genre* (*gender role*). Ainsi, bien que l'étude des mammifères en général soit pertinente à l'humain, elle n'est pas suffisante en soi. Pour comprendre pleinement la reproduction et la sexualité humaines, notre propre espèce doit également être étudiée.

Dans ce chapitre, nous examinerons comment les deux sexes se forment, se différencient et arrivent à leur maturité. Dans le Chapitre 2, nous examinerons les problèmes, connexes mais distincts, du développement du genre psychologique et de la sexualité.

1 La genèse de deux sexes dépend de différences génétiques

1.1 Le déterminant génétique du sexe se trouve sur le chromosome Y

Chez les mammifères, la genèse des deux sexes repose sur une base génétique. L'examen des chromosomes humains révèle une différence permanente entre les sexes au point de vue du *caryotype* (profil morphologique des chromosomes). Ainsi, l'être humain possède 46 chromosomes, c.-à-d. 22 paires d'*autosomes* et une paire de *chromosomes sexuels* (Fig. 1.2). La femme et toutes les femelles de mammifères forment le sexe *homogamétique* parce que leurs chromosomes sexuels sont deux *chromosomes X* et que tous leurs gamètes (ovocy-



Caryotypes de deux cellules mitotiques humaines: l'une masculine et l'autre féminine. Chaque cellule a été soumise à la colchicine qui les a bloquées en métaphase, c.-à-d. lorsque les chromosomes sont condensés et clairement visibles (voir Fig. 1.1). Les chromosomes ont été colorés et ensuite classifiés selon le système dit de « Denver ». Alors que les 22 paires homologues d'autosomes sont chacune composée de chromosomes de même taille dans les deux sexes, les paires de chromosomes sexuels diffèrent de par la petite taille du Y chez le mâle. Après la division méiotique, les 4 cellules femelles (dont seules deux sont représentées) contiennent un seul chromosome X: c'est le sexe homogamétique. Par contre, deux des cellules filles masculines contiennent un X et les deux autres un Y: c'est donc le sexe hétérogamétique. La flèche indique la position du gène *SRY* sur le bras court du chromosome Y.

tes) sont semblables de par leur possession individuelle d'un seul chromosome X. À l'inverse, le sexe mâle est appelé *bétérogamétique*, car sa paire de chromosomes sexuels consiste en un X et un Y, entraînant ainsi la formation de deux populations de spermatozoïdes porteurs soit d'un chromosome X, soit d'un Y (Fig. 1.2). L'examen de groupes de patients porteurs d'anomalies chromosomiques a démontré que si un chromosome Y est présent, l'individu aura développé des gonades mâles (testicules). L'absence du chromosome Y, par contre, entraîne la formation de gonades femelles (ovaires). Le nombre de chromosomes X ou d'autosomes présents n'affecte pas la détermination primaire du sexe gonadique (Tableau 1.1). Des études similaires chez une série d'autres mammifères indiquent que la seule activité du chromosome Y suffit à déterminer le sexe gonadique. Par conséquent, la première étape vers le dimorphisme sexuel chez les mammifères consiste en l'émission d'une instruction par le chromosome Y, ordonnant de « faire un testicule ». Le chromosome Y lui-même est de petite taille. De plus, la plus grande partie de son ADN est *hétérochromatique* (c.-à-d. très condensé et incapable de synthétiser de l'ARN). Il apparaît, dès lors, que les nombreux gènes structurels requis pour former un organe aussi complexe qu'un testicule ne peuvent pas être localisés sur le seul chromosome Y. Il s'avère que ces gènes se trouvent sur les autres chromosomes autosomiques et que quelques-uns sont même situés au niveau du chromosome X. Ce qui contient le chromosome Y est en fait un gène « interrupteur » de contrôle qui règle l'expression de tous les autres gènes structurels en décidant si et quand il convient de les activer. L'identité et la localisation de ce gène sur le chromosome Y ont été récemment découvertes au travers de l'étude de quelques rares individus atypiques.

Les cliniciens ont identifié des hommes dotés d'une constitution chromosomique sexuelle XX et des femmes pourvues d'une garniture chromosomique XY. À pre-

mière vue, ces individus contredisent donc tout ce qui vient d'être dit (voir Tableau 1.1). Cependant, l'examen minutieux des séquences d'ADN situées au niveau du bras court du chromosome Y des femelles XY a révélé soit que de courts segments d'ADN font défaut (*délétions chromosomiques*), soit la présence de *mutations* d'une ou de plusieurs bases nucléiques. En comparant les séquences d'ADN chez un grand nombre de tels patients, il est possible de mettre en évidence une région du chromosome Y atteinte de délétion ou de mutation, qui leur est commune. Cette région est donc le lieu de localisation probable du gène déterminant la formation du testicule. Des preuves supplémentaires sont fournies par les mâles XX, qui présentent des translocations de petits segments de chromosome Y sur l'un de leurs autosomes ou même sur l'un de leurs X. À nouveau, le segment critique du chromosome Y qui doit être transloqué pour fournir un mâle XX, semble provenir de la même région que celle qui est atteinte chez les femelles XY. Cette région contient un gène nommé *SRY* (chez l'humain) signifiant « *sex determining region Y gene* ». Ce gène se trouve localisé près de l'extrémité du bras court du chromosome Y humain (voir flèche dans la Fig. 1.2). Des gènes dotés d'une composition séquentielle de bases similaire, qui sont également associés au développement du testicule, ont été retrouvés chez d'autres mammifères, y compris la souris (chez laquelle ce gène est appelé *Sry* et se trouve également localisé sur le bras court, mais plus près du centromère).

L'identification d'un homologue chez la souris est importante, car elle a permis l'exécution d'un test expérimental crucial de la fonction de cette région du chromosome Y. Ainsi, une région de l'ADN contenant uniquement le gène *Sry* fut excisée et injectée dans le noyau cellulaire de zygotes XX de souris au stade d'une cellule. Le fragment excisé est capable de s'intégrer dans le matériel chromosomique de la souris receveuse XX qui possède dès lors un segment additionnel d'ADN. Si ce fragment d'ADN devient fonctionnel et capable de formuler l'instruction de « faire un testicule », la souris XX devrait se développer en mâle. C'est bien ce qui se produit, de manière à confirmer la notion selon laquelle la région contenant le gène contrôleur a bien été identifiée. Ce gène code pour une protéine localisée dans le noyau, laquelle se lie à certaines séquences spécifiques de l'ADN, induisant ainsi une modification de structure de ce dernier. Ces modalités sont caractéristiques des régulateurs transcriptionnels et doivent être attendues de la part d'un gène contrôleur qui agit sur d'autres gènes en aval. Comment et où agissent *SRY* et *Sry* pour induire la formation d'un testicule ?

1.2 Les deux gonades se développent à partir d'une structure bipotentielle, suite à l'action différenciatrice de SRY chez le mâle

Le développement précoce des gonades se déroule d'une façon identique chez le mâle et la femelle.

TABLEAU 1.1 Effet de la constitution chromosomique humaine sur le développement de la gonade.

Nombre de chromosomes		Gonades	Syndrome
Autosomes	Chromosomes sexuels		
44	XO	Ovaire	Turner
44	XX	Ovaire	Femelle normale
44	XXX	Ovaire	« Superfemelle »
44	XY	Testicule	Mâle normal
44	XXY	Testicule	Klinefelter
44	XYY	Testicule	« Supermâle »
66	XXX	Ovaire	Triploïde (non viable)
66	XXY	Testicule	Triploïde (non viable)
44	XXsyr	Testicule	Sexe inversé*

*un chromosome XX^{syr} est porteur d'un petit fragment de chromosome Y transloqué sur le X : voir texte.

Dans les deux sexes, les gonades dérivent d'un précurseur commun formé de deux tissus distincts : le *mésenchyme somatique*, qui forme la matrice de la gonade et les *cellules germinales primordiales* (CGP), qui migrent dans cette matrice pour la coloniser et former les gamètes.

Les *crêtes génitales primaires* sont deux renflements de mésenchyme recouverts par un *épithélium coelomique* (ou *germinal*) monostratifié. Dans l'embryon humain, ces ébauches se développent à l'âge de 3,5 à 4,5 semaines, de chaque côté de l'aorte dorsale médiane, près de la paroi dorsale de l'embryon et au niveau de la jonction thoraco-lombaire (Fig. 1.3b,c). Les crêtes génitales se trouvent en position dorsale et médiane par rapport à l'ébauche du *mésonephros* (Fig. 1.3). Des travées cellulaires formées par la prolifération et la migration interne du mésonephros, ainsi que de l'épithélium coelomique, forment respectivement les *cordons médullaires primitifs* et les *cordons sexuels* (Fig. 1.3d).

Les cellules germinales primordiales naissent en dehors de la région de la crête génitale et sont identifiables dans l'embryon humain à partir de la 3^e semaine, au sein de l'épithélium du sac vitellin situé à proximité de l'ébauche allantoïdienne (Fig. 1.3a). Elles y sont reconnaissables par leurs caractéristiques morphologiques et par leur charge en phosphatase alcaline. Au stade de 13 à 20 somites, la migration des CGP, dont la population s'est accrue par prolifération mitotique, s'effectue en direction du mésenchyme digestif caudal et de là, vers le mésentère intestinal (Fig. 1.3b). À partir du stade de 25 somites, c.-à-d. environ 30 jours après la fécondation, la majorité de ces cellules seront arrivées dans la région de l'ébauche

rénales et des crêtes génitales adjacentes (Fig. 1.3), où elles se mêleront aux cellules des cordons sexuels et médullaires. Cette migration des CGP s'effectue surtout de façon amoiboïde. Il se peut que les crêtes génitales émettent une substance chimiotactile qui stimule les CGP ; en effet de telles cellules placées *in vitro* à proximité d'une crête génitale, migrent vers elle. De plus, du tissu gonadique primordial greffé en situation ectopique dans l'embryon, attire vers lui les cellules germinales qui le coloniseront.

Pendant cette phase de migration et de colonisation précoce des CGP, il est impossible de faire la différence entre gonade mâle et femelle ; celle-ci est donc dite *indifférente*. La détermination chromosomique Y du sexe de la gonade ne devient visible dans l'embryon humain qu'à la 6^e semaine, lorsque sa colonisation par les CGP est achevée. À ce moment, et ce uniquement chez l'embryon mâle, se produit une vigoureuse prolifération en profondeur des cordons sexuels vers la région médullaire de la gonade, de manière à établir le contact avec la poussée des cordons médullaires du tissu mésonephritique (*blastème ou cordons du rete testis*) pour former ainsi les *cordons testiculaires définitifs* (Fig. 1.4 a,b). Ces cordons contiendront la plupart des CGP et se délimiteront par la formation d'une membrane basale externe. Ils prendront le nom de *cordons séminifères*, lesquels produiront les *tubules séminifères* de l'adulte (Fig. 1.4b). Des deux populations cellulaires contenues dans les cordons, les CGP, devenues *prospermatogonies*, se transformeront en spermatozoïdes, tandis que les cellules mésodermiques donneront lieu aux *cellules de Sertoli*. Entre les cordons, le mésenchyme lâche se vascularise et forme un tissu stro-

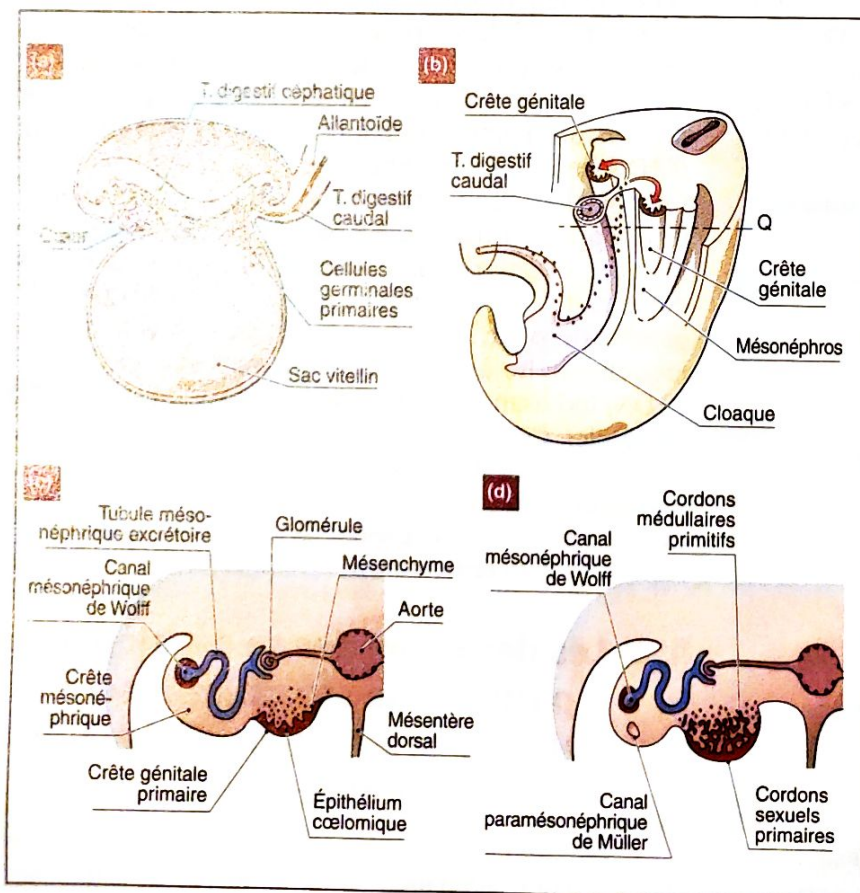


FIG. 1.3 Schéma d'un embryon humain de 3 mois montrant : (a) l'origine des cellules germinales primordiales ; (b) la voie de leur migration. Le plan Q correspond à une coupe transversale au niveau lombaire démontré en (c) et (d) à 4 et 5 semaines du développement : c'est le stade de la « gonade indifférenciée ».

mal, où certaines cellules se condensent en amas d'unités endocriniennes ou *glandes interstitielles de Leydig*.

C'est pendant cette période de formation des cordons testiculaires que le gène *SRY* s'exprime pour la première fois. Il en est uniquement ainsi chez le mâle et seulement dans les cellules de Sertoli. D'où le concept selon lequel la mission du gène *SRY*, qui n'est pas exprimée dans les CGP, serait en fait de donner l'ordre de « fabriquer une cellule de Sertoli ». En dépit de recherches intensives, la nature des gènes dont la transcription est directement réglée par le produit protéique de *SRY* reste inconnue à ce jour.

Tandis que la gonade masculine subit les modifications induites par *SRY*, la gonade femelle reste indifférente et n'exprime pas *SRY*. Les cordons sexuels primitifs de l'embryon humain féminin sont mal définis, alors que chez la brebis et chez la truie des cordons bien formés apparaissent de façon transitoire. Contrairement à la situation chez le mâle, la croissance des cellules épithéliales coelomiques et mésonephritiques se solde par leur condensation dans la région corticale de la gonade (Fig. 1.4c). De petites concentrations cellulaires entourent les cellules germinales devenues des *ovogonies*, formant ainsi les *follicules primordiaux* caractéristiques de l'ovaire (Fig. 1.4d). Les cellules mésenchymateuses de ces follicules sécrètent une membrane basale externe ou *membrana propria*. Ces mêmes cellules formeront les cellules de la *granulosa* du follicule tandis que les ovogonies

deviendront des *ovocytes* (voir chapitre 5). Les amas cellulaires de la *glande interstitielle* dérivent du mésenchyme entourant les follicules primordiaux.

Bien que l'orientation initiale vers un ovaire ou un testicule dépende simplement de la présence ou de l'absence d'une expression de *SRY* dans les cellules mésenchymateuses de Sertoli, le développement ultérieur de la gonade, surtout s'il s'agit d'un ovaire et de ses follicules, dépend de la présence d'une population normale de cellules germinales. Ainsi, les femmes souffrant du syndrome de *Turner* (voir Tableau 1.1), qui, outre un complément autosomique normal, ne possèdent qu'un seul chromosome X, développent bien des ovaires. Cependant, alors qu'une croissance ovocytaire normale requiert la présence de deux chromosomes X, l'absence de l'un d'eux chez les individus atteints de Turner entraîne la mort des ovocytes. Il s'ensuit une dégénérescence secondaire des follicules entraînant une *dysgénésie gonadique* (développement anormal) et l'existence d'un ovaire très rudimentaire dit *en bandelette*. À l'inverse, les hommes atteints de *syndrome de Klinefelter* (voir Tableau 1.1), possèdent un complément autosomique normal assorti de deux chromosomes X et d'un chromosome Y. Les testicules se développent normalement chez de tels individus. Cependant, à la suite de la présence de deux X au lieu d'un seul, toutes leurs cellules germinales meurent en entrant en méiose. Ces affections fournissent donc deux renseignements cliniques importants. Le pre-

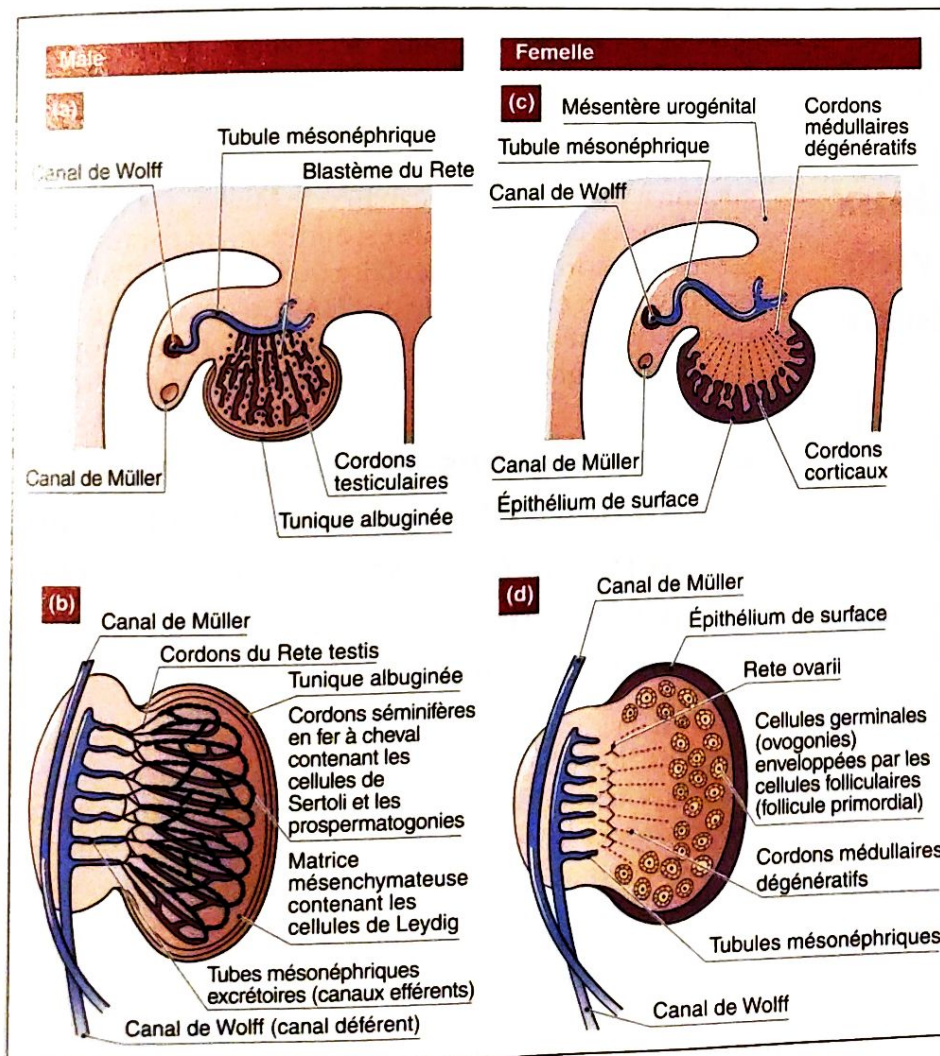


FIG. 1.4 Développement testiculaire (a) à la 8^e semaine et (b) de la 16^e à la 20^e semaine de la vie fœtale humaine.

(a) les cordons sexuels primitifs prolifèrent en profondeur pour prendre contact avec les cordons médullaires du rete testis et être séparés de l'épithélium coelomique par la tunique albuginée (tissu conjonctif fibreux) qui forme finalement la capsule testiculaire. (b) à noter la forme en fer à cheval des cordons séminifères ainsi que leur continuité avec les cordons du rete testis. Les canaux efférents, dérivés des tubules mésonephritiques, raccordent les cordons séminifères au canal de Wolff (voir texte).

Diagramme équivalent du développement ovarien (c) vers la 7^e semaine et (d) de la 20^e à la 24^e semaine du développement. (c) vers la 7^e semaine et (d) de la 20^e à la 24^e semaine du développement. (c) Les cordons sexuels primitifs médullaires dégèrent pour être remplacés par un stroma ovarien bien vascularisé. Les cellules corticales prolifèrent et des condensations mésenchymateuses se forment ensuite autour des cellules germinales primordiales pour constituer les follicules primordiaux indiqués en (d). En l'absence de cordons médullaires et d'un rete ovarien persistant, aucune communication ne sera établie avec les tubules mésonephritiques. Dès lors, chez l'adulte les ovocytes seront libérés au niveau de la surface ovarienne et ne seront pas transportés vers l'oviducte par des tubules (à comparer au mâle, voir chapitres et 5).

mier est que l'*initiation* de la différenciation gonadique peut s'effectuer lorsque les cellules *mésenchymateuses* ne sont dotées que d'un seul chromosome Y (testicule) ou X (ovaire). Le second est que le développement complet d'une gonade requiert que les cellules *germinales* possèdent deux chromosomes X dans le cas d'un ovaire et ne renferment qu'un seul chromosome X s'il s'agit d'un testicule.

1.3 Les hermaphrodites primaires possèdent à la fois du tissu ovarien et testiculaire

Nous avons établi que l'activité *SRY* du chromosome Y convertit une gonade indifférente en testicule, tandis que l'absence d'une telle activité aboutit à un ovaire. La *masculinité* génétique entraîne la *masculinité gonadique*. La première étape de la différenciation sexuelle est remarquablement efficace, de sorte que les individus dotés à la fois de tissu testiculaire et ovarien sont rares. De tels individus sont appelés *hermaphrodites primaires* (ou *vrais*) et sont dûs, dans la quasi totalité des cas, à la présence d'un mélange de cellules XY et XX (ou XO).

Le rôle principal du gène *SRY* dans la détermination sexuelle est rempli dès l'achèvement de la gonade et ce gène ne s'exprimera plus chez le fœtus. Dès ce moment, ce seront les gonades elles-mêmes qui joueront un rôle essentiel en orientant la différenciation sexuelle, aussi bien dans la période pré- que postnatale. Ce sera à nouveau la gonade mâle, tout comme l'avait fait le chromosome Y, qui assumera la fonction la plus active en prenant en relais le « bâton témoin de la masculinité ».

2 La différenciation en deux sexes dépend de l'activité endocrinienne du testicule fœtal

L'activité endocrinienne des ovaires *n'est pas* essentielle à la différenciation sexuelle pendant la vie fœtale. À l'inverse, les testicules sécrètent activement deux hormones *essentiels*, les *androgènes* et l'*hormone antimüllérienne* (HAM ou MIS : « Mullerian Inhibitory Substance »). Ces hormones qui seront analysées en détail au chapitre 3 sont les messagers de la différenciation sexuelle masculine, émis par le testicule. En leur absence, se produit une différenciation sexuelle féminine. La différenciation sexuelle doit donc diverger d'une manière active dans le sens masculin, tandis que l'évolution dans le sens féminin est la conséquence d'un mécanisme spontané qui ne requiert pas d'intervention active.

2.1 Les organes génitaux internes mâles et femelles se développent à partir de précurseurs unipotentiels différents, de par l'action des androgènes et de l'HAM

L'examen des ébauches des organes génitaux internes mâles et femelles (voir Fig. 1.4 & 1.5) montre qu'au lieu d'une seule structure initiale bipotentielle comme c'était le cas pour la gonade, il existe deux types séparés d'ébauches, dont chacune est *unipotentielle*. Elles sont dénommées canaux de Wolff ou *mésonephriques* (mâle) et canaux de Müller ou *paramésonephriques* (femelle). Chez la femelle, les canaux de Wolff régressent tandis que les canaux de Müller persistent et donnent naissance aux *oviductes*, à l'*utérus* et probablement à la portion supérieure du *vagin* (Fig. 1.5). Si un fœtus femelle est *castré* (ablation des gonades), les organes génitaux internes évolueront néanmoins dans le sens féminin, ce qui démontre que l'activité ovarienne n'est pas indispensable au développement du tractus génital féminin. Chez le mâle les deux hormones testiculaires empêchent ce développement spontané dans le sens féminin. Ainsi, les androgènes sécrétés en grandes quantités par les testicules fœtaux, maintiennent les canaux de Wolff qui se développeront en *épididymes*, *canaux déférents* et *vésicules séminales*. Si la sécrétion androgénique testiculaire fait défaut ou se trouve bloquée expérimentalement, le canal de Wolff régresse sans que ses dérivés normaux puissent apparaître. À l'inverse, le traitement de fœtus femelles par les androgènes entraîne le développement d'organes génitaux internes de type masculin.

Les androgènes testiculaires n'exercent cependant aucune influence sur les canaux de Müller, car la régression de ceux-ci chez le mâle est entièrement contrôlée par la seconde hormone testiculaire ou HAM. Ainsi, l'incubation *in vitro* et en présence de l'HAM, d'ébauches primaires des organes génitaux internes d'embryons femelles, induit une régression anormale des canaux de Müller.

2.2 Les organes génitaux externes mâles et femelles se développent à partir d'un précurseur bipotentielle unique, de par l'action des androgènes

À la différence de celles des organes génitaux internes, les ébauches des organes génitaux externes sont bipotentiels (Fig. 1.6). Chez la femelle, les *replis uréthraux* et les *bourrelets génitaux* restent séparés de façon à préfigurer les *petites* et les *grandes lèvres vulvaires*, le *tubercule génital* étant destiné à former le *clitoris* (Fig. 1.6). En cas d'ablation de l'ovaire, ces modifications ont néanmoins lieu, indiquant ainsi leur indépendance vis-à-vis de l'activité endocrine de l'ovaire. Par contre, les androgènes testiculaires sécrétés chez le mâle induisent :

la fusion des replis urétraux (englobant ainsi le *canal uréthral* et contribuant avec une partie des bourrelets génitaux à former le *fût pénien*) ; la fusion médiane des bourrelets génitaux (formant ainsi le *scrotum*) ; l'expansion du tubercule génital (de manière constituer le *gland du pénis*) (Fig. 1.6). L'exposition de fœtus féminins aux androgènes « masculinise » leur organes génitaux externes, tandis que la castration ou la suppression des androgènes endogènes, chez le mâle entraîne la « féminisation » des organes génitaux externes.

2.3 Les hermaphrodites secondaires possèdent des organes génitaux qui ne correspondent pas au sexe de leurs gonades

L'absence d'une communication endocrine adéquate entre les gonades et les ébauches génitales internes et externes peut conduire à une dissociation entre *sexe gonadique* et *sexe génital*. De tels individus sont appelés

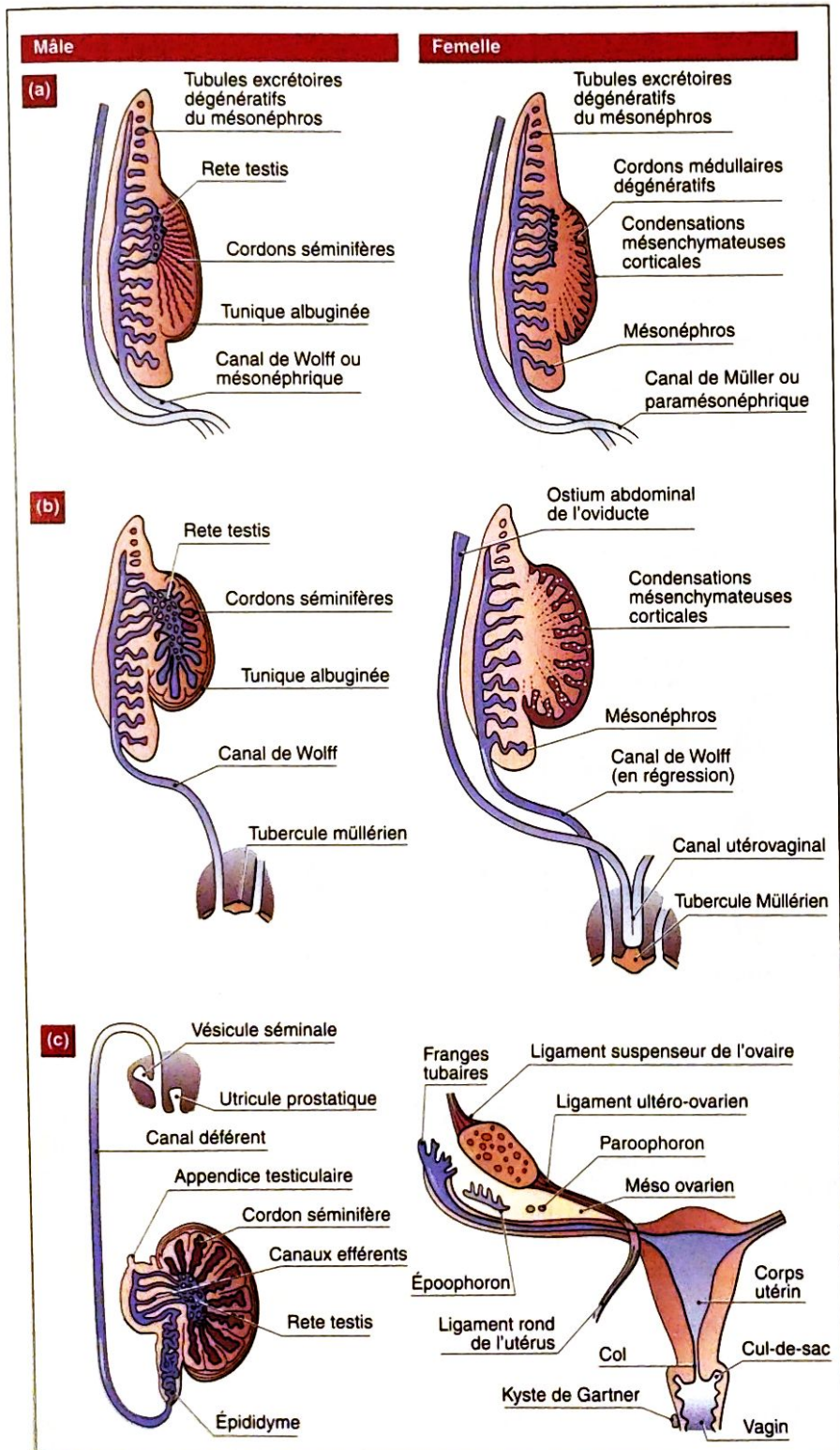


FIG. 1.5 Différenciation des organes génitaux internes masculins et féminins dans l'espèce humaine : (a) à la 6^e semaine ; (b) au 4^e mois et (c), lors de la descente des testicules et des ovaires. À noter que les canaux de Müller et de Wolff apparaissent précocement dans les deux sexes, les premiers régressant finalement chez le mâle et persistant chez la femelle, tandis que l'inverse se produit pour les seconds. L'appendice testiculaire et l'utricule prostatique du mâle ainsi que les kystes de Gartner chez la femelle sont, respectivement des résidus müllériens et wolffiens.

pseudo-hermaphrodites ou *hermaphrodites secondaires*. Ainsi, par exemple, en cas de syndrome du *testicule féminisant* (*Tfm*) le génotype est XY (mâle) et assure ainsi le développement de testicules normaux capables de sécréter les androgènes et l'HAM. Cependant, les organes génitaux du fœtus s'avèrent génétiquement insensibles à l'action des androgènes (discussion détaillée au chapitre 3). Il s'ensuit une régression complète des canaux de Wolff ainsi qu'une absence de développement masculin des organes génitaux externes. Toutefois, l'HAM sécrété par les testicules exerce pleinement son action, entraînant ainsi la régression des canaux de Müller. Ainsi, un tel individu génétiquement masculin et porteur de testicules se présente comme une femme dotée d'une vulve, d'un clitoris et d'un vagin, mais dépourvue des autres composants génitaux internes (Fig. 1.7a).

Le contrepoint naturel du testicule féminisant est le *syndrome adrénogénital* du fœtus féminin où il s'agit d'une femelle XX qui développe des ovaires normaux, alors que les glandes surrénales fœtales sont hyperactives et secrè-

tent de grandes quantités de stéroïdes dont certains sont fortement androgéniques (voir chapitre 3). Ces androgènes stimulent le développement des canaux de Wolff et entraînent la différenciation masculine des organes génitaux externes. Etant donnée l'absence de sécrétion de l'HAM, le système mullérien reste en place. Dès lors, un tel individu apparaît comme un mâle doté d'un pénis et d'un scrotum, tout en étant néanmoins du sexe génétique et gonadique *féminin* et porteur d'organes génitaux internes des *deux sexes* (Fig. 1.7b).

Les individus atteints du *syndrome du canal de Müller persistant* se présentent comme des mâles génétiques chez qui la sécrétion de l'HAM ou son impact périphérique, s'est montré inadéquat. C'est pourquoi ils produisent des androgènes testiculaires qui stimulent le développement des organes génitaux externes et les canaux de Wolff, tout en conservant leurs structures mullériennes. Ces hommes sont donc bien génétiquement et gonadiquement *mâles*, mais s'avèrent porteurs d'organes génitaux internes des deux sexes.

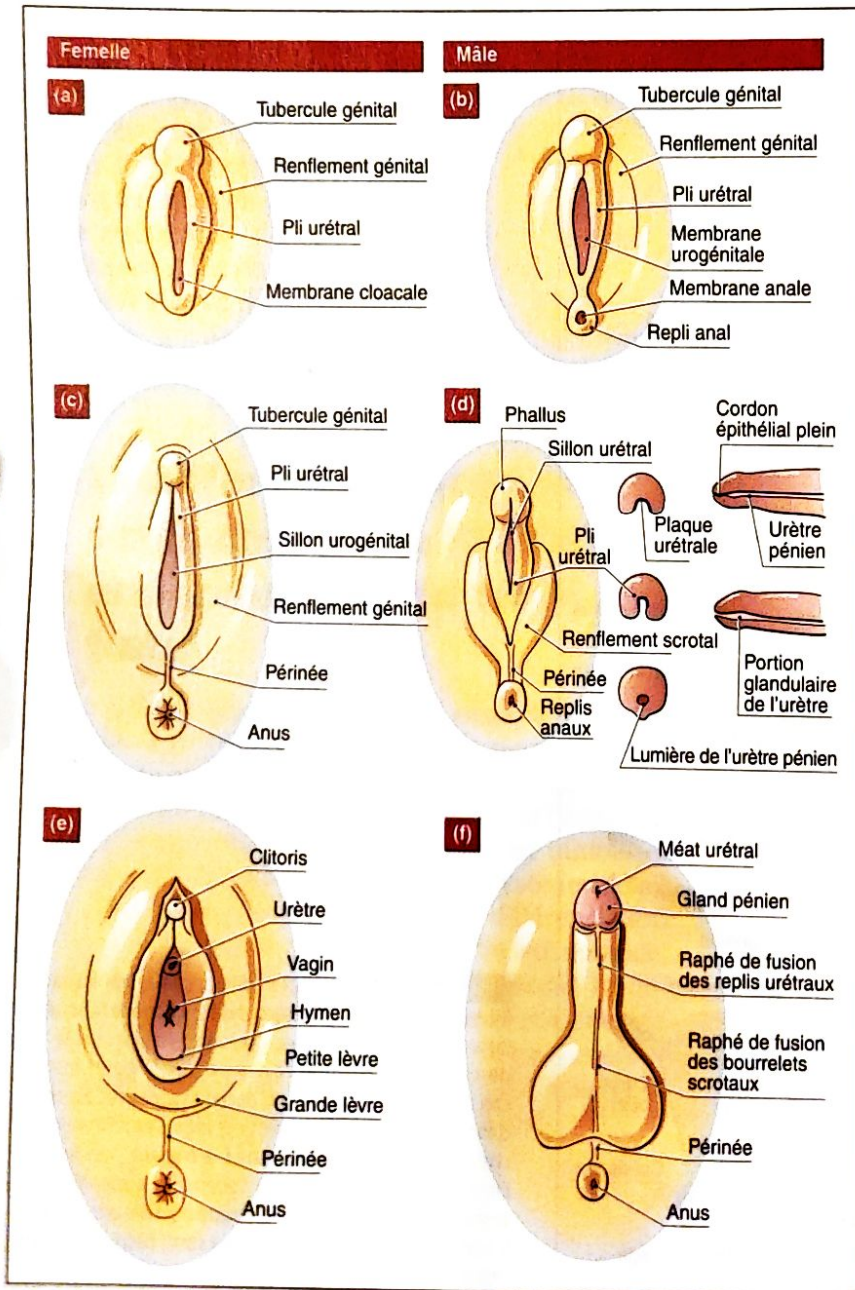


FIG. 1.6 Différenciation des organes génitaux externes humains chez la femelle (à gauche) et chez le mâle (à droite) à partir d'une ébauche primordiale identique, à (a) 4 semaines et (b) à 6 semaines. (c) Chez la femelle, les replis urétraux fourniront les petites lèvres vulvaires et le tubercule génital s'allonge en un clitoris. (d) Les changements observés au 5^e mois sont plus marqués chez le mâle, comprenant la croissance du tubercule génital en gland du pénis et la fusion des replis urétraux englobant le canal urétral et le fût pénien (les bourrelets génitaux contribuent probablement à ce processus). (e) Aspect des organes génitaux externes féminins à la naissance. (f) Aspect des organes génitaux externes masculins à la naissance.

Au-delà de problèmes immédiats relatifs au diagnostic et au traitement de ces syndromes, les anomalies du développement des organes génitaux externes peuvent entraîner des conséquences importantes à long terme. Le point crucial de l'identification du sexe à la naissance est évidemment l'examen des organes génitaux externes. Ceux-ci peuvent être clairement masculins ou féminins sans qu'on puisse préjuger toutefois de leur correspondance avec le sexe génétique et gonadique. Ils peuvent aussi apparaître ambigus en raison d'une masculinisation partielle survenue chez le fœtus. La détermination du sexe à la naissance est une étape importante qui contri-

bue à l'acquisition du « genre » (*gender role*) d'un individu. Dès lors, une incertitude ou une erreur commise à ce stade précoce peut avoir des conséquences majeures sur la perception ultérieure par l'individu de sa propre image en tant qu'homme ou femme. Ce problème sera discuté plus en détail au chapitre 2.

3 La croissance pré- et post-natale des gonades est ralentie jusqu'à la puberté

Nous avons vu comment se développent les caractéristiques phénotypique du mâle et de la femelle. Les mâle se forme activement de par les actions génétiques et endocrines, alors que la femelle se développe passivement en l'absence de ces influences. Les mêmes règles s'appliquent pendant le reste de la vie prénatale et jusqu'à la puberté. Au-delà de cette période, l'accentuation de la divergence phénotypique sexuelle ne s'effectue que lentement, de sorte que les organes sexuels aussi bien internes qu'externes restent immatures et ne grandissent qu'en proportion de la croissance corporelle générale. Chez le mâle, ce processus repose sur la sécrétion de taux peu élevés d'hormones gonadiques. Au cours de sa croissance, la femelle garde un phénotype féminin en l'absence de telles hormones. Des événements importants que nous allons à présent décrire surviennent néanmoins au cours de cette période de quiescence.

3.1 Les testicules migrent en position scrotale

La crête génitale se développe dans le haut de la région lombaire de l'embryon. Cependant, chez les adultes de la plupart des mammifères, les testicules sont *descendus* dans la cavité abdominale et au-delà de la ceinture pelvienne pour arriver dans le scrotum (Fig. 1.8). La preuve de cette extraordinaire migration est fournie par l'innervation et la vascularisation des testicules, qui conservent leurs origines lombaires et effectuent un long parcours à travers l'abdomen pour atteindre leur organe cible. Dans certaines situations pathologiques, le testicule peut être arrêté en un endroit de sa migration, entraînant ainsi une *cryptorchidie* (gonade cachée). Des exemples de « cryptorchidie évolutive » se retrouvent dans le cas de quelques espèces chez lesquelles les testicules soit ne descendent normalement pas de leur site lombaire (*i.e.* : les monotrèmes, les éléphants et les hyrax), soit ne migrent qu'en partie vers l'arrière de l'abdomen (*i.e.* : les tatous, les baleines et les dauphins), soit se logent dans le canal inguinal (*i.e.* : les hérissons, les taupes et certains phoques), soit encore, restent mobilisables au travers du canal inguinal (*i.e.* : la plupart des rongeurs ainsi que les ongulés sauvages).

La descente transabdominale des testicules vers le canal inguinal ne dépend pas des androgènes. L'HAM pourrait

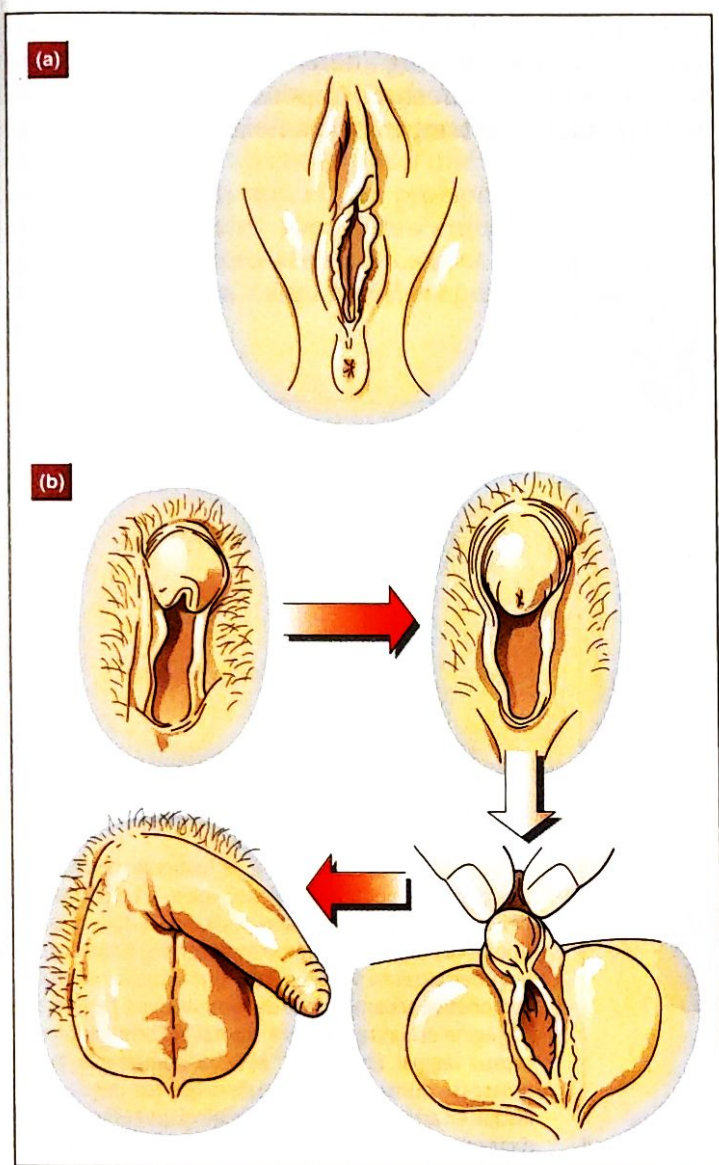


FIG. 1.7 (a) Organes génitaux externes d'un adulte XY atteint du syndrome du testicule féminisant, identiques à ceux d'une femme normale. À la naissance l'enfant serait identifié comme fille (voir chapitres 2 et 3 pour plus de détails). (b) Organes génitaux externes d'individus XX atteints d'un syndrome adrénogénital selon divers degrés de gravité, allant d'un clitoris hypertrophié au développement d'un pénis réduit associé à un scrotum vide. Les ovaires sont présents. Pendant la vie fœtale, le cortex surrénalien a erronément sécrété des androgènes aux dépens des glucocorticoïdes et orienté ainsi le développement des organes génitaux externes dans le sens masculin. À la naissance, les cas les plus sévères sont évidemment susceptibles de mener à l'attribution du sexe masculin ou tout au moins à jeter le doute (voir chapitre 2).

jouer un rôle puisque l'absence de sa sécrétion coïncide avec une inhibition de cette migration. L'HAM agirait ainsi sur une structure fibreuse nommée *gubernaculum testis*, laquelle rattache le testicule à la paroi abdominale postérieure (Fig. 1.8). Pendant la croissance corporelle de l'embryon, le gubernaculum s'allonge chez la femelle, mais non chez le mâle pour lequel la position relative du testicule devient donc de plus en plus caudale. En clinique, les testicules cryptorchides sont fréquemment associés à des résidus mullériens. Le passage du testicule au travers du canal inguinal et vers le scrotum est probablement contrôlé par l'action des androgènes. Les conséquences de la cryptorchidie chez les mammifères possédant un scrotum démontrent que pour ces espèces, la position scrotale est nécessaire au fonctionnement normal des testicules. Bien que la fonction endocrine adulte du testicule cryptorchide ne soit guère affectée, sa spermatogenèse reste bloquée, son métabolisme est

perturbé et son risque de développer une tumeur testiculaire est accru. Ces effets peuvent être reproduits par un réchauffement prolongé des testicules scrotaux, soit expérimental, soit consécutif au port de pantalons serrés. Le testicule scrotal normal fonctionne le mieux à une température plus basse de 4-7 degrés centigrades que la température abdominale interne. Le refroidissement du testicule est facilité par la présence dans la peau scrotale de nombreuses *glandes sudoripares* ainsi que par le dispositif vasculaire du scrotum. L'*artère spermatique* interne circonvoluée ou disposée en réseau, comme chez les marsupiaux, accompagne le cordon spermatique où elle est étroitement associée au plexus veineux *pampiniforme*, qui véhicule du sang veineux périphérique refroidi (Fig. 1.9). C'est ainsi que des échanges thermiques refroidissant le sang artériel et réchauffant le sang veineux peuvent s'effectuer. Cependant, bien que le testicule requière une température ambiante abaissée, cette

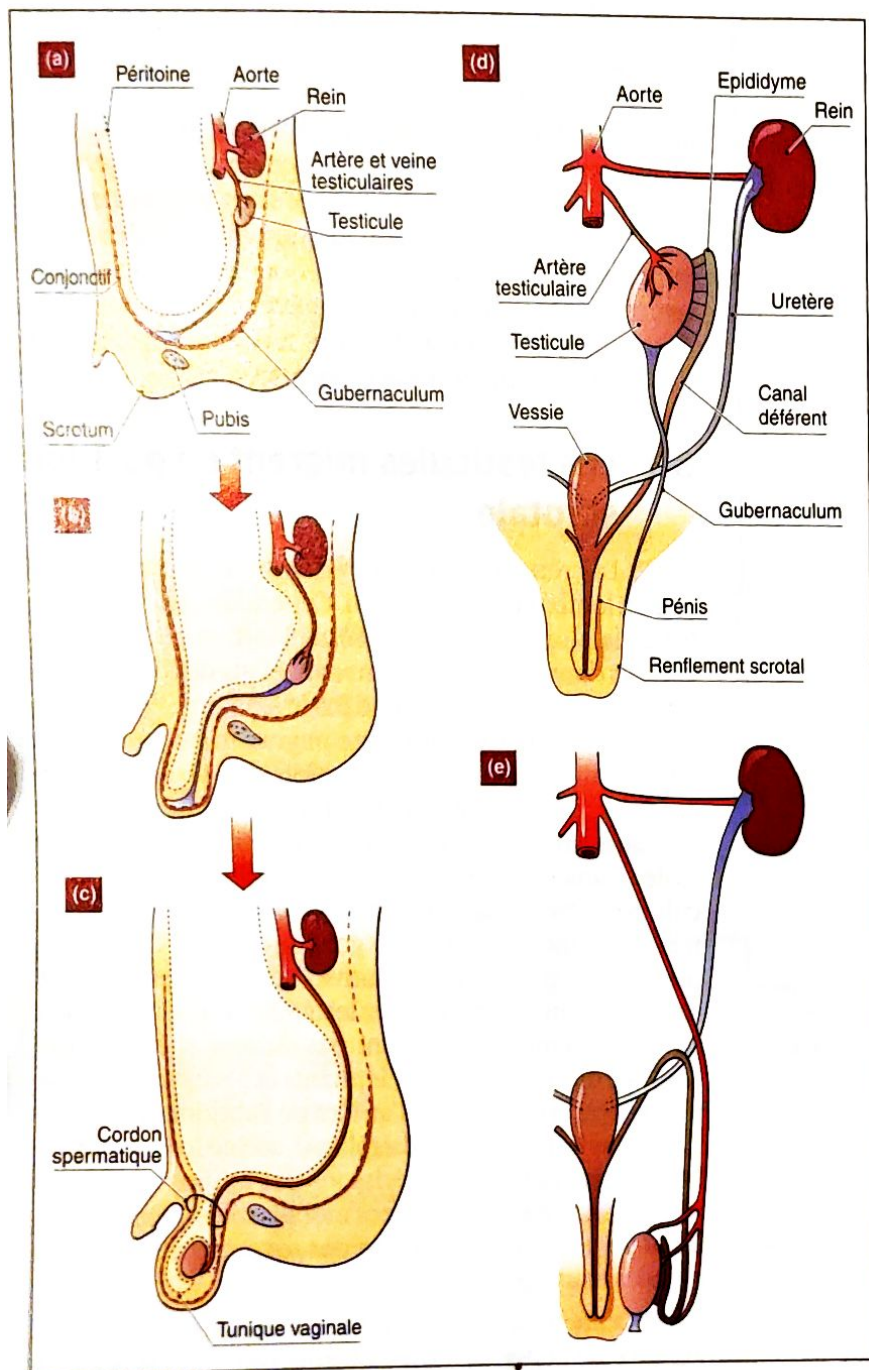


FIG. 1.8 (a-c) Coupes parasagittales abdominales au travers d'un embryon mâle.

Entre la 10^e et la 15^e semaine, le testicule migre d'une position rétro-péritonéale abdominale, en direction pelvienne en allongeant son pédicule vasculaire (ainsi que les dérivés wolffiens non représentés) à mesure que le gubernaculum se raccourcit. Une couche musculo-conjonctive accompagnée de la membrane péritonéale s'évagine en un renflement scrotal et forme le processus vaginal. Entre la 25^e et la 28^e semaine de la grossesse humaine, le testicule migre par dessus l'os iliaque en arrière du processus vaginal qui l'enveloppera dans un sac à double paroi, et atteint ainsi le scrotum entre la 34^e et la 35^e semaine. Le fascia conjonctif et le péritoine s'accrochent autour du testicule oblitérant donc l'espace péritonéal et laissant en place une tunique vaginale péritesticulaire. Les couches conjonctives, le pédicule oblitéré du processus vaginal, le canal déférent ainsi que le pédicule vasculo-nerveux du testicule forment le cordon spermatique. Dans certaines espèces et en pathologie humaine, l'oblitération péritonéale peut ne pas être complète, en sorte de permettre au testicule de remonter dans le petit bassin. (d,e) Vue frontale de la migration, montrant l'étendue du trajet finalement parcouru par les vaisseaux testiculaires et le canal déférent.

exigence pourrait n'être qu'une *conséquence* secondaire à sa position scrotale plutôt que la *cause* évolutive première de sa migration. Les espèces dont les testicules restent dans l'abdomen survivent, prospèrent et se reproduisent malgré leur température testiculaire plus élevée. Les raisons pour lesquelles les testicules adoptent une position scrotale dans de nombreuses espèces restent donc inexplicables.

3.2 La croissance et l'activité testiculaires sont importantes pour le développement masculin

Entre la 16^e et la 20^e semaine de la vie fœtale, le testicule est composé d'une *tunique fibreuse albuginée* qui enveloppe le tissu stromal vascularisé, lequel contient lui-même les cellules de Leydig condensées en amas et les cordons séminifères composés d'une membrane basale, des cellules de Sertoli et des pro-spermatogonies. Ces cellules germinales sont quiescentes et rarement en mitose. Les cordons séminifères sont raccordés au *rete testis*, ainsi qu'aux *canaux efférents*, et dès lors à l'*épididyme*.

Les cellules de Leydig du testicule humain sécrètent de la testostérone depuis la 8^e-10^e semaine au moins, à des taux sériques qui plafonnent aux alentours de 2 ng/ml vers 13-15 semaines. Par la suite, ces taux vont diminuer pour atteindre un plateau au niveau de 0,8 ng/ml vers l'âge fœtal de 5-6 mois. Ce *pic prénatal* transitoire de testostérone sanguine survient chez de nombreuses espèces, bien que chez certaines d'entre elles, comme le rat et le mouton, il se produit vers la période de la mise bas et ne commence à décliner qu'après la naissance. Chez les mâles de certains primates et chez l'homme, s'observe un second *pic postnatal* de testostérone atteignant des concentrations de 2-3 ng/ml vers l'âge de 2 mois et déclinant ensuite jusqu'à 0,5 ng/ml vers 3-4 mois de vie extrautérine. Il faudra attendre la puberté pour que la production d'androgènes reprenne, pour atteindre des niveaux de 9 ng/ml environ. Comme nous l'avons vu, la capacité de sécréter de la testostérone est primordiale pour l'établissement du phénotype masculin. Elle est également importante pour la poursuite du développement de ce phénotype et participe chez de nombreuses espèces à l'acquisition du profil de comportement du mâle (voir chapitre 2). Les cellules de Sertoli continuent à sécréter l'HAM pendant toute la vie fœtale et ce n'est qu'à

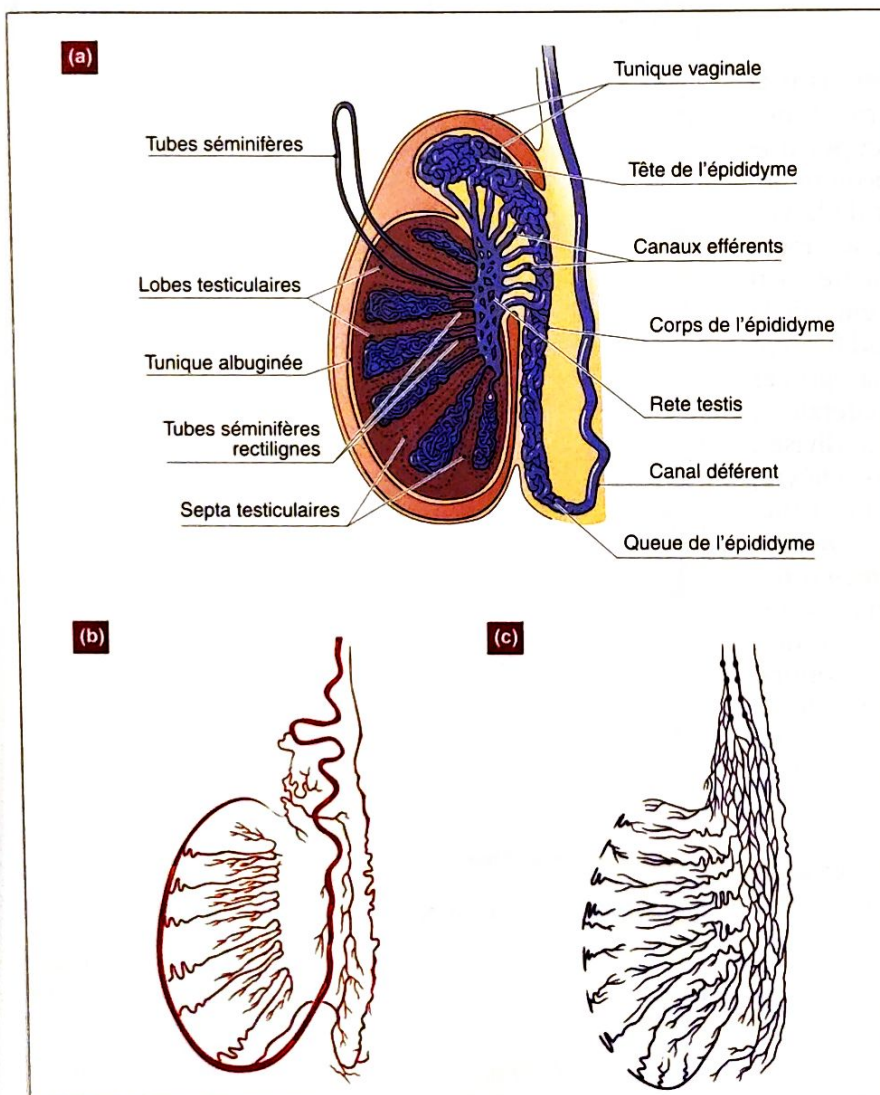


FIG. 1.9 Coupe d'un testicule humain adulte montrant : (a) sa structure générale ; (b) sa vascularisation artérielle et (c) son drainage veineux.

la puberté que les taux de cette hormone décroîtront rapidement.

Au cours de la vie fœtale et postnatale précoce, le volume testiculaire augmente lentement, mais de façon continue. Les pro-spermatogonies ne prolifèrent qu'assez peu par mitose et ne contribuent ainsi que de façon limitée à cette croissance (Fig. 1.10a). À la puberté se produit un accroissement rapide de la taille du testicule, auquel contribuent tous les tissus de cet organe : les cordons séminifères pleins se canalisent pour former des tubules ; les cellules intratubulaires de Sertoli s'hyperplasient et s'activent ; les cellules germinales reprennent leur activité mitotique et entament le processus de production des spermatozoïdes ; l'activité hormonale des cellules de Leydig, enfin, s'intensifie rapidement. Ces modifications annoncent le début de la maturité sexuelle et l'acquisition de la fertilité. Les causes et les conséquences de ce réveil pubertaire seront discutées en détail au chapitre 7. Le mode de fonctionnement des testicules matures, est détaillé au chapitre 4.

3.3 La plupart des cellules germinales ovariennes meurent avant la puberté et toutes entrent en méiose

Contrairement au testicule, l'ovaire reste dans la cavité abdominale, ne se déplaçant que légèrement chez certaines espèces comme la nôtre, pour occuper une position pelvienne. Il reste rattaché à la paroi postérieure de l'abdomen par le méso *ovarien*. Au début de la vie, l'ovaire, tout comme le testicule, grandit régulièrement mais lentement, cette croissance ne devant que très peu aux cellules germinales. Cependant, à la différence de la situation testiculaire, celles-ci subissent une modification majeure. Alors que chez le mâle les pro-spermatogonies restent en cycle mitotique malgré leur faible prolifération, chez la femelle, toutes les ovogonies cessent de se diviser, soit avant la naissance (femme, vache, brebis, chèvre, souris), soit peu de temps après celle-ci (rate, truie, chatte, lapine, hamster), pour entamer leur *première division méiotique* et devenir ainsi des *ovocytes primaires*. Cet abandon de la mitose suivi de l'entrée en méiose est suscité par un *facteur d'initiation de la méiose* produit par les cellules mésonéphritiques en croissance, comme l'indique l'effet inhibiteur consécutif à l'ablation de ce tissu. La conséquence de l'arrêt précoce des mitoses, est qu'à sa naissance, *la femme héberge dans ses ovaires tous les ovocytes qui lui sont dévolus*. Si ces ovocytes se perdent, comme par irradiation par exemple, ils ne pourront jamais être remplacés à partir de cellules souches et la femme sera définitivement stérile. Cette situation est tout à fait différente de celle du mâle chez qui la prolifération mitotique des cellules spermatogoniales souches se poursuit pendant toute la vie adulte reproductive (voir chapitre 4).

Comme indiqué précédemment, les cellules germinales féminines, entrées précocement en méiose, forment les

follicules primordiaux dus à la condensation, autour d'elles, de cellules mésenchymateuses ovariennes dérivées des cordons mésonéphritiques (Fig. 1.4c). Dans le même temps, les ovocytes subissent un second changement majeur. Ils se bloquent au stade *diplotène* de la première prophase méiotique, leur chromosomes restant contenus dans le noyau qui prend le nom de *vésicule germinale* (Fig. 1.10b ; voir également la Fig. 1.1 pour les détails de la méiose). L'ovocyte arrêté à cette étape de la méiose est dit au *stade dictyé* (ou *dictyotène*). Chez la femme, le follicule primordial peut se maintenir dans cet état pendant 50 ans, contenant un ovocyte au métabolisme ralenti dans l'attente d'un signal activateur. Les raisons biologiques de cet extraordinaire stockage des ovocytes en état de prophase prolongée, sont inconnues. Bien que quelques follicules puissent sporadiquement se développer de façon incomplète au cours de la vie fœtale et néonatale, leur recrutement à l'état primordial parmi une cohorte de follicules en croissance ne survient qu'à la puberté.

Une troisième caractéristique remarquable des cellules germinales féminines s'accomplit pendant la période prépubertaire. De nombreux ovocytes bloqués en méiose meurent au moment ou aux alentours de la nais-

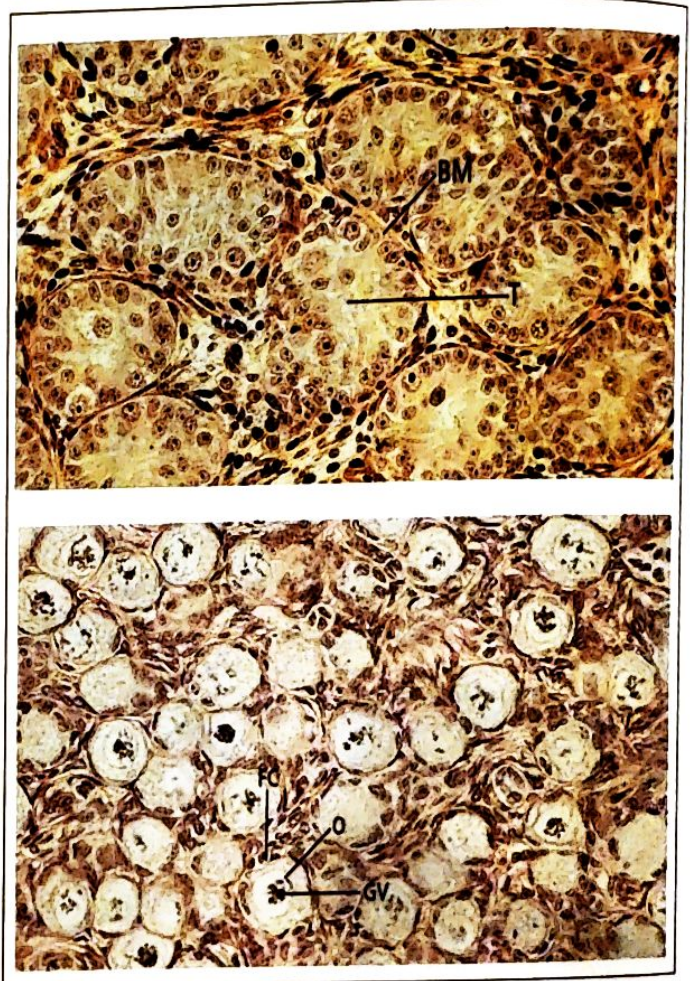


FIG. 1.10 Coupes microscopiques d'un testicule (a) et d'un ovaire (b) immatures, au même grossissement.

À noter (a) que chaque tubule est entouré d'une membrane basale (BM) et dépourvu de lumière (T), mais contient une majorité de cellules de Sertoli associées à relativement peu de spermatogonies souches. À noter (b) que chaque ovocyte (O) est de grande taille et contient un noyau (vésicule germinale : GV) bien distinct. L'ovocyte est entouré d'une mince couche de cellules folliculaires (FC) de manière à constituer un follicule primordial.

sance, selon l'espèce (Fig. 1.11). Les causes et la raison de ce phénomène restent inconnues. La conséquence en est que la réserve de cellules germinales féminines disponibles à l'âge adulte se réduit d'autant plus.

3.4 L'ovaire n'est pas indispensable au développement prépubertaire

Pendant cette période, la production de stéroïdes par l'ovaire est minime et, dès lors, l'ablation des ovaires

n'affecte pas le développement pubertaire. Chez certaines espèces, y compris la nôtre, il peut y avoir une stimulation endocrine transitoire de l'ovaire lors de la naissance, sans que cela n'influence le développement féminin. À la puberté cependant, surviennent des changements ovariens importants, à la fois structuraux et endocriniens, de sorte que l'ovaire peut exercer pour la première fois une influence féminisante sur l'individu en croissance. La manière dont il le fait sera discutée plus avant au chapitres 5, 7 et 8.

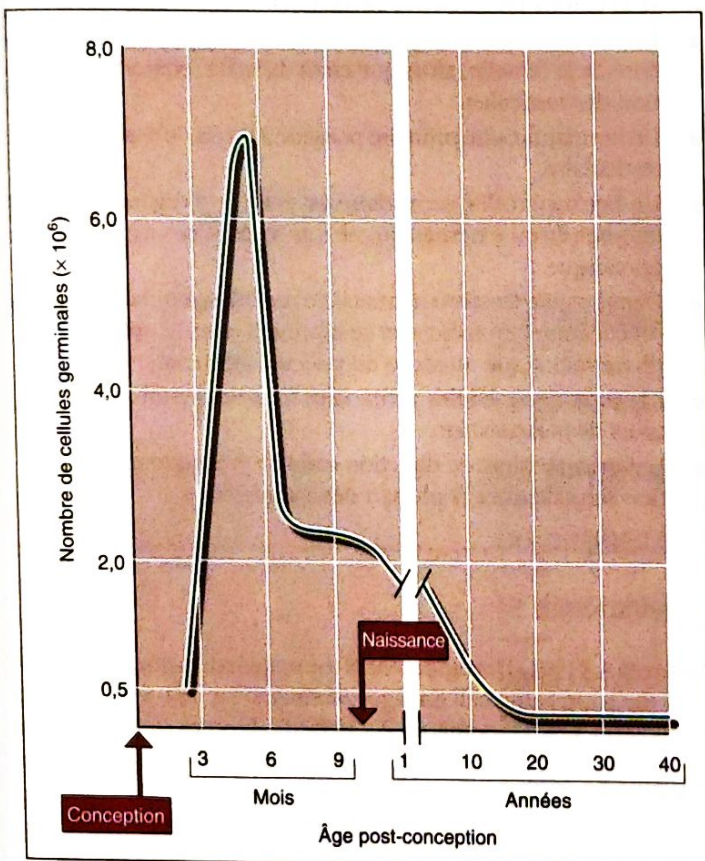


FIG. 1.11 Évolution du nombre de cellules germinales ovariennes au cours de la vie de la femme.

Après une phase initiale de migration, la prolifération mitotique débute vers les 25-30^e jours et se poursuit jusqu'à la naissance. Les premières prophases mitotiques sont observables vers 50-60 jours, le premier stade diplotène le devenant vers le 100^e jour. Toutes les cellules germinales seront au stade dictyô à la naissance. L'atresie des ovocytes en prophase méiotique débute vers le 100^e jour et se poursuit pendant toute la période fœtale et néonatale. La durée de temps qui sépare l'entrée des cellules germinales en méiose et l'accomplissement complet du stade dictyô par toute leur population, varie selon l'espèce. Exemples, en jours post-conceptionnels (moment de naissance entre parenthèses) : truie 40-150 (114) ; brebis 52-110 (150) ; vache 80-170 (280) ; rate 17,5-27 (22).

Résumé

Nous avons vu dans ce chapitre que la différenciation sexuelle est un processus persistant de divergence qui commence par l'expression d'un message génétique qui définira la structure et la nature de la gonade fœtale et influencera ensuite pendant des années, via les sécrétions hormonales de celle-ci, de nombreux tissus de l'organisme. Le sexe se définit donc à différents niveaux et par plusieurs paramètres. La concordance à tous ces niveaux peut ne pas être

correcte et les conséquences médicales, sociales et légales d'une telle imprécision de la frontière sexuelle, peuvent poser des problèmes. Cependant, dans ce chapitre nous avons pu définir comment les sexes s'établissent, en fonction d'un large éventail de critères. Dans le chapitre suivant, nous examinerons les questions du genre et de la sexualité et leur implication dans l'établissement des deux sexes.

Points clés

- La reproduction sexuée des mammifères implique la création d'un individu génétiquement nouveau de par la contribution d'un nombre égal de chromosomes de chaque parent.
- La reproduction sexuée requiert la production de cellules germinales mâles et femelles (spermatozoïdes et ovocytes) par un processus de méiose au cours duquel le nombre de chromosomes propre aux cellules somatiques est réduit de moitié.
- Les gamètes mâles et femelles sont produits dans les gonades mâles et femelles (testicules et ovaires) chez des individus mâles et femelles (hommes et femmes).
- Mâles et femelles se définissent simplement par la présence ou l'absence d'un chromosome Y.
- L'unique gène *SRY* du chromosome Y code pour une protéine liée à l'ADN qui règle la transcription de gènes non encore identifiés localisés sur les autosomes et le chromosome X et donne ainsi l'instruction de fabriquer un testicule.
- L'ébauche génitale unipotentielle est issue du tissu mésenchymateux, de l'épithélium germinale avec ses cordons sexuels, des cordons mésonéphritiques et des cellules germinales migratrices.
- La protéine *SRY* n'est détectable que dans les précurseurs mésenchymateux des cellules de Sertoli de l'ébauche génitale mâle.
- Le testicule embryonnaire fabrique deux types d'hormones (les androgènes et l'hormone anti-müllérienne ou HAM).
- Les androgènes induisent la formation des épидидymes, de la prostate et des vésicules séminales, à partir des précurseurs des canaux de Wolff.
- L'HAM induit la régression des précurseurs müllériens.
- En l'absence de l'HAM, les canaux de Müller se transforment en oviductes, utérus, col et partie supérieure du vagin.
- Un précurseur bipotentiel commun des organes génitaux externes est induit à former le scrotum et le pénis par les androgènes testiculaires alors qu'il fournit les lèvres vulvaires et le clitoris en l'absence de ceux-ci.
- L'ovaire n'est pas indispensable au développement prépubertaire de la femelle, alors que celui du mâle requiert l'intervention des testicules.
- Un hermaphrodite primaire possède à la fois du tissu ovarien et testiculaire.
- Un hermaphrodite secondaire est porteur d'organes génitaux internes et/ou externes qui ne s'accordent pas avec son sexe gonadique.
- Dans l'ovaire fœtal ou néonatal, les cellules germinales entrent précocement en méiose et se bloquent dans la première prophase méiotique au stade de vésicule germinale.
- La plupart des cellules germinales femelles meurent aux alentours de la naissance.
- Le testicule migre en direction caudale et adopte une localisation scrotale chez la plupart des mammifères.

Références de base

- Bogan J.S. & Page D.C. (1994) Ovary? Testis? A mammalian dilemma. *Cell*, 76, 603-608.
- Byskov A.G. (1986) Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiological Reviews*, 66, 71-117.
- Crow J.F. (1994) Advantages of sexual reproduction. *Developmental Genetics*, 15, 205-213.
- Josso N. (1994) Anti-Müllerian hormone : a masculinizing relative of TGF- β . *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 16, 139-164.
- Koopman P., Gubbay J., Vivian N., Goodfellow P. & Lovell-Badge R. (1991) Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature*, 351, 117-121.
- McLaren A. (1991) Development of the mammalian gonad : the fate of the supporting cell lineage. *BioEssays*, 13, 151-156.
- Ramkissoon Y. & Goodfellow P. (1996) Early steps in mammalian sex determination. *Current Opinions in Genetics and Development*, 6, 316-321.
- Schafer A.J. & Goodfellow R.N. (1996) Sex determination in humans. *BioEssays*, 18, 955-963.
- Swain A., Narvaez V., Burgoyne P., Camerino G. & Lovell-Badge R. (1998) *Dax1* antagonizes *Sry* action in mammalian sex determination. *Nature*, 391, 761-767.