



UE 10

Anatomie & Histologie de l'Appareil
Reproducteur & du Sein Organogenèse &
Tératogenèse

COOKIEMONKEY & BIGFAKA

3 Professeurs

- ▶ **Pr Philip** → Histologie des appareils reproducteurs et du sein → 3 cours
- ▶ **Pr Fénichel** → Différenciation sexuelle: embryologie et gènes → 3 cours
- ▶ **Pr De Peretti** → Anatomie du sein → 1 cours

Médecine: coeff 3
Maïeutique: coeff 2,5

Plan du cours

- A) La différenciation sexuelle: les gènes
- B) Le stade indifférencié
- C) La différenciation masculine
- D) La différenciation féminine
- E) Les anomalies de la différenciation

Rappels de BDR

3 stades dans la différenciation sexuelle du fœtus:

- Établissement du sexe chromosomique
- Mise en place du sexe gonadique
- Développement du sexe phénotypique: OGI et OGE

Rappels de biomol

2 types de cellules:

- Cellules germinales → subissent la méiose
- Cellules somatiques → subissent la mitose

Chromosomes X et Y = **gonosomes**
Autres chromosomes = **autosomes**



Généralités

Différenciation: terme général qui touche gonades, voies excrétrices, OGE et cerveau

Détermination: spécifique à la différenciation de la gonade
→ a lieu à **6 semaines et 1/2** de gestation pour l'♂

Généralités

Ontogénèse:

1. Stade indifférencié → période embryonnaire
2. Stade de différenciation → période embryonnaire et foétale
3. Stade de maturation → enfance et puberté
4. Stade fonctionnel du système reproducteur → période adulte
5. Stade du déclin du système de reproduction → ménopause/andropause

LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

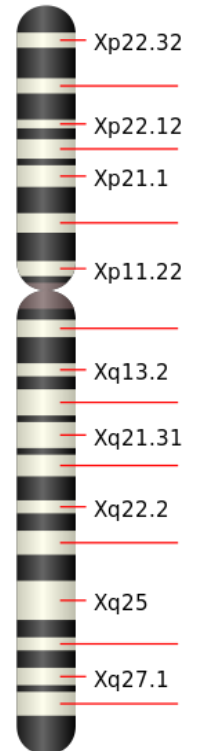
Mise en place du sexe chromosomique

► Chromosome X

Comporte un nombre élevé de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle mais pas seulement (gènes de croissance SHOX...)

Porte des gènes indispensables à la vie

→ **individu YO non viable**



Mise en place du sexe chromosomique

► Chromosome X

Un des KX est partiellement inactivé → **Corpuscule de Barr**
Certains gènes sont donc quand même exprimés en double.

Des gènes du KX sont essentiels au maintien de la réserve ovarienne.

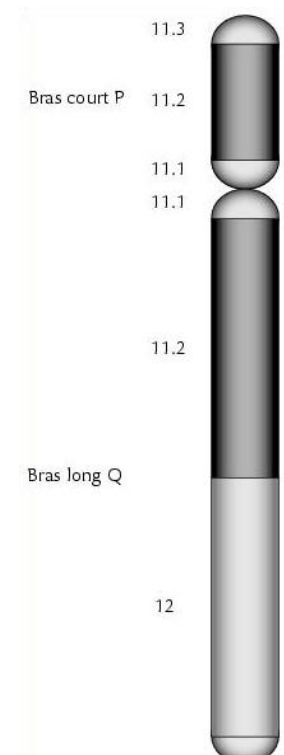
Mise en place du sexe chromosomique

► Chromosome Y

Serait une dégénérescence du chromosome X: plus petit donc moins de gènes

Gènes impliqués dans la reproduction

KY nécessaire mais insuffisant à la détermination gonadique dans le sens masculin → ce sont ces gènes qui en sont responsables



Mise en place du sexe gonadique

Gènes de la différenciation

- **SF1** et **WT1**: formation de la gonade **indifférenciée**
→ leur mutation empêche la formation de la gonade: dysgénésie gonadique
- **SRY** et **SOX9**: différenciation sexuelle **masculine**
- **DAX1** (x2) et **WnT4** + abs de SRY et SOX9: différenciation sexuelle **féminine**

Mise en place du sexe gonadique

Gène SRY

- Sur le bras court du KY
- **NECESSAIRE** à la détermination gonadique
- Code pour un facteur de transcription dans le testicule



Si absent = Ovaire
Si présent = Testicule

♥♥ La régulation de l'expression des gènes est essentielle dans les 2 sexes afin d'assurer la différenciation sexuelle ♥♥

Mise en place du sexe gonadique

Gène DAX

- Sur le chromosome X
- En double dose chez la ♀ XX
- Effet d'inhibition sur la différenciation testiculaire

S'il est surexprimé chez un XY → troubles de la différenciation testiculaire

Mise en place du sexe phénotypique

AMH

- Sécrété par les \emptyset de Sertoli
- Hormone polypeptidique de la famille des TGF- β
- Inhibe la prolifération des canaux de Müller et provoque leur régression
- Absente chez la femme **SAUF** à l'âge adulte: évaluation de la réserve ovarienne car sécrétée par les follicules antraux

Mise en place du sexe phénotypique

Testostérone

- Stéroïde sexuel androgénique → Rc nucléaire
- Sécrétée par les \emptyset de Leydig
- Taux maximal au 2nd trimestre de la grossesse
- Permet le **développement du CANAL DE WOLFF** (VGI) + **croissance du PENIS** (pas sa formation)

Testostérone: 3 façons d'agir

➤ En tant que **Testostérone** sur:

- Canaux de Wolff
- OGI (épididyme, canaux déférents, vésicule séminale)

➤ En tant qu'**Œstrogène** sur:

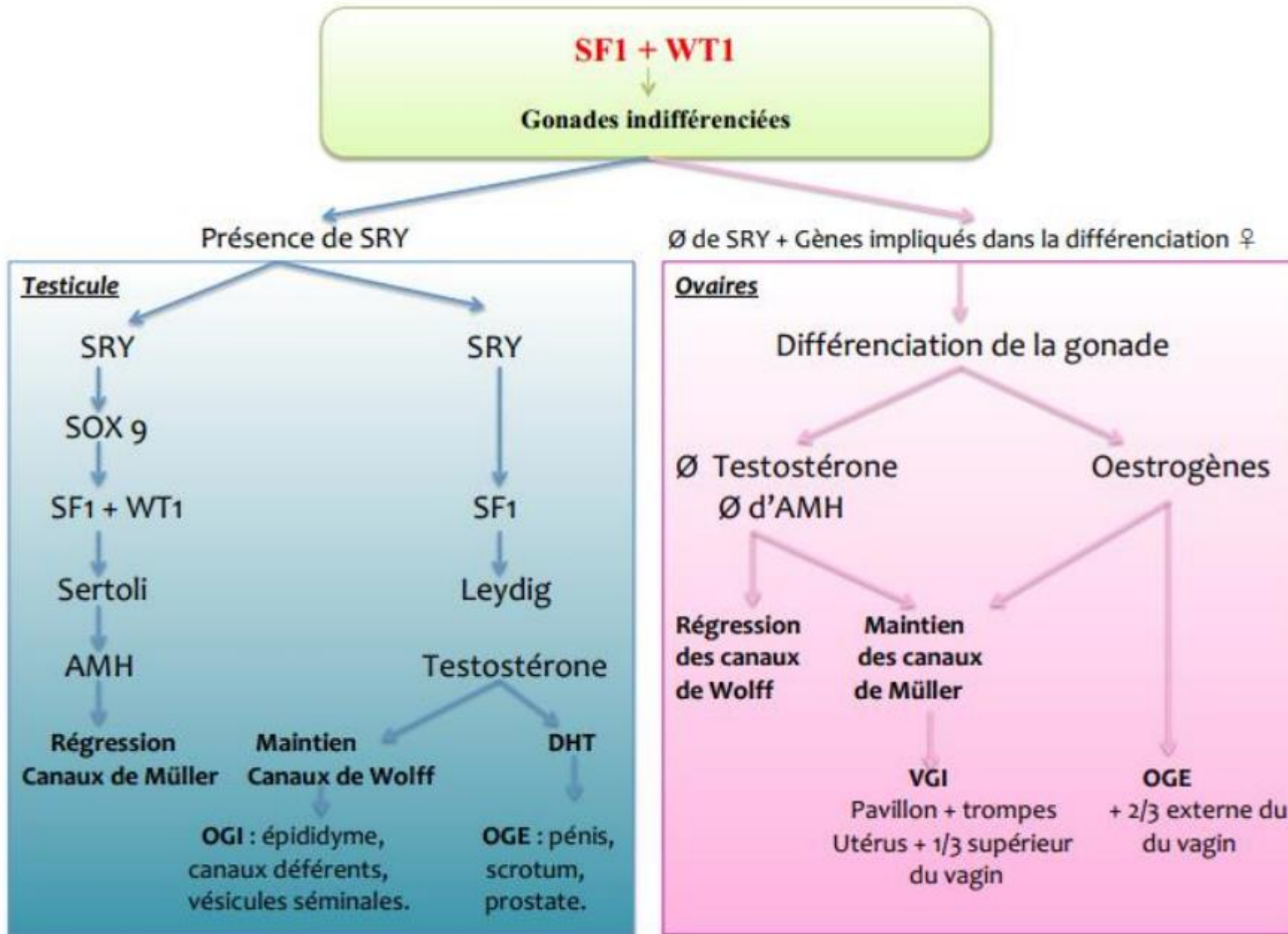
- Cerveau
- Glande mammaire
- OS



➤ En tant que **DHT** sur:

- OGE (pénis, scrotum)
- Prostate





QCM 1

A propos de la différenciation sexuelle donnez la ou les vraie(s):

- A) Le chromosome X ne contient que des gènes de la différenciation sexuelle
- B) Un des chromosomes X est totalement inactivé chez la ♀
- C) AMH est présente chez l'♂ mais aussi chez la ♀ à l'âge adulte
- D) Le gène SRY est nécessaire à la détermination gonadique dans le sens masculin
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM 1

A propos de la différenciation sexuelle donnez la ou les vraie(s):

- A) Le chromosome X ne contient que des gènes de la différenciation sexuelle
- B) Un des chromosomes X est totalement inactivé chez la ♀
- C) AMH est présente chez l'♂ mais aussi chez la ♀ à l'âge adulte
- D) Le gène SRY est nécessaire à la détermination gonadique dans le sens masculin
- E) Toutes les réponses sont fausses

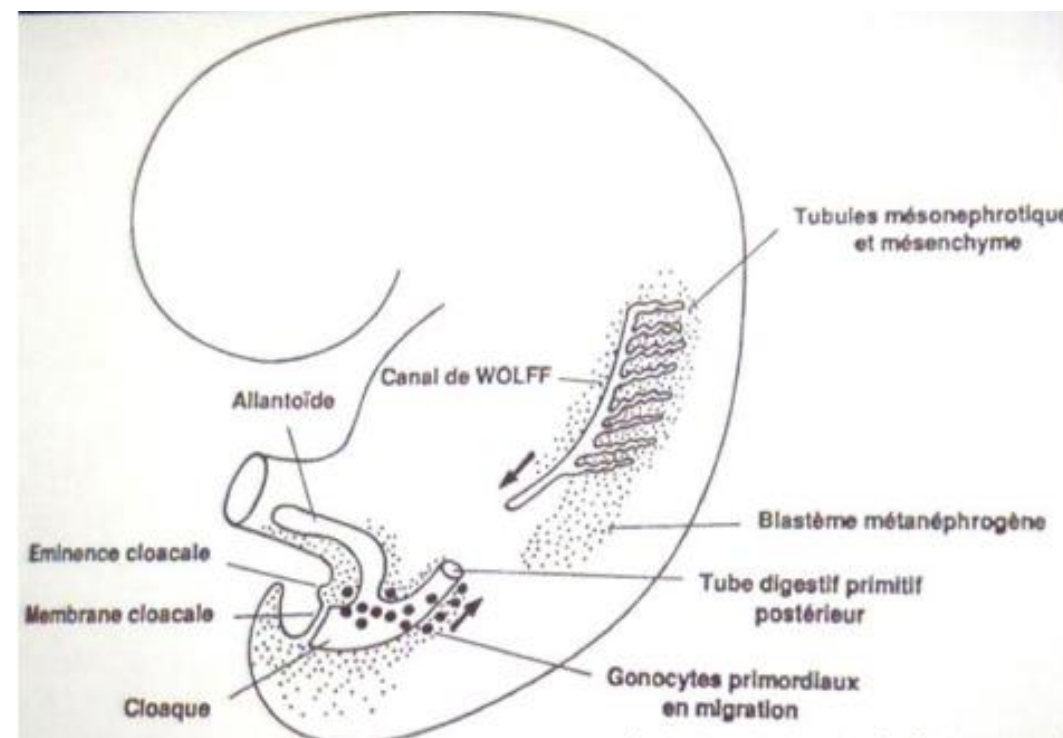
Réponse: CD

LE STADE INDIFFÉRENCIÉ

Mise en place des gonades

3^{ème} semaine:

- ▶ Apparition des **cellules germinales** près de l'allantoïde (paroi post de la VV)
- ▶ Migration le long de la paroi postérieure du TD vers les structures mésonéphrotiques

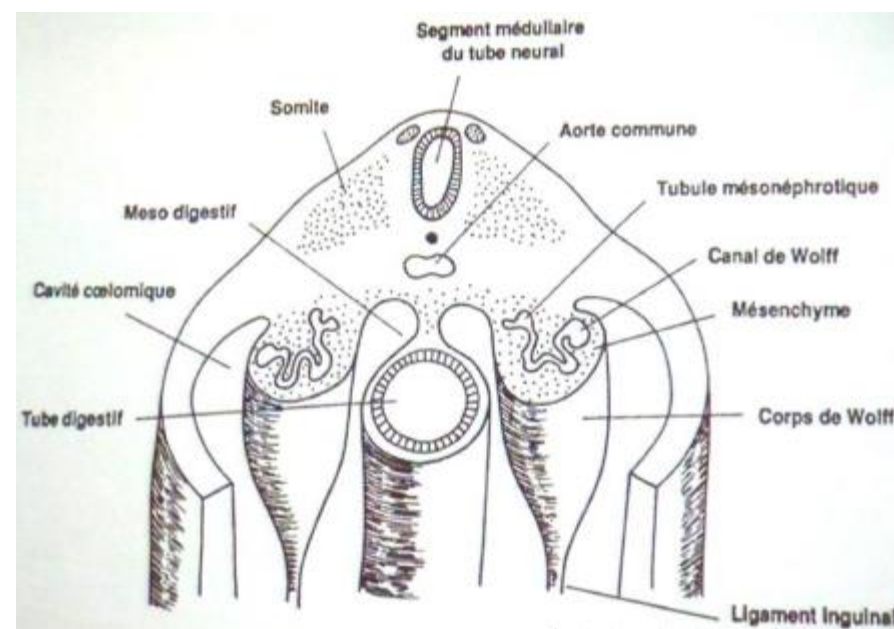


Mise en place des gonades

4^{ème} / 5^{ème} semaine:

- Formation des **crêtes** **génitales**: épaississement de l'épithélium cœlomique et du mésenchyme autour du corps de Wolff

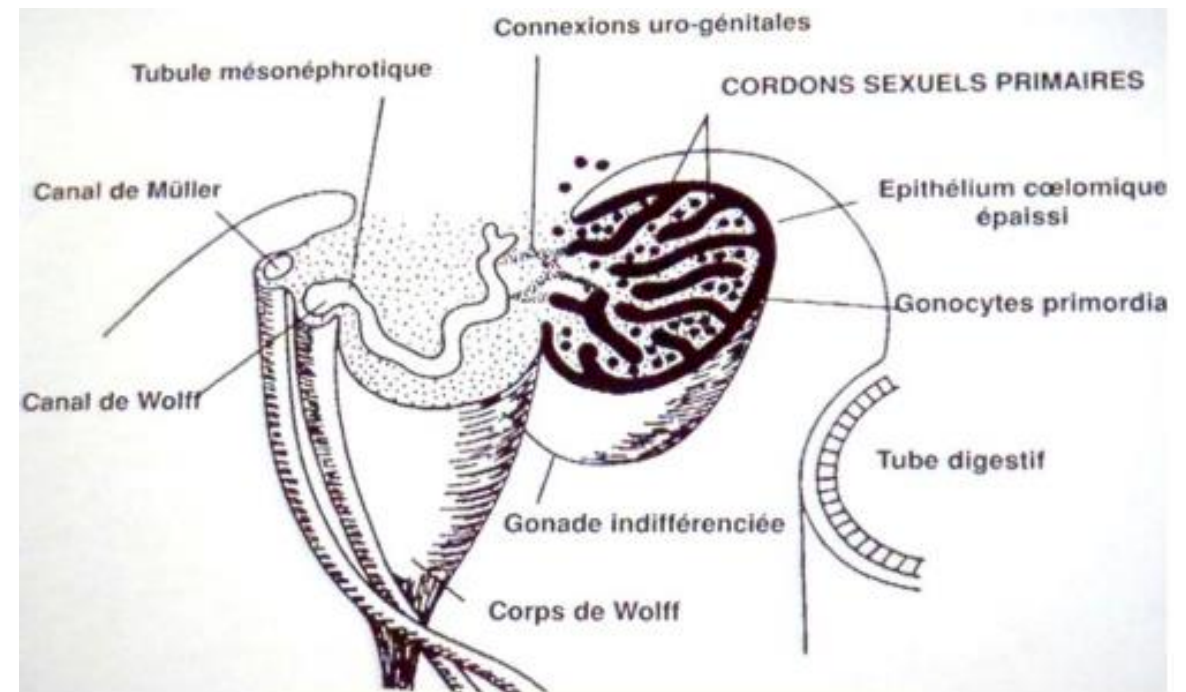
Corps de Wolff = Canal de Wolff
+ tubules mésonéphrotiques
+ mésenchyme environnant



Mise en place des gonades

6^{ème} semaine

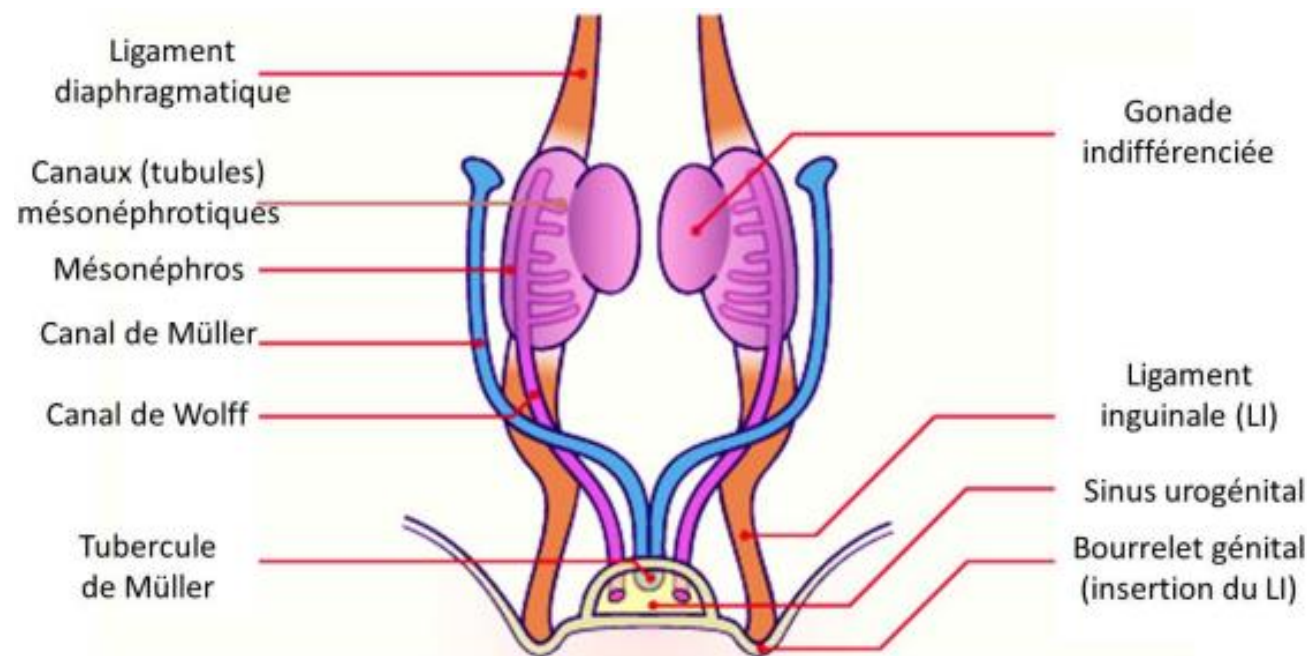
- ▶ Arrivée des gonocytes dans les crêtes génitales
- ▶ Prolifération de l'épithélium donnant des cloisons → **cordons sexuels primitifs**
- ▶ Apparition des canaux de Müller



Mise en place des OGI

Canaux de Wolff: contact direct avec les structures mésonéphrotiques liées aux gonades

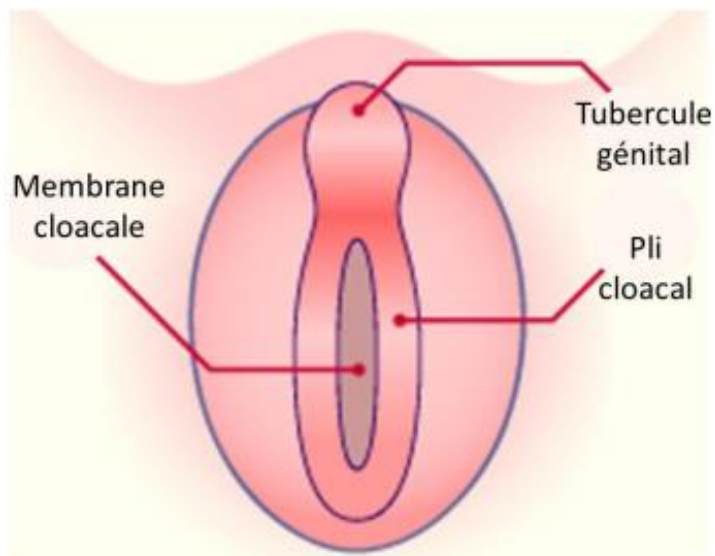
Canaux de Müller: fusionnent dans leur partie distale avant l'abouchement au niveau du sinus urogénital et de l'épiderme



Mise en place des OGE

4^{ème} semaine:

- ▶ Apparition de la membrane cloacale en position caudale



5^{ème} semaine:

- ▶ Apparition de renflements de chaque côté de la membrane → **plis cloacaux**
- ▶ Ils se rejoignent à leur extrémité antérieure → **tubercule génital**

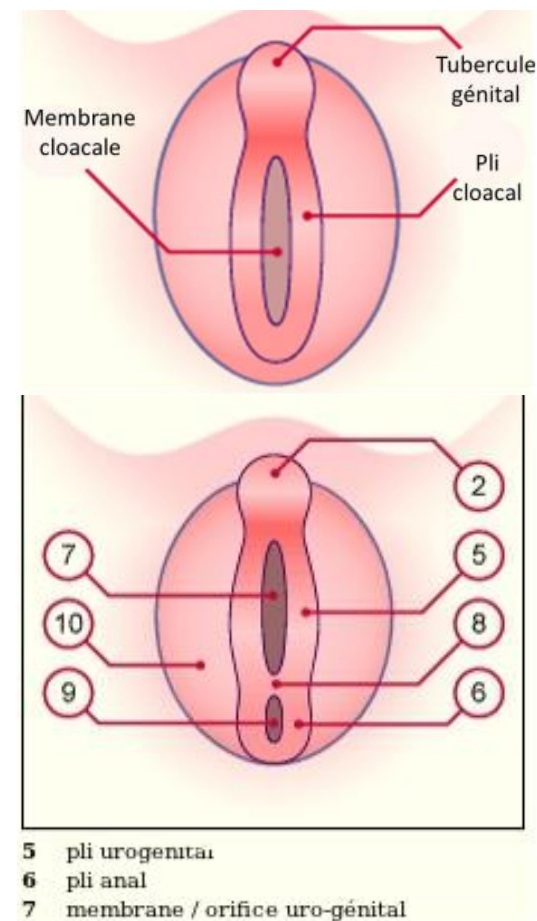
Mise en place des OGE

7^{ème} semaine:

- ▶ Partage de la membrane cloacale par le périnée
→ membrane uro-génitale en avant
→ membrane anale en arrière

- ▶ Partage des plis cloacaux en plis urogénitaux et plis anaux

- ▶ Apparition des bourrelets labio-scrotaux



♥♥ TABLEAU RECAP ♥♥

28

Apparition des cellules germinales primordiales	3 ^{ème} semaine
Constitution du corps de Wolff (mésonéphros)	4 ^{ème} semaine
Les gonades indifférenciées vont donner : → Les crêtes génitales = épaissement de l'épithélium coelomique → Les cordons sexuels primaires	5 ^{ème} semaine 6 ^{ème} semaine
Les conduits génitaux et le sinus uro-génital vont former : → Le canal de Wolff et le cloaque → Le cloisonnement du cloaque → Le canal de Müller (induit par le canal de Wolff)	4-5 ^{ème} semaine 5-8 ^{ème} semaine 6 ^{ème} semaine
Les organes génitaux externes donneront : → L'éminence cloacale → Les replis génitaux, les bourrelets génitaux et le tubercule génital	4 ^{ème} semaine 7 ^{ème} semaine

QCM 2

A propos du stade indifférencié donnez la ou les vraie(s):

- A) Les cellules germinales proviennent de la partie crâniale de l'embryon
- B) Corps de Wolff = canal de Wolff
- C) Le périnée partage la membrane cloacale en 2: membrane urinaire en avant et membrane génitale en arrière
- D) Les canaux de Müller sont en contact direct avec les structures mésonéphrotiques liées aux gonades
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM 2

A propos du stade indifférencié donnez la ou les vraie(s):

- A) Les cellules germinales proviennent de la partie crâniale de l'embryon
- B) Corps de Wolff = canal de Wolff
- C) Le périnée partage la membrane cloacale en 2: membrane urinaire en avant et membrane génitale en arrière
- D) Les canaux de Müller sont en contact direct avec les structures mésonéphrotiques liées aux gonades
- E) Toutes les réponses sont fausses

Réponse: E

LA DIFFERENCIATION MASCULINE



Mise en place du sexe chromosomique

Le spermatozoïde apporte le chromosome sexuel → il détermine le sexe chromosomique du fœtus (l'ovocyte apporte forcément le X)



Présence du chromosome Y = induit la différenciation dans le sens masculin

Absence du chromosome Y = induit la différenciation dans le sens féminin



La différenciation féminine n'est pas passive (gène DAX1...)

Mise en place du sexe chromosomique

KY est donc **NECESSAIRE mais INSUFFISANT**

Ce sont les gènes présents sur le KY qui sont responsables de la différenciation masculine → Des gènes mutés entraînent une différenciation féminine.

CONCLUSION : Ce n'est pas le nombre de chromosomes sexuels qui déterminent le sexe mais l'expression de la transcription des gènes présents sur le KY

Mise en place du sexe gonadique

6^{ème} semaine 1/2:

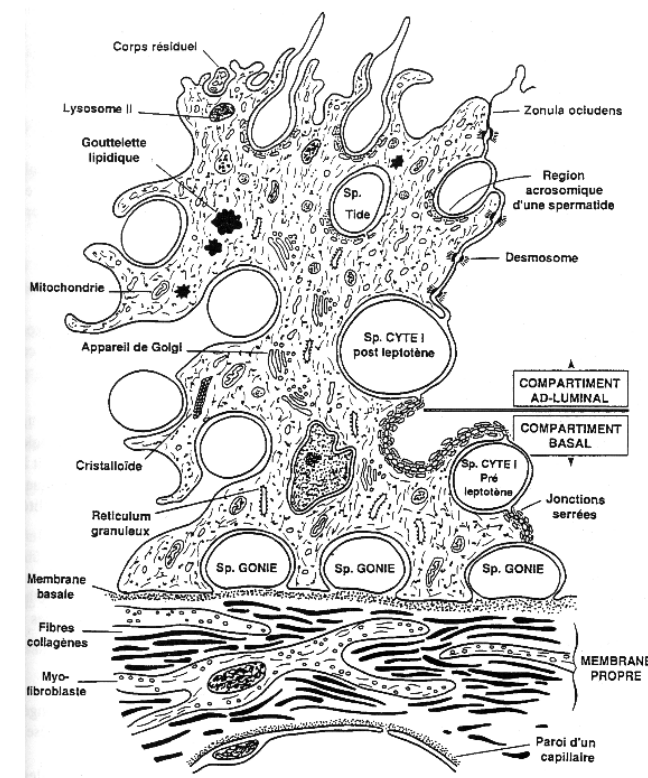
- ▶ SRY entraine la différenciation des cellules mésenchymateuses en **Cellules de Sertoli** au sein des cordons sexuels primaires.

♥ 1ER signe de différenciation dans le sens masculin ♥

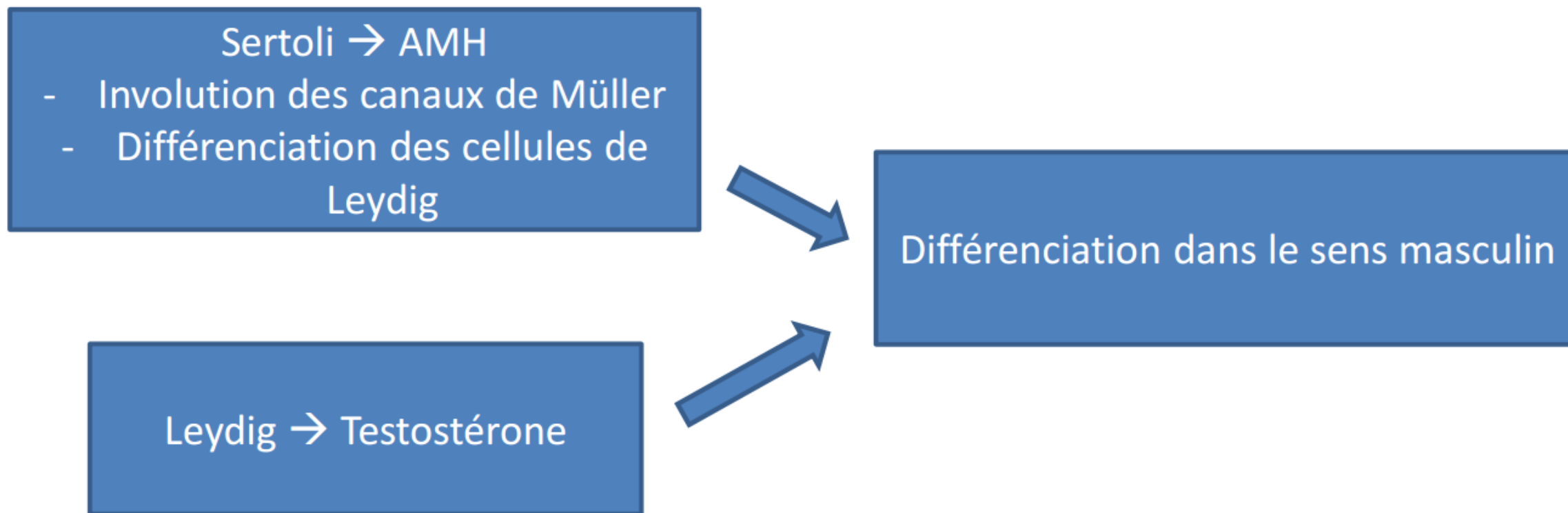
- ▶ Agglomération des cellules de Sertoli → ébauche des tubes séminifères

Mise en place du sexe gonadique

- ▶ Les cellules de Sertoli sécrètent l'AMH
Endocrine = Involution des canaux de Müller
Paracrine = Différenciation des cellules de Leydig
- ▶ Ø de Sertoli orientent d'autres cellules mésenchymateuses dans le sens de la différenciation: les **cellules de Leydig** capables de sécréter la testostérone

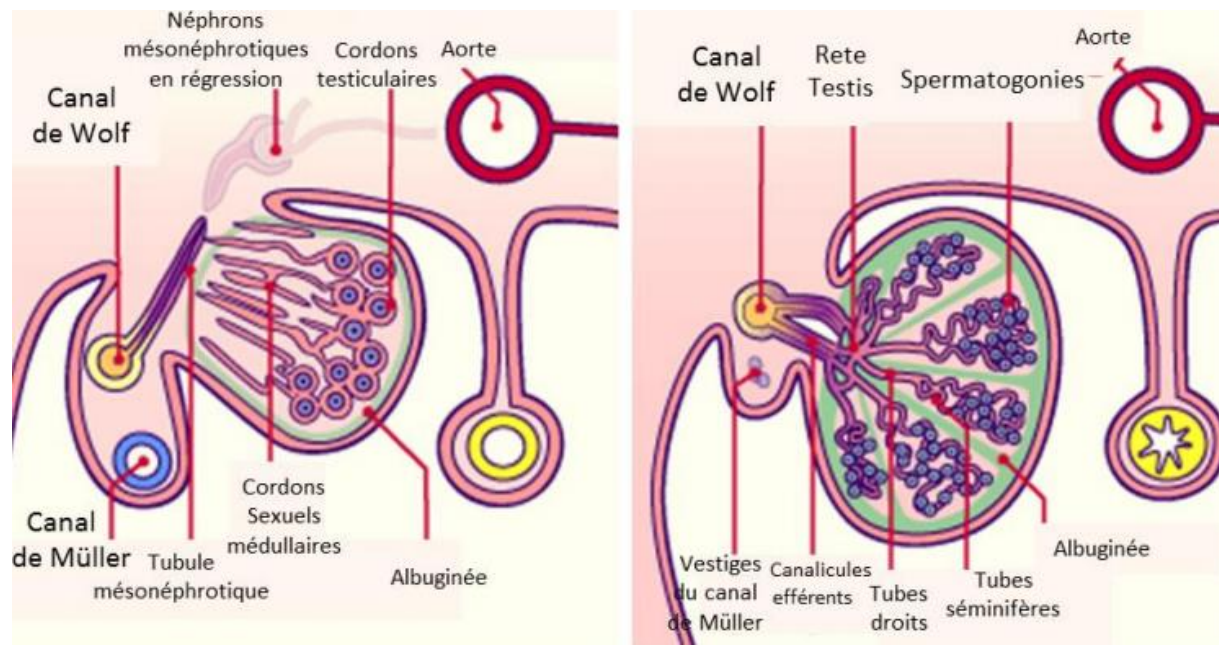


Mise en place du sexe gonadique



Mise en place du sexe gonadique

Cordons sexuels se détachent de l'épithélium cœlomique → **cordons testiculaires médullaires** qui s'organisent en tubes séminifères.



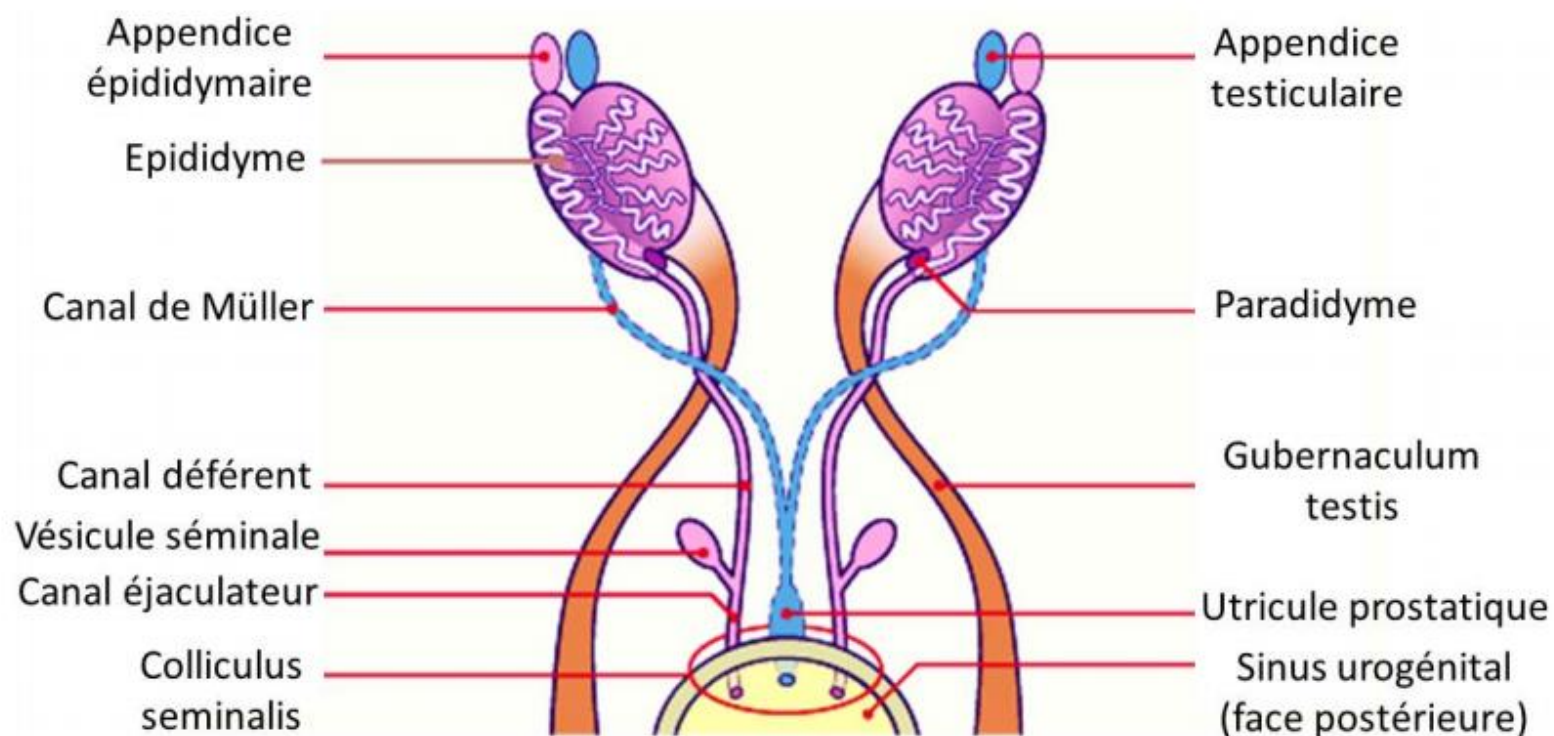
12^{ème} semaine:

► Fin de la différenciation testiculaire

8^{ème} / 9^{ème} mois:

► Descente testiculaire

Mise en place des voies génitales internes



- ▶ Sertoli → AMH → régression des canaux de Müller
- ▶ Développement et différenciation des canaux de Wolff

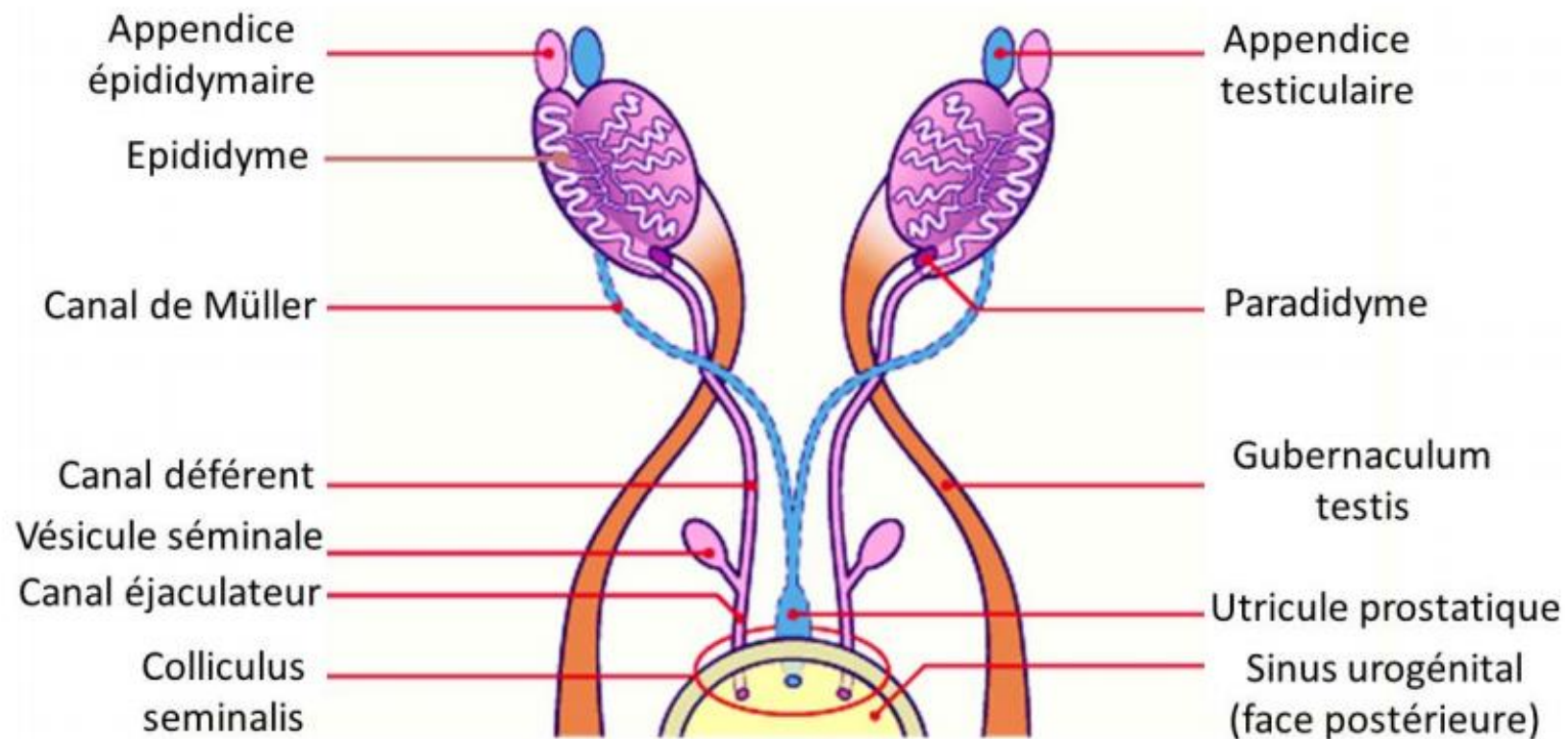
Mise en place des voies génitales internes

Partie proximale de chaque canal mésonéphrotique:

- Epididyme

Canal de Wolff:

- Epididyme (proximale)
- Canal déférent
- Vésicules séminales
- Canal éjaculateur



Mise en place des OGE

3^{ème} mois:

Androgènes induisent la différenciation et le développement des OGE

- ▶ Allongement du tubercule génital → ébauche du pénis
- ▶ Allongement des replis uro-génitaux → gouttière urétrale

Fig. 57 - organes génitaux masculins différenciés, env. 10e semaine

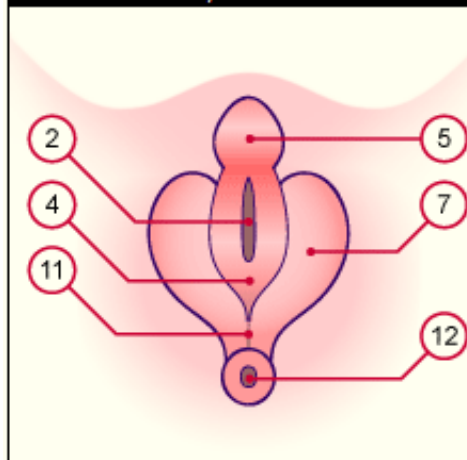


Fig. 58 - organes génitaux masculins différenciés, env. 12e semaine

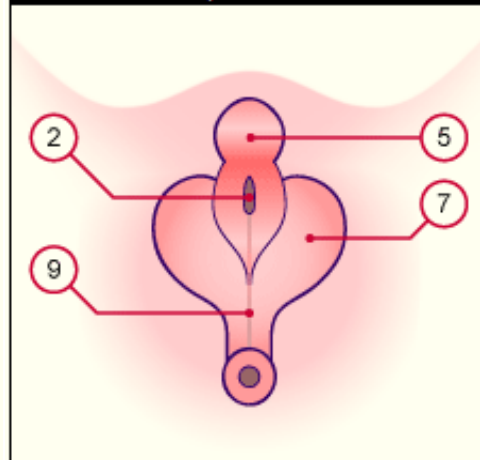
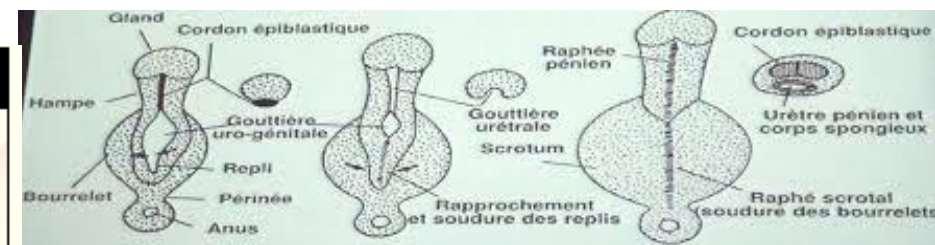
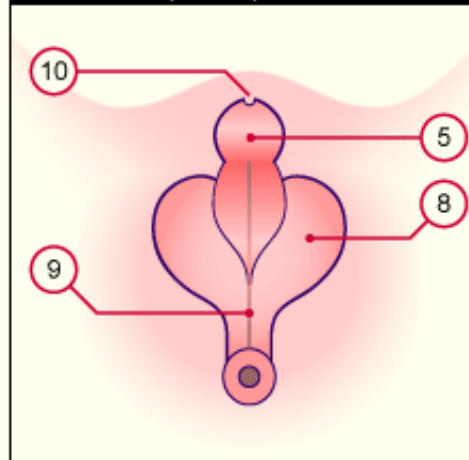


Fig. 59 - organes génitaux masculins différenciés, fœtus, dès 14 semaines



- 2 gouttière urétrale
- 4 replis urogénitaux fusionnés
- 5 pénis
- 7 bourrelets scrotaux
- 8 scrotum

- 9 raphé médian (ano-génital)
- 10 méat urinaire
- 11 périnée
- 12 anus

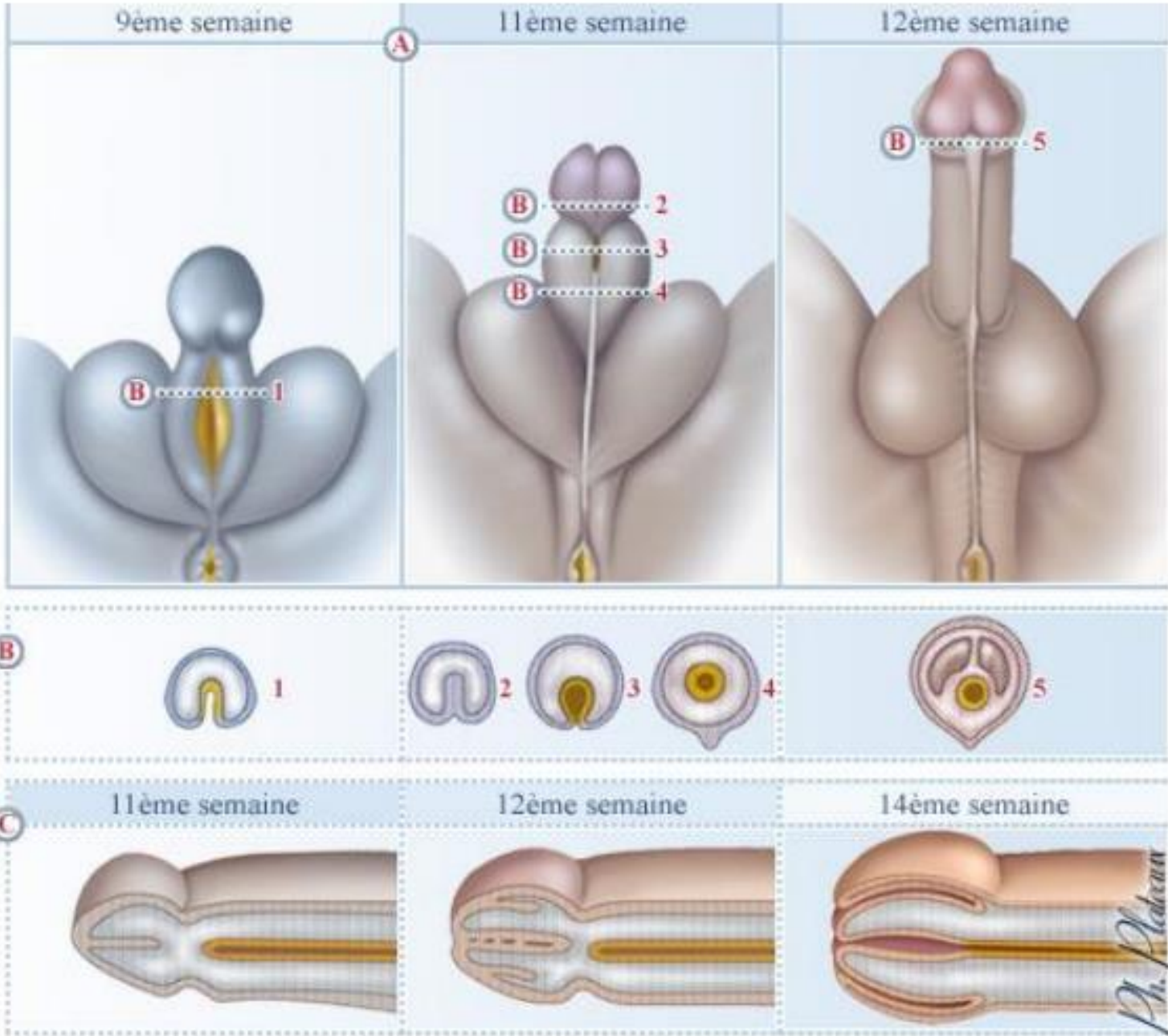
Mise en place des OGE

Urètre pénien

Au fond de la gouttière formée par les replis uro-génitaux (=gouttière urétrale) il y a prolifération de la **lame urétrale** d'origine épithéliale → comblement temporaire de la gouttière

Plus tard, la gouttière urétrale se creuse pour former **l'urètre pénien**

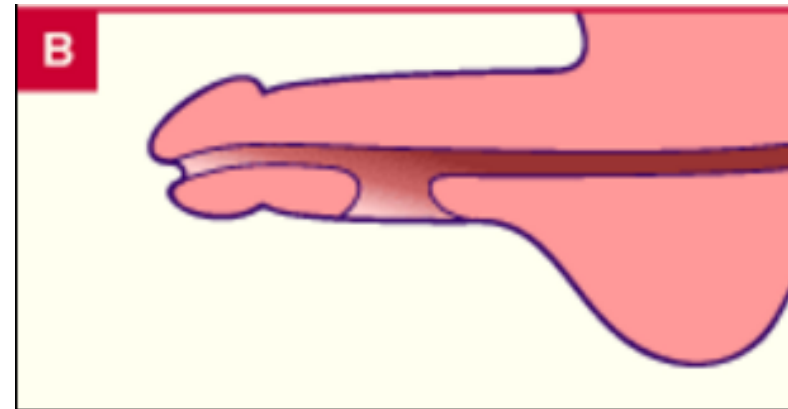
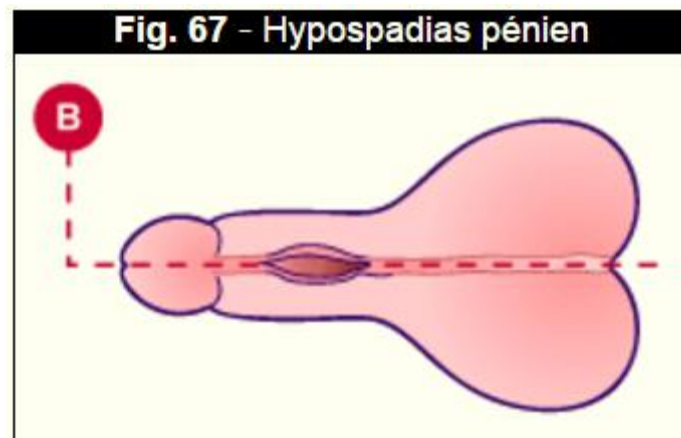
Il y a fusion progressive des replis uro-génitaux sur le **bord ventral** du pénis **d'arrière en avant** pour isoler l'urètre pénien définitif qui se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis



Mise en place des OGE

Hypospadias = anomalie de fusion des replis uro-génitaux avec anomalie d'abouchement de l'urètre. Il s'abouche sur la face ventrale du pénis au lieu de s'aboucher à l'extrémité

Touche 1 garçon sur 1000



Mise en place des OGE

14^{ème} semaine:

La fusion de l'urètre pénien est normalement achevée

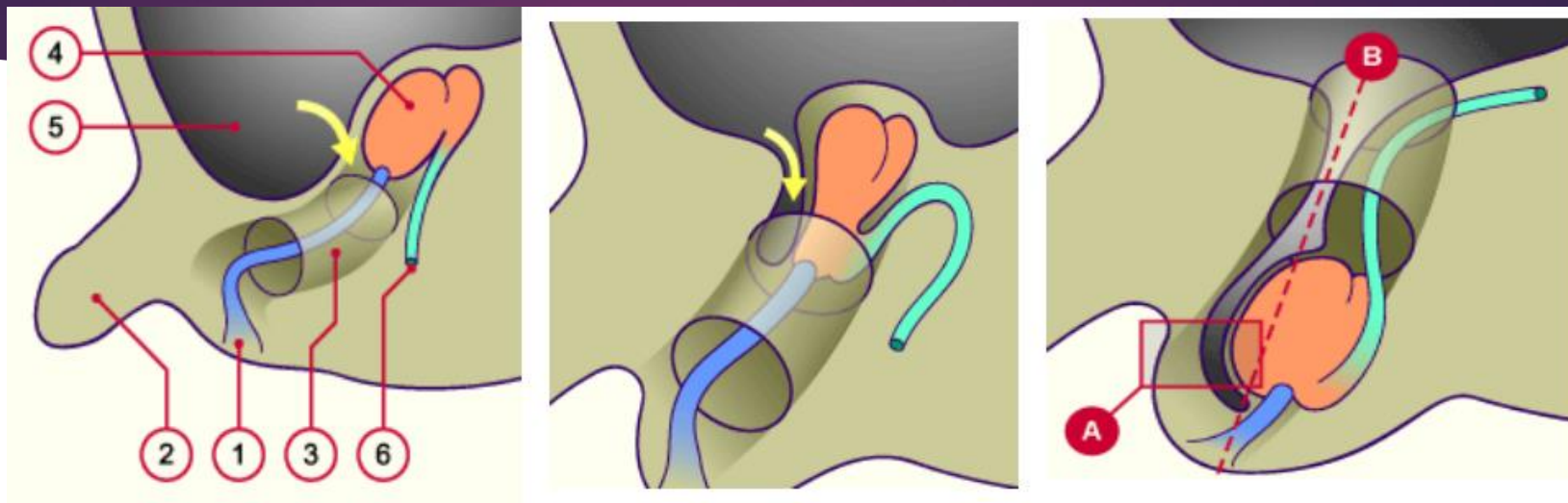
20^{ème} semaine:

Vitesse de croissance du pénis maximale → grosse quantité de testostérone sécrétée → transformée en DHT pour les OGE



Rappel: La testostérone agit sur les OGI et pas sur les OGE

Mise en place des OGE



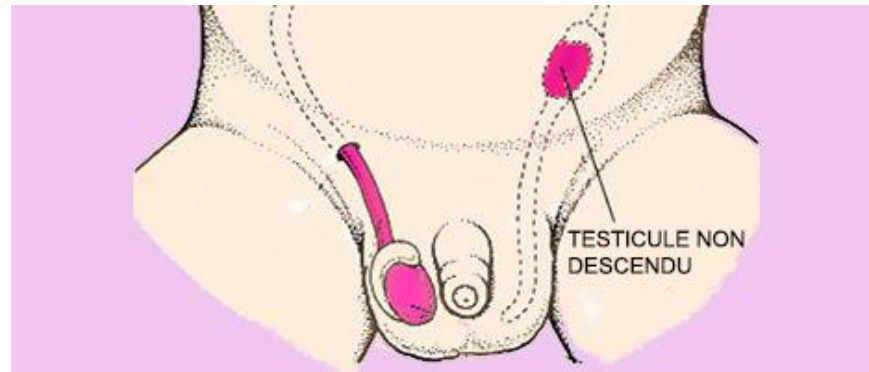
2 étapes – 2 hormones – 2 ligaments

- ▶ 5/6^{ème} mois → étape Trans-abdominale sous contrôle de l'**INSL3** avec les ligament cranio-suspenseur
- ▶ 8/9^{ème} mois → étape Inguino-scrotale sous contrôle de la **testostérone** avec le ligament gubernaculum testis

Mise en place des OGE

Cryptorchidie = non descente des testicules dans les bourses

- ▶ 2% (1/50) des garçons naissent avec 1 ou 2 testicules non descendus
- ▶ Elles descendent normalement dans les 3 à 6 mois sinon on opère
- ▶ La non opération entraine de fortes chances de stérilité (température)
- ▶ La cryptorchidie multiplie par 5 le risque de cancer



QCM 3

A propos de la différenciation sexuelle masculine, donnez la ou les vraie(s):

- A) Le KY est nécessaire et suffisant à la différenciation dans le sens masculin
- B) La différenciation des cellules de Sertoli est le premier évènement de la différenciation masculine
- C) Les cellules de Leydig secrètent l'AMH
- D) Un hypospadias est une anomalie de fusion des replis uro-génitaux
- E) La fusion progressive des replis uro-génitaux a lieu sur le bord dorsal du pénis d'avant en arrière

QCM 3

A propos de la différenciation sexuelle masculine, donnez la ou les vraie(s):

- A) Le KY est nécessaire et suffisant à la différenciation dans le sens masculin
- B) La différenciation des cellules de Sertoli est le premier évènement de la différenciation masculine
- C) Les cellules de Leydig secrètent l'AMH
- D) Un hypospadias est une anomalie de fusion des replis uro-génitaux
- E) La fusion progressive des replis uro-génitaux a lieu sur le bord dorsal du pénis d'avant en arrière

Réponse: BD

LA DIFFERENCIATION FEMININE



Mise en place du sexe chromosomique

Chez la ♀ un des deux X est partiellement inactivé → **Corpuscule de Barr**



Certains gènes ne sont pas inactivés et donc exprimés en double dose

Le chromosome X contient entre autre les gènes responsables de:

- ▶ La différenciation
- ▶ La croissance (SHOX)
- ▶ La réserve ovarienne

Mise en place du sexe chromosomique

La différenciation ne se fait pas par défaut, elle nécessite des gènes:

- ▶ **DAX1** (double dose) et **WnT4** → inhibition des gènes masculinisants
- ▶ **FOX-L2** → maintien de la fonction ovarienne

La double copie de DAX1 est indispensable! Une duplication de ce gène chez un individu XY entrainera une différenciation dans le sens ovarien.

Mise en place du sexe gonadique

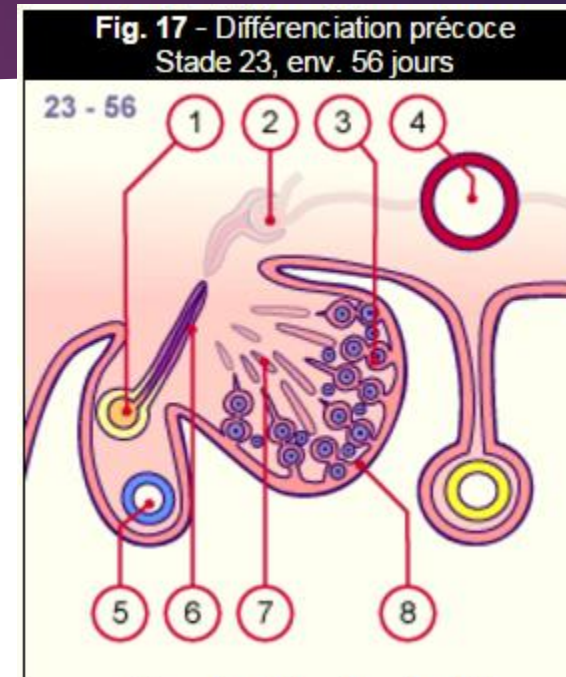
- ▶ Absence de gène SRY → ∅ mésenchymateuses donnent les ∅ folliculeuses qui entourent les gonocytes primordiaux
- ▶ Absence d'AMH → Développement des canaux de Müller
- ▶ Absence de testostérone → Le canal de Wolff régresse

10^{ème} semaine: différenciation en ovaire

Mise en place du sexe gonadique

10^{ème} semaine:

- ▶ Cordons sexuels gardent contact avec l'épithélium coelomique (cortex)
- ▶ Ils régressent au niveau de la médulla (centre)



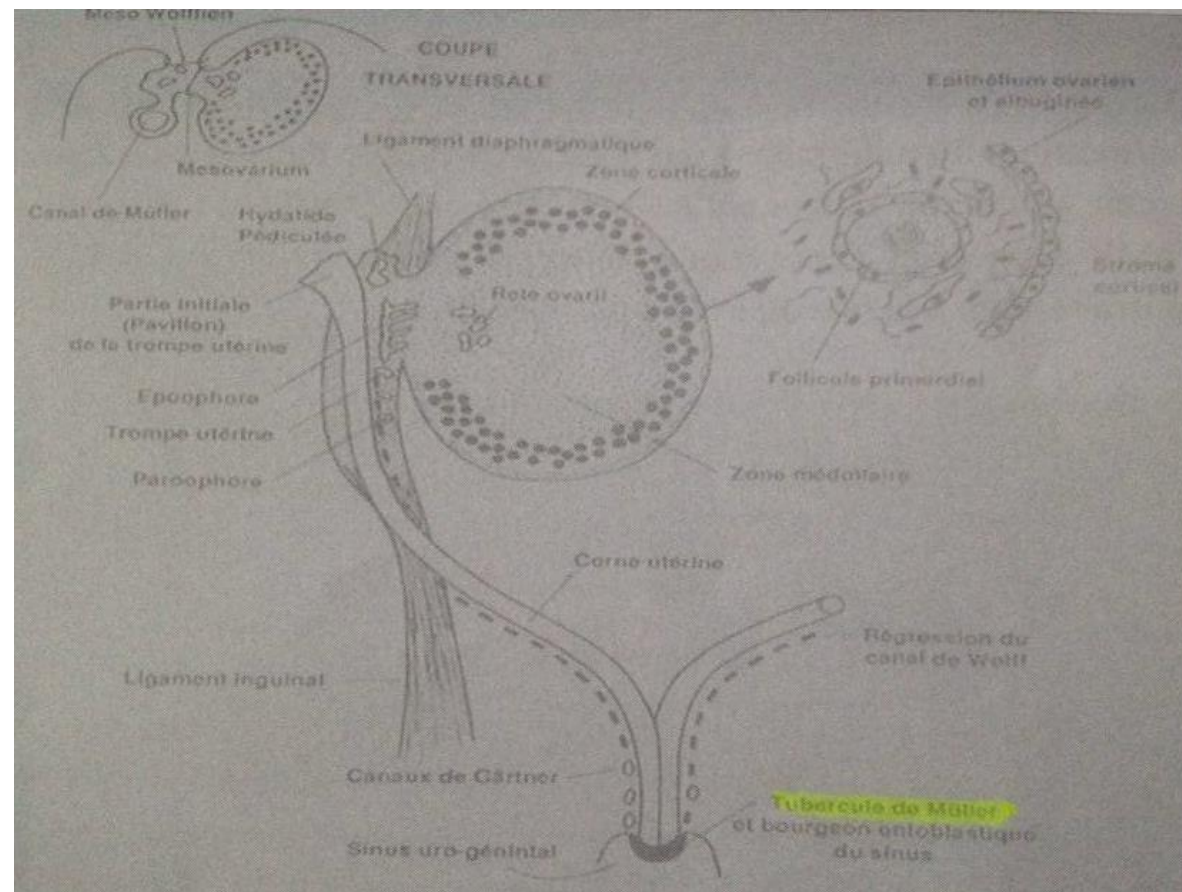
La médulla permet de recevoir nerfs, vaisseaux et lymphatiques **UNIQUEMENT**

♥♥ On ne retrouve pas de ♂ germinales ni de ♀ folliculeuses dans la médulla ♥♥

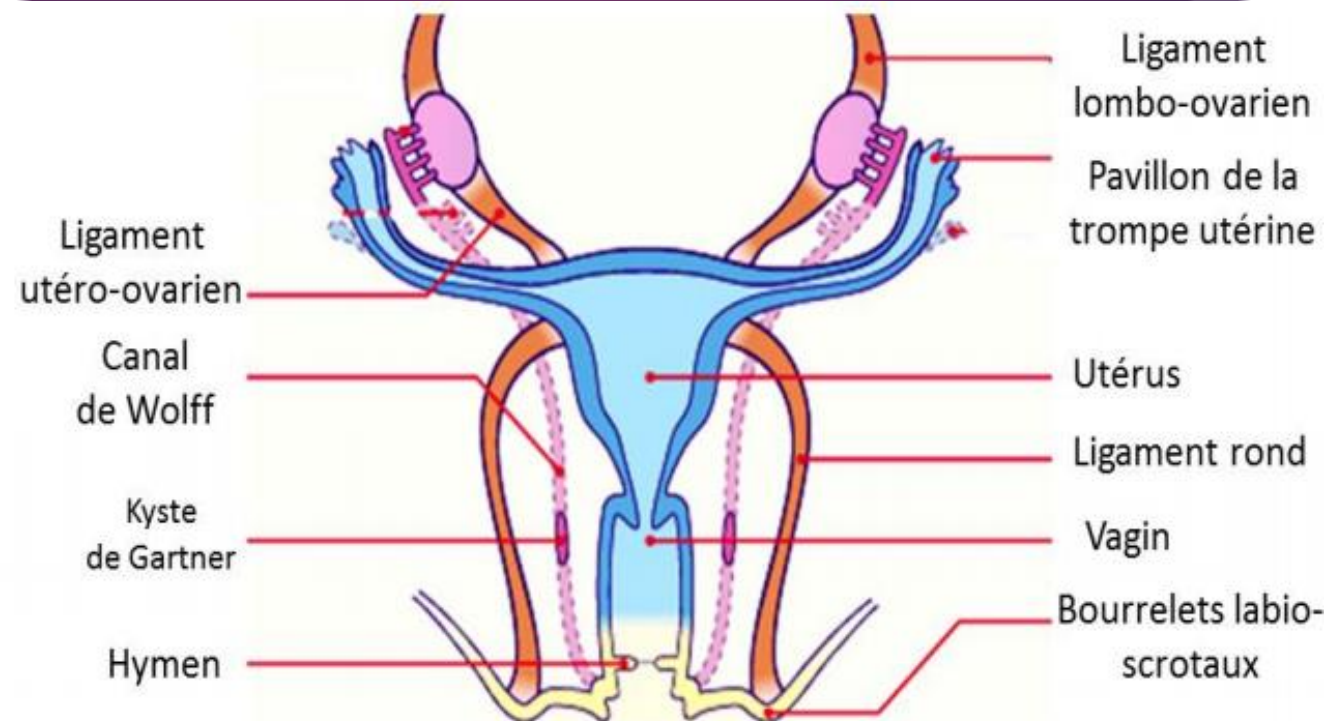
Mise en place du sexe gonadique

16^{ème} semaine:

- ▶ \emptyset des cordons se différencient en \emptyset folliculaires et viennent entourer une \emptyset germinale donnant les **follicules primordiaux**
- ▶ Le canal de Wolff a régressé (mais persistance de vestiges)
- ▶ Fusion des 2 canaux de Müller dans leur partie distale → **tubercule de Müller**



Mise en place des voies génitales internes



Canaux de Müller:

- ▶ Partie supérieure non fusionnée → trompes et pavillon
- ▶ Partie inférieure fusionnée → utérus, col de l'utérus et partie supérieure du vagin

Mise en place des voies génitales internes

Le vagin est donc constitué de 2 parties:

- ▶ 2/3 internes issues des structures Mülleriennes
- ▶ 1/3 externes d'origine ectodermique (plaque vaginale)



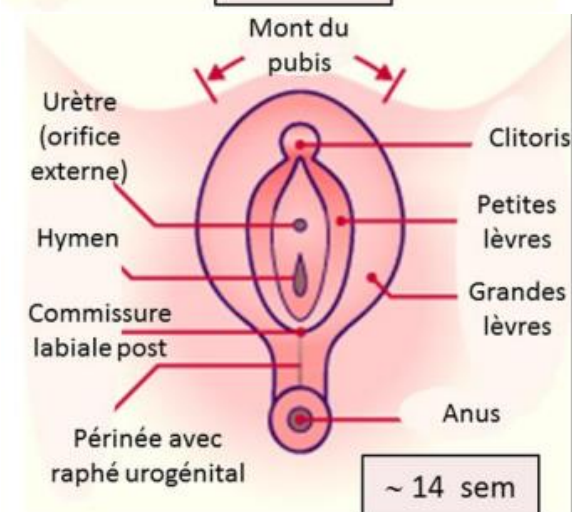
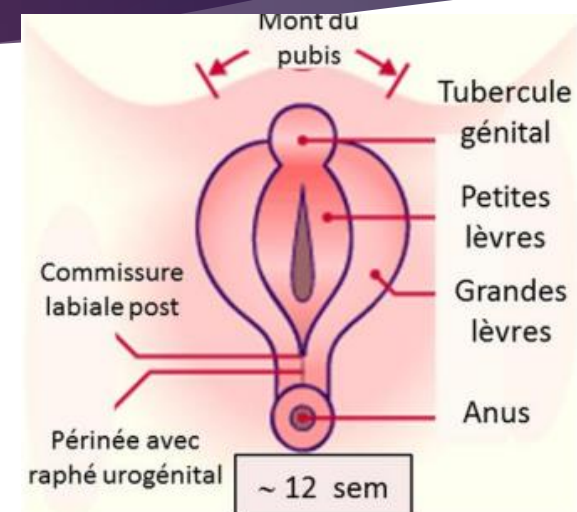
Utérus cloisonné = fusion incomplète des canaux de Müller

→ on parle d'utérus bifide/bicorne

→ entraîne de nombreuses fausses couches

Mise en place des OGE

Tubercule génital	Allongement mineur puis régression à S14 → CLITORIS
Plis uro-génitaux	Pas de fusion Ouverture du sinus uro-génital: <ul style="list-style-type: none"> • URETRE en partie antérieure • VAGIN en partie postérieure • PETITES LEVRES pour le reste
Plis labio-scrotaux	GRANDES LEVRES <ul style="list-style-type: none"> • Fusion antérieure: mont du pubis • Fusion postérieure: commissure labiale postérieure

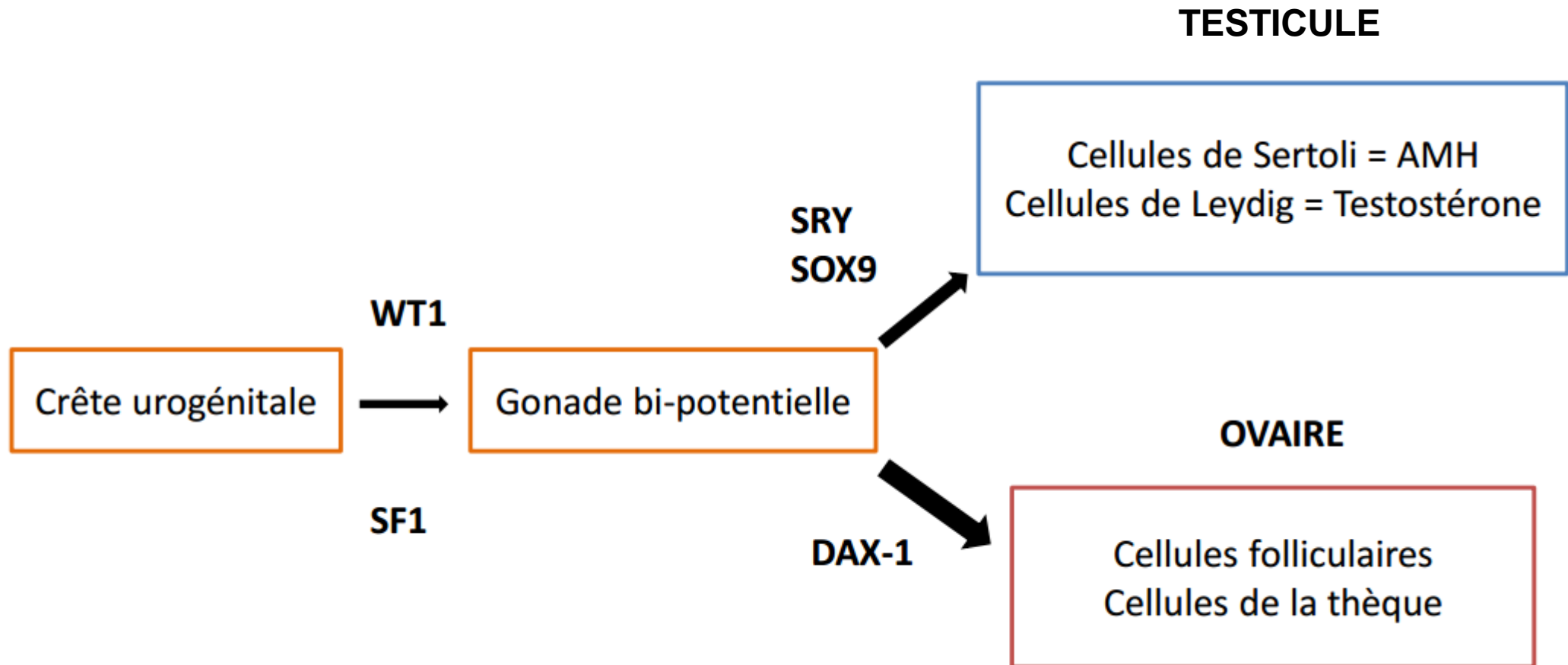


Mise en place des OGE

DISTANCE ANOGENITALE +++

- ▶ ♥ 1^{er} signe de féminisation chez un fœtus masculin ♥
- ▶ Plus grande chez les garçons que les filles.
- ▶ Un fœtus sous œstrogènes voit sa distance ano génitale se réduire.

♥ Récap ♥



QCM 4

A propos de la différenciation sexuelle féminine, donnez la ou les vraie(s):

- A) Les cordons sexuels primitifs persistent au niveau de la médulla
- B) On ne retrouve pas de cellules germinales ni folliculeuses au niveau du cortex
- C) La partie inférieure des canaux de Müller fusionnent
- D) La distance ano-génitale est plus élevée chez la fille
- E) Les bourrelets labio-scrotaux sont à l'origine des petites lèvres

QCM 4

A propos de la différenciation sexuelle féminine, donnez la ou les vraie(s):

- A) Les cordons sexuels primitifs persistent au niveau de la médulla
- B) On ne retrouve pas de cellules germinales ni folliculeuses au niveau du cortex
- C) La partie inférieure des canaux de Müller fusionnent
- D) La distance ano-génitale est plus élevée chez la fille
- E) Les bourrelets labio-scrotaux sont à l'origine des petites lèvres

Réponse: C

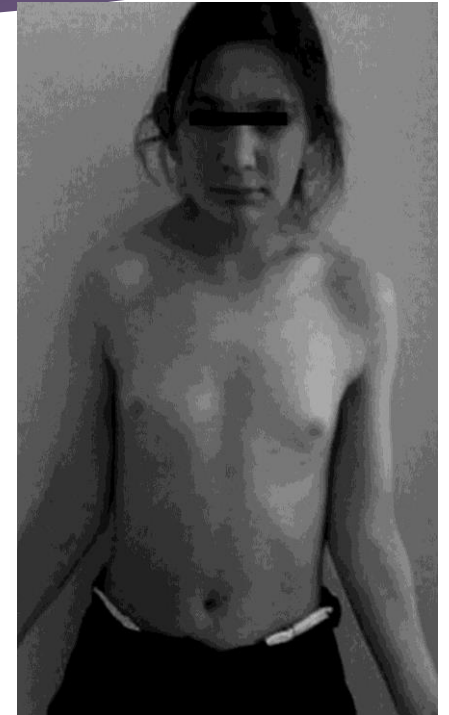
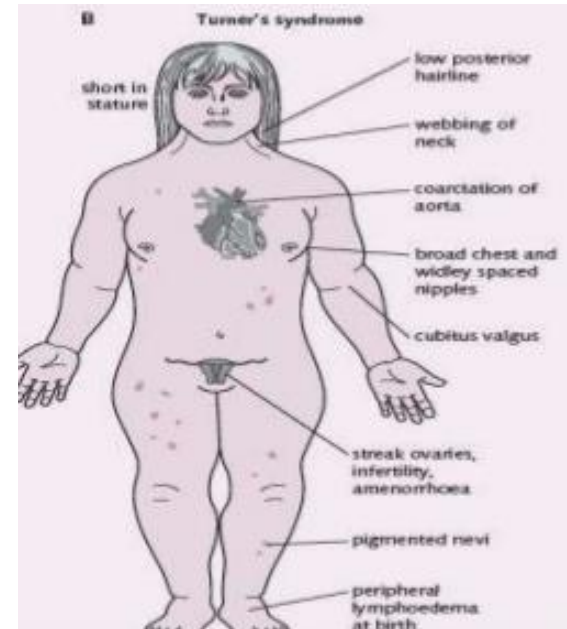
ANOMALIES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Généralités

- ▶ Un individu 45 Y0 n'est pas viable
→ le chromosome X possède des gènes indispensables à la vie
- ▶ Un individu 47 XXX: différenciation normale, phénotype féminin, fertile
- ▶ Un individu 47 XYY: différenciation normale, testicules normaux, phénotype masculin, fertile

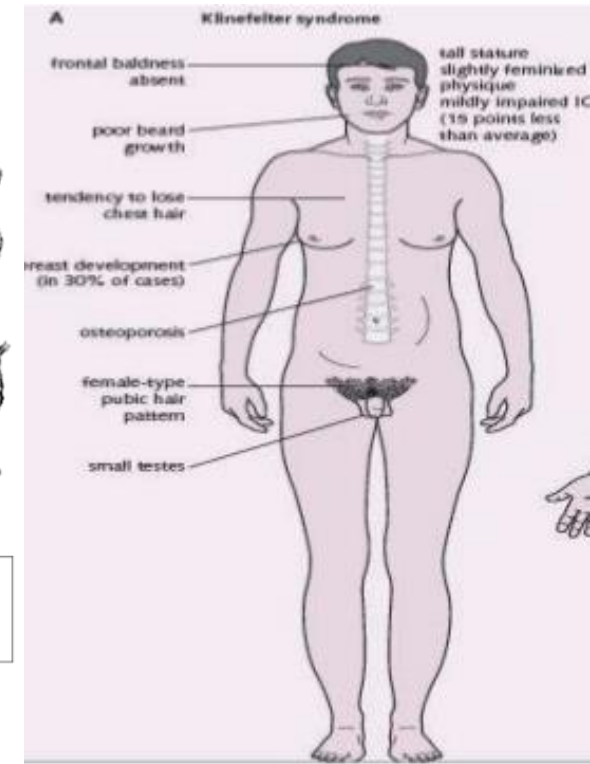
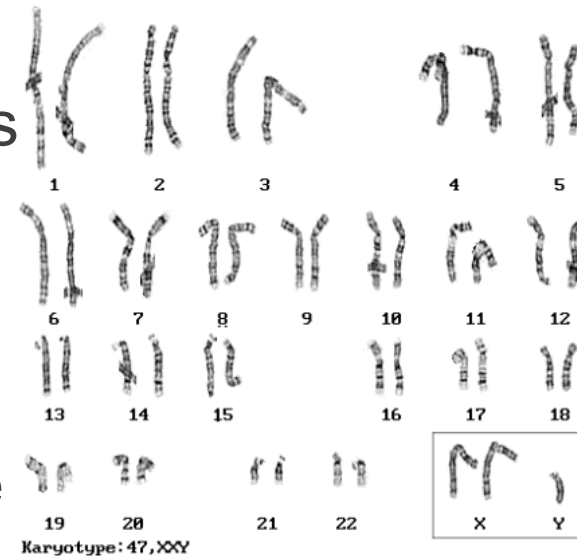
Syndrome de Turner (XO)

- ▶ Monosomie partielle ou totale:
 - Absence de l'X (55%)
 - Anomalie de l'X (45%)
- ▶ 1 fille sur 2500
- ▶ Phénotype féminin
- ▶ Petite taille, cou palmé, stérilité, retard pubertaire, malformations de certains organes, syndrome dysmorphique, **pas de retard mental**



Syndrome de Klinefelter 47 XXY

- ▶ Aneuploïdie par excès (XXY)
- ▶ 1/700 hommes → anomalie des gonosomes la plus fréquente
- ▶ Phénotype masculin
- ▶ Grand, longiligne, stérilité, cryptorchidie, puberté incomplète, hypotrophie testiculaire



Syndrome de réversion sexuelle

Réversion sexuelle: discordance entre le caryotype et le phénotype

Exemple: OGE et OGI féminins malgré un caryotype XY

► Délétion ou mutation du gène SRY

Fœtus 46 XY avec:

- Phénotype féminin
- Dysgénésie gonadique

► Translocation du gène SRY sur l'X

Fœtus 46XX avec:

- Phénotype masculin
- Testicule sans spermatogénèse

Mutation de SF1 ou WT1

- ▶ Gènes intervenant dans la formation de la gonade indifférenciée
- ▶ Pas de gonade indifférenciée
- ▶ Donc pas de \emptyset de Sertoli ni de \emptyset de Leydig
- ▶ Donc pas de testostérone \rightarrow régression des canaux de Wolff
- ▶ Donc pas d'AMH \rightarrow développement des canaux de Müller

 On obtient un phénotype féminin (OGI et OGE féminins) avec une dysgénésie gonadique

Absence d'AMH ou mutation du Rc

- ▶ Présence de SRY donc → testicules
- ▶ Présence de Sertoli et Leydig → testostérone
- ▶ Pas d'AMH → persistance des canaux de Müller

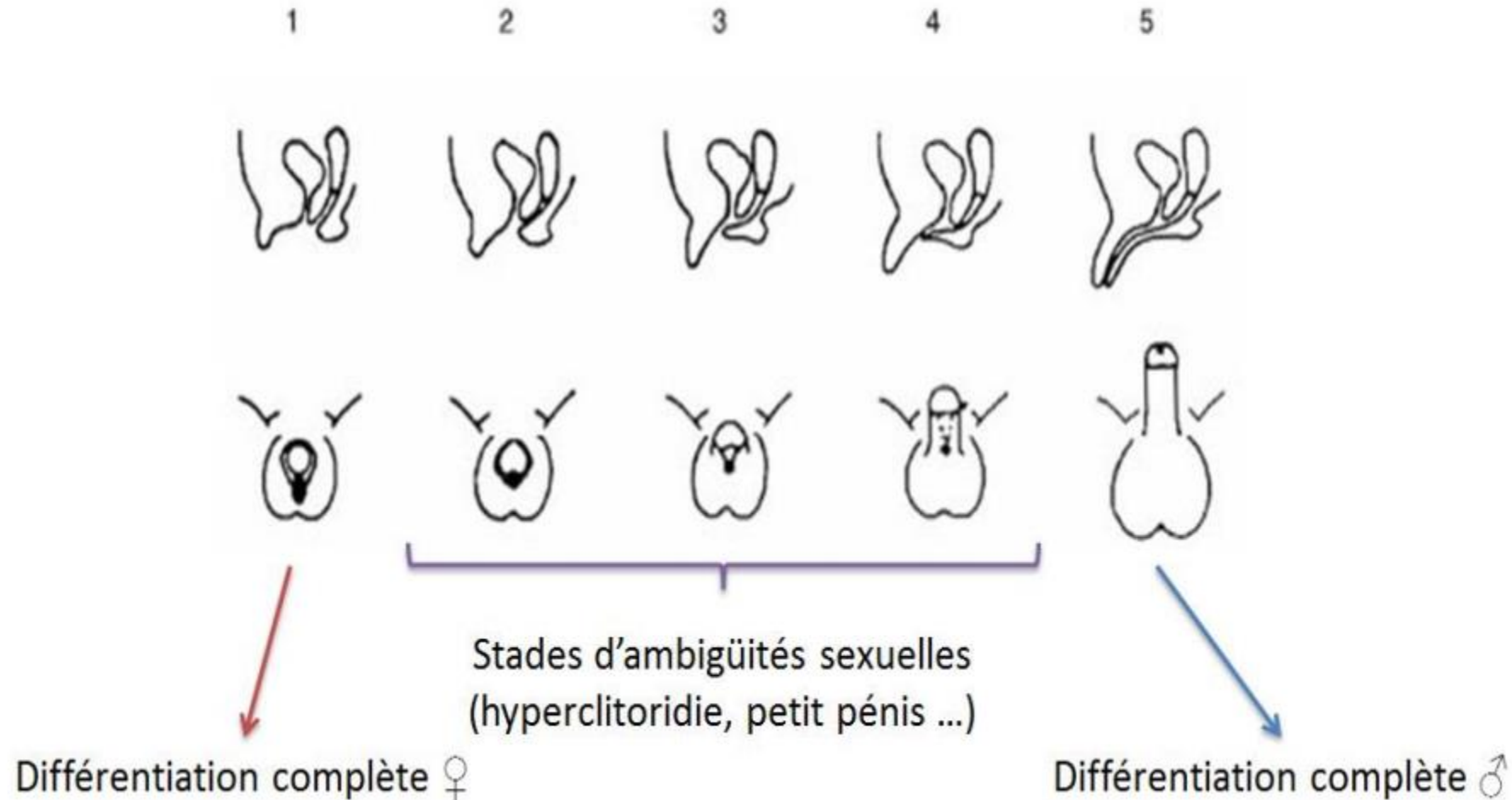
➔ Phénotype masculin avec testicules mais cryptorchidie (œstrogènes), des OGI féminins et masculins (testostérone et pas d'AMH) et des OGE masculins (DHT)

Féminisation des OGE chez un foetus XY

Féminisation des OGE:

- ▶ Absence de sécrétion de testostérone → dysgénésie gonadique
- ▶ Mutation des récepteurs aux androgènes ++
- ▶ Défaut de la 5α réductase = absence de DHT
- ▶ Exposition à de fortes doses d'œstrogènes

Classification des anomalies des OGE selon Prader :



The End