TUTORAT NICOIS

Faculté de Médecine

ONTOGENESE

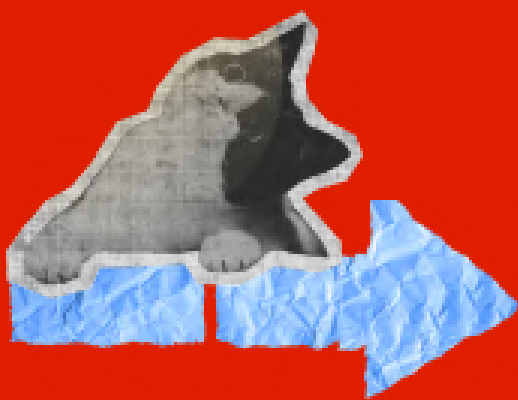
DE L'APPAREIL

GENITAL









SOMMAIRE

I. DIFFÉRENCIATION GONADIQUE

II. EMBRYOGÉNÈSE



1. Généralités de la différenciation gonadique

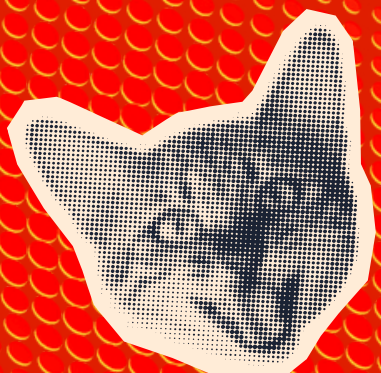
2. Au niveau moléculaire

A. Chez les filles

B. Chez les garçons



wow



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.

I.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 la 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.

Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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

Tut'remarque :
Gonade bipotente = blastème mésonéphrotique + canaux de Wolff + canaux de Müller
Retenez bien 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 4ème et la 6ème semaine de grossesse.

II. Embryogenèse

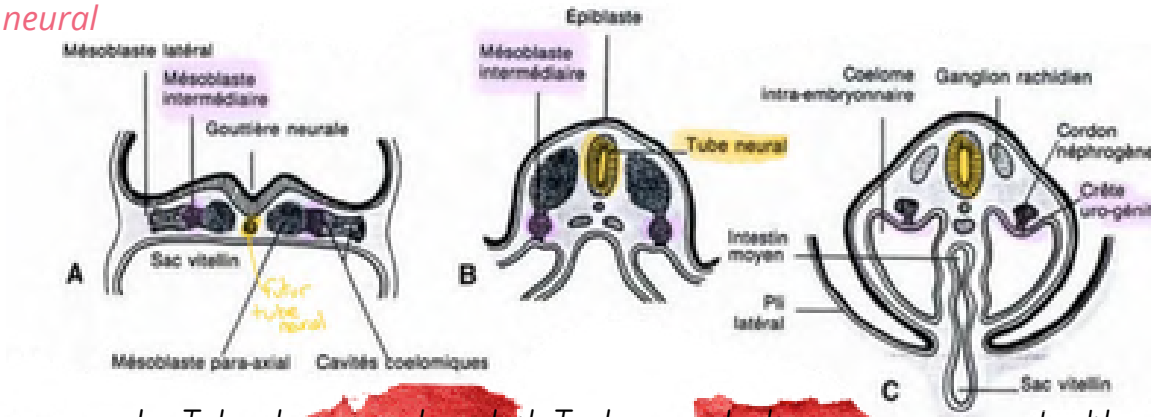
A) Généralités de la différenciation gonadique

C'est pas la partie la plus simple à visualiser car vous avez pas encore fait d'embryo mais essayez de suivre sur les schémas ça va le faire !

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

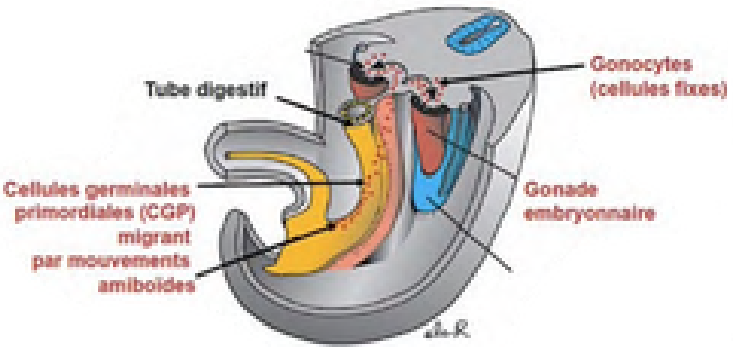
Vous avez ce **blastème mésonéphrotique** qui se situe de part et d'autre du tube neural et qui va donner progressivement ces fameuses crêtes urogénitales où l'on va retrouver le développement **de la gonade et du tractus**.

sur le schéma: pour blastème mésonéphrotique regardez le mésoblaste intermédiaire. En rose j'ai mis l'évolution de notre mésoblaste et en jaune le tube neural



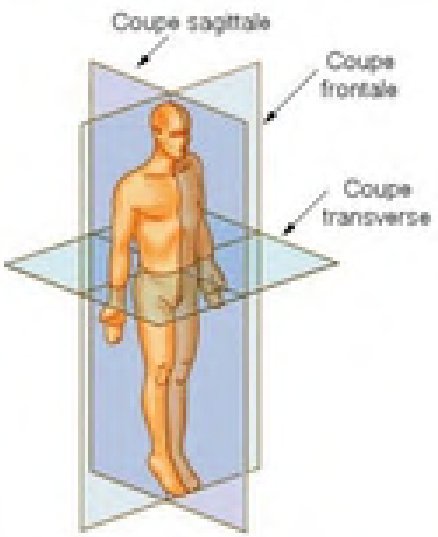
Bon ces schémas il sont un peu complexes et très complets, retenez uniquement les éléments que l'on mentionne dans le cours, le reste ce n'est pas important pour l'instant

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)*





Les schémas de la page d'avant sont à un stade plus précoce que ceux la et ce n'est pas la même prise de vue… je vais essayer de vous faire des petits parallèles entre les différentes images
Sur les schémas de la page d'avant on a une coupe transversale alors que l'image de gauche est un peu en 3D et celle de droite c'est plus une coupe sagittale de notre embryon.
Sur notre schéma en 3D on voit en bleu notre fameux tube neural et sur les schéma de l'autre page le sac vitellin correspond à notre future vésicule vitelline
J'espère que ça vous aide un peu plus à visualiser…



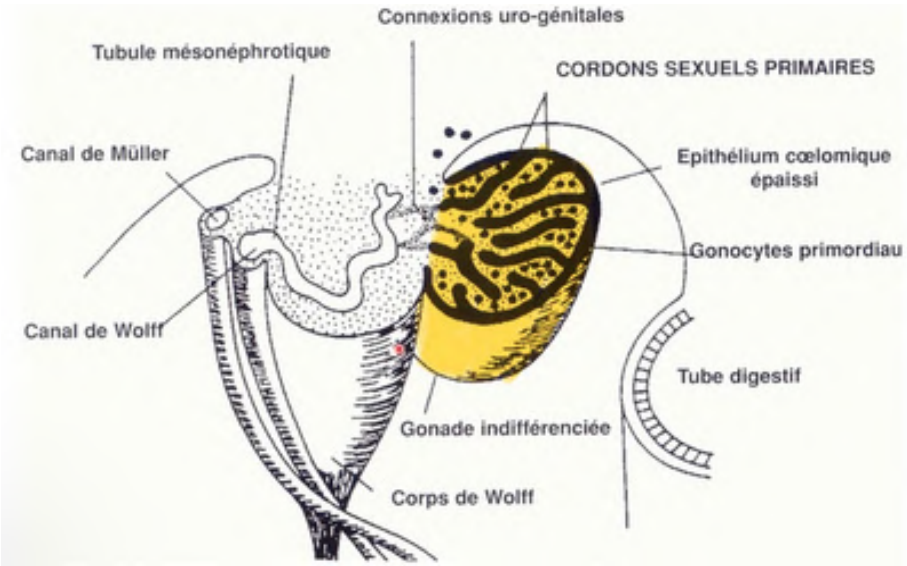
La particularité de ces cellules, c'est qu'elles sont situées **en extra-embryonnaire +++**, au niveau du processus allantoïdien (participe au développement de la future vessie) et qu'elles vont venir coloniser depuis l**'extérieur vers l'intérieur +++**.

Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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 retrouver au niveau des crêtes urogénitales, la gonade *(surligner en jaune)* qui commence à se différencier. On parle à ce stade de **cordon sexuel primaire ou primitif** qui correspond 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 quelque sorte.

Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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. *(On le voit sur le schéma en bas)*

Tut'mémo:
(mémo de ma vieille): Wolff comme le loup 🐺 et ça fait penser à la ref de mâle alpha en mode mec mâle alpha quoi et donc par déduction müller c'était pour les femmes.
et mon petit mémo pour retenir que Wolff c'est en postérieur je me disais que le loup quand il chassait il se cachait de sa victime donc il etait toujours en POSTÉRIEUR

Dans le sexe masculin, le testicule va sécréter une hormone qui va permettre de faire disparaître **ces canaux de Müller** *(#AMH)*.
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

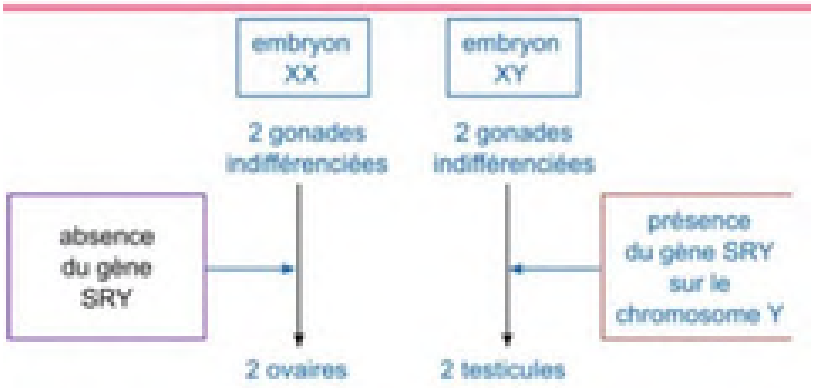
L'un des premiers messagers, qui est essentiel à la différenciation de la gonade est le **gène Dax1**, porté par **le chromosome X**, sans lequel on ne pourra pas avoir la première étape de différenciation de la gonade ++.

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.

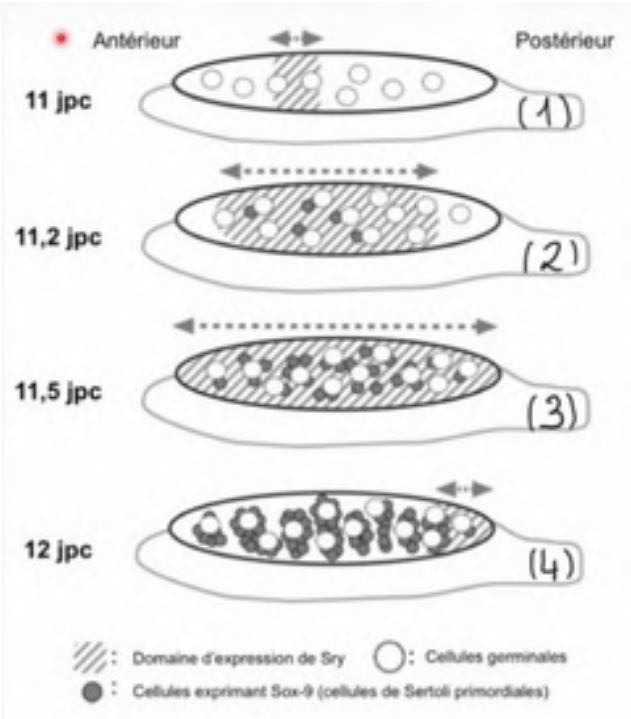
Du moment où l'expression de SRY va commencer, **tout va aller très vite** en termes de différenciation donc dans le sens d'un testicule. Au contraire, s'il n'y a pas SRY, on aura un ovaire.

Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Tutrécap:
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:



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.

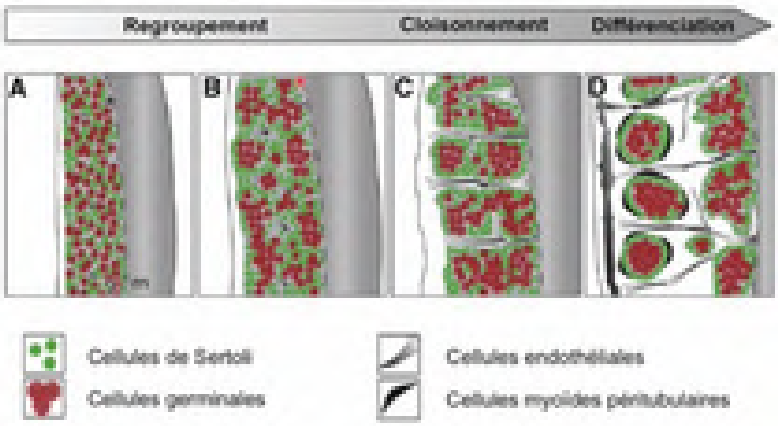


Cette expression va partir d'un endroit de la gonade, progressivement **aller vers l'extérieur** (1,en hachuré) et ensuite on voit apparaître de nouvelles cellules qui sont **les futures cellules de Sertoli** (2, point gris).

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

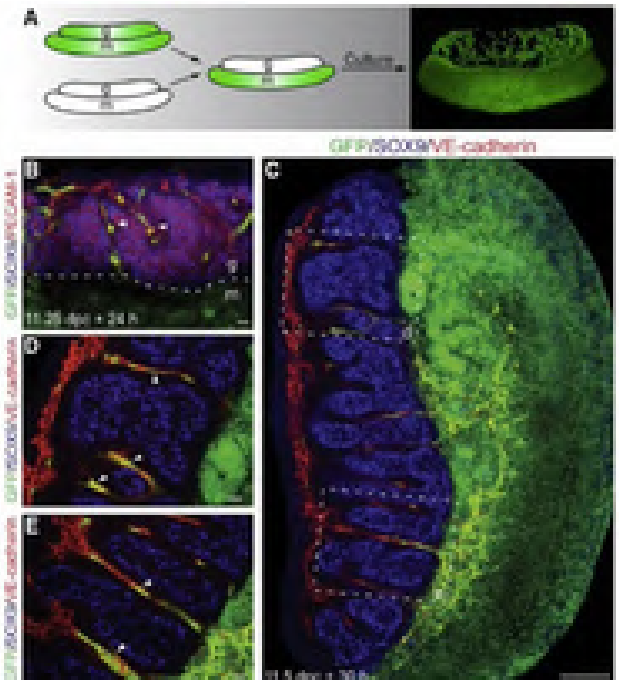
Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

D'un point de vue plus volumétrique, on observe la première étape (A), puis la deuxième (B) on observe un peu **plus l'expression de SRY.** La 3ème (C) on voit que les cellules de Sertoli (les cellules vertes) viennent **enchâssées** les cellules germinales.
À la fin, on retrouve **les tubes séminifères 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 **mésonéphros** (vert) autour qui donnera d'autres organes *(le rein en l'occurence)* mais initialement c'est vraiment le support de la gonade.



Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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 ++**

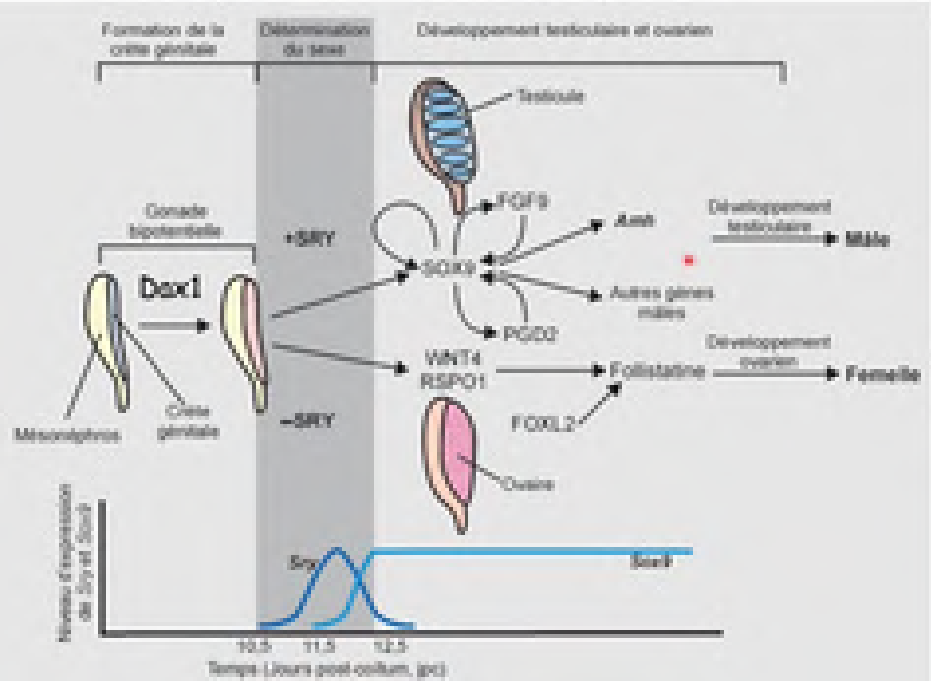
En effet, une fois que SRY est exprimé, on va avoir d'autres mécanismes moléculaires qui vont permettre d'avoir une structuration plus complexe du testicule *(cf. cours AGM où ils sont détaillés).*

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😻).*



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 n'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.

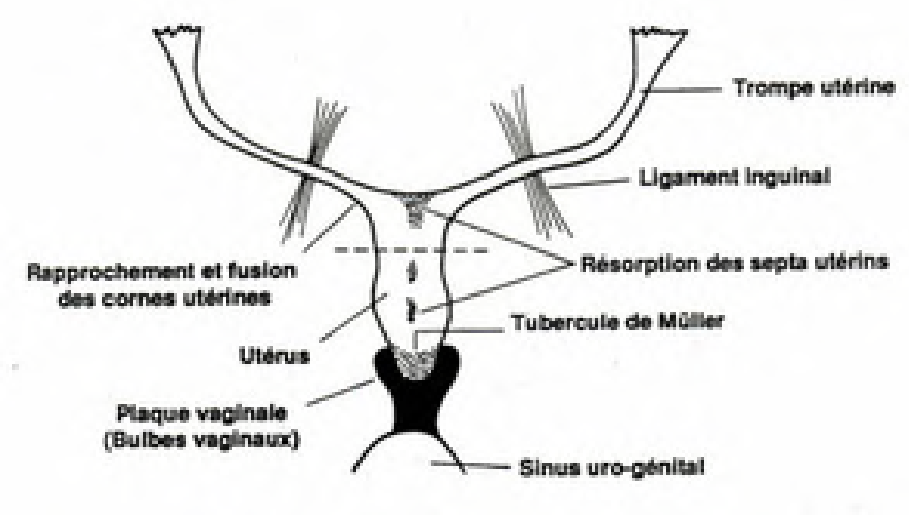
Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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 distaux) **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 que la fusion des canaux de Müller au niveau médial **n'est pas complète** et on va avoir 2 cornes utérines qui vont venir communiquer dans la partie basse de l'utérus jusqu'au niveau du col utérin.

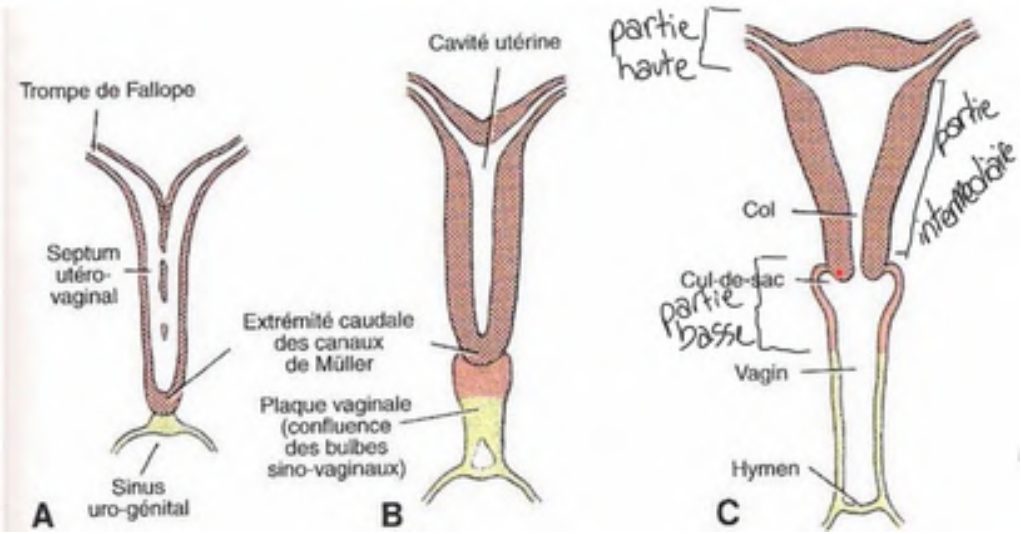
Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

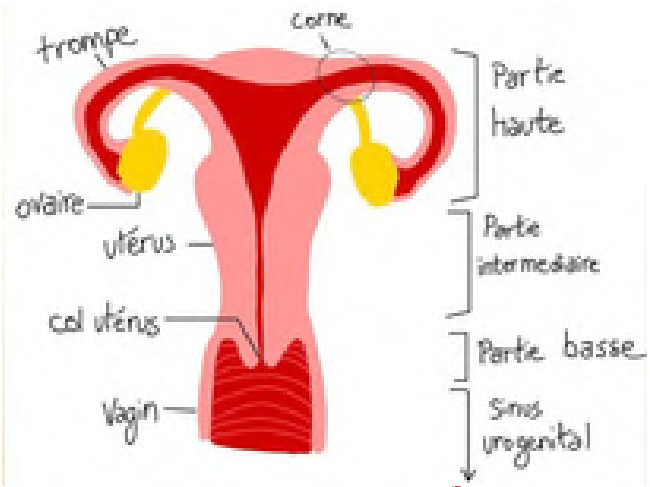


Ici on a un utérus qui n'est pas humain donc avec une ovulation bilatérales

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.**





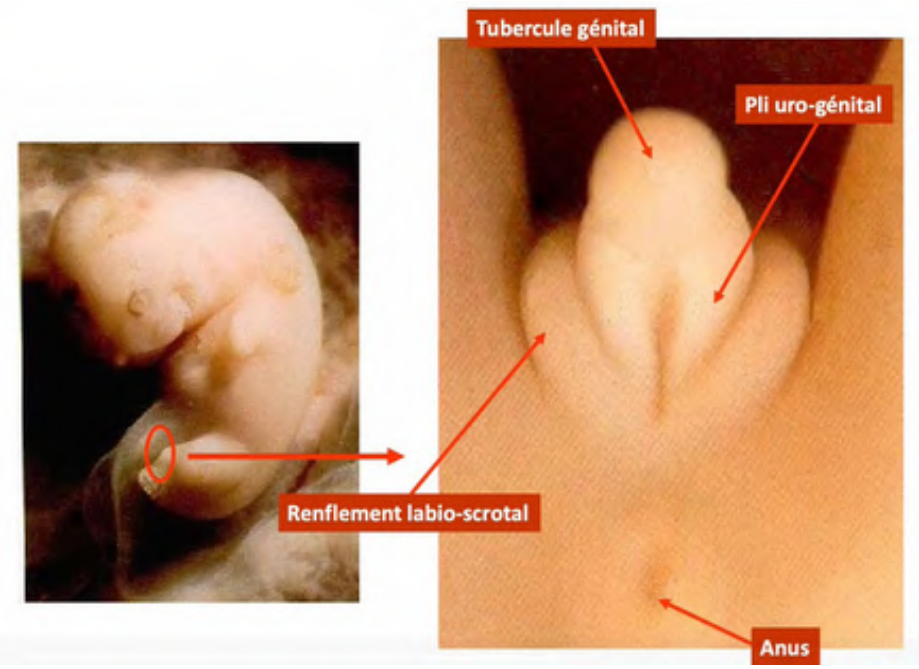
En rosé ce sont nos canaux de Müller avec leur évolution et en jaune le développement du sinus uro-génital

L'autre schéma: c'est un schéma inspiré de ma vieille si ça vous aide à mieux visualiser

Le Tutorat nicois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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**.

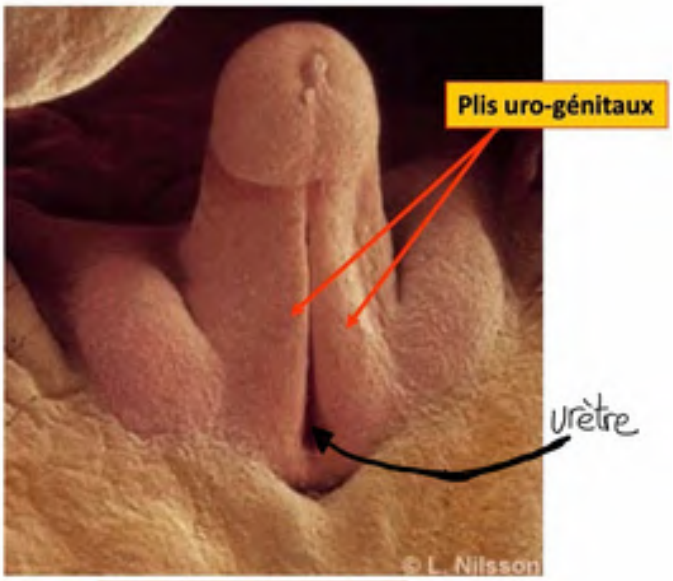


CHEZ LES GARÇONS

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 vont 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.



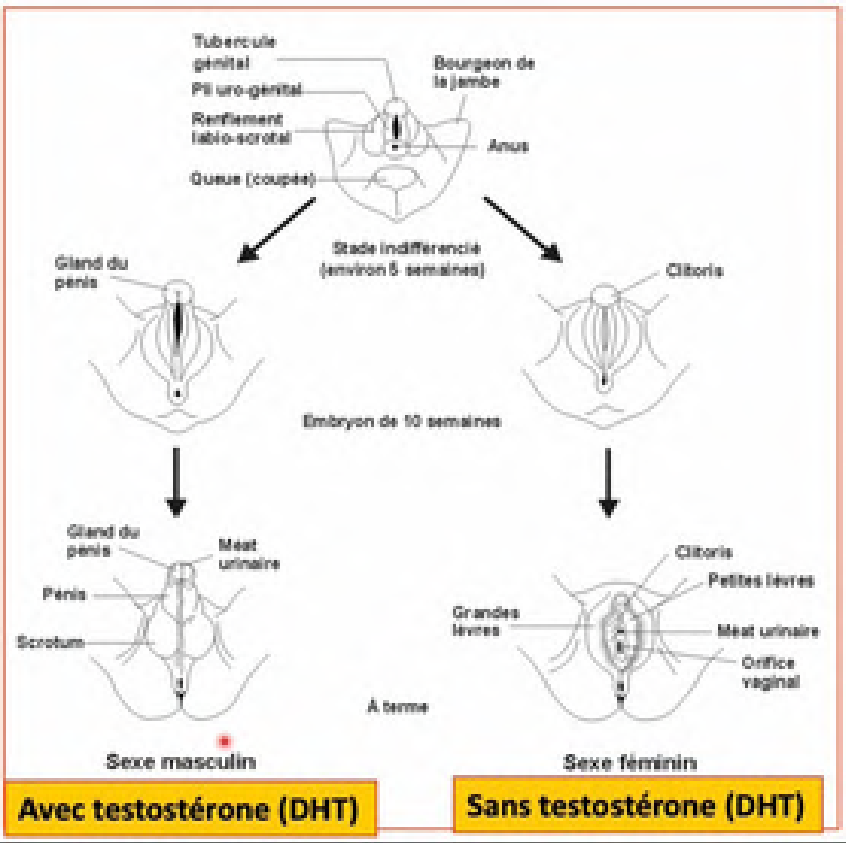
Pénis vers la 9e semaine

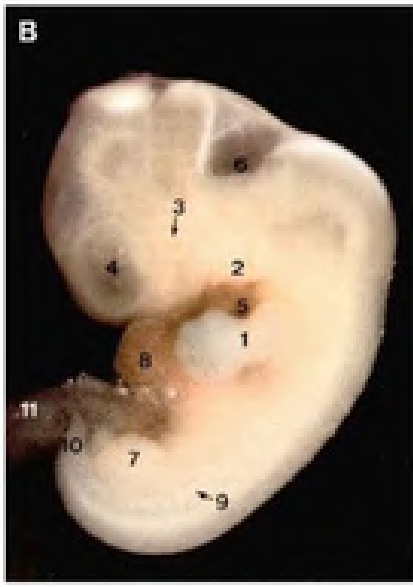
Tut'récap:
★ *Tractus génital interne: sous dépendance de l'AMH + mouvements de plicature*
★ *Tractus génital externe: imprégnation hormonale*

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-Alpharéductase** ++ (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:

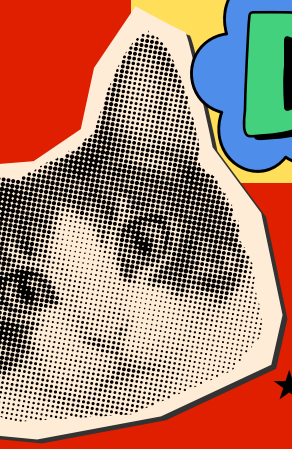
★ *Si DHT (pour XY) = sexe masculin*

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

★ *Si absence de DHT (pour XX) = sexe féminin physiologqiue*



DéDis





★ Dédis à Lille et tout les souvenirs la-bas

★ Dédis au Pr D'Andréa (il va vous régaler avec les ajouts 😽)

★ Dédis au S1 qui mets une tempête au S2

★ Dédis à mes 2 potes Julie qui se ressemble étrangement (carrément leur chat ont le meme prenom)

★Dédis au dodo quel banger

★ Anti- Dédis au réveil à 6H ou plus tôt

★ Anti-Dédis à la cafet de Pasteur mais dédis à celle de Carlone

★ Anti-Dédis à la monté de Valrose et de Pasteur

