

Développement Embryologique de l'appareil génital masculin et féminin

1. Introduction :

Le développement de l'appareil reproductif est en étroite relation avec le développement de l'appareil urinaire et dérive comme ce dernier du mésoblaste intermédiaire.

Le développement des 03 parties de l'appareil génital masculin et féminin (gonades, voies génitales, organes génitaux externes) est en fonction du sexe génétique de l'œuf (caractère sexuel primordial), défini lors de la fécondation par le chromosome sexuel du spermatozoïde.

Le développement se fait en 3 grandes étapes :

- L'étape indifférenciée, initiale, est commune aux 2 sexes.
Elle s'étend de la 3^{ème} semaine jusqu'à la fin de la 7^{ème} semaine.
- La différenciation sexuelle deuxième étape, met en jeu des phénomènes complexes de régulation, en particuliers hormonaux.
Au cours de cette étape se détermine la structure de l'appareil génital (acquisition des caractères sexuels primaires). Elle s'étend de la 8^{ème} semaine à la naissance.
- La maturation, troisième étape, se situe après la naissance et se termine au moment de la puberté. Sous l'effet des hormones sexuelles, l'appareil génital devient fonctionnel et les caractères sexuels secondaires apparaissent.

2. Formation des crêtes génitales : (Fig.1) :

- A la 3^{ème} semaine du développement :
 - Le mésoblaste intermédiaire donne naissance à une structure longitudinale, située de part et d'autre de l'axe médian de l'embryon, entre le mésoblaste latéral et la racine du mésentère dorsal, appelée crête génitale.
 - Le mésoblaste intermédiaire sera composée de deux régions principales le cordon néphrogène qui donne naissance à l'appareil urinaire et la crête génitale qui constitue l'ébauche de la gonade.

3. Origine et migration des cellules germinales primordiales : (Fig.2) :

- Les cellules germinales primordiales constituent l'origine commune des spermatozoïdes et des ovules et donc de la lignée germinale.
- Elles sont diploïdes (2n) et peuvent déjà être mises en évidence à la deuxième semaine dans l'ectoderme primaire (épiblaste) de l'embryon humain.
- A la troisième semaine, les cellules germinales primordiales migrent par mouvements amiboïdes depuis l'ectoderme primaire dans la paroi de la vésicule vitelline et se rassemblent près de l'abouchement de l'allantoïde.
- Durant leur migration, qui s'effectue entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine ; ces cellules continuent à se multiplier par mitoses.

- Les cellules germinales primordiales vont coloniser les crêtes génitales à la 6^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- Les crêtes génitales sont à l'origine des gonades : ovaires chez la femme, testicules chez l'homme.

4. Formation des gonades : (Fig.3)

4.1. Stade de gonades indifférenciées :

- Jusqu'à la 7^{ème} semaine du développement embryonnaire, les gonades sont indifférenciées et ont une structure identique dans les deux sexes.
- A la 7^{ème} semaine du développement, la gonade indifférenciée est formée de l'épithélium coelomique et du mésenchyme sous-jacent associées aux cellules germinales, ou gonocytes.
- Les cellules germinales pénètrent dans cet épithélium coelomique épaissi.
- Le mésenchyme coelomique sous-jacent se met également à proliférer.
- Quant à l'épithélium coelomique il est maintenant pluristratifié.
- Ils se forment des cordons sexuels qui entourent les cellules germinales et s'insinuent en profondeur.

4.2. Différenciation des ovaires :

- Les ovaires vont se former à partir des gonades indifférenciées à partir de la 7^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- Les ovogonies vont se multiplier de façon importante.
- Les cordons épithéliaux vont se fragmenter autour des ovogonies.
- Les ovogonies associées aux cellules qui les entourent vont former les follicules primordiaux.
- Pendant la vie fœtale, les ovogonies vont débiter la méiose et formeront des ovocytes de premier ordre (ovocyte I).
- Au cours du développement des ovaires, une partie des follicules primordiaux vont involuer.
- Ce processus correspond à l'atrésie folliculaire qui continuera après la naissance.

4.3. Différenciation des testicules :

- Les testicules vont se former à partir des gonades indifférenciées à partir de la 7^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- Les cellules germinales primordiales vont être à l'origine des spermatogonies qui vont être localisées dans les cordons cellulaires.
- Les cordons cellulaires vont former les tubes séminifères.
- Autour du testicule se met en place l'albuginée.
- Dans les tubes séminifères, les spermatogonies vont être associées aux cellules de Sertoli qui seront responsables de la sécrétion de l'hormone antimüllérienne (AMH).
- Dans le tissu interstitiel entre les tubes séminifères, des cellules vont se différencier pour former les cellules de Leydig qui seront responsables de la sécrétion de la testostérone à partir de la 8^{ème} semaine du développement.
- Le développement des testicules débute dans la cavité abdominale. Les testicules vont ensuite migrer dans le scrotum qui est leur localisation définitive, en dehors de la cavité abdominale.

5. Formation des voies génitales : (Fig.4)

5.1. Stade indifférencié :

- Jusqu'à la 7^{ème} semaine ; les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quel que soit le sexe.
- Les voies génitales se forment à partir de deux structures embryonnaires, les canaux de Wolff (ou canaux méso néphrotiques) et les canaux de Muller (ou canaux para méso néphrotiques)
- Les canaux de Muller se développent de part et d'autre des canaux de Wolff
- Les canaux de Muller sont parallèles aux canaux de Wolff puis croisent ceux-ci pour s'accoler ensemble au niveau du sinus urogénital.

5.2. Développement de voies génitales féminines :

- Le développement des voies génitales féminines sera dû à l'absence de synthèse des hormones testiculaires : AMH et testostérone.
- L'absence de testostérone ne permettra pas le développement des canaux de Wolff qui vont involuer chez l'embryon féminin.
- L'absence de l'AMH n'entraînera pas l'involution des canaux de Muller, qui pourront donc se développer chez l'embryon féminin.
- Ainsi, les canaux de Muller seront à l'origine de la formation des trompes, de l'utérus et des deux tiers supérieurs du vagin.
- Le sinus urogénital formera le tiers inférieur du vagin.
- Les canaux de Wolff vont involuer de façon presque complète à l'exception de quelques vestiges.

5.3. Développement des voies génitales masculines :

- Le développement des voies génitales masculines sera dû à la présence des hormones testiculaires, AMH et testostérone.
- La testostérone va entraîner le développement des canaux de Wolff.
- L'AMH va entraîner l'involution des canaux de Muller chez l'embryon masculin.
- Les tubules méso néphrotiques vont se connecter aux tubes séminifères au niveau du rete testis.
- Les canaux de Wolff seront à l'origine de la formation des épидидymes, des canaux déférents, prostate et des vésicules séminales.

6. Développement des organes génitaux externes : (Fig.5)

6.1. Stade indifférencié :

- À la fin de la 5^{ème} semaine des renflements de chaque côté de la membrane cloacale se développent et forment les plis cloacaux.
- Ceux-ci se rejoignent à leur extrémité antérieure en formant un renflement le tubercule génital.
- Au cours de la 7^{ème} semaine le périnée partage la membrane cloacale en une membrane uro-génitale (ventrale) et une membrane anale (dorsale).

6.2. Développement des organes génitaux externe féminins :

- Chez l'embryon féminin, la membrane urogénitale va disparaître.
- Le tubercule génital va s'allonger de façon modérée pour former le clitoris.

- Les replis génitaux et les bourrelets génitaux vont se différencier et formeront respectivement les petites lèvres et les grandes lèvres.

6.3. Développement des organes génitaux externe masculins :

- Sous l'effet de la testostérone et de l'AMH, le tubercule génital s'allonge pour former le pénis [5] (Voir fig.5 C) et entraîne avec lui les replis urogénitaux [4] qui circonscrivent la gouttière urogénitale [2].
- Ces plis vont fusionner sur le bord ventral du pénis [4], d'arrière en avant, comme une fermeture éclair, afin d'isoler définitivement l'urètre, ce canal qui permet d'évacuer l'urine et le sperme.
- La partie postérieure des bourrelets labio-scrotaux se transforme en bourrelets scrotaux [7].
- Ceux-ci fusionnent à leur tour sur la ligne médiane pour former le scrotum [8].

7. Les facteurs de la différenciation sexuelle : (Fig.6)

7.1. Déterminisme génétique du sexe :

- L'équipement chromosomique impose le sexe de l'enfant.
- Deux chromosomes sexuels conditionnent le sexe.
- XX pour une fille et XY pour un garçon.
- Lors de la fécondation l'ovule contient obligatoirement un chromosome X, le spermatozoïde contient soit un chromosome X soit un chromosome Y.
- L'équipement du spermatozoïde qui va féconder l'ovule imposera le sexe de l'enfant.
- Le chromosome Y est indispensable à la masculinisation de l'organisme, il oriente le phénotype sexuel durant la vie fœtal vers le phénotype male (Le chromosome Y a un pouvoir masculinisant).
- Le développement du phénotype sexuel féminin requiert l'absence du chromosome Y et la présence des deux chromosomes X.

A. Rôle du gène SRY :

- Le gène SRY (Sex-determining Region Y chromosome) est le facteur de détermination testiculaire.
- Le gène SRY est localisé sur le bras court du chromosome Y.
- L'expérience sur le gène SRY a été effectuée à partir d'animaux présentant une discordance entre le phénotype sexuel (Sexe) et le génotype (Chromosome).
- Ainsi, des sujets de sexes masculins ayant un caryotype 46, XX possèdent le gène SRY sur l'un des chromosomes X, ce qui explique le phénotype masculin malgré un caryotype féminin.
- A l'inverse, des sujets de sexes féminins ayant un caryotype 46, XY ont une délétion ou une mutation du gène SRY ne permettant pas la formation des testicules et entraînant par défaut un phénotype féminin malgré un caryotype masculin.
- Ce gène devient actif vers la 7ème semaine et conduit à la fabrication de la protéine TDF (Testicule-Determining Factor).
- Cette protéine (que l'on nomme aussi protéine SRY) est capable de se fixer à une région de l'ADN et d'activer l'expression de nombreux gènes qui conduisent à la différenciation des gonades indifférenciées en testicules.

7.2. Déterminisme hormonal

- C'est l'absence des 2 hormones testiculaires qui est responsable de la féminisation de l'appareil génital.
- Ces 2 hormones nécessaires à la masculinisation des voies génitales sont :
 - ✓ La testostérone.
 - ✓ L'AMH ou Hormone Anti-Müllerienne ; Cette hormone est fortement libérée pendant la phase embryonnaire, sa sécrétion diminue jusqu'à la puberté.

8. Les anomalies du développement :

8.1. Anomalies du déterminisme génétique : (Fig.7)

- Ce sont les dysgénésies gonadiques : Une anomalie du développement sexuel associée à un développement anormal des gonades.
- La plupart sont secondaires à une anomalie de la disjonction des chromosomes sexuels lors de la méiose chez l'un des parents. Parmi elles, on peut citer :
 - ✓ Le syndrome de Turner 45, XO: sujet de phénotype féminin, de petite taille avec quelques malformations peu marquées. Ces sujets sont la plupart du temps stériles.
 - ✓ Le syndrome de Klinefelter : 47, XXY : phénotype masculin avec atrophie testiculaire et stérilité
 - ✓ D'autres anomalies variées : 47, XXX, 48, XXXX.

8.2. Anomalie du développement des gonades :

- Les anomalies du développement des gonades peuvent revêtir plusieurs aspects.
- « L' hermaphrodisme vrai », très rare, est le tableau le plus complet résultant de la coexistence de tissu ovarien et testiculaire (ovo-testis) ou d'une gonade de chaque sexe.
- L'appareil génital est un ensemble structures dérivées des canaux de Wolff et de Muller et les organes génitaux externes présentent un aspect indéterminé.

8.3. Anomalies du déterminisme hormonal :

A. Le pseudo hermaphrodisme féminin :

- C'est une virilisation anormale d'un fœtus féminin ayant des ovaires normaux et un caryotype 46, XX.
- Cette virilisation peut être due à une production excessive d'androgène par le cortex surrénalien.
- L'appareil müllérien se développe normalement, mais l'imprégnation androgénique fait que les organes génitaux externes se masculinisent donc développent dans le sens mâle (clitoris péniforme).

B. Le pseudo hermaphrodisme masculin :

- Il est dû à une sécrétion androgénique insuffisante ou inefficace par un testicule qui est normal et le caryotype est 46, XY.
- Un déficit léger ne concerne que les organes génitaux externes (petit pénis ; aspect vulviforme du scrotum).
- Les organes génitaux externes sont de type féminin.

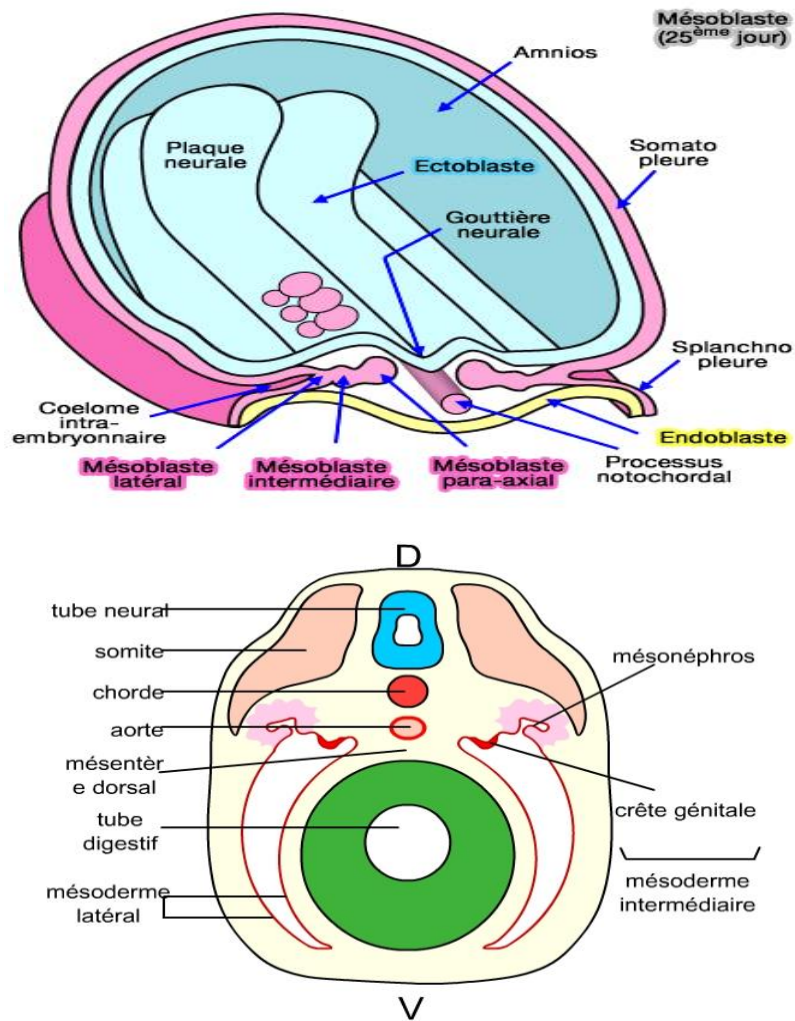


Figure 1 : Formation des crêtes génitales

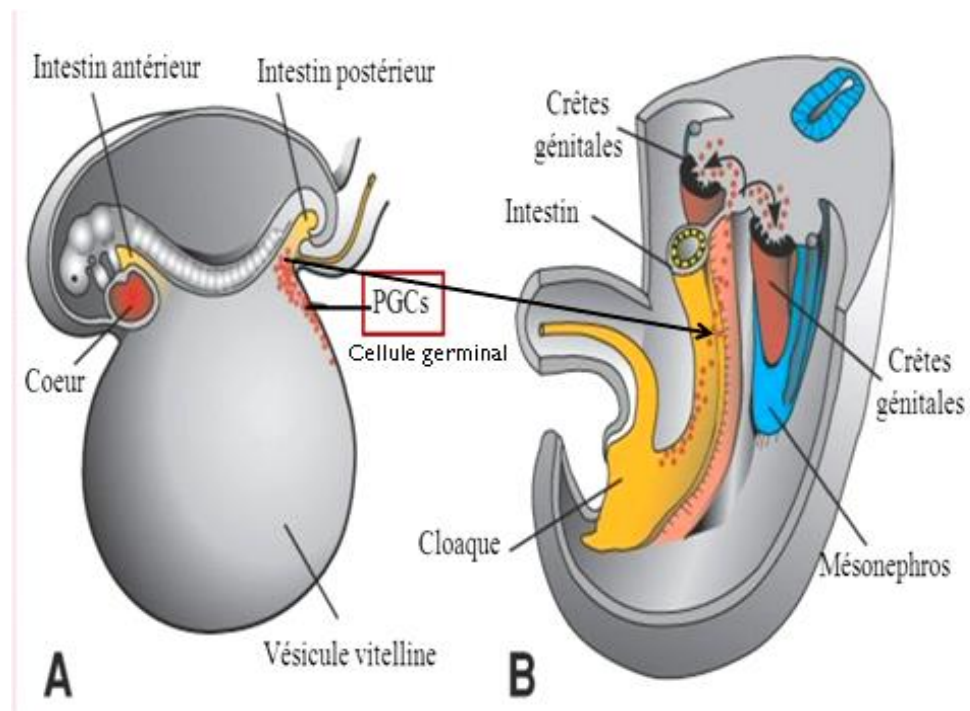


Figure 2 : Migration des cellules germinales primordiales

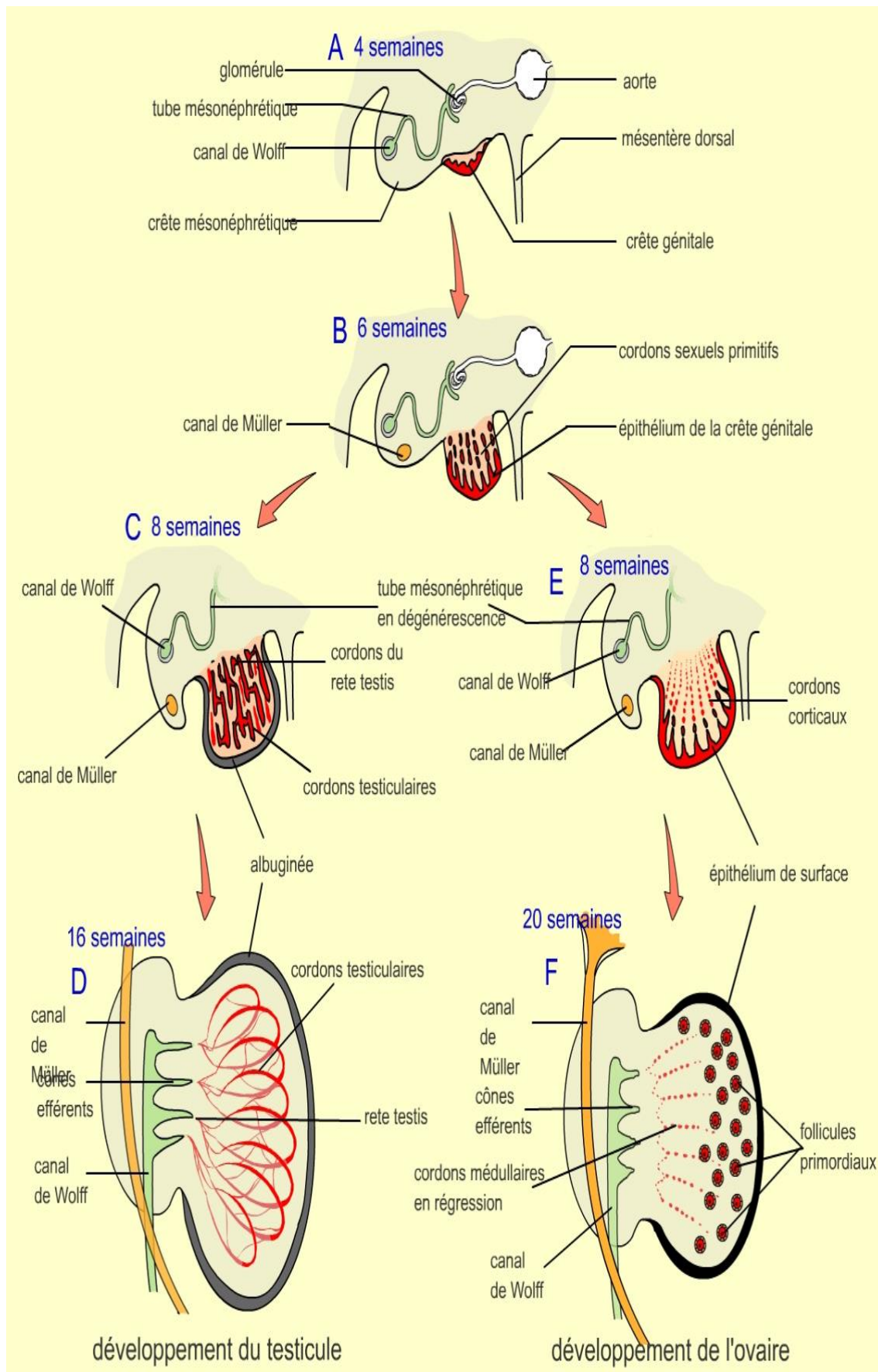


Figure 3 : Formation des gonades

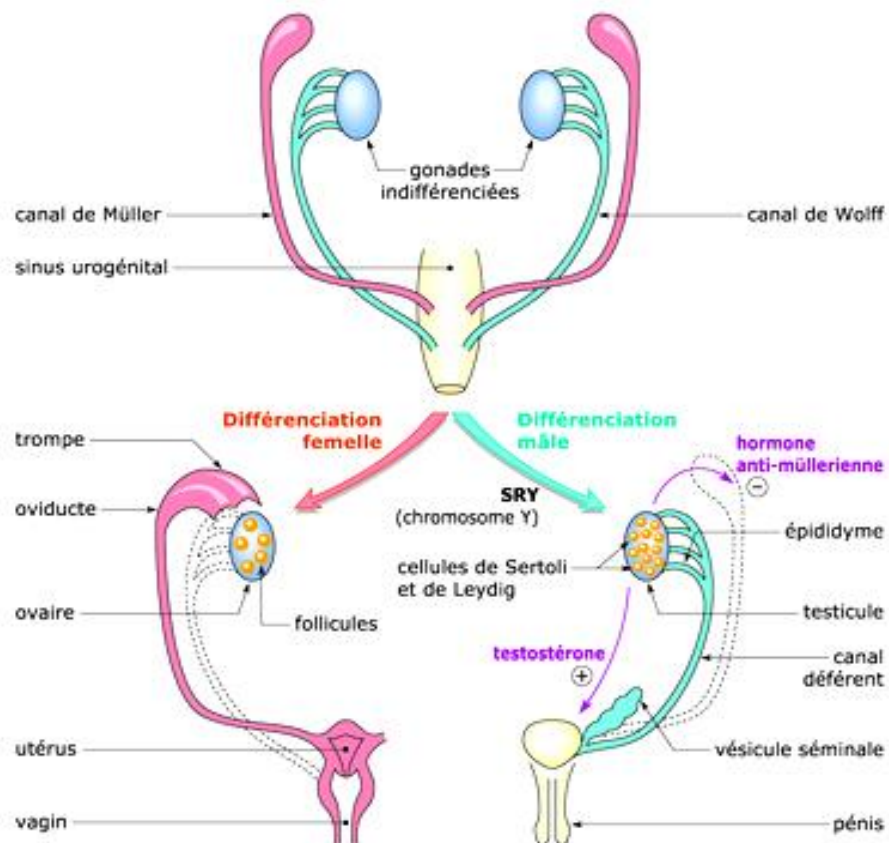
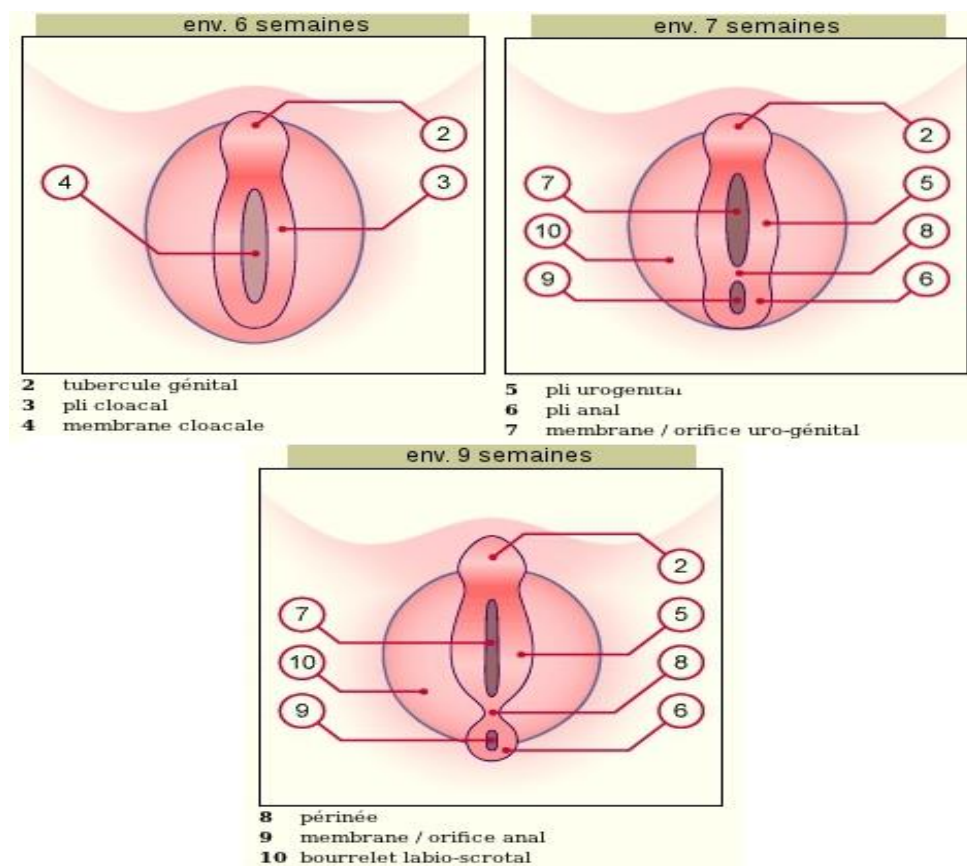
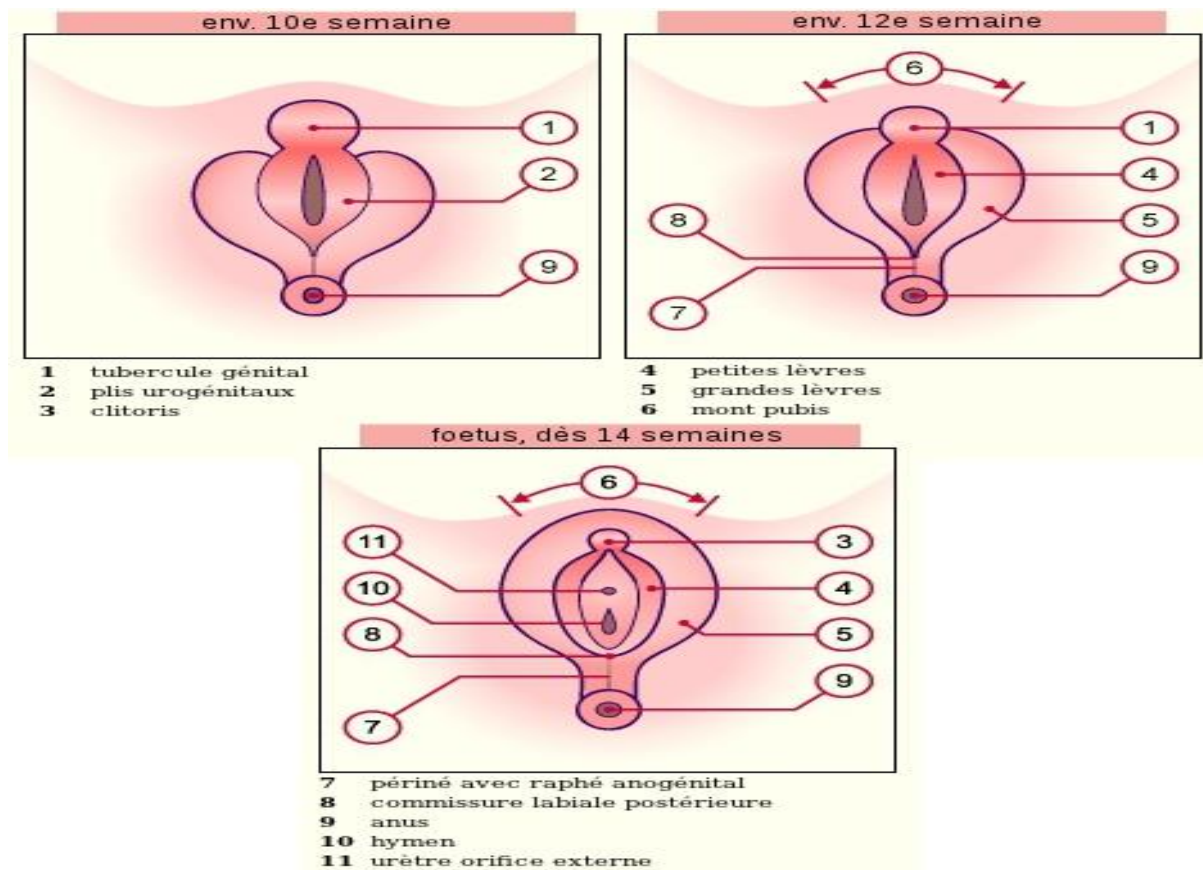


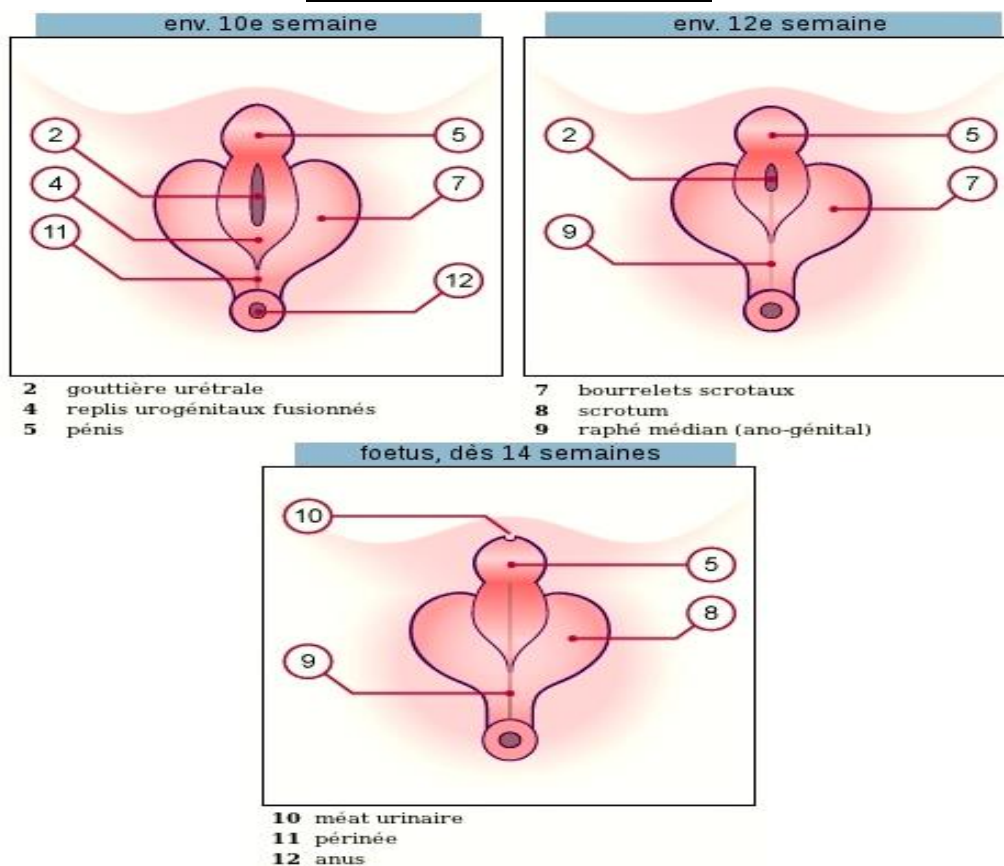
Figure 4 : Formation des voies génitales



A. Stade indifférencié



B. Organe génital externe féminin



C. Organe génital externe masculin

Figure 5 : Développement des organes génitaux externes

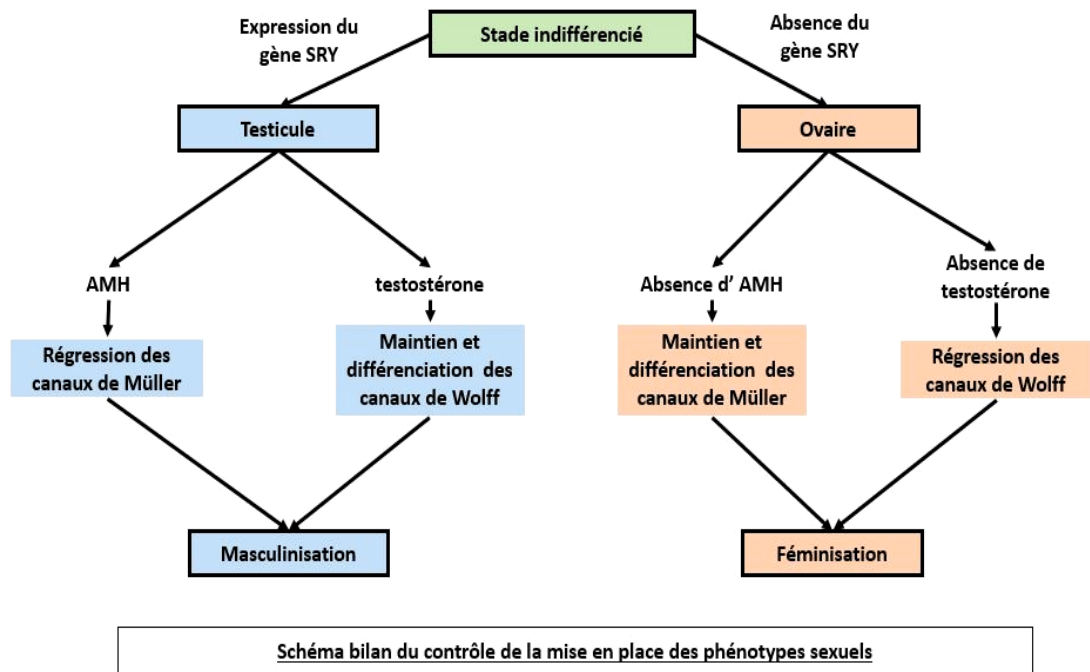
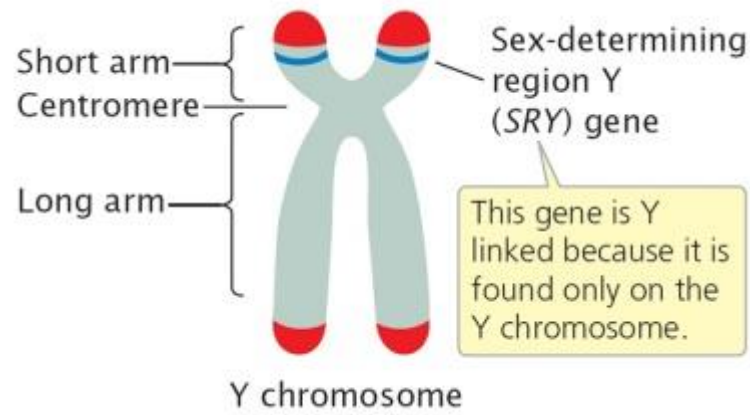


Figure 6 : Les facteurs de la différenciation sexuelle

	Caryotypes	Sexe	Gonades	Clinique
Normaux	46, XX*	féminin	ovaires normaux	femme normale
	46, XY	masculin	testicules normaux	homme normal
Anormaux	47, XXY	masculin	petits testicules sans spermatogonies	Syndrome de Klinefelter : affecte 1 homme sur 700, stérilité
	47, XYY	masculin	testicules normaux	1 homme sur 500, fertile
	47, XXX	féminin	ovaires normaux	1 femme sur 500, fertile
	45, XO**	féminin	régression des ovaires après leur différenciation	Syndrome de Turner : affecte 1 femme sur 2 700, nanisme, impubérisme

Figure 7 : Anomalies du déterminisme génétique