

ONTOGENESE DU TRACTUS GENITAL

I- Embryogénèse

A. La gonade primitive indifférenciée

La gonade primitive est **TOTALEMENT indifférenciée**. On dit qu'elle est **bipotente** car elle peut donner à la fois un ovaire et un testicule.

Elle apparaît entre la 4^e et la 6^e semaine de grossesse

La gonade primitive est constituée de 3 éléments :

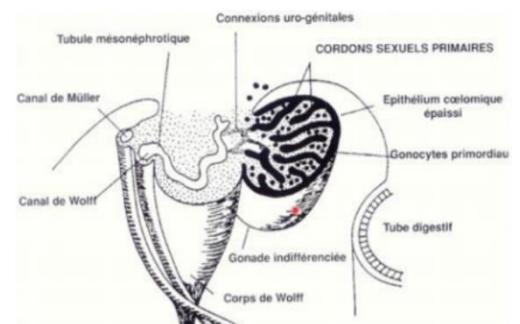
1. Le blastème mésonéphrotique (= future gonade)
2. Les canaux de Wolff : donnera le tractus génital masculin
3. Les canaux de Müller : donnera le tractus génital féminin

Dis Nina, c kwa le blastème mésonéphrotique ?

Il dérive du mésoblaste intermédiaire. C'est la vraie ébauche gonadique, qui sera colonisée par les cellules germinales primordiales

Les cellules germinales primordiales donneront ensuite les cellules germinales souches (= gamètes).

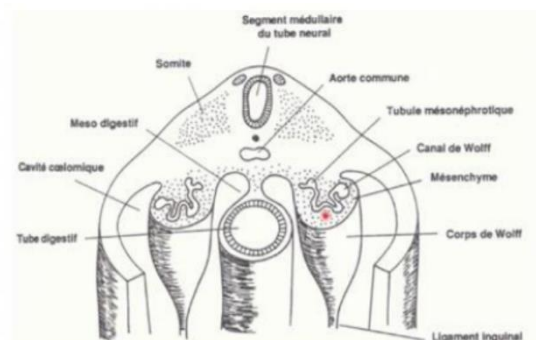
Initialement, ces cellules sont en **EXTRA-embryonnaire** au niveau du processus allantoïdien et **migreront** à l'intérieur de l'embryon vers le blastème mésonéphrotique par un système de **chimiotactisme**, de **replis embryonnaires** et de **migration active** ++



B. Gonade primitive – début de différenciation

La différenciation en sexe masculin ou féminin se fait à partir de la 5^e semaine de vie *in utero*.

- Dans le sexe masculin : les canaux de Wolff persistent alors que les canaux de Müller régressent grâce à la sécrétion hormonale testiculaire d'AMH (Hormone Anti Müllérienne)
- Dans le sexe féminin : c'est l'inverse, les canaux de Wolff vont régresser et les canaux de Müller vont se développer



Canaux de Wolff → TOUT le tractus génital masculin

Canaux de Müller → chez la femme, TOUT le tractus génital féminin

→ chez l'homme, ils régressent et donnent quelques dérivés qu'on retrouve au niveau de la prostate

Au stade d'évolution secondaire, on aperçoit une gonade avec une enveloppe qui **ressemble** à l'albuginée (*mais attention ce n'est pas l'albuginée*) : c'est en fait **l'épithélium cœlomique** qui s'épaissit dans lequel des travées se sont constituées pour donner les cordons sexuels primitifs.

II – Différenciation gonadique

A. La règle de SRY

Que ce soit dans le sexe féminin ou masculin, la différenciation dépend d'une **cascade génétique extrêmement bien régulée** +++ :

1^{er} évènement de cette cascade : **Expression de SRY** – porté par le chromosome Y seulement
→ En *présence* de SRY : différenciation dans le **sexe masculin**
→ En *absence* de SRY : différenciation dans le **sexe féminin**

⚠ **SRY n'est pas le 1^{er} acteur de la différenciation gonadique !!**

En amont, il existe d'autres gènes comme **DAX1**

→ DAX1 permet la **différenciation du blastème mésonéphrotique** en **tissu surrénalien** et **tissu gonadique** +++

Point tut' :

→ DAX1 est le premier gène (considéré à notre niveau) dans la cascade génétique de différenciation mais il ne détermine pas forcément le sexe
→ Au contraire de SRY qui, lui, est le 1^{er} évènement de la différenciation car il va déterminer si la différenciation ira dans le sens masculin ou féminin

+ Si DAX1 est absent, il n'y aura pas de différenciation sexuelle masculine possible (complète en tout cas), il y aura forcément des anomalies du tractus génitaux

Point tut' :

La testostérone est en grande partie produite par la surrénale donc si DAX1 est absent, on aura une absence de surrénale, donc pas de production de testostérone et donc une formation du testicule qui sera compliquée 😊

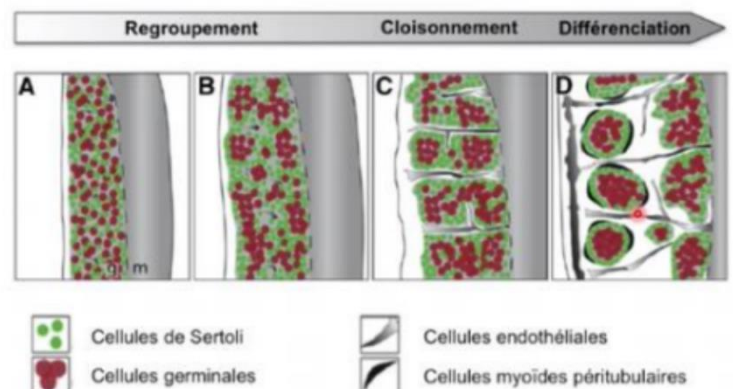
B. Avancée de la différenciation testiculaire

Dans le tissu gonadique masculin, SRY va s'exprimer et va engendrer différentes évolutions.

L'expression de SRY :

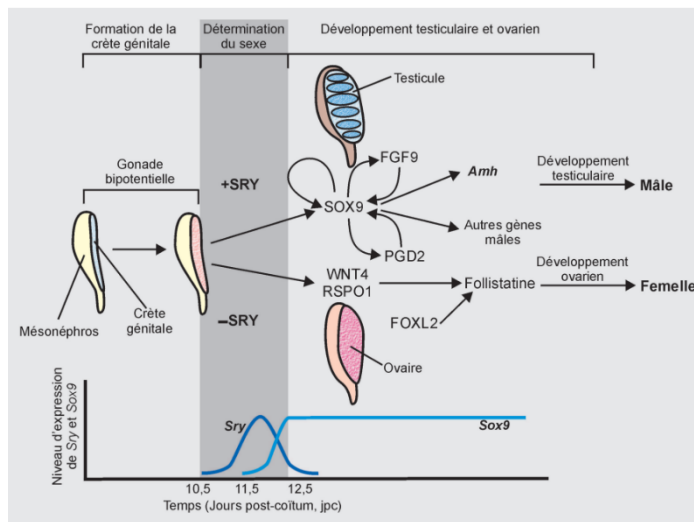
- se fait à l'intérieur de la gonade primitive dans le sens **horizontal**
- va coloniser la gonade vers ses extrémités de façon **centrifuge** +++
- va faire apparaître des cellules qu'on appelle **SOX9 positif = cellules de Sertoli primordiales** qui vont progressivement s'organiser en **cordons** autour des cellules germinales qui n'expriment pas SOX9

On voit des travées qui apparaissent dans la gonade (= **cloisons lobulaires**) et les cellules s'organisent en structure tubulaire avec Sertoli en périphérie de manière **concentrique**.



Qu'est-ce qu'on retient dans tout ça ??

Chez l'homme	Chez la femme
<p>1. SRY est l'interrupteur moléculaire de la différenciation sexuelle masculine Il recrutera d'autres acteurs comme SOX9, PGD2 et FGF9 ↳ Ces acteurs permettront l'activation testiculaire et surtout la sécrétion d'AMH</p> <p>2. L'AMH est indispensable à la régression des canaux de Müller et au développement des canaux de Wolff</p> <p>3. Les canaux de Wolff donneront tout le futur tractus génital masculin</p>	<p>1. Absence de SRY Expression d'autres gènes comme WNT4 et RSPO1 ↳ Ces gènes activent FOXL2</p> <p>2. FOXL2 permet : - la différenciation de la gonade vers la formation de l'ovaire - l'absence de sécrétion de l'AMH</p> <p>3. En l'absence d'AMH, les canaux de Müller persistent pour donner un tractus génital féminin</p>



Pendant longtemps, on a cru que la différenciation se faisait par défaut chez la fille

Mais **NON**, on a 3 gènes principaux pour la différenciation ovarienne :

- WNT4 : voie β -caténine
- FOXL2 : différenciation ovaire
- RSPO1

C. Synthèse de la différenciation gonadique

Initialement, l'organisation de la gonade est **strictement** la même avec une vascularisation identique par un méso qui s'organisera différemment selon les sécrétions hormonales.

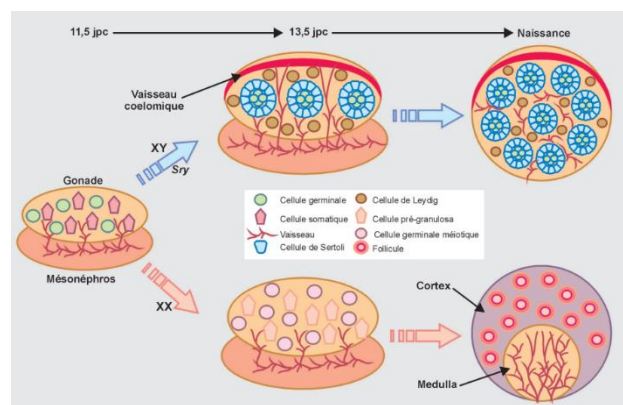
Le stroma initial est similaire, c'est l'agencement des cellules qui fera la différence.

Les systèmes de tubes et de canaux proviennent du même endroit.

→ Les **canaux de Wolff** donnent le tractus génital *masculin* dans son ensemble jusqu'au canal éjaculateur qui va rejoindre l'urètre au niveau du pénis

→ Les **canaux de Müller**

- Chez *l'homme*, régressent sauf quelques dérivés qu'on retrouve au niveau de la prostate
- Chez *la femme*, donnent tout le tractus génital féminin



III- Tractus génital primitif

Les **canaux de Müller** se rapprochent progressivement pour **fusionner** sur la ligne médiane. Les **septas** (= cloisons) issues de la fusion vont être *in fine* **résorbées**.

Ce qui fait :

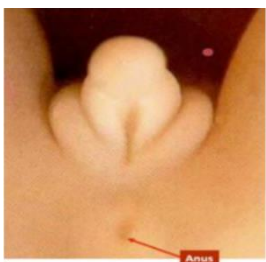
- ✓ Qu'on n'a pas du tout de résidus de cette fusion ou d'ébauches sur l'utérus
- ✓ Qu'on va aboutir à cette **cavité utérine unique sans cloison de forme conique** +++

La différenciation du tractus génital primitif dépend des *sécrétions hormonales* de la gonade primitive.

→ Tout est joué entre la **8^e et la 10^e semaine de grossesse**

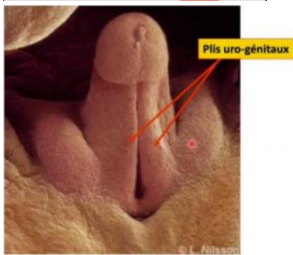
Avant, l'embryon masculin et féminin sont identiques (OGE et OGI identiques)

IV- Différenciation organes génitaux externes



1. L'ébauche de l'anus n'est pas perforée à ce stade

Le **tubercule génital** avec les renflements labiaux-scrotaux qui donneront soit la vulve soit le pénis



2. Chez un sujet garçon, à une étape plus avancée :

Les **plis uro-génitaux** vont progressivement se rapprocher et fusionner sur la ligne médiane

A la **9^e semaine**, le pénis est quasiment totalement formé

Les **renflements labiaux = le futur scrotum** va s'apaiser pour recueillir les testicules

Pénis vers la 9e semaine

Cette **différenciation des OGE** (=organes génitaux externes) correspond à la **différenciation du sinus uro-génital** sous la dépendance de sécrétions hormonales faites par le testicule.

Si le testicule fœtal est capable de sécréter normalement de la testostérone alors on aura une différenciation dans le sens masculin.

⚠ La testostérone n'agit pas directement sur le sinus uro-génital, c'est son dérivé qui permettra la différenciation du sinus : la **dihydrotestostérone (DHT)** ++

→ Elle est obtenue par réduction de la testostérone grâce à une enzyme, la **5-alpha-réductase**

✚ En l'absence de testostérone et surtout de DHT, la différenciation terminale du sinus uro-génital n'aura pas lieu, on aura des OGE de type féminin

✚ Un tas d'anomalies génétiques peuvent survenir du moment de la différenciation de la gonade jusqu'à ces sécrétions hormonales

→ On peut avoir des mutations de la 5-alpha-réductase qui :

- vont empêcher la formation de la testostérone en DHT

- donneront un TGI masculin

- donneront des OGE de type féminin (qui pourront éventuellement se viriliser à l'âge adulte) – *pas de DHT sécrétée*

On voit la complexité de la différenciation alors que les structures sont identiques à leur origine.

V. Conclusion

Les caractères génitaux primaires sont présents dès la naissance.

Les organes sont externes ou internes :

→ Garçon : pénis, testicules, prostate et vésicules séminales

→ Fille : vagin, utérus et ovaires

→ Ils ne sont pas immédiatement fonctionnels pour la reproduction

L'origine de la formation des organes est **génétique**

→ L'ovocyte porte un KX

→ Le spermatozoïde porte soit KX soit KY

→ Ils fusionnent lors de la fécondation et donneront une cellule-œuf

Chez l'embryon, les organes génitaux se forment grâce à des hormones qui vont induire la différenciation d'un appareil génital **initialement indifférencié** vers l'un des deux sexes.

Avant la 8ème semaine de développement, l'embryon masculin et féminin sont **identiques** (OGE et OGI identiques)

À partir de la **8ème semaine de développement** chez le **garçon**, la gonade bipotente devient un testicule sous l'influence d'hormones fabriquées grâce au gène SRY présent uniquement sur le KY.

Les testicules sécrètent alors des hormones qui conduisent à la masculinisation des organes sexuels

- De la **testostérone** en petite quantité

- De l'**AMH**

Chez la **femme** du fait de la présence de 2 KX et donc de l'absence du gène SRY : les gonades deviennent des ovaires, il n'y a donc *pas de production d'hormones masculinisantes*.

L'ensemble des organes sexuels se féminisent alors.

À la puberté, les gonades testicules ou ovaires commencent à produire des gamètes et sécrètent aussi des hormones sexuelles : **testostérone** chez l'homme et **œstrogène** chez la femme.

Ces hormones entraînent le **développement des caractères sexuels secondaires** et également une **modification comportementale** :

- Homme : barbe, pilosité, musculature se développent et la voix mue

- Femme : seins se développent, les hanches et le bassin s'élargissent, une pilosité différente apparaît

La formation et le développement des appareils sexuels (= le phénotype sexuel) se réalisent sur une longue période qui va de la fécondation à la puberté en passant par le développement embryonnaire et fœtal.