

UE9s - Organogenèse

ACTUALISATION

Fiche de cours **n°9**

Organogenèse de l'appareil génital



Notion tombée 1 fois au concours



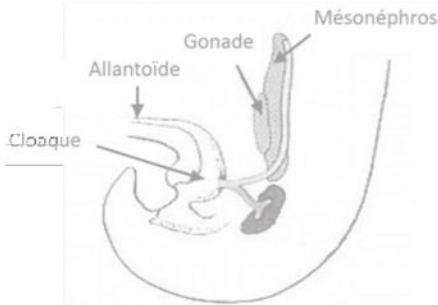
Notion tombée 2 fois au concours

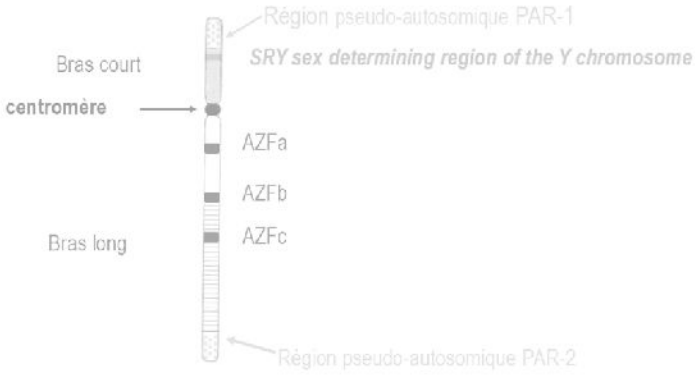


Notion tombée 3 fois ou plus au concours

DÉTERMINATION SEXUELLE		
		<ul style="list-style-type: none"> Commence à la fécondation, lors de l'établissement du sexe génétique
		<ul style="list-style-type: none"> Déterminé par les gonosomes = chromosomes sexuels : X et Y
		<ul style="list-style-type: none"> Développement gonadique sous le contrôle du génotype sexuel : <ul style="list-style-type: none"> Présence d'un chromosome Y : induit le développement des gonades masculines = testicules Absence d'un chromosome Y : entraîne la formation des gonades féminines = ovaires
		<ul style="list-style-type: none"> Développement contrôlé par les gonades : <ul style="list-style-type: none"> Des organes génitaux externes Du tractus reproducteur = organes internes
<ul style="list-style-type: none"> Du sexe génétique Du sexe gonadique Du sexe phénotypique 		

DIFFÉRENCIATION SEXUELLE	
	<ul style="list-style-type: none"> Se déroule entre la 3^{ème} et la 12^{ème} semaine de développement
	<ul style="list-style-type: none"> Programmée génétiquement
	<ul style="list-style-type: none"> ① Sur les gonades : différenciation gonadique <ul style="list-style-type: none"> Précède celle du reste de l'appareil génital Sous la dépendance du sexe génétique ② Sur les voies génitales internes ③ Sur les organes génitaux externes

DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME GÉNITAL		
	<ul style="list-style-type: none">▪ Avec le système urinaire	
	<ul style="list-style-type: none">▪ Dérive du mésoblaste intermédiaire du sinus urogénital<ul style="list-style-type: none">○ Comme le système urinaire○ Participation des cellules germinales primordiales	
	<ul style="list-style-type: none">▪ Développement du testicule intimement lié à celui du mésonéphros ➡	
	<ul style="list-style-type: none">▪ Aucun rôle du mésonéphros dans le développement de l'appareil génital	

LA DÉTERMINATION DU SEXE RÔLE DU CHROMOSOME Y	
	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rôle primordial dans le déterminisme sexuel
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un des plus petits chromosomes du caryotype <ul style="list-style-type: none"> ○ Représente 2 à 3 % du génome
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Régions constituées de séquences d'ADN homologues à celles du chromosome X <ul style="list-style-type: none"> ○ PAR-1 : à l'extrémité du bras court du chromosome Y ○ PAR-2 : à l'extrémité du bras long du chromosome Y ▪ PAR-1 : Région où se produit un crossing-over obligatoire entre les chromosomes X et Y lors de la méiose mâle
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet la détermination du sexe masculin ▪ Localisé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y ☼ <ul style="list-style-type: none"> ○ À proximité ☼ de la région pseudo-autosomique ▪ Caractérisé comme la région minimale permettant une réversion du sexe ☼
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Localisés sur le bras long du chromosome Y <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 loci identifiés : AZFa, AZFb et AZFc

INVERSIONS SEXUELLES	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naissances rares d'individus intersexués
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénotype sexuel qui ne correspond pas aux chromosomes sexuels observables dans le caryotype ☼ ▪ Conduit à des individus stériles <ul style="list-style-type: none"> ○ Il existe des hommes XX stériles : 1 / 20 000 naissances ○ Il existe des femmes XY stériles : 1 / 10 000 naissances
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Translocations ▪ Mutations

INVERSIONS SEXUELLES PAR TRANSLOCATIONS	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ S'effectue lors de la prophase I de méiose <ul style="list-style-type: none"> ○ Au cours du crossing-over entre les chromosomes X et Y
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résulte d'une mauvaise recombinaison ▪ Conduit à la translocation du gène SRY du chromosome Y sur le chromosome X ⚡ ▪ Obtention d'un chromosome Y dépourvu du gène SRY ▪ Suite de la méiose normale : séparation des chromatides qui ségrègent dans les gamètes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apport d'un chromosome X par l'ovocyte lors de la fécondation ▪ SRY confère un phénotype masculin quel que soit le caryotype XX ou XY ▪ Obtention de 4 zygotes diploïdes avec différents génotypes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Homme au caryotype XX avec un de ses chromosomes X qui porte le gène SRY ○ Femme au caryotype XY avec un chromosome Y dépourvu du gène SRY ○ Homme au caryotype XY normal ○ Femme au caryotype XX normal

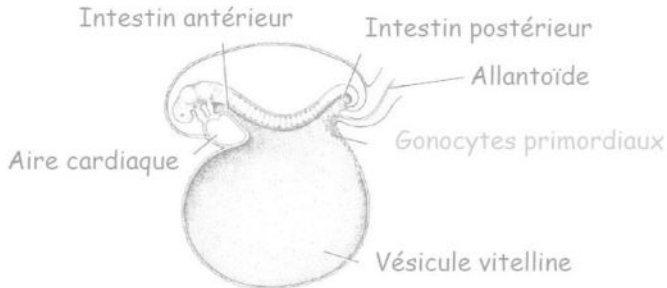
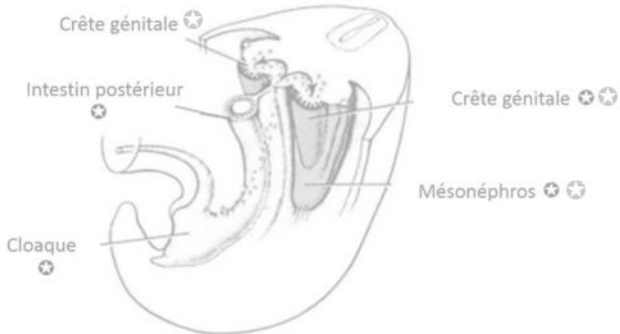
INVERSIONS SEXUELLES PAR MUTATIONS	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutations rendant le gène SRY non fonctionnel <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutations dans le gène SRY
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obtention d'individus XY mais de phénotype féminin ⚡

GÈNES IMPLIQUÉS DANS LA DIFFÉRENCIATION GONADIQUE	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiateur majeur de la détermination sexuelle ▪ Insuffisant, seul, pour faire un individu masculin fertile
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombreux ▪ Localisés sur autosomes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Localisé sur le bras court du chromosome 11 ▪ Code pour un facteur de transcription <ul style="list-style-type: none"> ○ Présent chez l'embryon à partir de la 5^{ème} semaine de développement ▪ Exprimé durant toute la vie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez l'homme : dans les cellules de Sertoli ○ Chez la femme : dans les cellules de la granulosa ▪ S'exprime aussi dans le mésonéphros et le rein en développement

GÈNES INDUCTEURS DU DÉVELOPPEMENT <u>MÂLE</u>		
		<ul style="list-style-type: none"> Transformation de la gonade indifférenciée en testicule
		<ul style="list-style-type: none"> Localisé sur le bras long du chromosome 17 Exprimé durant tout le développement des cellules de Sertoli
		<ul style="list-style-type: none"> SF1 = facteur stéroïdogénique 1 Localisé sur le bras long du chromosome 9 Code pour un récepteur nucléaire qui régule la transcription d'un grand nombre de gènes impliqués dans : <ul style="list-style-type: none"> La stéroïdogénèse Le développement des gonades Le développement des glandes surrénales
	Rôle dans les cellules de Sertoli	<ul style="list-style-type: none"> Régule la transcription du gène AMH <ul style="list-style-type: none"> Codant pour l'hormone anti-müllérienne
	Rôle dans les cellules de Leydig	<ul style="list-style-type: none"> Intervient dans la stéroïdogénèse

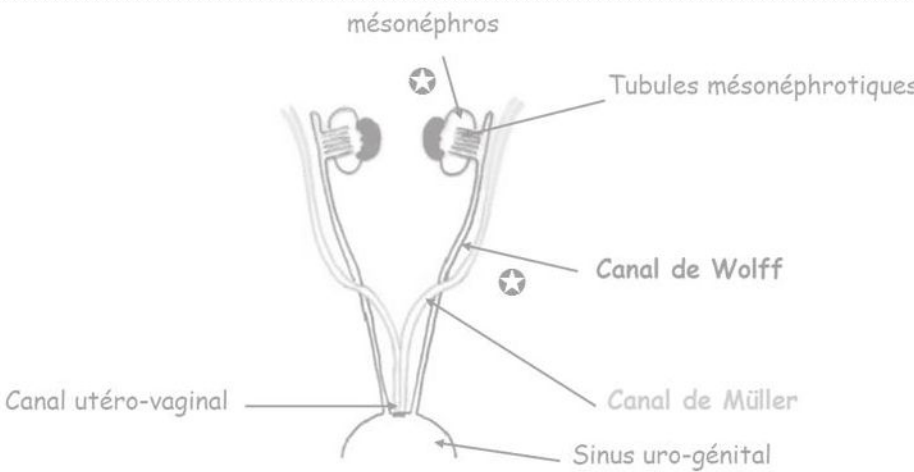
GÈNES INDUCTEURS DU DÉVELOPPEMENT <u>FEMELLE</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> = Gènes de détermination ovarienne
	<ul style="list-style-type: none"> Localisé sur le bras court du chromosome X Exprimé dans la gonade indifférenciée puis uniquement dans l'ovaire
	<ul style="list-style-type: none"> Localisé sur le bras court du chromosome 1 Code pour une protéine de signalisation extracellulaire Régule positivement DAX1

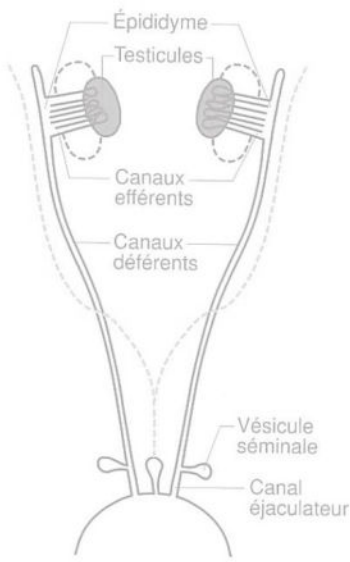
LE DÉVELOPPEMENT ET LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DE L'APPAREIL GÉNITAL
LA DIFFÉRENCIATION DES GONADES : LE STADE INDIFFÉRENCIÉ

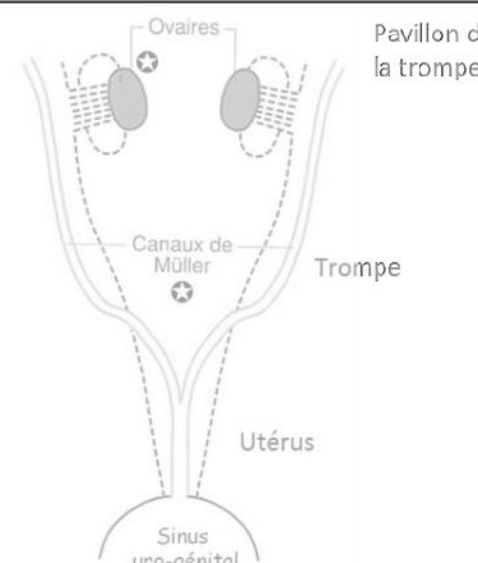
	<ul style="list-style-type: none"> Revêt le même aspect morphologique dans les 2 sexes <ul style="list-style-type: none"> Jusqu'à la fin de la 6^{ème} ☆☆☆ semaine de développement
	<ul style="list-style-type: none"> Formées de 2 populations cellulaires d'origine embryologique différente
Cellules somatiques	<ul style="list-style-type: none"> Proviennent de l'épithélium coelomique Entourent les cellules germinales destinées à former les gonades
Cellules germinales primordiales = gonocytes primordiaux	<ul style="list-style-type: none"> Issues de l'entoblaste de la vésicule vitelline ☆ Apparition des gonocytes primordiaux à la 3^{ème} semaine de développement <ul style="list-style-type: none"> Dans le mésoblaste extra-embryonnaire Autour de l'allantoïde
	 <p>Intestin antérieur Intestin postérieur Allantoïde Aire cardiaque Gonocytes primordiaux Vésicule vitelline</p>
① Mise en place d'une paire de crêtes génitales	<ul style="list-style-type: none"> A la fin de la 4^{ème} ☆☆ semaine de développement Correspondent aux crêtes longitudinales de chaque côté de la ligne médiane <ul style="list-style-type: none"> Entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal
② Colonisation des crêtes génitales par les cellules germinales primordiales ☆☆☆	<ul style="list-style-type: none"> A la 5^{ème} semaine de développement Par migration des cellules germinales primordiales <ul style="list-style-type: none"> A l'intérieur de l'embryon ☆☆ Le long du mésentère dorsal ☆ de l'intestin postérieur ☆☆
	 <p>Crête génitale ☆ Intestin postérieur ☆ Crête génitale ☆☆ Cloaque ☆ Mésonéphros ☆☆</p>

LA DIFFÉRENCIATION DES GONADES CHEZ L'EMBRYON GÉNÉTIQUEMENT MÂLE : <u>DIFFÉRENCIATION TESTICULAIRE</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A partir de la 7^{ème} semaine de développement ☼ <ul style="list-style-type: none"> ○ Se différencie à partir de la gonade indifférenciée
	<div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Constitués : <ul style="list-style-type: none"> ○ De petites cellules précurseurs des cellules de Sertoli ○ Et de gonocytes <ul style="list-style-type: none"> - Volumineux - Se multiplient activement dans les cordons ▪ S'allongent, se creusent d'une lumière et se transforment en tubes séminifères </div> <div> <p>Diagramme illustrant la différenciation testiculaire. On observe l'aorte, les gonocytes, la prolifération de l'épithélium coelomique et les cordons sexuels primaires.</p> </div>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement des vaisseaux ▪ Transformation des cellules du mésenchyme : <ul style="list-style-type: none"> ○ En fibroblastes ○ En cellules de Leydig
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entre la 15^{ème} et la 20^{ème} semaine de développement <ul style="list-style-type: none"> ○ Par différenciation des gonocytes

LA DIFFÉRENCIATION DES GONADES CHEZ L'EMBRYON GÉNÉTIQUEMENT FEMELLE : <u>DIFFÉRENCIATION OVARIENNE</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A partir de la 8^{ème} semaine de développement <ul style="list-style-type: none"> ○ Se différencie à partir de la gonade indifférenciée
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cordons sexuels primaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ Se segmentent en amas cellulaires, pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent et sont ensuite refoulés vers le centre de la glande ▪ Pendant ce temps, l'épithélium superficiel de la gonade continue de proliférer et donne naissance à une seconde génération de cordons sexuels : les cordons sexuels corticaux : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent mais sans s'éloigner de la surface de la gonade ○ Se segmentent en amas cellulaires isolés dans lesquels s'incorporent les gonocytes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dès la 15^{ème} semaine ☼ de développement : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les gonocytes se différencient en ovogonies qui se multiplient activement ○ Chaque ovogonie s'entoure d'une couche de cellules qui formeront les cellules folliculaires ○ Régression des cordons sexuels primitifs localisés dans la région médullaire de la gonade

LA FORMATION DES VOIES GÉNITALES INTERNES			
LE STADE INDIFFÉRENCIÉ			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A la 6^{ème} semaine ⚡ de développement les voies génitales sont indifférenciées <ul style="list-style-type: none"> ○ Quel que soit le sexe de l'embryon ⚡ ○ Voies génitales internes représentées par 2 paires de conduits génitaux ⚡ : <ul style="list-style-type: none"> - Les canaux de Wolff ⚡ - Les canaux de Müller ⚡ 		
	 <p>Diagramme schématisant la formation des voies génitales internes au stade indifférencié. On voit le mésonephros en haut, avec des tubules mésonephrotiques qui descendent. Le canal de Wolff est représenté par une ligne continue, et le canal de Müller par une ligne pointillée. Ils se rejoignent au sinus uro-génital. Le canal utéro-vaginal est également visible.</p>		
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mis en place pendant la 4^{ème} semaine ⚡ de développement ▪ Correspondent aux conduits excréteurs du mésonephros ⚡ qui débouchent dans le cloaque <ul style="list-style-type: none"> ○ Reçoivent les tubules mésonephrotiques dans leur partie supérieure 	
		Formation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A la 6^{ème} semaine ⚡ de développement ▪ Par invagination de l'épithélium cœlomique dans le mésenchyme du mésonephros ⚡ <ul style="list-style-type: none"> ○ Au niveau de l'extrémité céphalique du canal de Wolff <ul style="list-style-type: none"> - Cette invagination donne naissance à un cordon qui se transforme secondairement en canal ▪ Se développent dans le mésonephros : parallèlement et extérieurement aux canaux de Wolff
		Progression	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lors des 7^{ème} et 8^{ème} semaines de développement <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression caudale après avoir croisé les canaux de Wolff ○ Atteignent la partie postérieure du sinus uro-génital ○ Tentent de fusionner pour former le tubercule de Müller
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varie selon le sexe ▪ Dépend des hormones sécrétées par les gonades différenciées ⚡ <ul style="list-style-type: none"> ○ Différenciation différente des voies génitales internes 	

LA FORMATION DES VOIES GÉNITALES INTERNES DIFFÉRENCIATION MASCULINE	
	 <p>Épididyme Testicules Canaux efférents Canaux déférents Vésicule séminale Canal éjaculateur</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sous l'action du facteur anti-müllérien ☼
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sous l'action de la testostérone ☼☼ sécrétée par les testicules embryonnaires <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous le contrôle de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) d'origine placentaire ▪ Donnent : <ul style="list-style-type: none"> ○ L'épididyme ○ Les canaux déférents ○ Les canaux éjaculateurs ○ Les vésicules séminales
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donnent les canaux efférents

LA FORMATION DES VOIES GÉNITALES INTERNES DIFFÉRENCIATION FÉMININE	
	 <p>Ovaires</p> <p>Pavillon de la trompe</p> <p>Canaux de Müller</p> <p>Trompe</p> <p>Utérus</p> <p>Sinus uro-génital</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En l'absence de testostérone ▪ Pas de connexion directe entre l'ovaire et les conduits génitaux
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En absence d'hormone anti-müllérienne ☼ ▪ Donnent : <ul style="list-style-type: none"> ○ Le pavillon de la trompe au niveau de la portion crâniale des canaux de Müller, ouverte dans la cavité coelomique ○ Trompes utérines ○ Utérus

LA DIFFÉRENCIATION DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jusqu'à la fin du 2^{ème} mois <ul style="list-style-type: none"> ○ Le sinus uro-génital reste indifférencié : identique dans les 2 sexes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déterminée par la présence des androgènes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déterminée par l'absence d'androgènes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A la puberté

ANOMALIES DE LA DIFFÉRENCIATION DU SEXE PHÉNOTYPIQUE	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs environnementaux ▪ Facteurs génétiques ▪ Facteurs hormonaux



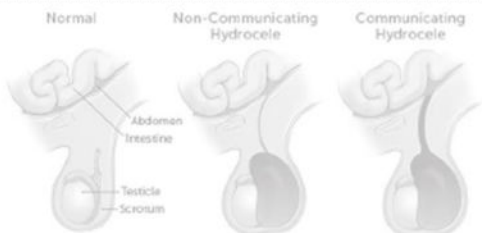
PATHOLOGIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE ET HORMONALE	
HERMAPHRODISME VRAI	
	<ul style="list-style-type: none"> Correspond à des individus qui possèdent à la fois : <ul style="list-style-type: none"> Du tissu testiculaire ⚔ Du tissu ovarien ⚔
	<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs mécanismes impliqués dans cette pathologie
	<ul style="list-style-type: none"> Phénotype dépend de l'importance de l'impact du chromosome Y : <ul style="list-style-type: none"> Détermine l'imprégnation androgénique ultérieure Détermine le degré de différenciation des organes génitaux externes dans le sens masculin ou féminin Les gonades présentent un ovotestis où cohabitent : <ul style="list-style-type: none"> Tubules séminifères Follicules Aussi possible d'observer un ovaire ou un ovotestis d'un côté et un testicule de l'autre







PATHOLOGIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE ET HORMONALE	
PSEUDO-HERMAPHRODISME	
	<ul style="list-style-type: none"> Correspond à une inadéquation entre le sexe gonadique et le sexe phénotypique ⚔
	<ul style="list-style-type: none"> Varie en fonction : <ul style="list-style-type: none"> De la nature De la quantité d'hormones circulantes reçues

PATHOLOGIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE ET HORMONALE		
PSEUDO-HERMAPHRODISME MASCULIN		
		<ul style="list-style-type: none"> Gonades et caryotype 46,XY masculin Voies génitales et organes génitaux externes ambigus
		<ul style="list-style-type: none"> Toutes les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation sont affectées : <ul style="list-style-type: none"> Absence de différenciation des canaux de Wolff ☹ Pas de descente des testicules Les organes génitaux externes sont féminins La production d'hormone anti-müllérienne par les testicules induit la dégénérescence des canaux de Müller
		<ul style="list-style-type: none"> Récepteurs aux androgènes sont anormaux <ul style="list-style-type: none"> Taux d'hormones androgènes normal ☹ mais cellules cibles résistantes Développement comme si le récepteur était absent Peut-être lié à une maladie récessive liée au chromosome X Présence des testicules qui sécrètent de l'hormone anti-müllérienne : régression des canaux de Müller Insensibilité à la testostérone : dégénérescence des canaux de Wolff Organes génitaux externes féminins

PATHOLOGIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE ET HORMONALE	
PSEUDO-HERMAPHRODISME FÉMININ	
	<ul style="list-style-type: none"> Ovaires et caryotype 46,XX Organes génitaux externes ambigus : virilisés à des degrés variables Organes génitaux internes normaux <ul style="list-style-type: none"> Ovaires, trompes, utérus, vagin
	<ul style="list-style-type: none"> Hyperplasie congénitale des surrénales ☹ Tumeur des surrénales de la mère Traitement inapproprié aux androgènes chez la femme enceinte

LES ANOMALIES DU NOMBRE DE CHROMOSOMES SEXUELS		
		<ul style="list-style-type: none"> Conduisent à des individus présentant un phénotype mâle ou femelle
		<ul style="list-style-type: none"> Caryotype 45,X0 ⚡ Dysgénésie ovarienne avec un phénotype féminin <ul style="list-style-type: none"> Organes génitaux externes féminins normaux Système génital interne inachevé Ovaires atrophiques ⚡⚡ A la puberté : <ul style="list-style-type: none"> Aménorrhée primaire Stérilité définitive mais l'appareil génital est normal
		<ul style="list-style-type: none"> Caryotype : 47,XXY : le plus fréquent Dysgénésie testiculaire avec un phénotype masculin Association fréquente avec les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> Stérilité plus ou moins incomplète Virilisation incomplète avec hypoplasie testiculaire Pénis petit Individu de grande taille

LES MALFORMATIONS DES VOIES GÉNITALES MALFORMATIONS GÉNITALES CHEZ L'HOMME		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A la face inférieure du pénis 	 <p>Gouttière urogénitale Pli urogénital</p> <p>Pis de la 1^{re} semaine</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Restent dans la cavité abdominale ▪ Ou s'arrêtent en cours de migration : <ul style="list-style-type: none"> ○ N'importe où sur le trajet de migration normal ○ Mais le plus souvent dans le canal inguinal 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistance du processus vaginal constituant une hernie inguinale congénitale ▪ Epanchement du liquide péritonéal qui peut former : <ul style="list-style-type: none"> ○ Un kyste du cordon spermatique ○ Un hydrocèle + épanchement liquidien entre les deux feuillets de la séreuse vaginale 	 <p>Normal Non-Communicating Hydrocele Communicating Hydrocele</p> <p>Abdomen Intestine Testicule Scrotum</p>

LES MALFORMATIONS DES VOIES GÉNITALES MALFORMATIONS GÉNITALES CHEZ LA FEMME		
	<ul style="list-style-type: none"> Absence de migration ou migration caudale incomplète des canaux de Müller vers le sinus uro-génital 	 <p>Atrésie du col</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Avec ou sans duplication vaginale Dû à un défaut de fusion partielle ou totale de la partie terminale des canaux de Müller 	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Utérus double Vagin double</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Utérus double</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Utérus bicorne</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>Utérus unicorne</p> </div>
	<ul style="list-style-type: none"> Absence de résorption de la cloison médiane qui séparait les canaux de Müller ☹ On peut avoir une absence de dégénérescence de la lame tissulaire endoblastique qui sépare le vagin du sinus uro-génital 	 <p>Utérus cloisonné</p>