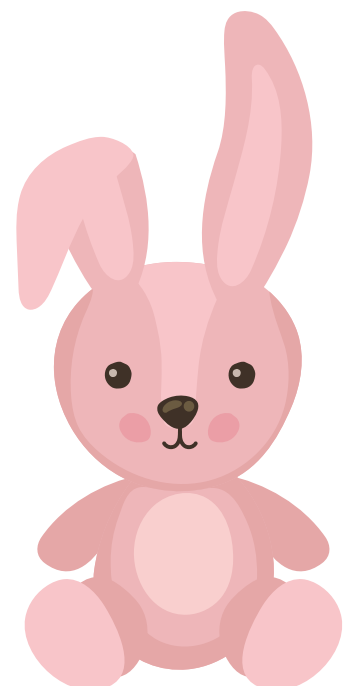
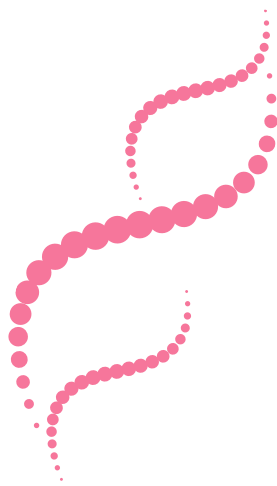




Ontogénèse de l'appareil génital



Coucouuu, on se retrouve pour ma dernière fiche (rip déjà), vous allez voir c'est un cours super chill et cool, perso j'adorait en P1, c'est un peu de l'embryologie c'est tout ce que j'aime, bref sur ce je vous laisse, vous allez voir vous comprendrez mieux les autres cours après celui là !

Nous allons nous intéresser aux **premières étapes** de la différenciation sexuelle en abordant notamment l'ontogénèse de l'appareil génital.

Mais qu'est-ce que c'est l'ontogénèse ? Ce sont tous les mécanismes qui permettent d'arriver à **l'apparition de l'appareil génital** qui comprend donc la gonade et le tractus génital.

La différenciation gonadique

Au départ on a une **gonade primitive** qui est totalement indifférenciée et qui apparaît entre la **4^{ème} et la 6^{ème} semaine de grossesse**. Cette gonade est **bipotente** : c'est à dire elle est capable de donner aussi bien **un ovaire qu'un testicule** ++, elle se nomme donc dans les cours la gonade bipotente primitive.

Toute la différenciation dépend d'une **cascade moléculaire** contrôlée par une expression génique extrêmement bien minutée qui va permettre d'obtenir un de ces 2 tissus totalement différents.

En cas d'anomalie, on a le plus souvent une orientation **vers la gonade féminine** et dans certains cas, on a persistance des 2 types de tissus au sein du tissu totalement différencié.

Cette gonade bipotente est constituée de **3 éléments distincts** :

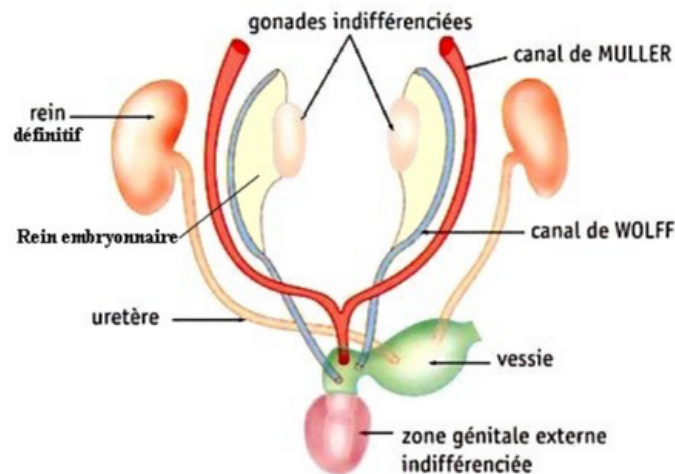
- **Le blastème mésonéphrotique** : qui correspond vraiment à **l'ébauche stricte** de la gonade. **Il vient de l'ébauche rénale** qui va être colonisée secondairement par les cellules germinales primordiales **qui viennent de l'extérieur de l'embryon** ++. Autour de ce blastème on va retrouver un système de canaux.
- **Les canaux de Wolff**
- **Les canaux de Müller** : ils vont se différencier, s'accoler à la gonade dans le cas où c'est une fille et ensuite donner le tractus génital interne.

Cette gonade bipotente va progressivement se différencier à partir de la **5^{ème} semaine de vie** (in utero) et **à la fin du premier trimestre de grossesse** tout est terminé en terme de différenciation gonadique.

Bon vous devez être pas mal perdus puisque l'embryo c'est au deuxième semestre (vous allez voir c'est génial #propagande) donc on va se faire des petits récap comme on peut :

Tut' récap : Gonade bipotente = blastème mésonéphrotique + canaux de Wolff + canaux de Müller

Point tut' : ce qu'il faut retenir c'est qu'au début on a une gonade indifférenciée qui, en fonction des gènes que l'on possède, va se transformer soit en testicule, soit en ovaire. Et cela va se passer très rapidement puisque ça a globalement lieu entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine de grossesse.



Voilà j'ai trouvé cette image sur internet, en gros ça ressemble à ça, on peut voir les gonades indifférenciées avec le rein embryonnaire et le combo des deux c'est le blastème mésonéphrotique, et on peut aussi voir les canaux de Müller et les canaux de Wolff

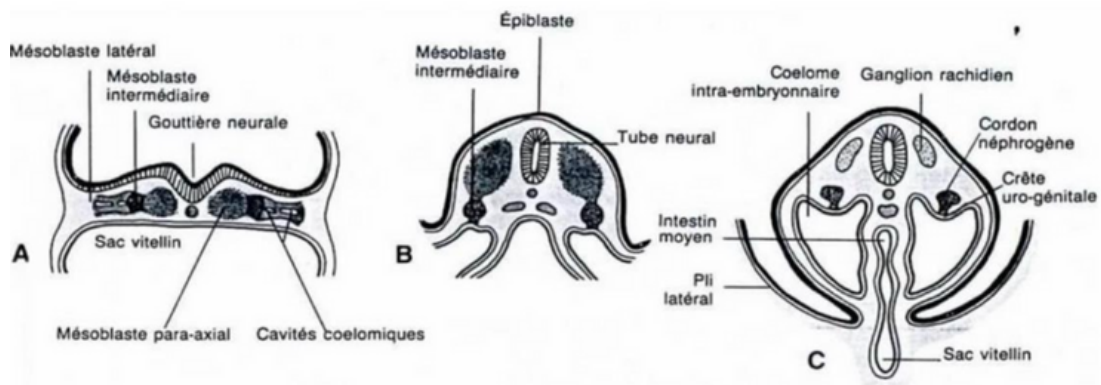
Embryogénèse

A) Généralités de la différenciation gonadique

On va retrouver maintenant des coupes d'embryologie que vous retrouverez et que vous comprendrez peut-être mieux en embryologie au S2 :

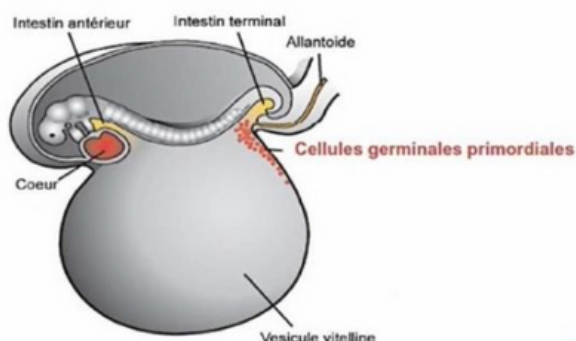
Vous avez ce **blastème mésonéphrotique** (sur le schéma => mésoblaste) qui se situe **de part et d'autre du tube neural** et qui va donner progressivement ces fameuses **crêtes urogénitales** où l'on va retrouver le développement de la gonade et du tractus.

Pour vous situer un peu, sur le schéma C, c'est le mésoblaste intermédiaire (sur le B) qui va former les cordons néphrogènes et les crêtes urogénitales

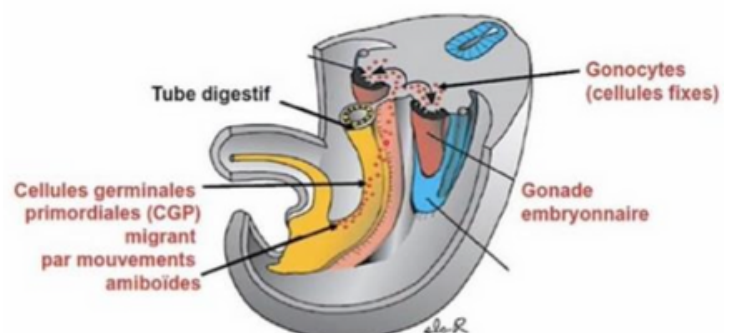


Bon ces schéma il sont un peu complexe et très complets, retenir uniquement les éléments que l'on mentionne dans le cours, le reste c'est pas important pour l'instant

La gonade est située à ce niveau là sur **les crêtes génitales**, qui sont issues du blastème mésonéphrotique qui s'est lui même progressivement différencié. On a une colonisation progressive de cette ébauche gonadique par les **cellules germinales primordiales** (ce sont les petits points rouges sur les schémas suivants)



DS

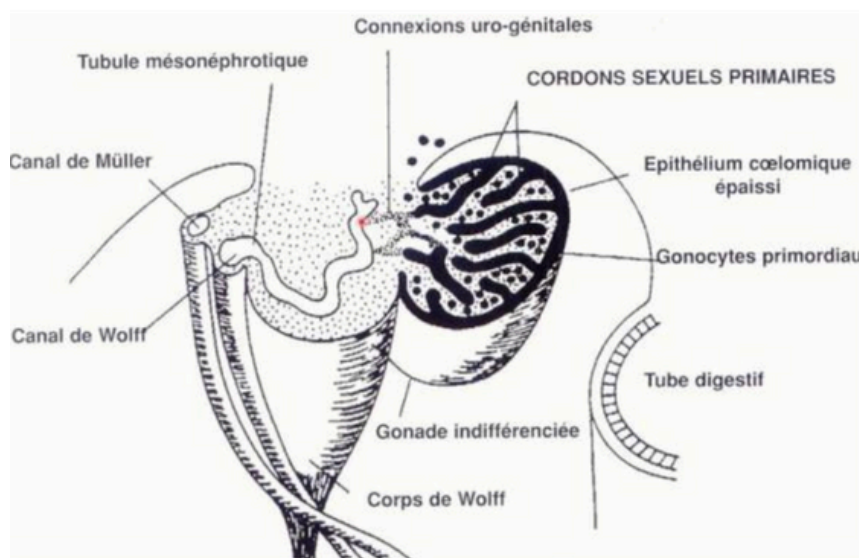


La particularité de ces cellules, c'est qu'elles sont situées **en extra-embryonnaire** ++, au niveau du processus allantoïdien (*participe au développement de la future vessie*) et qu'elles vont venir coloniser **depuis l'extérieur vers l'intérieur** ++.

L'attraction de ces cellules germinales est le fait de **chimiotactisme** donc de signaux moléculaires qui vont permettre à ces cellules de progressivement se rapprocher des crêtes génitales.

Il y a également le phénomène de **plicature embryonnaire** qui va participer à cette migration et à la **colonisation** de la future ébauche gonadique.

Si on regarde ce que ça va donner à un stade plus avancé, on va se retrouver au niveau des crêtes urogénitales la gonade qui commence à se différencier. On parle à ce stade **de cordon sexuel primaire ou primitif** qui correspondent aux travées noires sur le schéma (les cordons sexuels primaires).



Indistinctement, on pourrait penser qu'il s'agit d'un testicule puisque **c'est exactement la même structure histologique** (*on se souvient du cours AGM, ça ressemble vraiment aux cloisons et aux travées*).

Effectivement, le testicule va **garder cette structure histologique** mais à ce niveau/à ce stade, ça va être la même chose pour le testicule et l'ovaire et c'est vraiment la différenciation secondaire qui **va venir jouer en tant que telle** ++.

Donc ça c'est vraiment à retenir ++, au début on a la même structure, que ce soit un futur ovaire ou un futur testicule (donc la structure sur le schéma là) et ensuite on aura une différenciation secondaire qui permettra de différencier le testicule ou l'ovaire selon les gènes en gros.

On voit nos **2 systèmes de canaux** qui sont **présents** +++ :

- **Les canaux de Wolff** qui vont donner le **tractus génital masculin**
- **Les canaux de Müller** qui vont donner le **tractus génital féminin**

Les deux sont présents **dans les deux sexes** +++ au début.

On voit que ces canaux ont un système de **croisement** entre eux : **le canal de Wolff est toujours le plus postérieur** ++ (donc en arrière) par rapport au canal de Müller.

Donc la j'avais un petit mnémo, attention drôle et pas ouf mais ça peut servir, en gros perso je me disais Wolff comme le loup 🐺 et ça me faisait penser à la ref de mâle alpha en mode mec mâle alpha quoi (j'espère c'est clair précq même moi je me suis perdue dans ce que j'ai écrit) et donc par déduction müller c'était pour les femmes. Voili vilou

Dans le sexe masculin, le testicule va sécréter une hormone qui va permettre de **faire disparaître ces canaux de Müller** (l'AMH on se souvient d'AGM 🪄). Cette cascade est extrêmement bien minutée en termes de déroulement histologique et anatomique, et est sous la dépendance de signaux moléculaires très importants.

B) Au niveau moléculaire

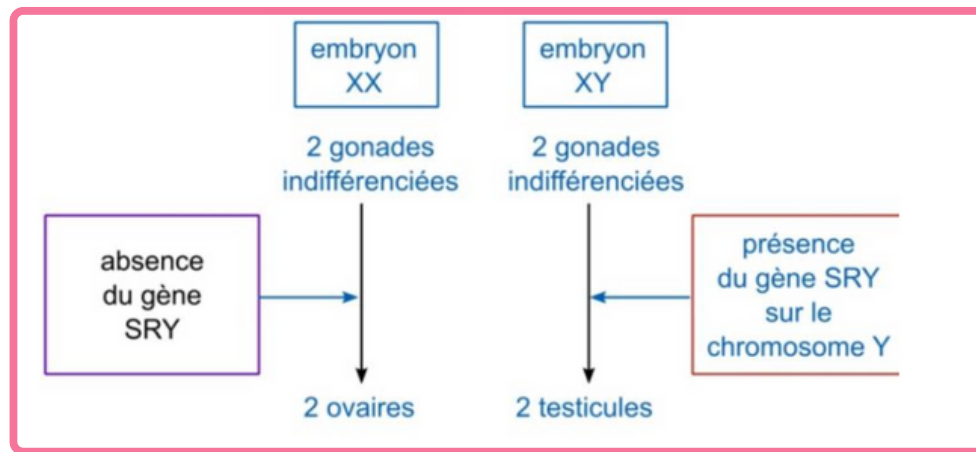
L'un des premiers messagers, qui est essentiel à la différenciation de la gonade est le **gène Dax1**, porté par le **chromosome X**, sans lequel on ne pourra pas avoir la première étape de différenciation de la gonade ++.

Ensuite, tout va dépendre de notre matériel génétique à savoir **si l'on porte ou non le gène SRY**. Donc si on a un **chromosome Y** à l'intérieur de notre caryotype.

Du moment où l'expression de SRY va commencer, **tout va aller très vite** en termes de différenciation donc dans le sens d'un testicule. Au contraire, s'il n'y a pas SRY, on aura un ovaire.

Tut Récap :

- Si on a une absence de DAX1, on aura ni testicule ni ovaire
- + SRY : Différenciation dans la voie d'un testicule
- SRY : Différenciation dans la voie d'un ovaire



Petit schéma récap de ce qu'on vient de dire

Donc maintenant, on va voir ce qu'on observe chez le rongeur avec le minutage de la différenciation de la gonade

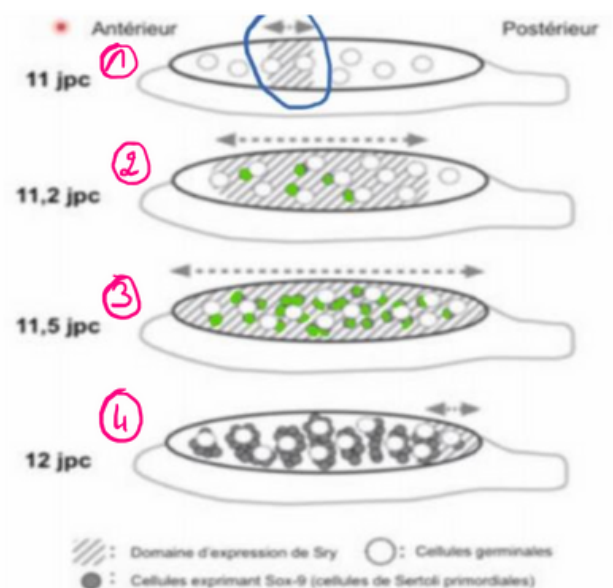
On voit **qu'en l'espace d'un seul jour** (alors bien entendu dans l'espèce humaine ça prend un petit peu plus de temps), on va avoir une expression de SRY.

Cette expression va partir d'un endroit de la gonade, progressivement **aller vers l'extérieur (1)** et ensuite on voit apparaître de nouvelles cellules qui sont **les futures cellules de Sertoli (2, en vert)**.

Ces dernières vont exprimer **SOX 9** et vont se développer tout autour des cellules germinales qui sont les cellules blanches (3 et 4).

Lors de la deuxième étape, on peut remarquer qu'on a un peu plus d'expression de SRY.

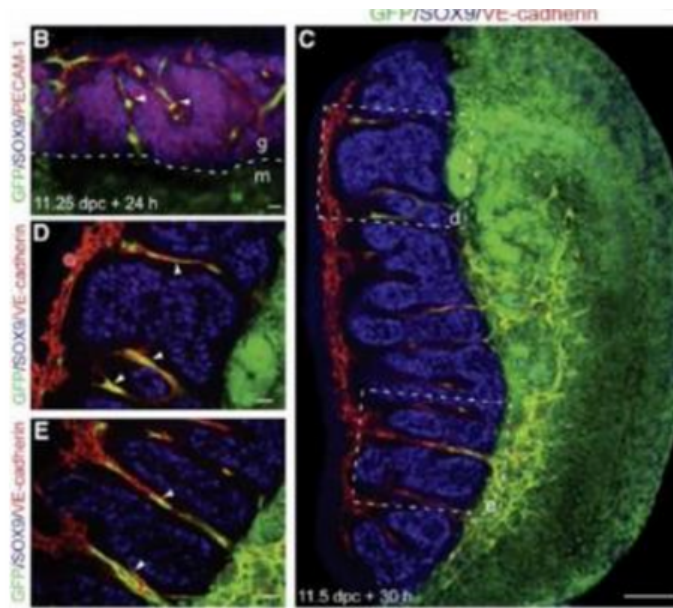
À la fin de la différenciation, on va retrouver les TS et les cloisons du futur testicule.



On va maintenant regarder ce qu'il se passe **en microscopie** avec un marquage immunohistochimique :

On retrouve les étapes du dessus avec les cellules de **Sertoli** qui sont marquées en **bleu** et qui expriment SOX9, qui vont enchâsser **les cellules germinales (rouge)** et **avec des travées (jaune)** qui vont les entourer pour former les futurs tubes séminifères.

On voit qu'on a encore l'ébauche du **mésonephros (vert)** autour qui donnera d'autres organes (*le rein en l'occurrence*) mais initialement c'est vraiment le support de la gonade.



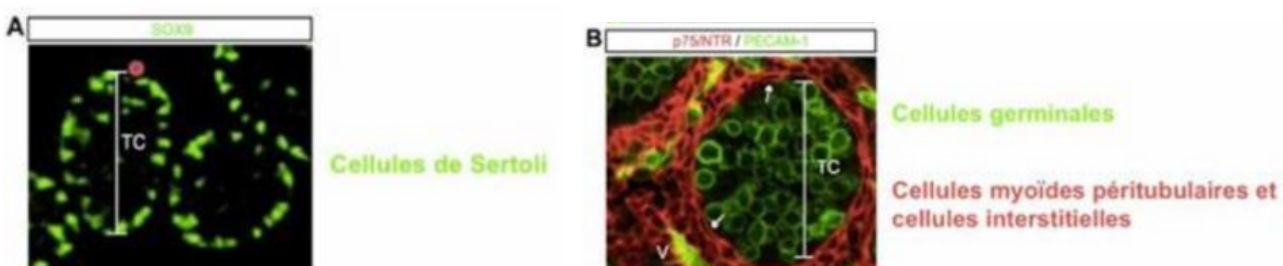
Si on regarde en coupe :

On retrouve bien ces cellules de Sertoli qui vont **enchâsser les cellules germinales** et une structure de type tubulaire **qui va donner les futurs tubes séminifères**.

C'est vraiment la différenciation gonadique **liée à SRY qui va se jouer extrêmement vite ++**

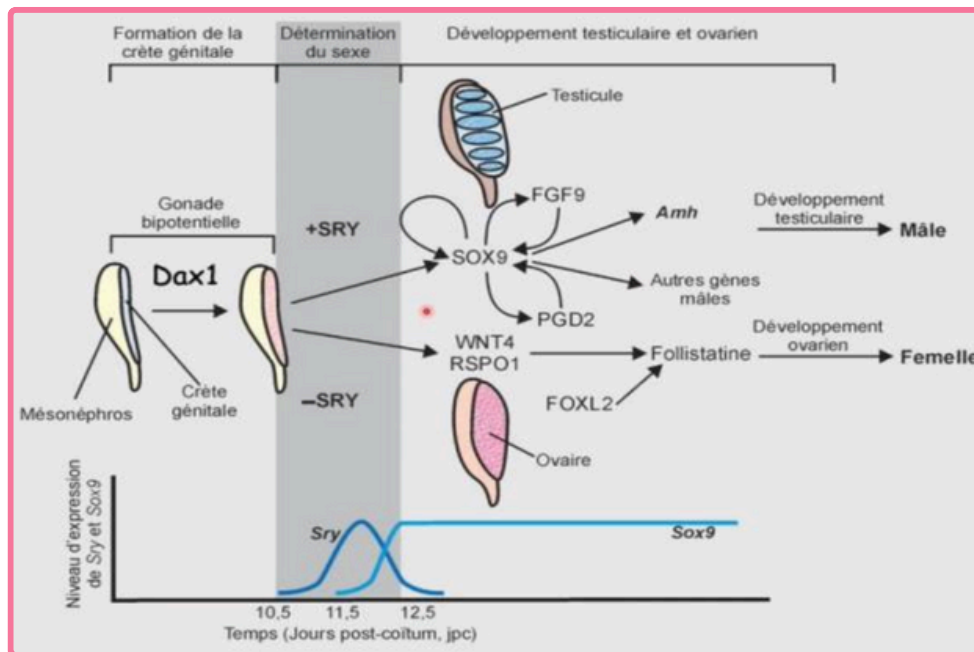
En effet, une fois que SRY est exprimé, on va avoir d'autres mécanismes moléculaires qui vont permettre d'avoir une structuration plus complexe du testicule (cf. cours AGM où ils sont détaillés).

Mais ATTENTION encore : Ce n'est pas juste l'absence de SRY qui donne un ovaire, il faut d'autres hormones / gènes en plus !!! +++++



Pendant très longtemps dans le sexe féminin on a considéré que c'était juste l'absence de SRY qui donnait un ovaire.

Maintenant, on sait qu'on a d'autres facteurs qui vont concourir à la différenciation de l'ovaire notamment **WNT4, RSPO1 ou FOXL2** qu'on reverra dans un autre cours (*dans diff sexuelle 2 haha*).



Petit schéma récap du prof pour les facteurs de différenciation dans les autres sexes

Une fois que cette différenciation gonadique est suffisamment avancée et que les sécrétions hormonales sont en place :

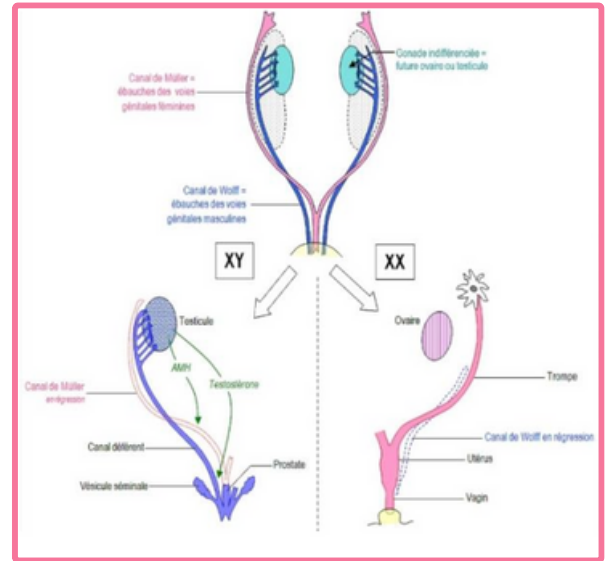
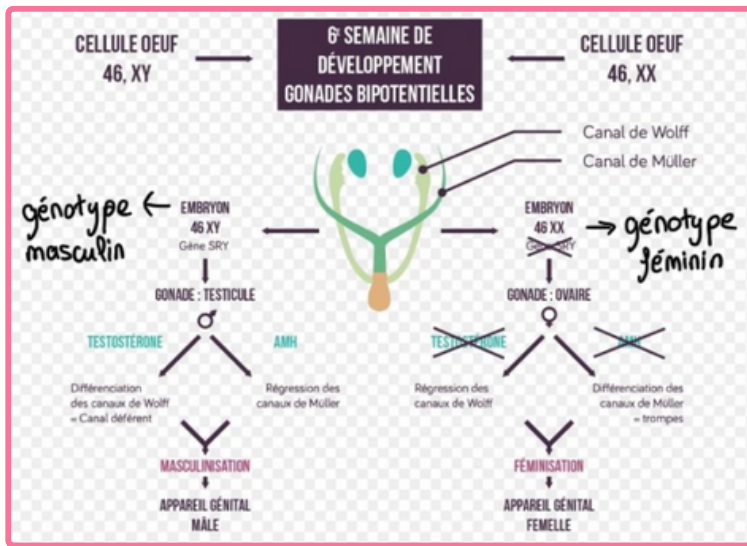
Dans le sexe masculin, le testicule **va sécréter de l'hormone anti müllérienne, l'AMH**, qui va faire **disparaître** les canaux de Müller.

- **Les canaux de Wolff** (dans le sexe masculin) vont donner l'ensemble des canaux qui vont permettre aux spermatozoïdes de pouvoir être éjaculés au moment de l'éjaculation, et on verra d'un point de vue anatomique ce que vont donner ces tubes précisément .
- **Dans le sexe féminin**, au contraire, on va avoir une involution des canaux de Wolff et un développement des canaux de Müller.

C'est un développement en miroir, pourquoi ?

✂ C'est parce qu'on a pas d'AMH que les canaux de Müller sont capables de se développer chez la fille et d'induire la disparition des canaux de Wolff.

✂ Et c'est parce qu'on a de l'AMH que les canaux de Wolff vont être capables de se développer chez le garçon.



Et voilà deux petits schémas récap qui résument bien ce qu'on vient de voir !!



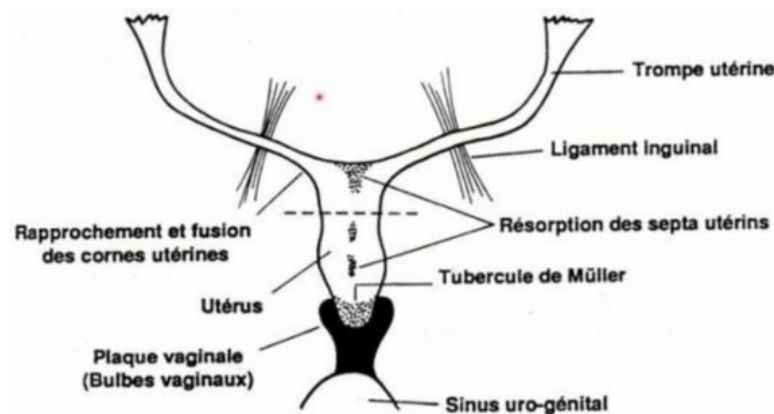
Vous me connaissez, j'ai pas envie de couper la prochaine page 😊

Chez les filles

Si on regarde le développement des canaux de Müller, ceux-ci vont venir se rapprocher **progressivement sur la ligne médiane** et donner le futur **tractus génital féminin** :

- **La partie haute des canaux** va donner la **trompe et la corne de l'utérus**.
- **La partie intermédiaire**, qui va fusionner sur la ligne médiane, va donner **le corps utérin**.
- **La partie basse**, à l'extrémité des canaux, va donner le **col utérin et le tiers supérieur du vagin**

Ce qu'on retrouve sur ce schéma c'est cet **accolement des 2 canaux de Müller**, avec la disparition du **septum utérovaginal** pour donner la cavité utérine (*qui est virtuelle ++ = une cavité qui n'existe pas mais qu'on peut créer*) et l'apparition de la partie supérieure du vagin et le col qui viennent de la partie la plus distale des canaux.



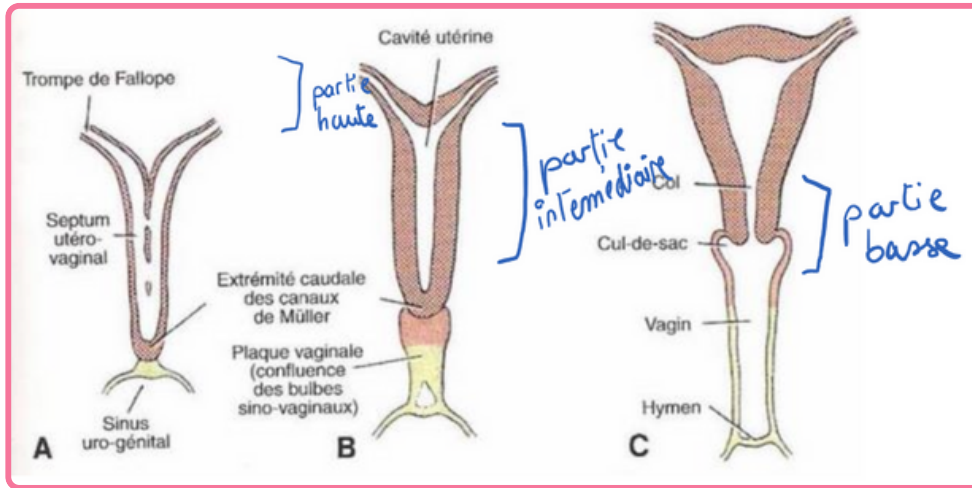
Les 2/3 inférieurs (ou proximaux) **du vagin**, la partie la plus externe, dérivent du **sinus urogénital** donc de la différenciation terminale du sinus urogénital.

Si on prend un **tractus génital de mammifère**, on voit que le plus souvent chez ces derniers la fusion des canaux de Müller au niveau médial **n'est pas complète** et on va avoir 2 cornes utérines qui vont venir communiquer de la partie basse de l'utérus jusqu'au niveau du col utérin.

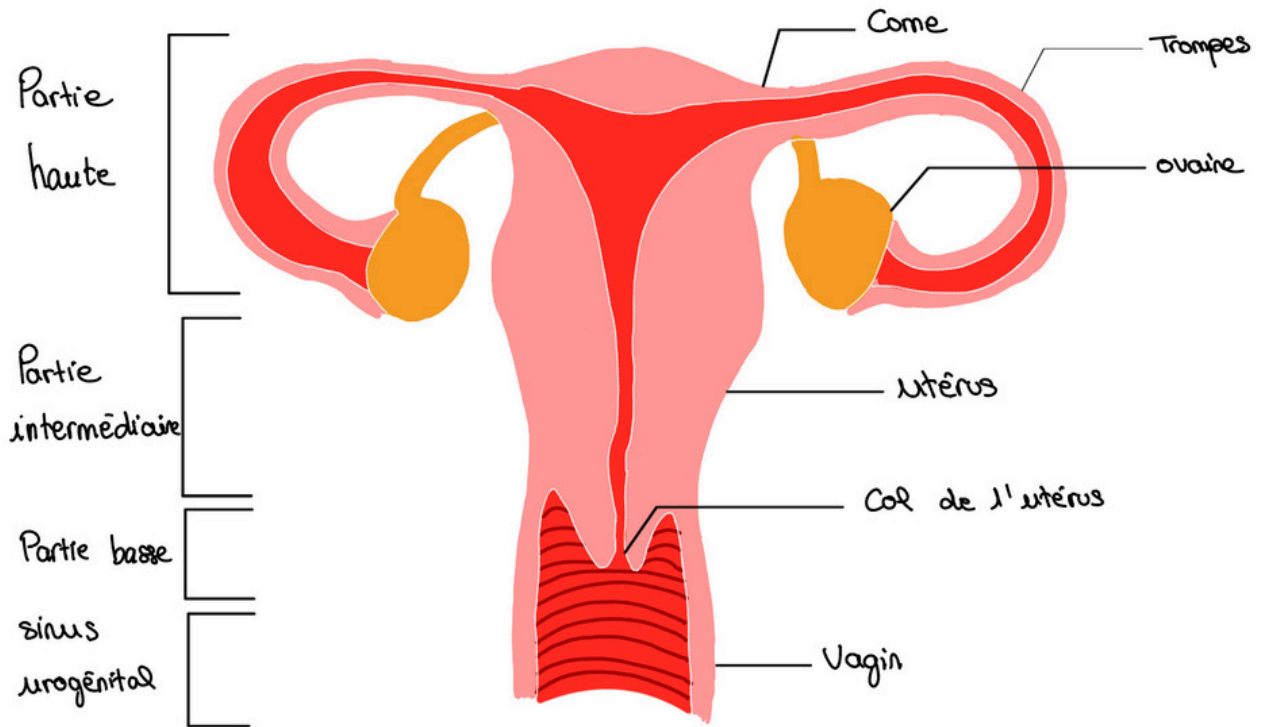
Chez la plupart des mammifères, **on a des ovulations qui pourront être bilatérales** avec des implantations des **futurs petits de chaque côté des cornes ++** (ex chat, chien...).

Ceci n'est pas le cas dans notre espèce++ puisqu'on n'a pas cette cloison centrale et qu'on va avoir une **ovulation mono-folliculaire**.

Cela explique que l'embryon va pouvoir rester uniquement dans l'utérus et pas dans une seule corne, **ce qui est pathologique**.



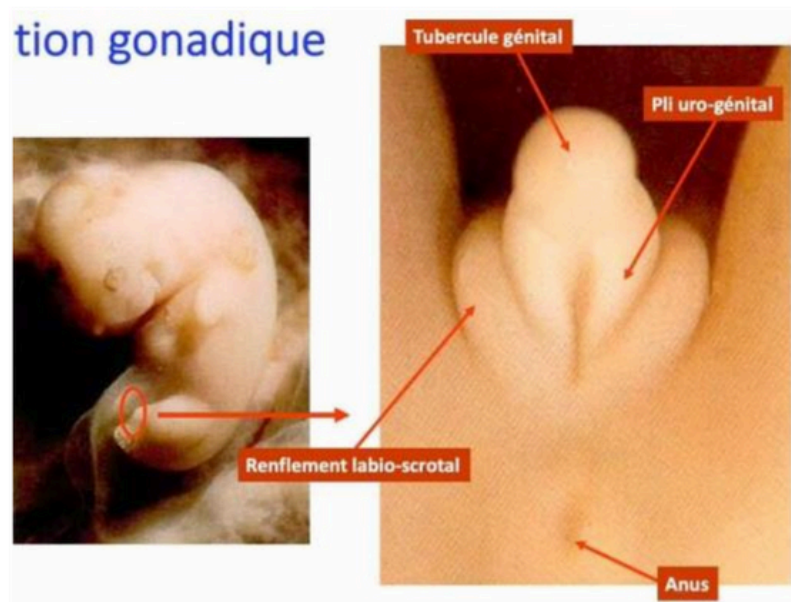
Petit schéma explicatif du prof, mais il ne me convenait pas donc je vous en ai concocté un autre 🙋♀
Tadam 🎉 (oui j'ai des talents cachés)



La **différenciation du tractus génital** correspond à la **différenciation des organes génitaux externes**, de l'aspect extérieur de l'individu et à la différenciation du sinus urogénital.

Si on regarde un embryon **à un stade relativement précoce**, aux alentours de **10 semaines de grossesse**, on a déjà à ce niveau-là ce qu'on appelle le **tubercule génital** qui peut donner aussi bien la verge que le clitoris.

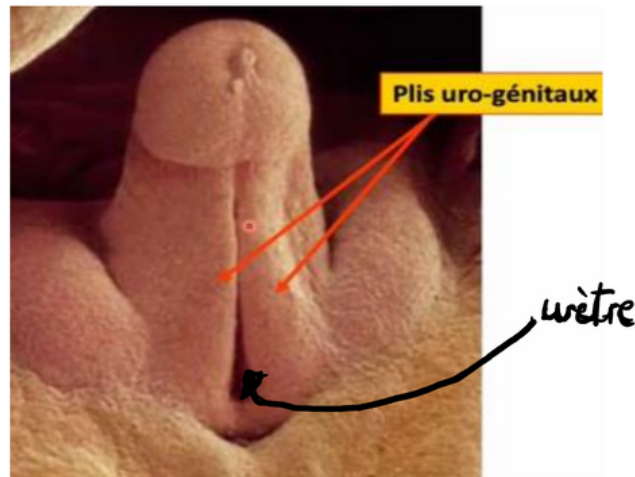
On retrouve le **pli uro-génital** qui, chez la fille va donner **les petites lèvres** et puis le **renflement labioscrotal** qui donnera chez la fille les **grandes lèvres** et chez le garçon le **scrotum**.



Chez les garçons

Si on va à un stade de différenciation plus important, chez le garçon notamment, on voit qu'on a **des plis urogénitaux** qui vont se rapprocher et qui vont fusionner pour **cacher l'urètre** qui va être à **l'intérieur du pénis**.

À la fin de la 9e ou 10e semaine les organes génitaux externes **sont totalement différenciés** +++.



Cette différenciation du sinus urogénital est très particulière parce qu'autant le tractus génital interne est sous dépendance de l'AMH et de mouvements de plicature de l'embryon qui va tracter sur les canaux, autant cette différenciation des organes génitaux externes est **purement liée à l'imprégnation hormonale**, donc à **la fonctionnalité de la gonade fœtale**.

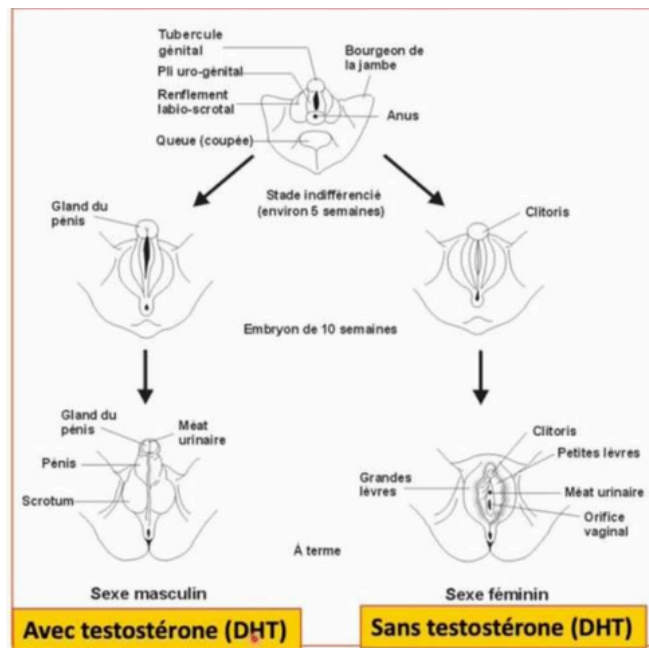
Tut' récap :

Tractus génital interne : sous dépendance de l'AMH + mouvements de plicature

Tractus génital externe : imprégnation hormonale

Cela va donc être principalement lié à la **testostérone** et plus exactement la **dihydrotestostérone ou DHT** qui est obtenue à partir de la testostérone par une étape enzymatique contrôlée par la **5-Alpha-réductase ++** (*voie delta-5 chez l'homme, on se rappelle ++*). Cette enzyme permet de **transformer** la testostérone en DHT par une **étape de réduction**.

- Si on a de la **DHT sur le début de grossesse**, on va être capable de différencier **le sinus urogénital** dans le **sexe masculin** et de voir apparaître à la naissance un pénis avec un scrotum et donc cette morphologie assez typique.
- **Si on n'a pas de DHT**, on aura au contraire une différenciation dans le **sexe féminin** et là on va pouvoir voir les **différentes anomalies de la différenciation sexuelle**.



Tut' récap

Si DHT (pour XY) = sexe masculin

Si absence de DHT (pour XY) = sexe féminin avec anomalies

Si absence de DHT (pour XX) = sexe féminin (tout est normal)

Mes dernières dédisss omg je suis triste

- Dédi à tout les gens à qui j'ai promis une dédi donc c'est parti :
- Dédi à Eden, Clement, Adrien et a son frère Téreance votre vieux vieux de BDR
- Dédi à Nehyl, Ethan et Lucas
- Dédi à Maelys et Noa girlssss
- Dédi à Maxime tu vas gérer t'es sur la bonne voie !!
- Encore une énième dédi à Valentin notre guerrier
- Dédi à Laurie je rigolerais beaucoup moins sans elle
- Dédi à Sandro, Matteo et Inès mes choupinettes
- Dédi à Maxence, et Emmamelon mes vies
- Dédi à Etienne et clementine ils le méritent ils sont drôles
- Dédi à ma marraine de P1 Noélie depuis que je suis rentrée en P2 je la vois jamais
- Dédi à mes fillots les meilleurs
- Dédi infinie à mes parents
- Dédi à Prunelle ma vida loca
- Dédi à tout le tut of courseeee
- Anti-dédi à l'école en bas de chez moi, je pouvais pas travailler chez moi en P1 😞
- Et encore dédi à vous, vous le meritez, prenez soin de vous pendant cette année, si vous avez un soucis ou si vous avez envie de parler n'hésitez pas à m'envoyer un message , pleins de courage pour vous mes choupettes

