

# Embryologie de l'appareil génital féminin

Pr Catherine Patrat

2016-2017

L2

UE7 Gyneco-Endocrinologie

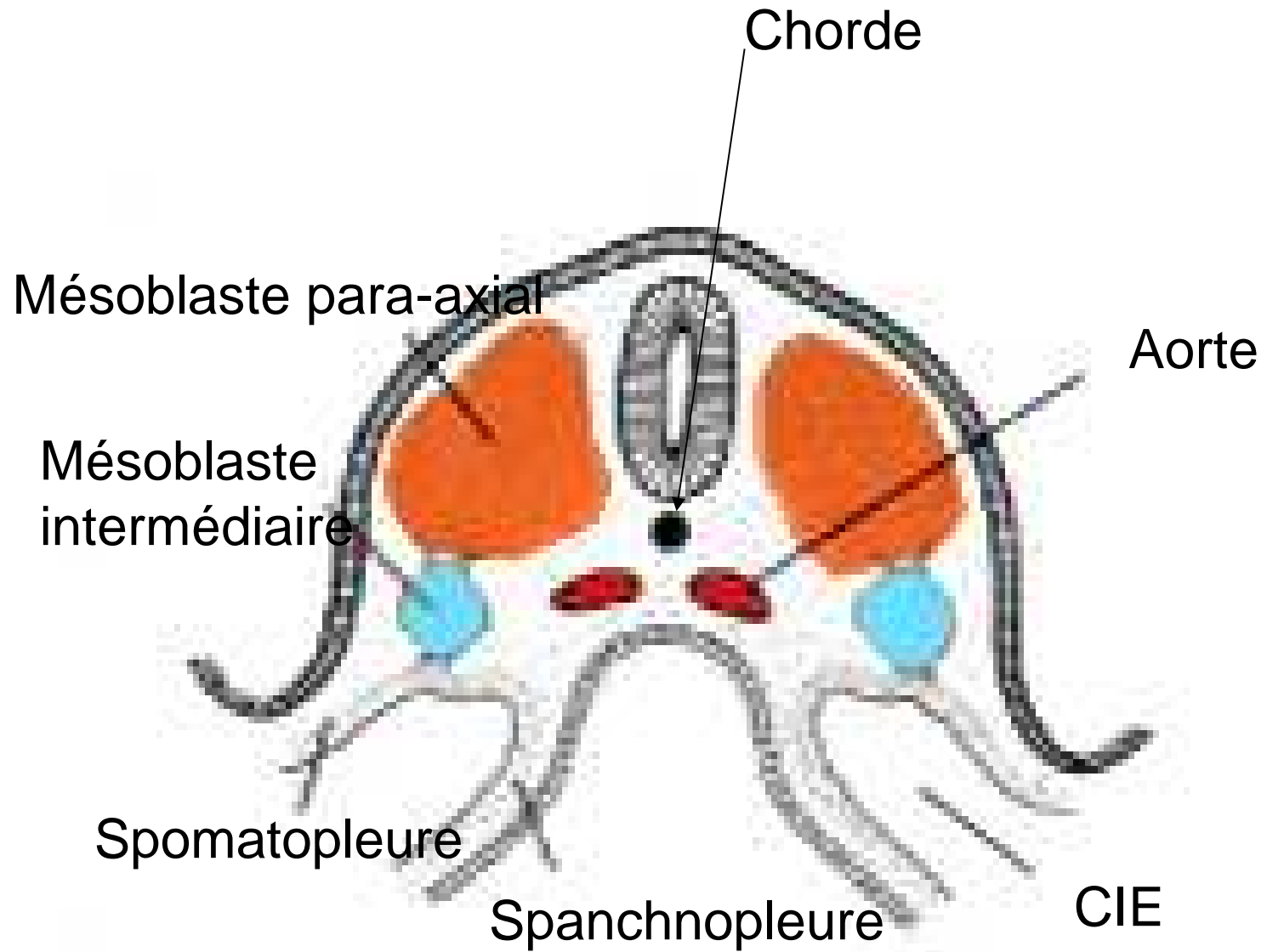
- Origine mésoblaste intermédiaire +++
- 2 stades successifs:
  - stade indifférencié
  - stade de différenciation (sexe génétique)
- concerne:
  - gonades
  - voies génitales
  - OGE

# I - Rappel sur l'évolution du mésoblaste

- Embryon tridermique
- Développement actif du mésoblaste de J19 à J21
- Formé de 3 bandes longitudinales de chaque côté de la corde dorsale
  - Mésoblaste para-axial
  - Mésoblaste intermédiaire
  - Mésoblaste latéral



**SYSTEME URO-GENITAL DEVELOPPE +++ A PARTIR DE L'EVOLUTION DU CORDON NEPHROGENE**

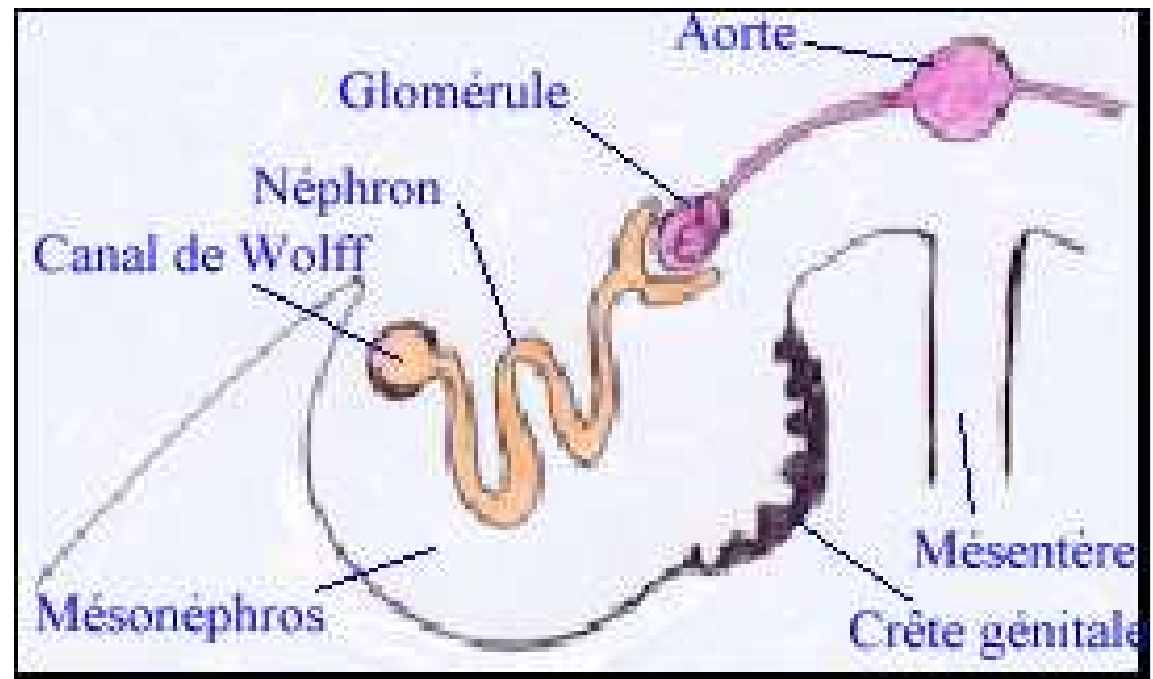
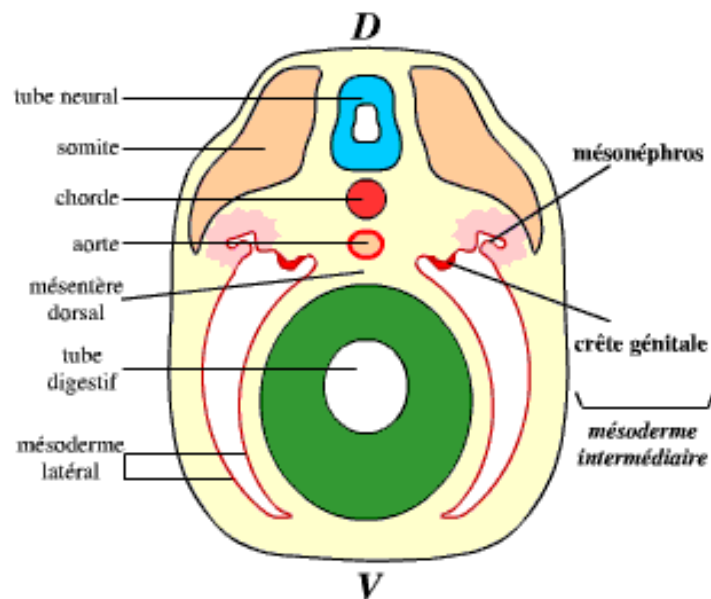


**Coupe transversale d'embryon J2**

# I- Formation des gonades

## 1-stade indifférencié (1)

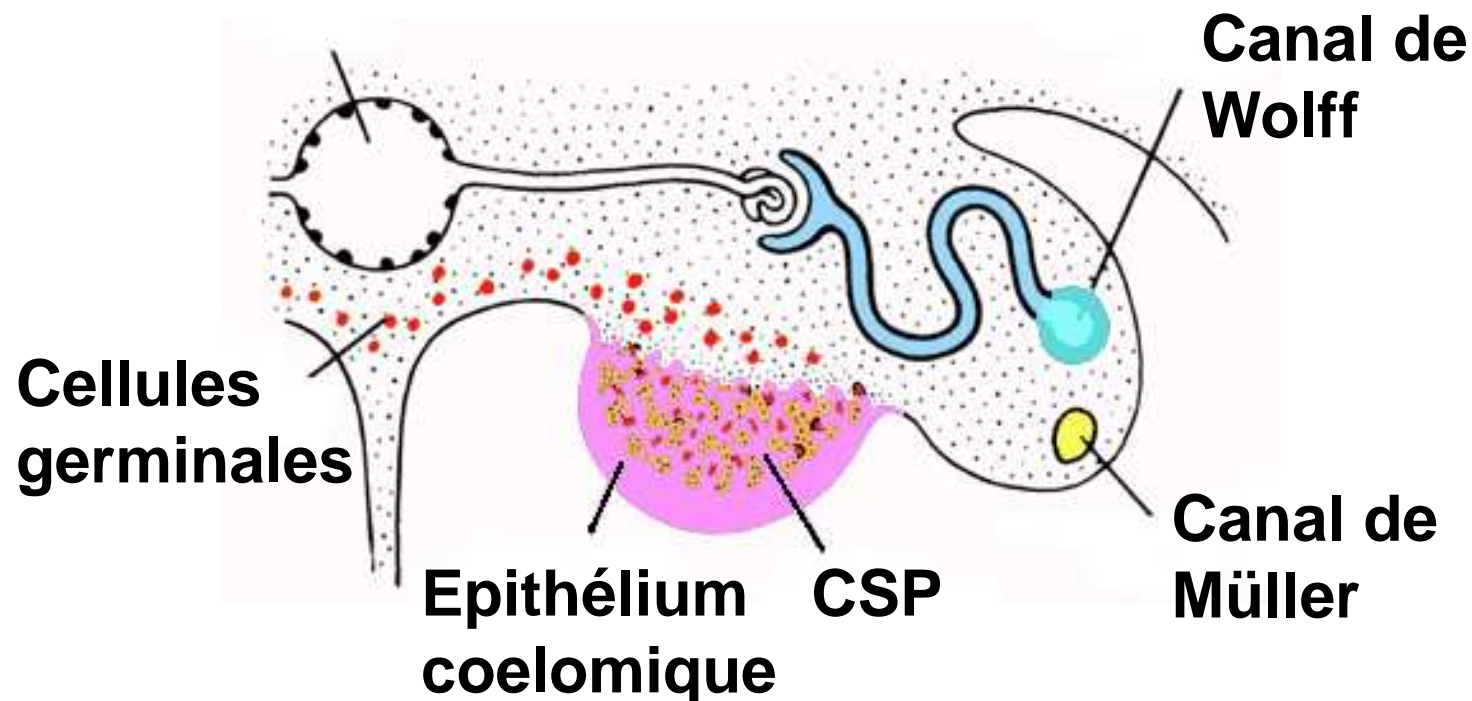
- Formation des crêtes génitales à partir de S4-S5
  - Prolifération de l'épithélium cœlomique et du mésonéphros à face ventrale du mésonéphros (D10)



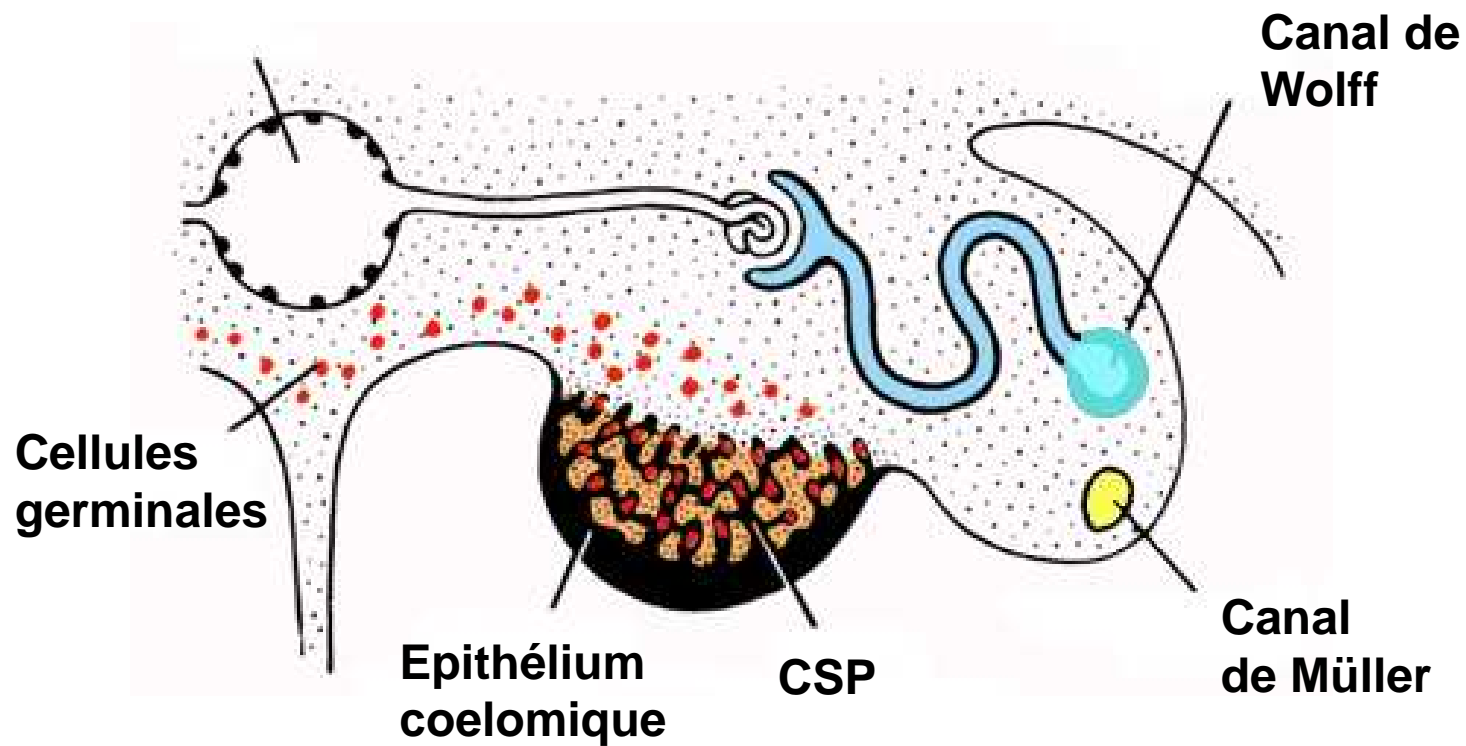
# I- Formation des gonades

## 1-stade indifférencié (1)

- Formation des crêtes génitales à partir de S4-S5
  - Condensation du mésenchyme sous jacent

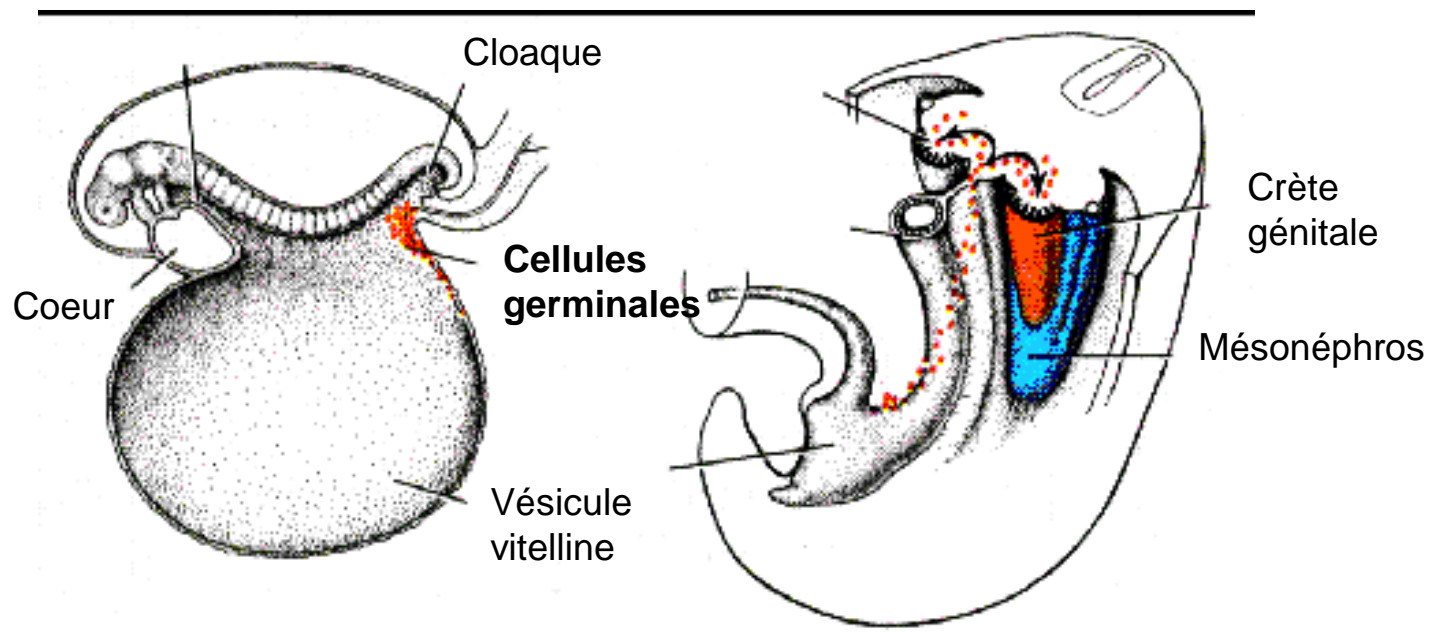


S6: pénétration de l'épithélium coelomique et du mésonephros ds mésenchyme (cordons sexuels primitifs) unis entre eux au niveau du rete gonadique

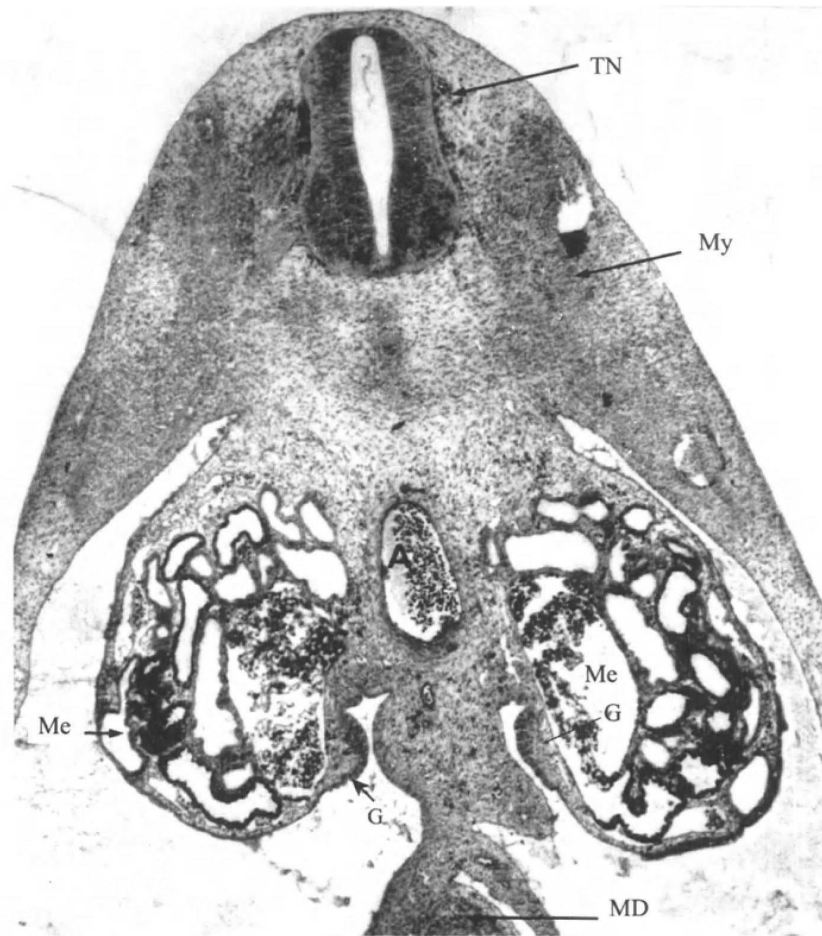


## Apparition des cellules germinales primordiales (CGP):

- origine ectoderme primaire (épiblaste)
- Apparition au niveau du MEE à la fin de la gastrulation
- Identification par la présence du gène vasa et PAlc
- Migration active et multiplication (mitoses) à partir de S5 vers crêtes génitales
- Perte de mobilité et conservation de l'activité de division dans les crêtes génitales
- si migration absente (pas de gonade) ou anormale (tératome)
- cellules totipotentes?







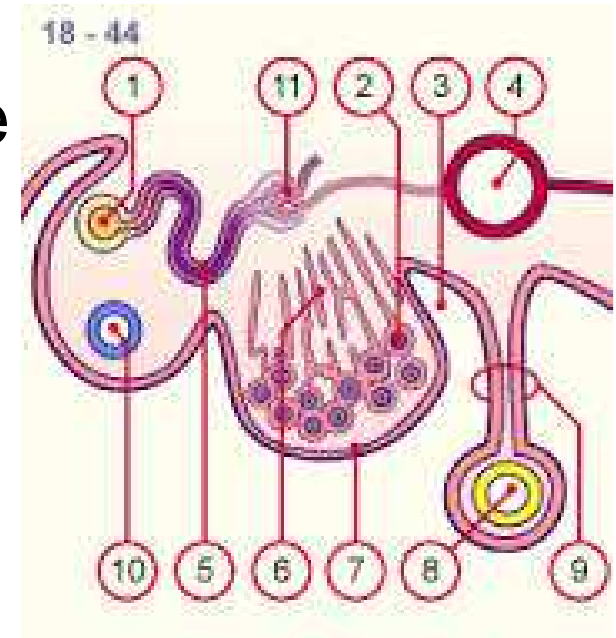
Les ébauches gonadiques (G) se développent à la surface des mésonephros (Me) situés dans la cavité abdominale de part et d'autre du mésentère dorsal (MD) (TN : tube neural, My : myotomes, A : aorte).

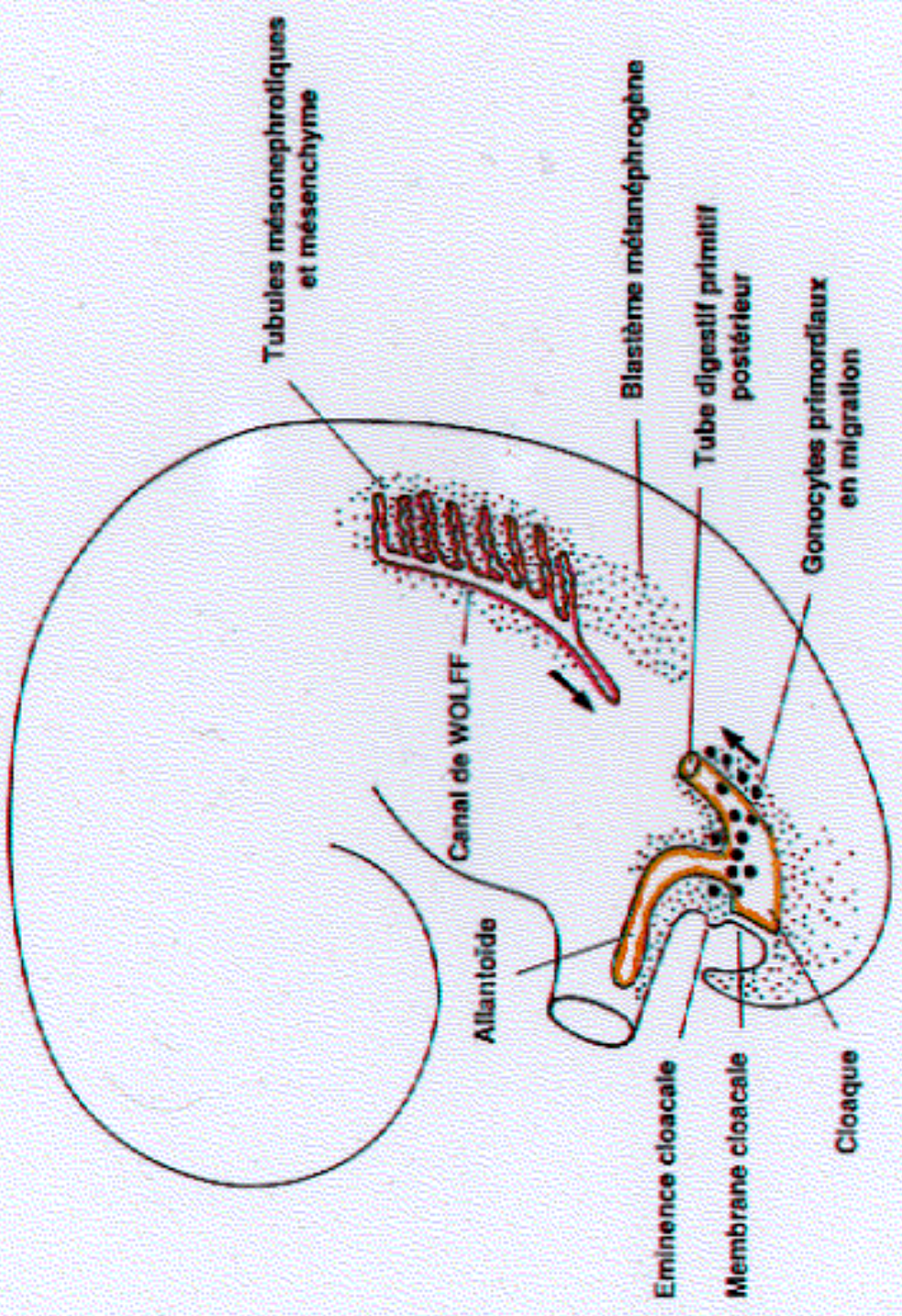
Coupe transversale fœtus, stade indifférencié

# I- Formation des gonades

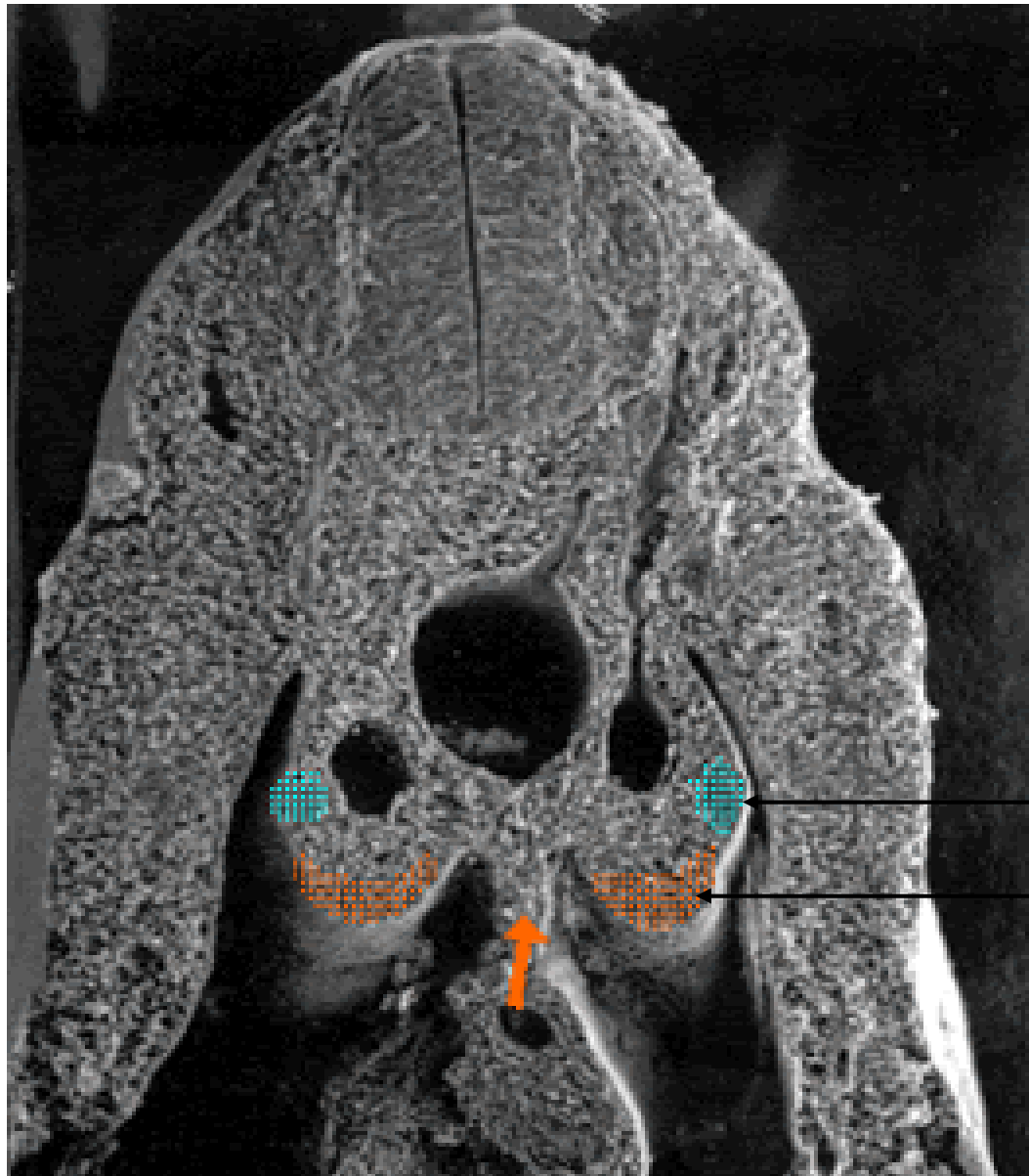
## 1-stade indifférencié (2)

- Ébauche gonadique (= crête génitale mésenchymateuse)
  - contient:
    - Épithélium coelomique devenu germinatif et ses cordons sexuels primitifs (pénétration)
    - Rete gonadique (anastomose des CSP)
    - Mésenchyme
    - Cellules germinales (vers S6)
  - = crête génitale = deux régions (corticale et médullaire)
- Abouchement du rete gonadique aux tubules mésonéphrotiques de la p. moy. du mésonéphros (environ en regard de D10)





Aspects de l'organisation interne de l'embryon à la fin de la quatrième semaine : le mésonephros et la région cloacale.



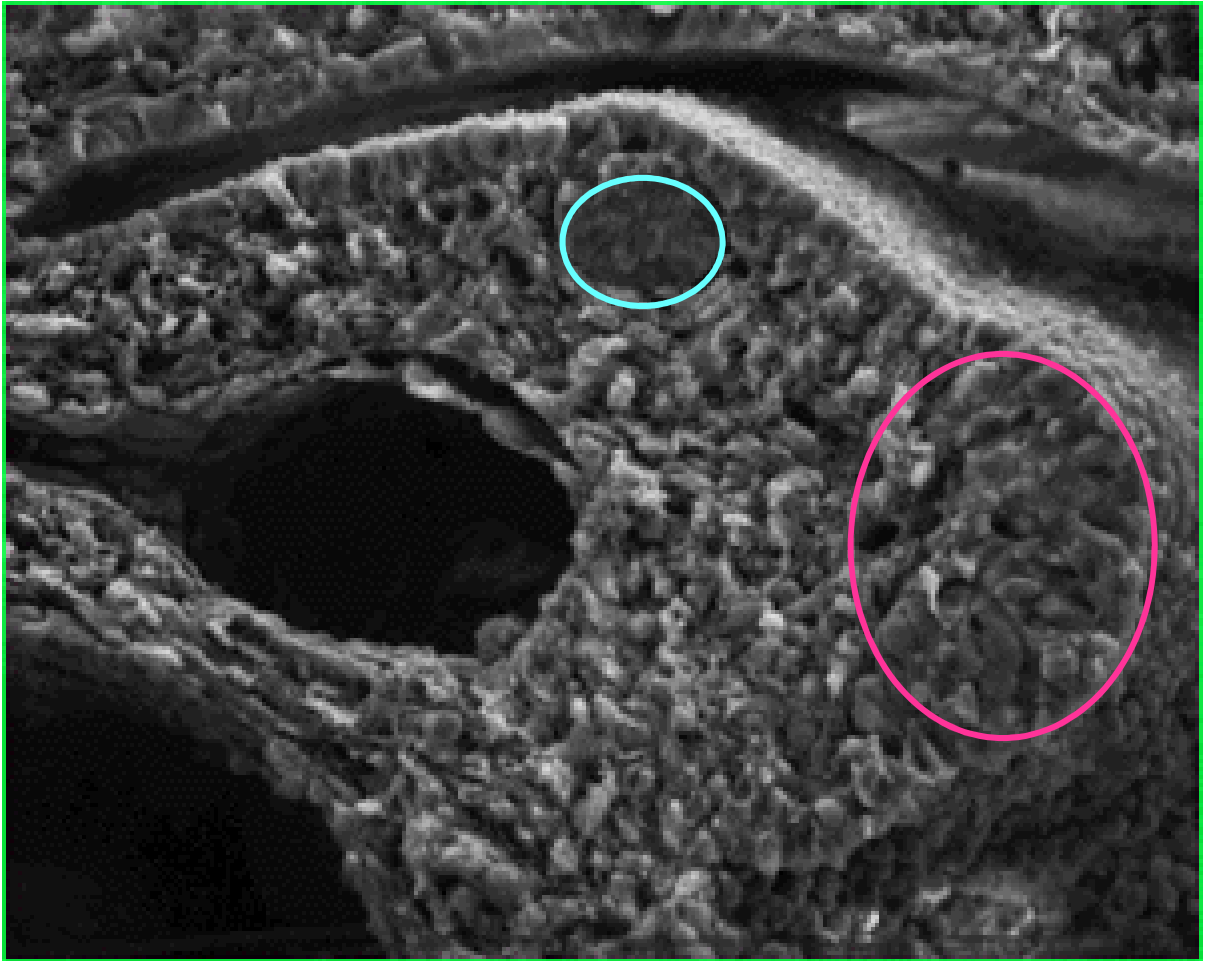
Canal de Wolff

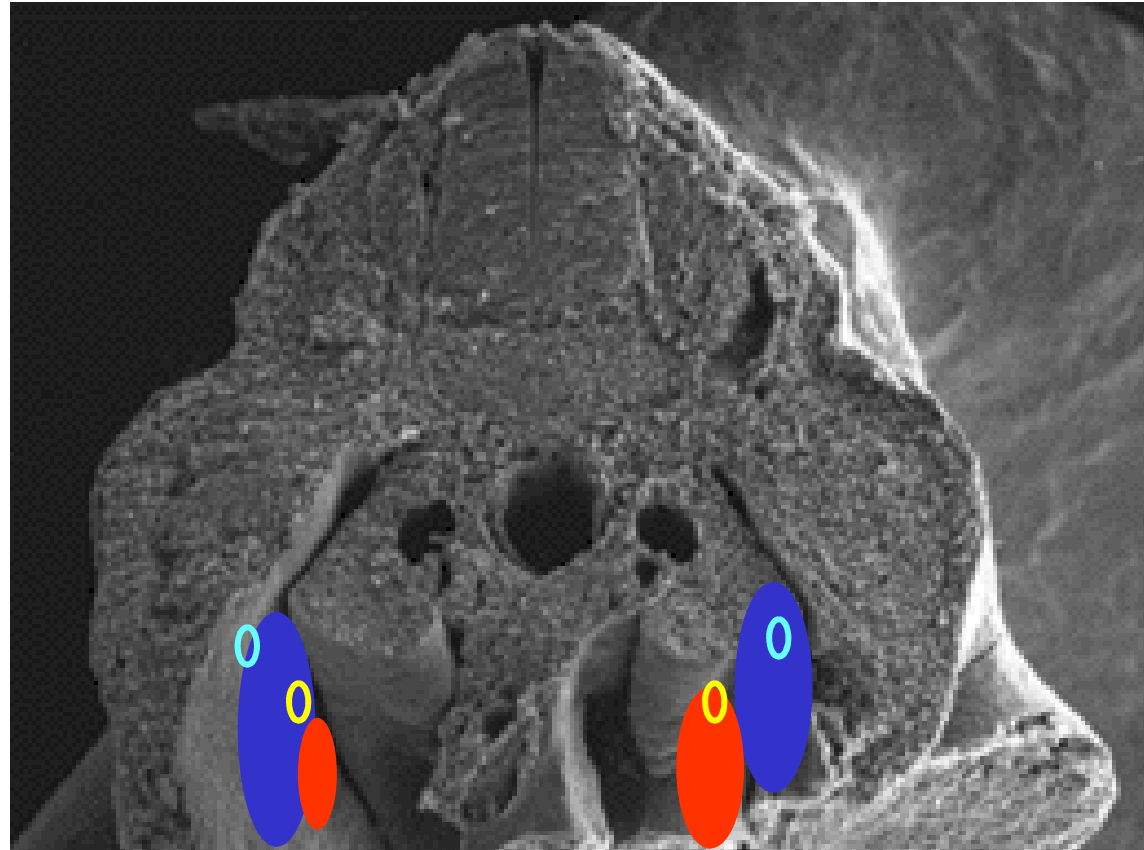
Crête génitale

S6 % homme



**S6 % homme**





Localisation de gonade ds cavité coelomique car:

- Dvpt surrénales
- Ascension du métanéphros
- ↑ taille gonade

**S6 % homme**

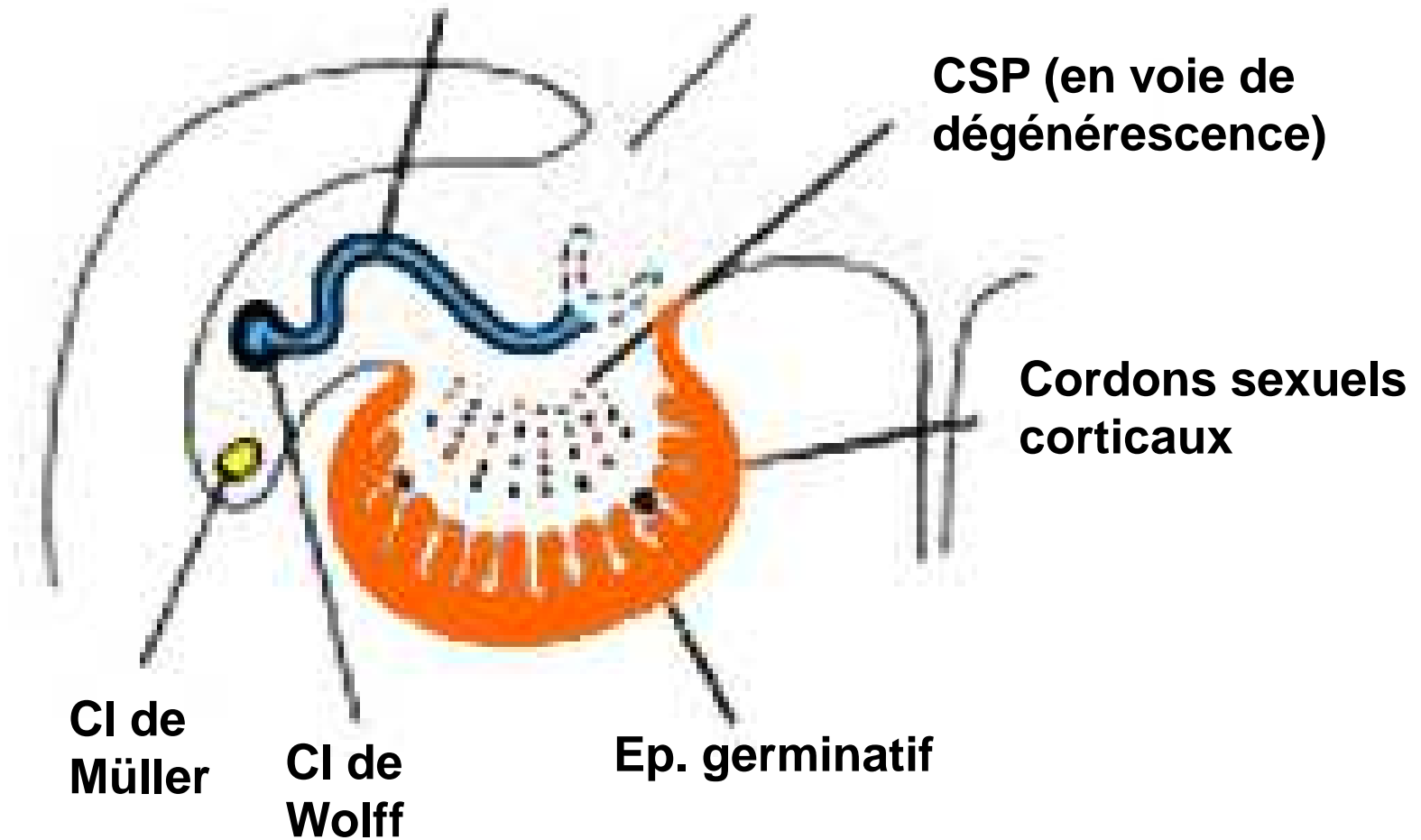
# I- Formation des gonades

## 2- Différenciation dans le sens féminin

- + tardive / sens masculin
- Absence de Y donc pas de SRY: pas d'apparition des cellules de Sertoli;
- Deux phases:
  - fragmentation des CSP au centre de la gonade: rete ovari - future médullaire
  - formation des CS corticaux (seconde vague de CS) à partir du mésothélium de la crête génitale
    - Entourent ovogonies; courts et massifs; environ quelques centaines
    - Cellules folliculaires
    - fragmentation des CS corticaux en amas: formation des futurs follicules primordiaux (ovogonies +C. folliculaires; entrée en première division méiotique (ovocytes primaires, blocage en prophase I))
    - constitution du stroma (cortex) ovarien

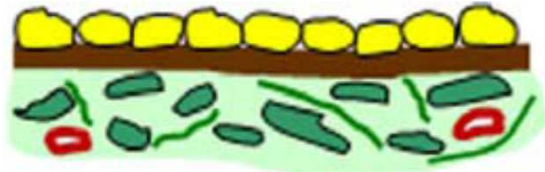


**Tubule mésonéphrotique  
(en voie de dégénérescence)**



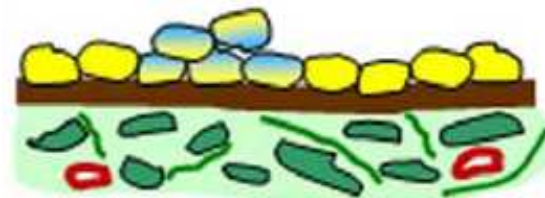
# Un nouveau modèle récent...

A



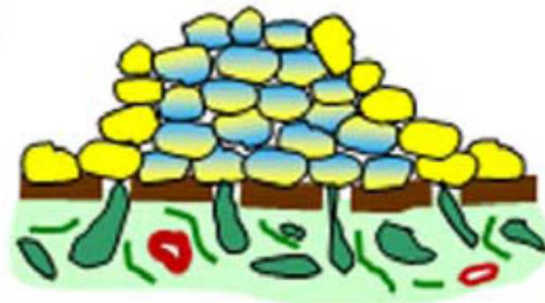
Début de la formation de l'ovaire à la surface épithéliale du mésothélium, dans la région de la future gonade

B

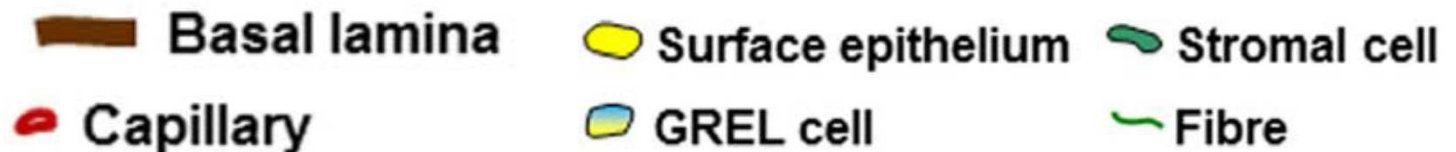


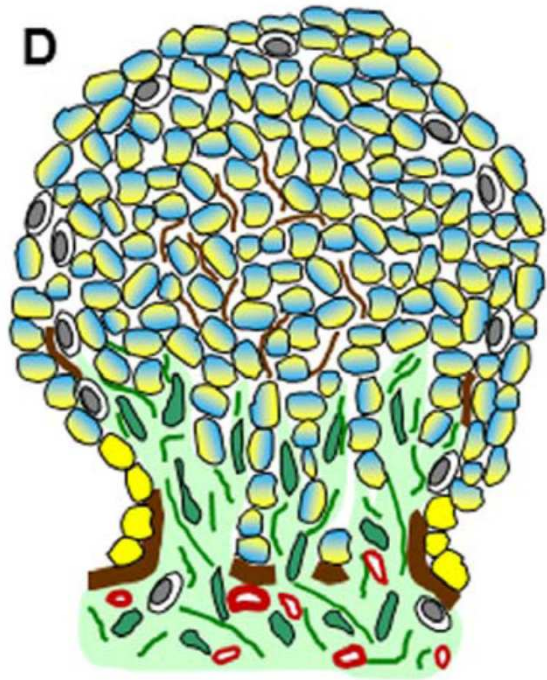
Changement de phénotype de certaines cellules épithéliales: GREL (Gonade Ridge Epithelial Like-cells)

C

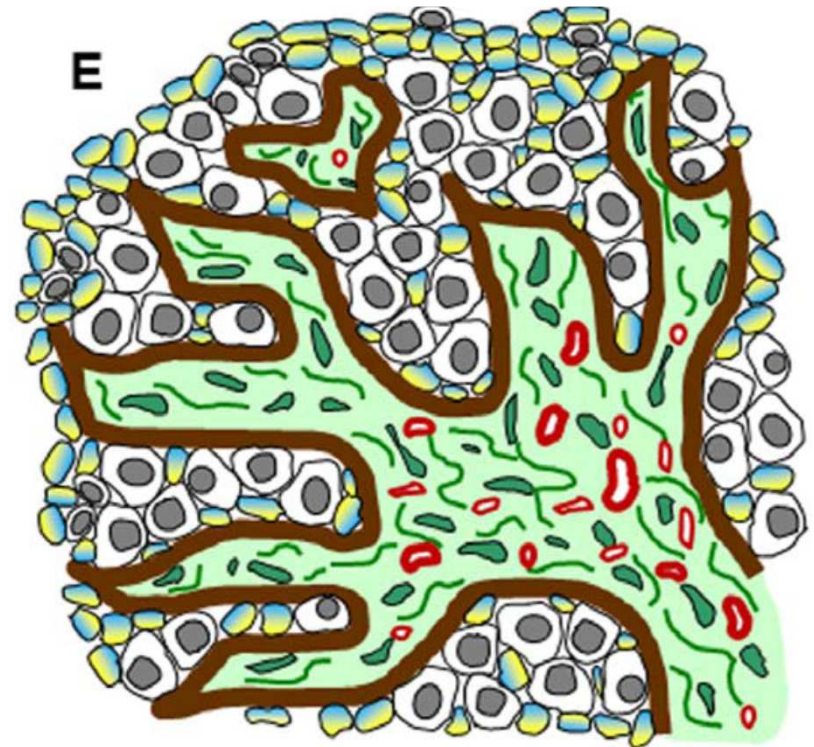


Prolifération des GREL; rupture de LB et envahissement des cellules stromales





Prolifération des GREL; arrivée des CGP entre GREL cells; envahissement de l'ovaire par stroma mésonephrrique



Prolifération des ovogonies; envahissement du stroma vers surface ovaire entourant CGP et GREL sous forme de cordons

Surface epithelium

Stromal cell

Primordial germ cell

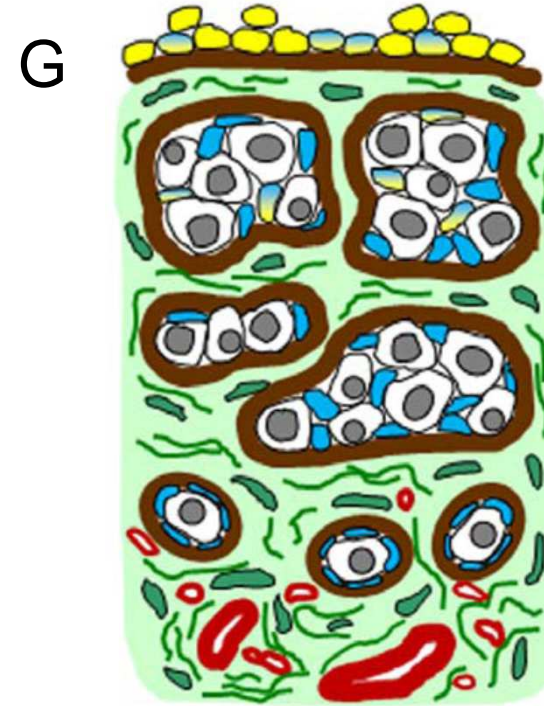
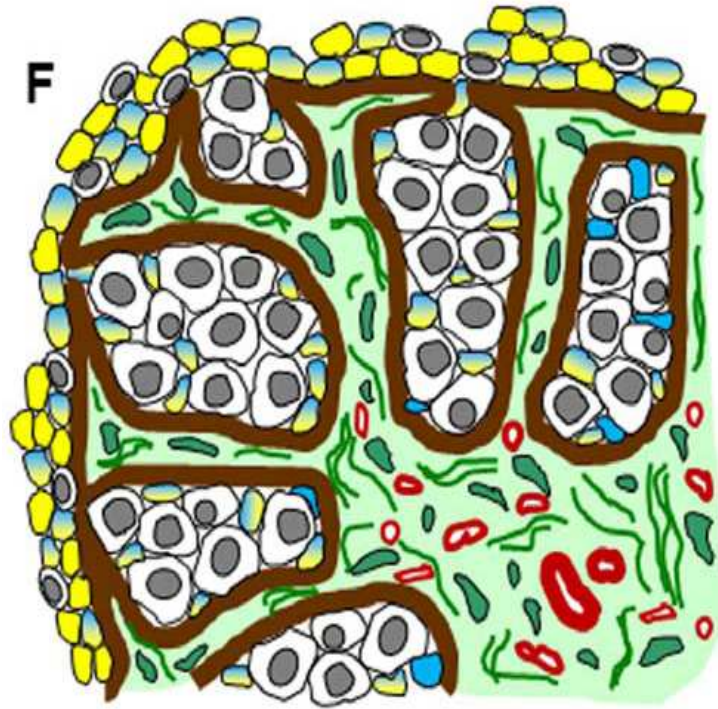
GREL cell

Fibre

Oogonia, oocyte

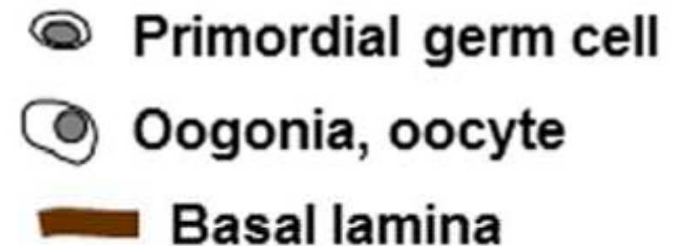
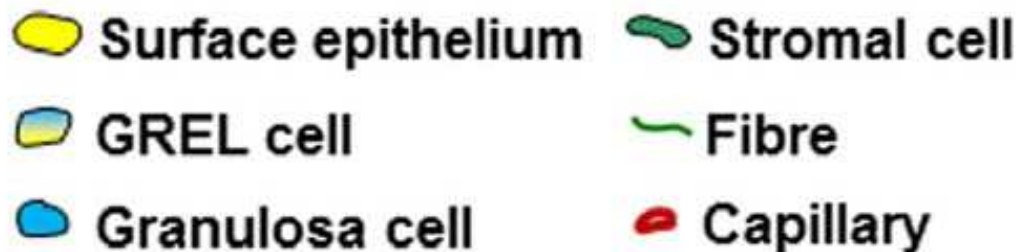
Capillary

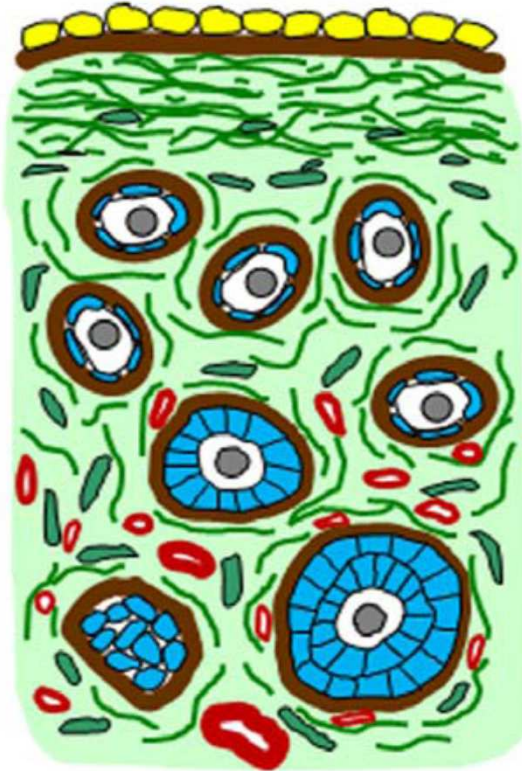
Basal lamina



- Compartimentalisation entre cortex et médullaire
- Alignement des GREL à surface et différenciation en ép. ovarien

- Formation des follicules
- Différenciation des cellules de la granulosa à p. de GREL
- App. des follicules primordiaux





- Reconstitution de la surface ép. ovarienne
- Formation de l'albuginée
- Follicules primordiaux dont certains progressent en follicules primaires


 Surface epithelium

 GREL cell

 Granulosa cell

 Stromal cell

 Fibre

 Capillary

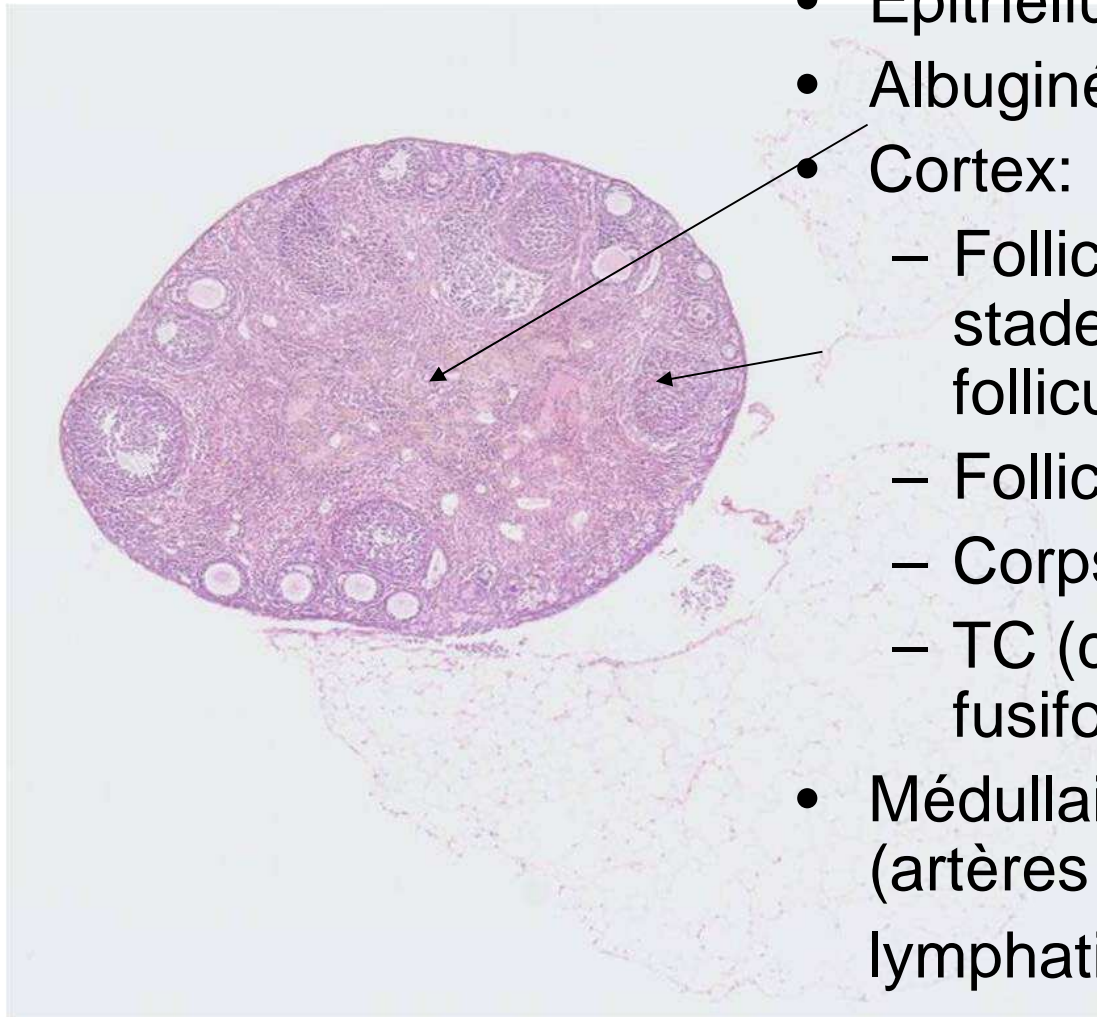
 Primordial germ cell

 Oogonia, oocyte

 Basal lamina

# I- Formation des gonades

## 3- Ovaire adulte

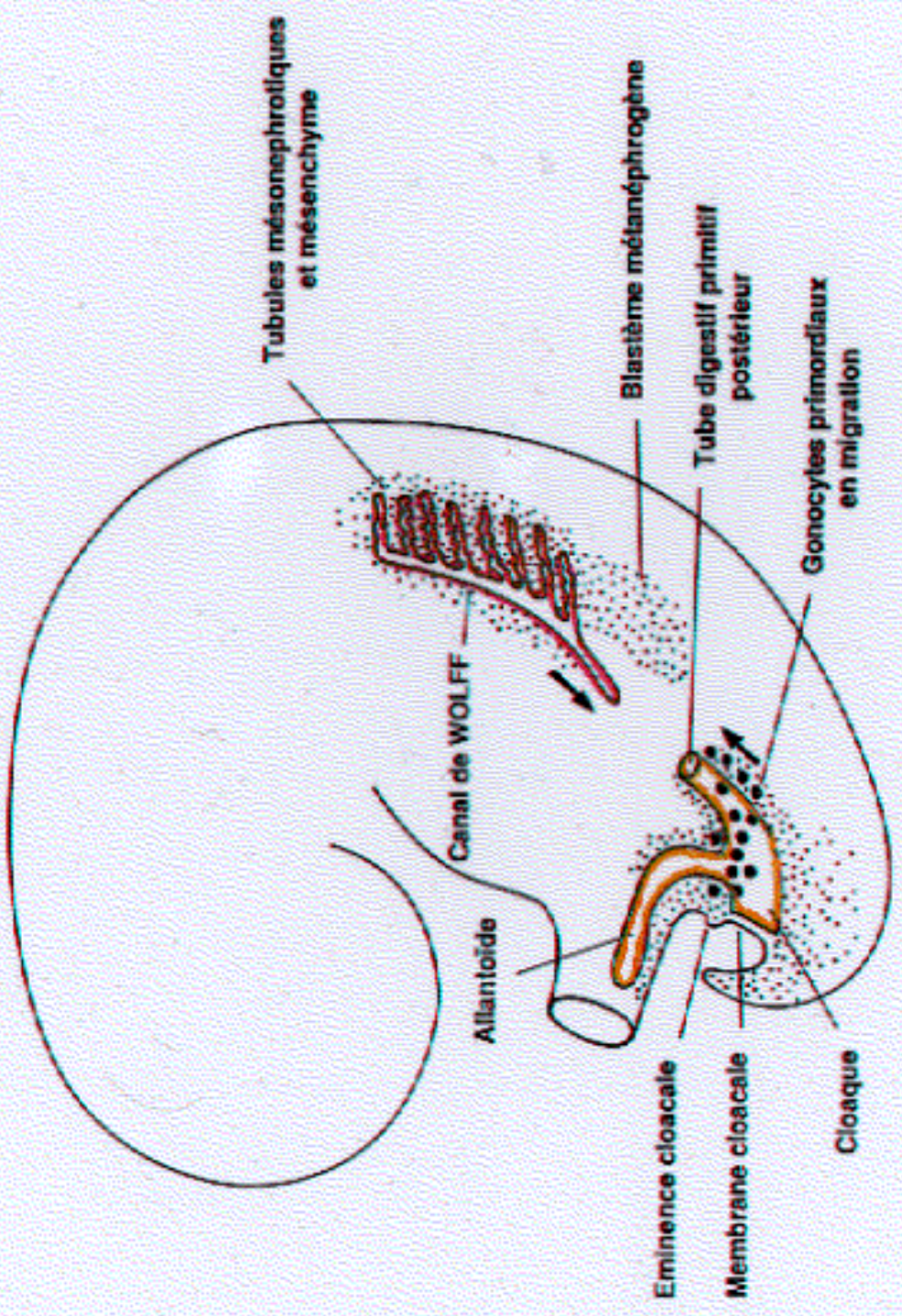


- Épithélium germinatif
- Albuginée
- Cortex:
  - Follicules ovariens à différents stades de croissance folliculaire (folliculogénèse)
  - Follicules atrétiques
  - Corps jaune (phase lutéale)
  - TC (cellules conjonctives fusiformes)
- Médullaire: TC lâche (Vx sanguins (artères spiralées), vx lymphatiques et nerfs).

# II- Conduits génitaux

## 1- Stade indifférencié (1)

- **Canaux de Wolff:**
  - canal mésonéphrotique
  - extension cranio-caudale jusqu'au SUGP
- **Canaux de Müller:**
  - apparition fin de S4 - début de S5
  - épaissement ép. coelomique pénétrant mésonéphros à son extr. craniale
  - 3 zones: vertical (parallèle au canal de Wolff (en dehors)), puis hz (le croise en dds) puis hz (accolement sur la ligne médiane (= canal utéro-vaginal))
  - Abouchement au niveau du SUG (tubercule de Müller)

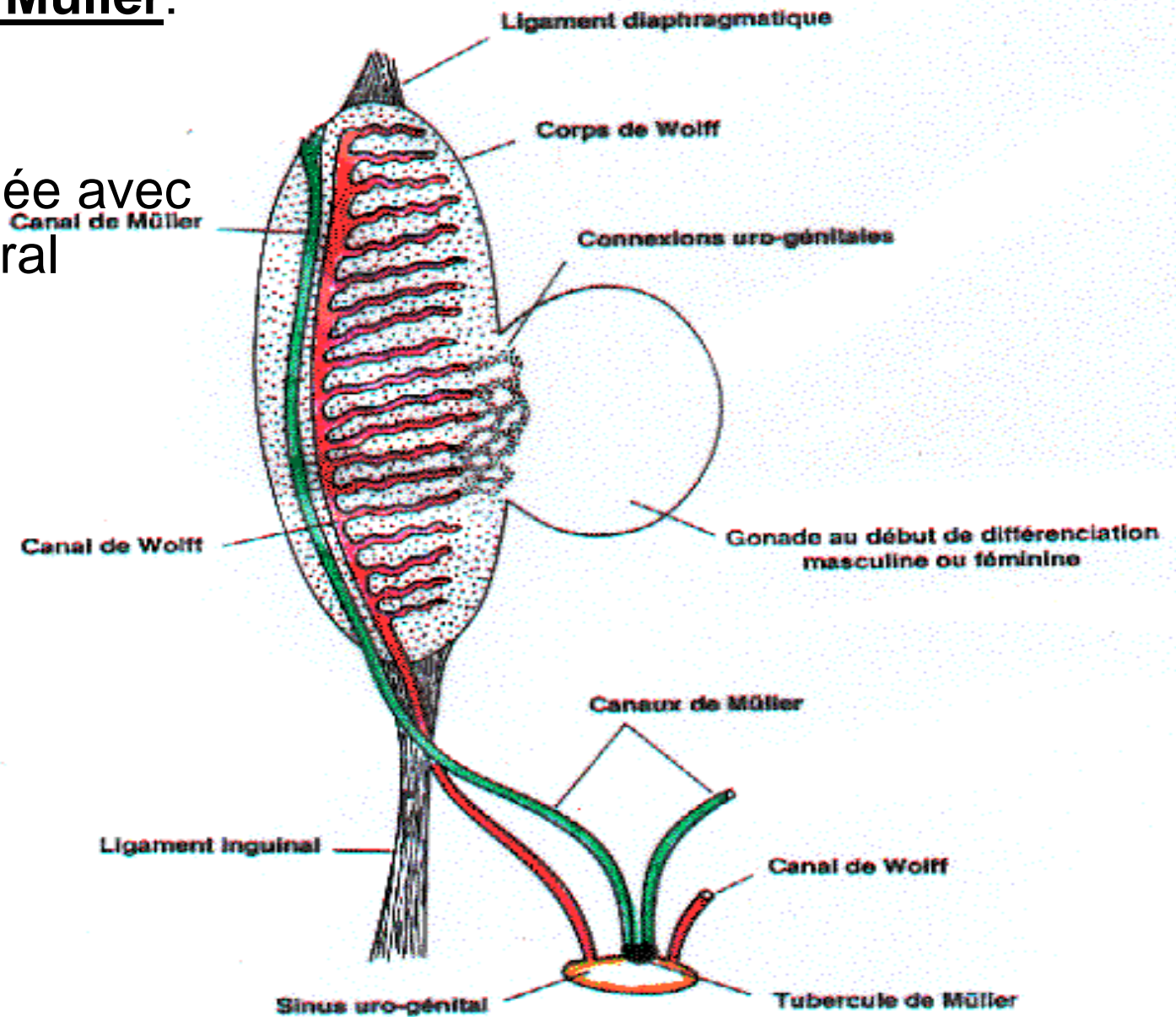


Aspects de l'organisation interne de l'embryon à la fin de la quatrième semaine : le mésonephros et la région cloacale.



### 3 zones du cl de Müller:

- sup.: verticale
- médiane: hz
- inf., vert, fusionnée avec cl de M. homolatéral



Les conduits génitaux à la fin de la 6ème semaine.

# II- Conduits génitaux

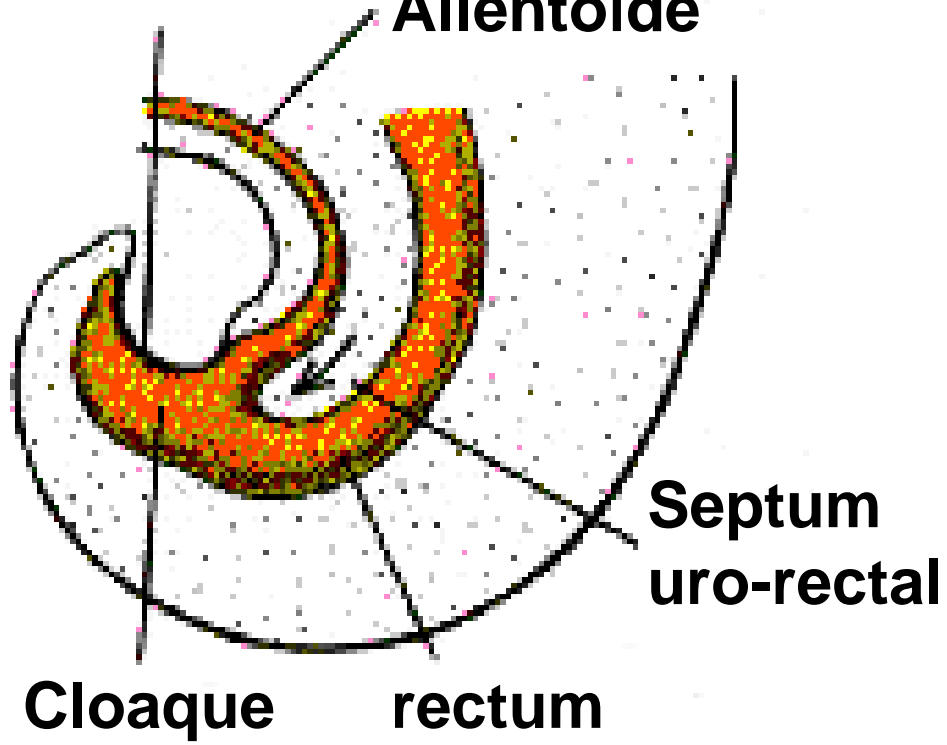
## 1- Stade indifférencié (2)

### Rappel sur le SUGP

- Cloisonnement du cloaque (périnée)
  - Rectum dorsal (membranes ano-rectale)
  - SUGP (membrane uro-génitale)
- disparition de la mb uro-génitale: communication entre SUG et cavité amniotique
- mise en place du sphincter vésical entraîne la séparation du SUGP en 2 parties:
  - une crâniale: vésicale
  - une caudale: pelvienne (SUGD)

**Membrane  
cloacale**

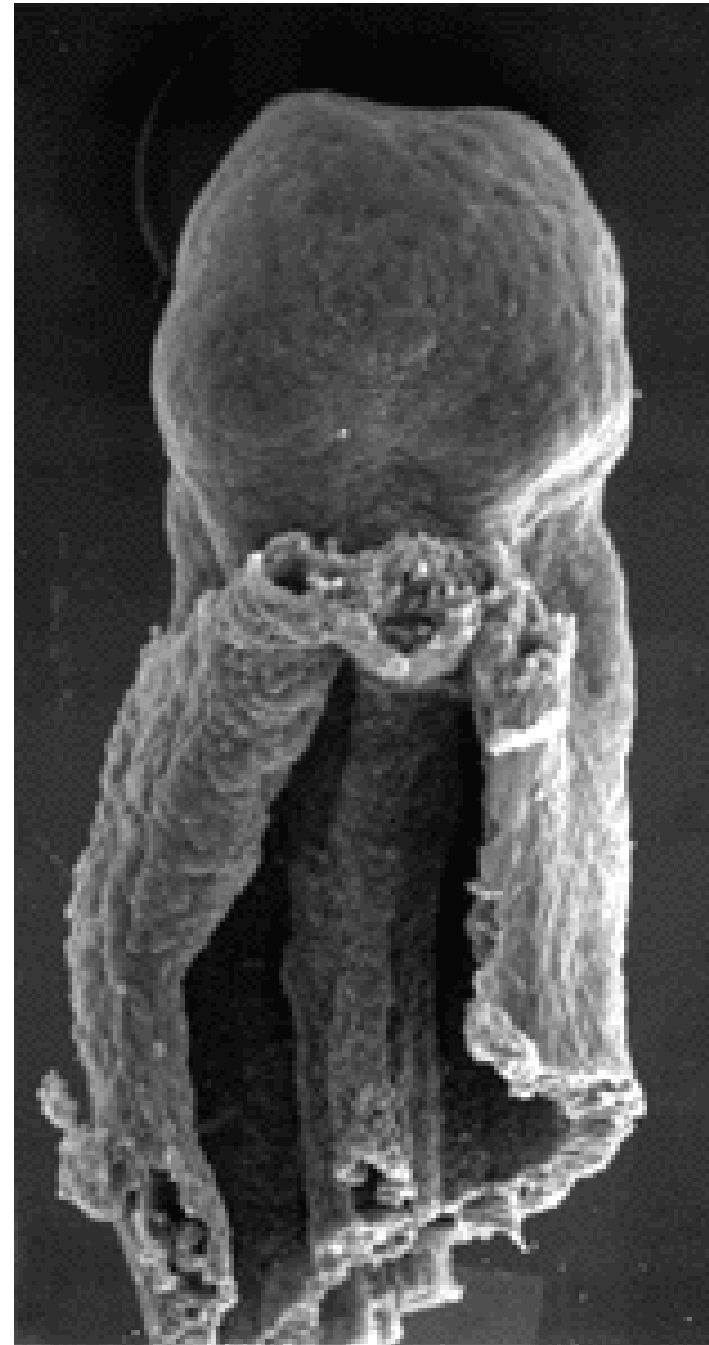
**Allentoïde**



**Septum  
uro-rectal**

**Cloaque**

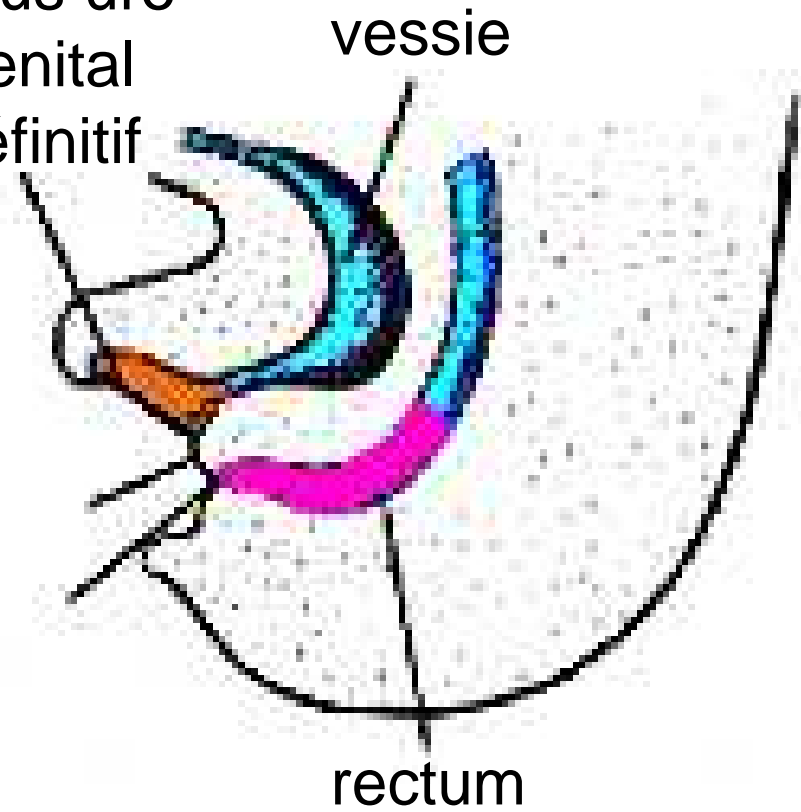
**rectum**



Sinus uro genital primitif



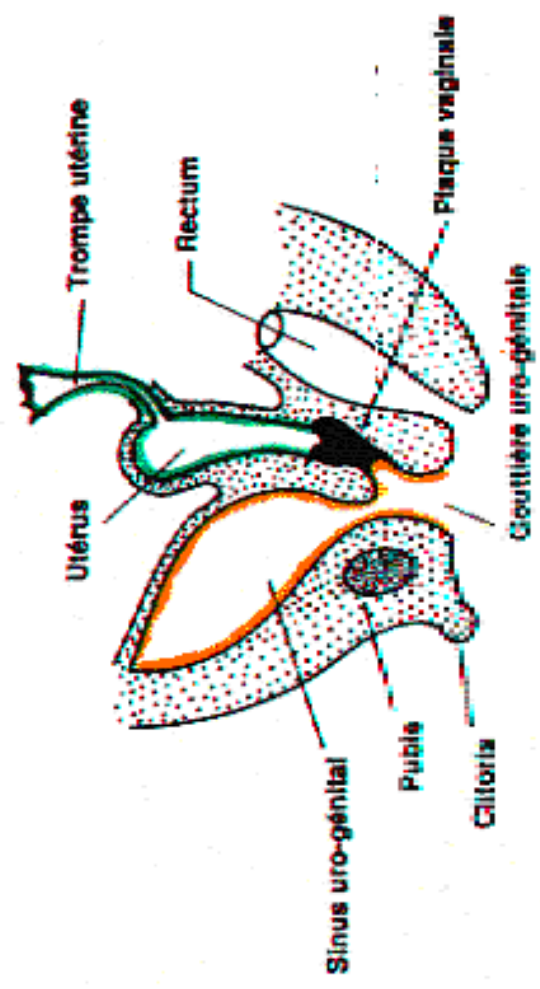
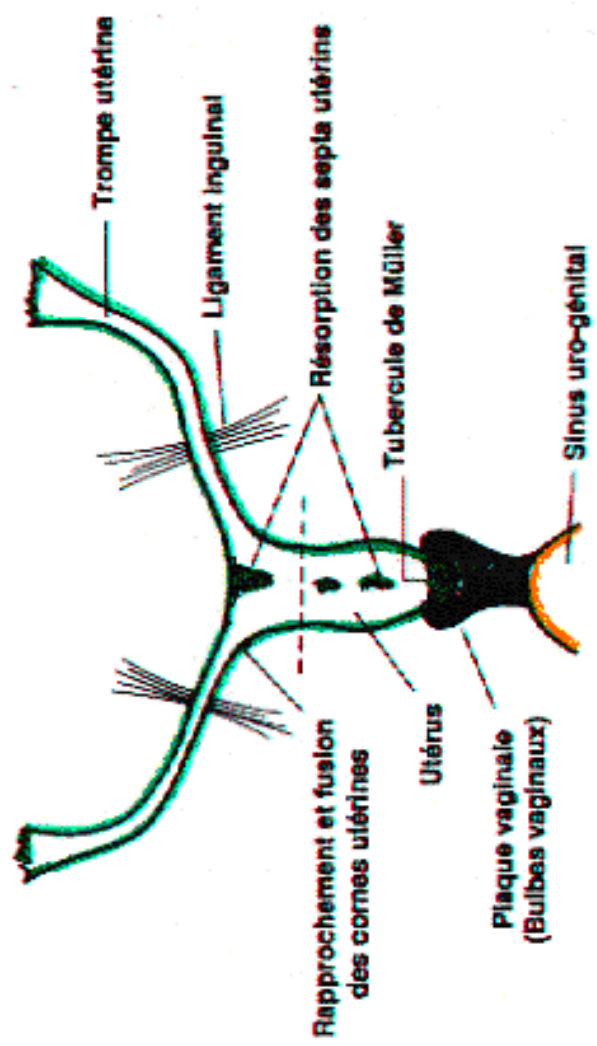
Sinus uro  
genital  
définitif



# II- Conduits génitaux

## 2- Développement dans le sens féminin (1)

- Devenir du canal de Wolff: dégénérescence à p. de S8 (car manque de testostérone); trigone vésical
- Devenir du canal de Müller: (car absence d'AMH)
  - partie craniale: reste ouverte ds cavité coelomique - pavillon de la trompe
  - partie moyenne: trompe - entraîne un repli péritonéal (= ligt large)
  - partie distale: canal utéro-vaginal: utérus + p. sup. vagin (le reste du vagin provient d'une prolifération du SUGD en regard du tubercule Müllerien)

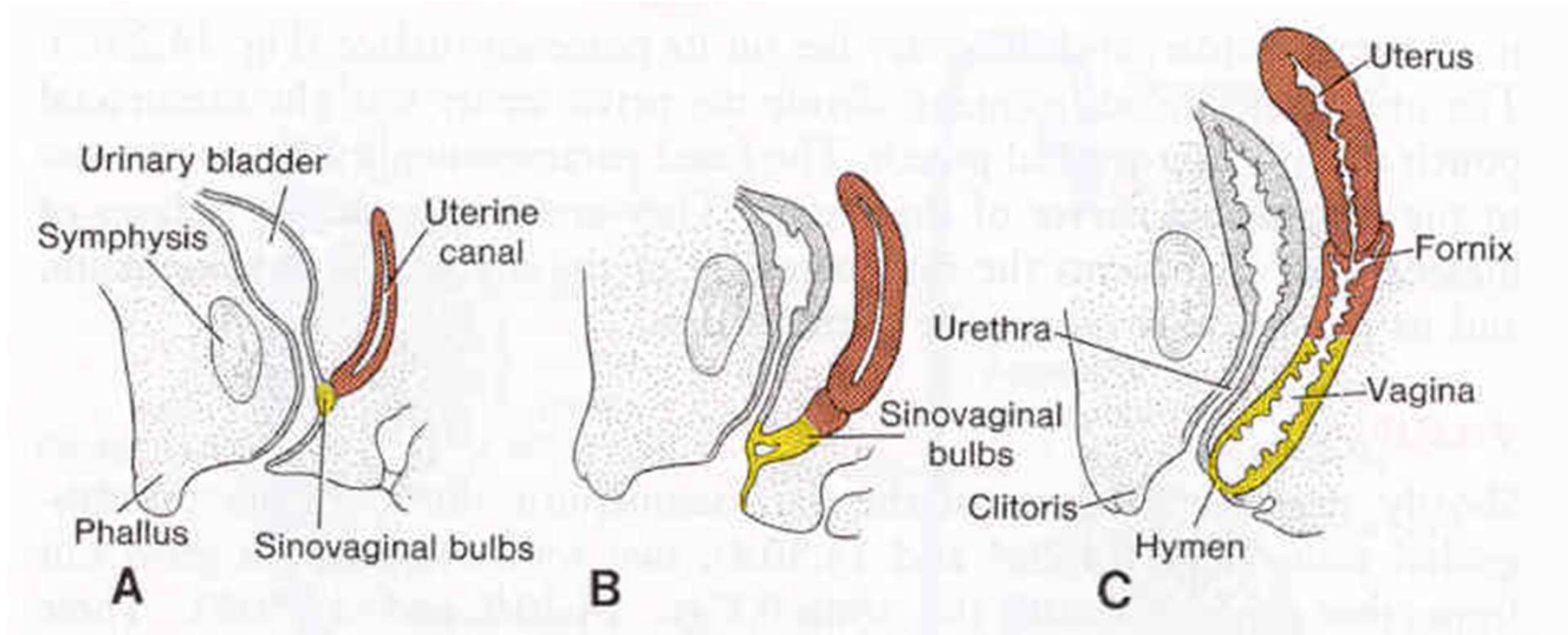


Evolution des conduits génitaux féminins après le 4ème mois.

# II- Conduits génitaux

## 2- Développement dans le sens féminin (2)

### Evolution de la partie caudale du SUG



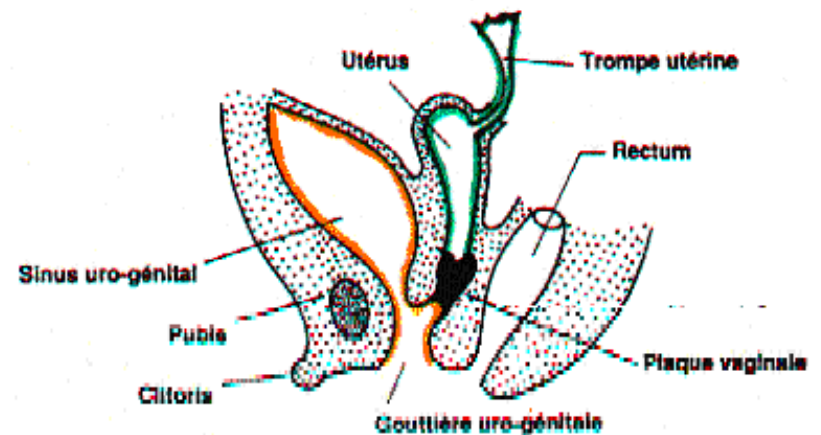
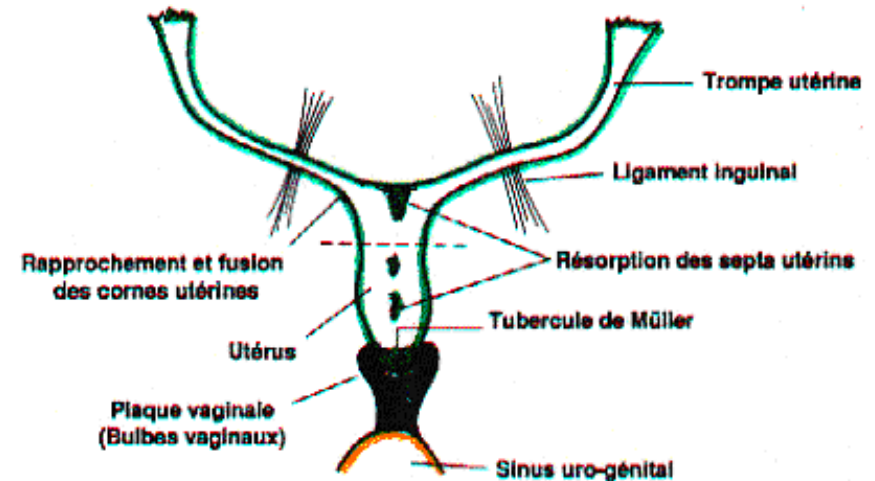
# II- Conduits génitaux

## 2- Développement dans le sens féminin (3)

- Evolution de la partie caudale du SUG

– 2/3 inf. vagin

- lié à une prolifération du t. endodermique de la p. post. du SUG en regard du tubercule Mullerien, formant au départ deux évaginations accolées sur la ligne médiane (bulbes sino-vaginaux)
- qui s'unissent à l'extrémité inférieure du canal utéro-vaginal (=plaque vaginale)

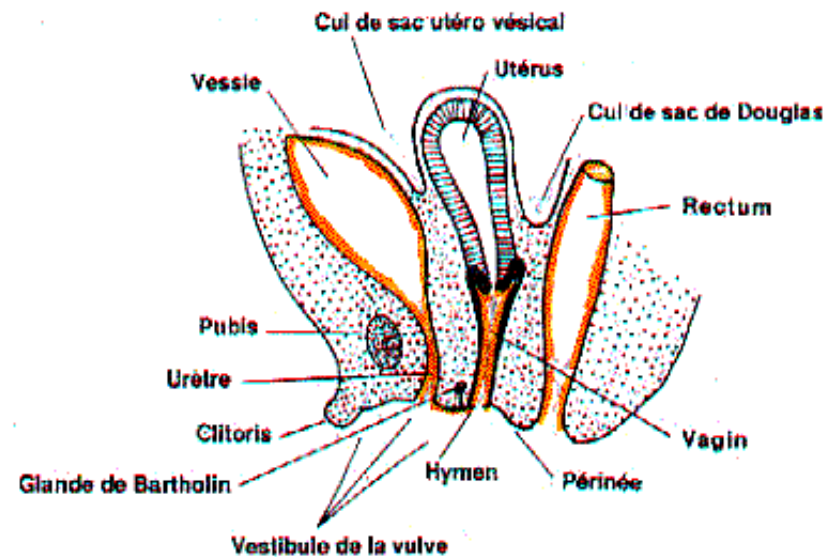
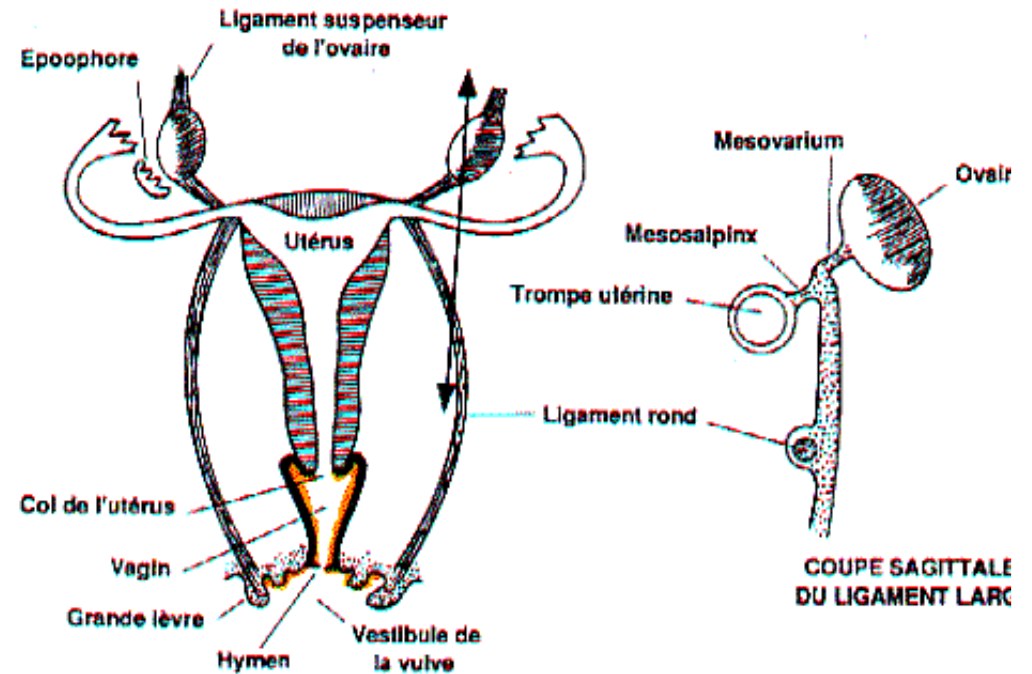


Evolution des conduits génitaux féminins après le 4ème mois.



et qui se creusent pour donner le vagin (M5)  
 D'où ↗ distance entre utérus et  
 SUG

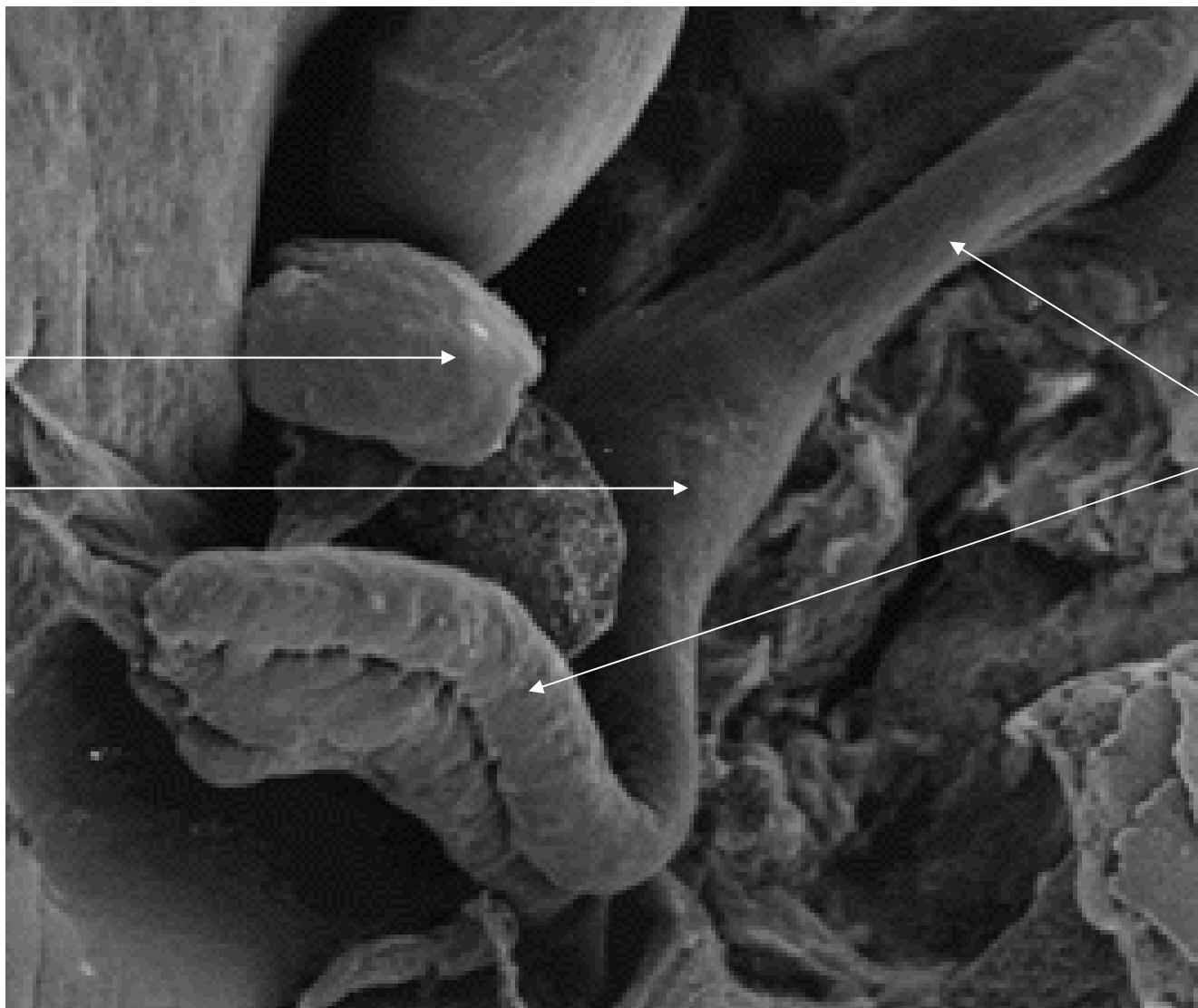
- culs de sacs vaginaux
- persistance d'une membrane (= hymen) entre cavité vaginale et p. la plus caudale du SUG
- Vestibule (p. la + caudale)
- vulve et gl. vestibulaires
- Étirement pour donner l'urètre (canal étroit) et méat urinaire



L'appareil génital féminin au moment de la naissance.

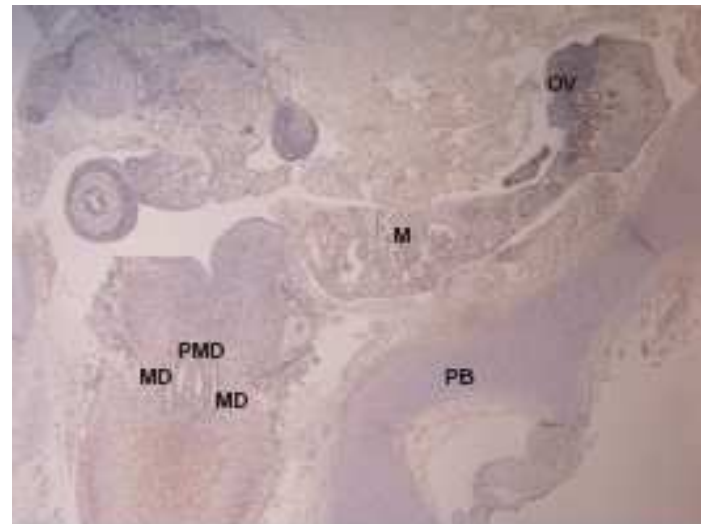
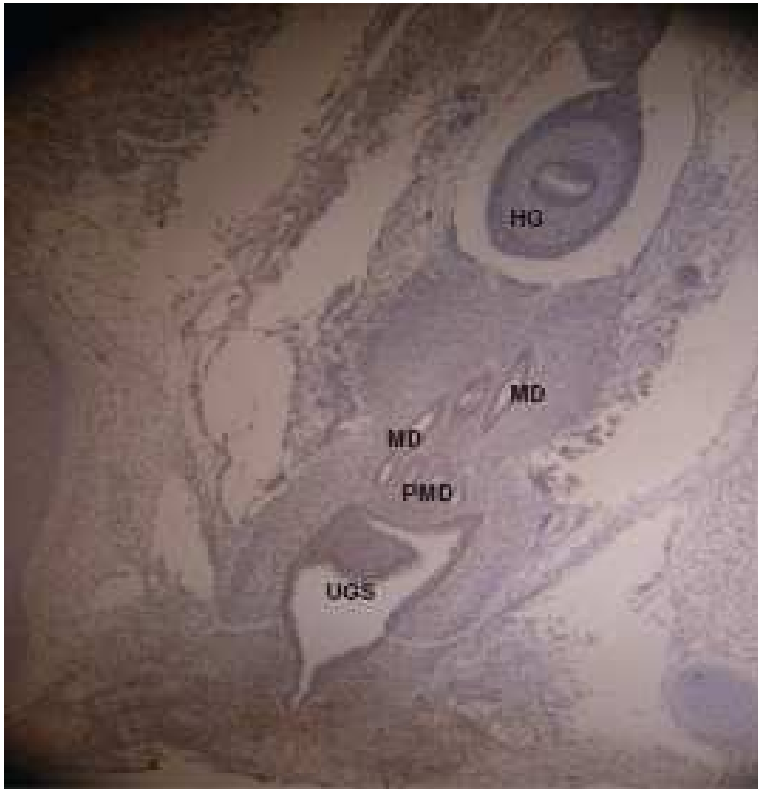
**Ovaires**

**Utérus**



**Trompes**

**S11 % homme**

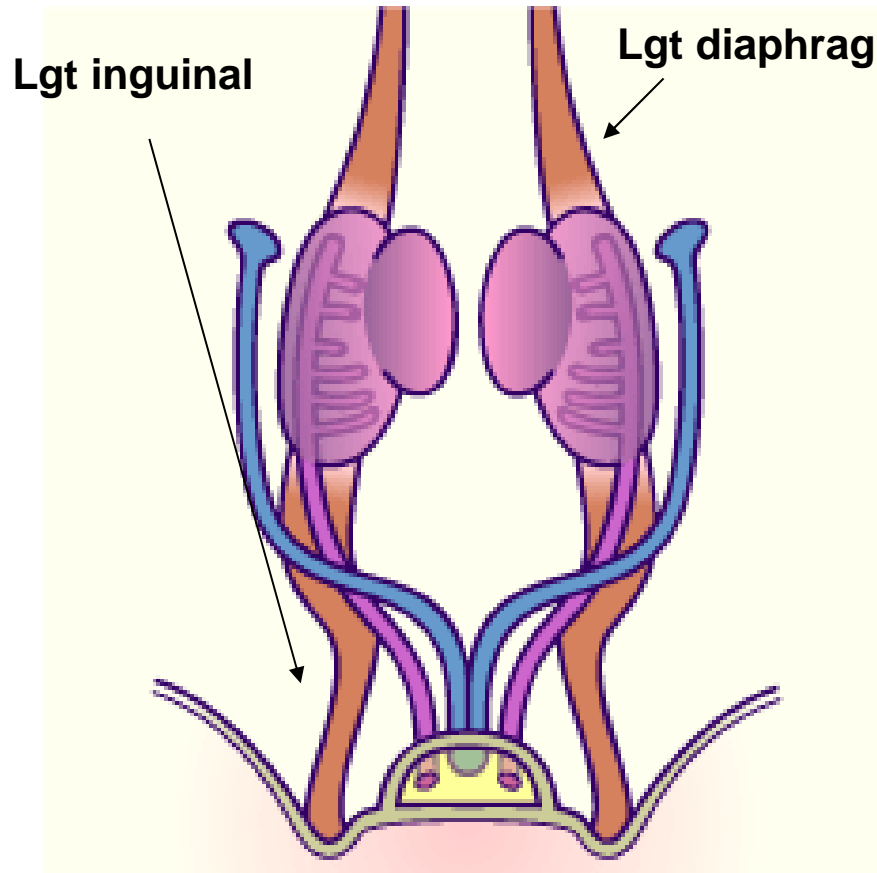


Emb. ♀, 8 SG  
Sajjad, 2010

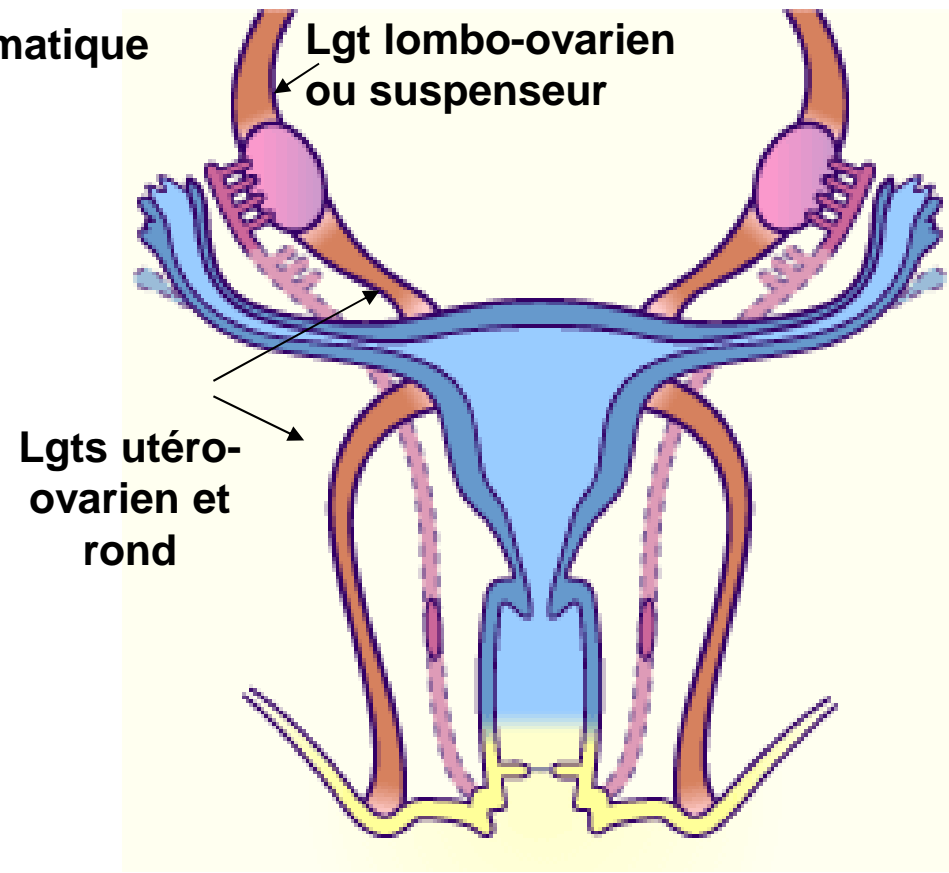
# III- Migration ovarienne et formation du ligament large de l'utérus

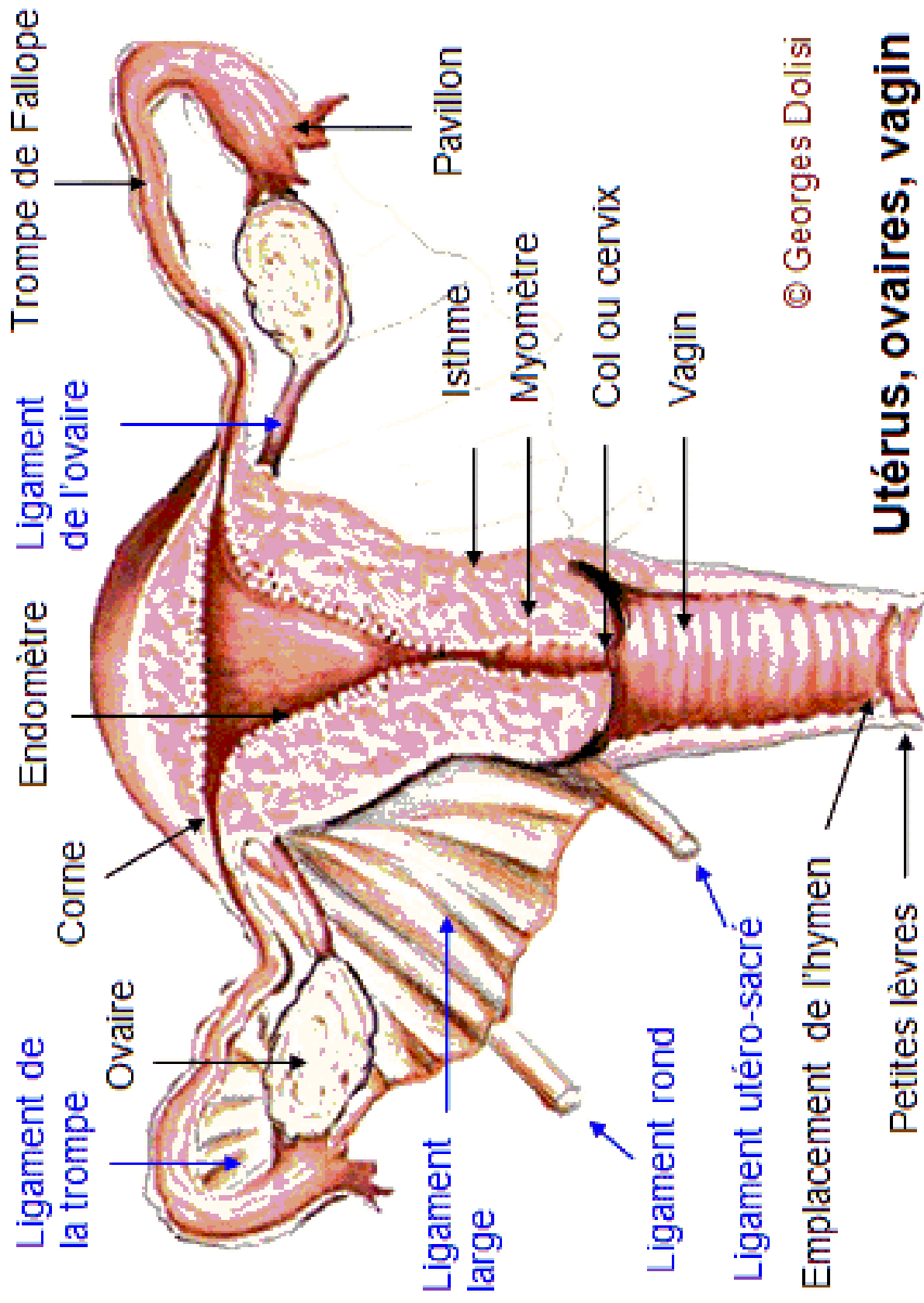
- Disparition du mésonéphros: insertion de ses ligaments (diaphragmatique et inguinal) sur ovaire
- Migration ovarienne et formation du ligament large de l'utérus:
  - Ligt diaphragmatique devient ligt suspenseur ovaire
  - Ligt inguinal: Formation à p. du gubernaculum (substitution au ligament inguinal suite à disparition du mésonéphros)
    - pas de raccourcissement
    - Du ligament rond de l'utérus entre fascia des grandes lèvres et utérus.(traverse canal inguinal pr se fixer à l'intérieur des grandes lèvres)
    - Ligament utéro-ovarien de l'ovaire entre utérus et ovaire
- Mouvement de bascule latérale des trompes utérines à partir de M3:
  - formation du ligt large de l'utérus (relie trompe utérine à paroi pelvienne dorsale) à p. du méso mésonéphrotique (replis du péritoine)
  - Formation du ligament lombo-ovarien

Embryon indifférencié  
6 SG



Embryon sexe féminin  
4 mois





© Georges Dolisi

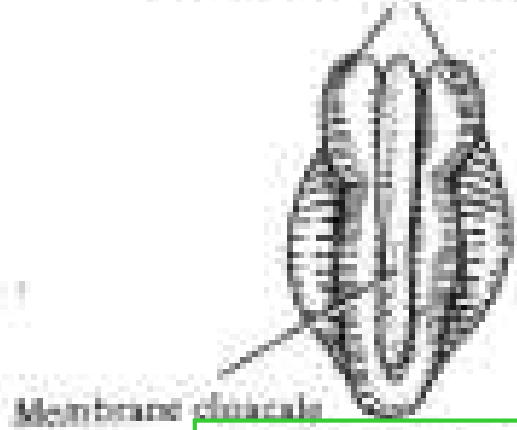
## Utérus, ovaires, vagin

# IV- Description des OGE

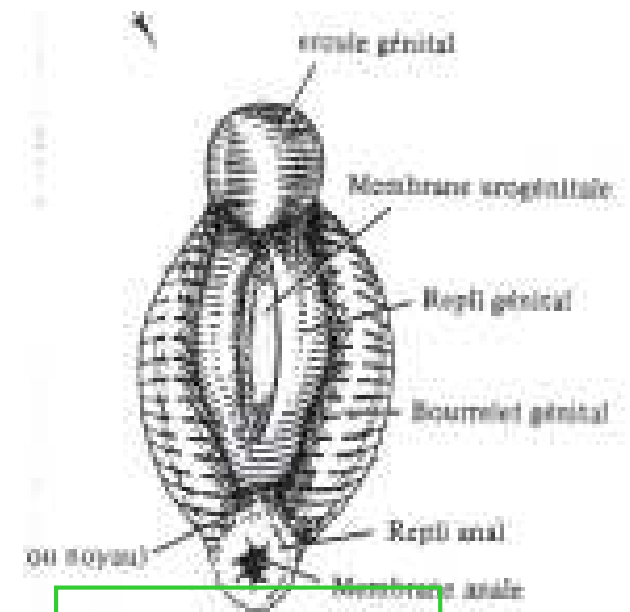
## 1-Stade indifférencié

- Avant le cloisonnement du cloaque, la mb cloacale est entourée de (SD 3)
  - plis cloacaux, + épais en avant (éminence cloacale ou tubercule génital)
  - bourrelets labio-scrotaux, dûs à un soulèvement de l'épiblaste et prolifération du mésenchyme sous-jacent
- Après le cloisonnement du cloaque (SD 5), ces modifications concernent la mb uro-génital. (SD 7)
  - plis cloacaux: plis uro-génitaux en AV et anaux en AR
  - bourrelets labio-scrotaux

Ebauches de tubercule génital.

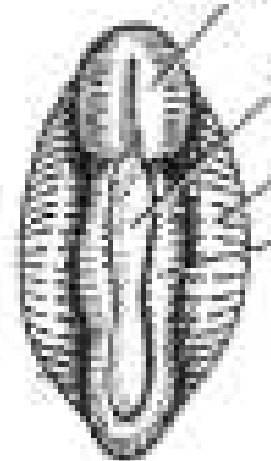


3e SEMAINE

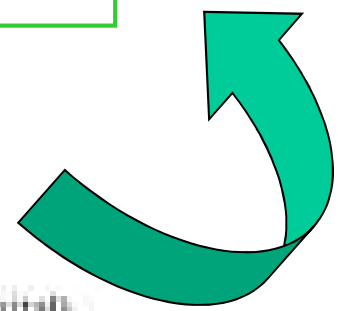
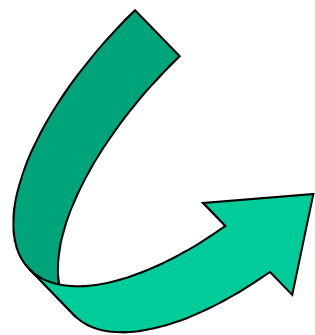


7e SEMAINE

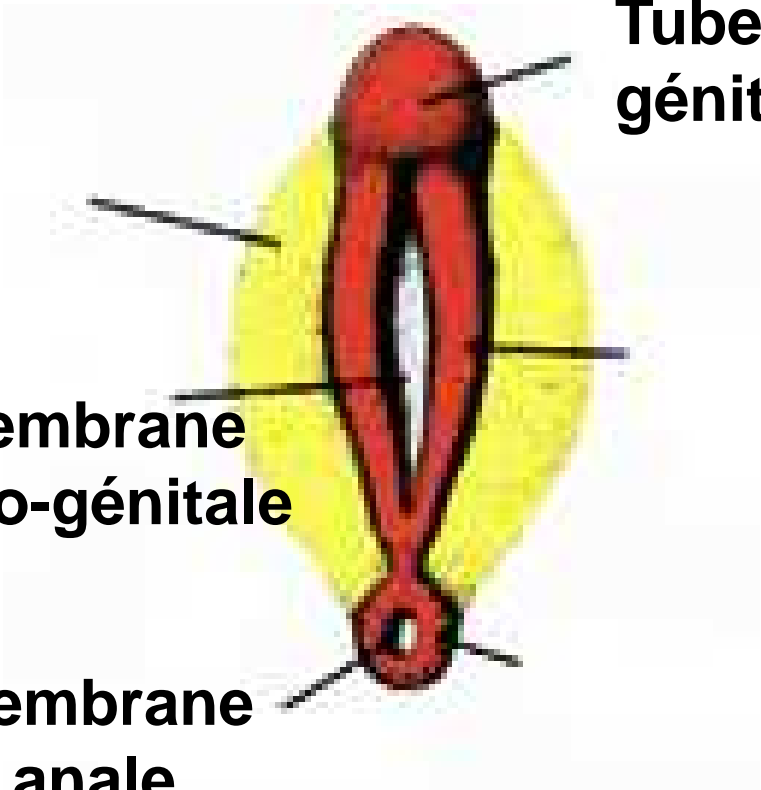
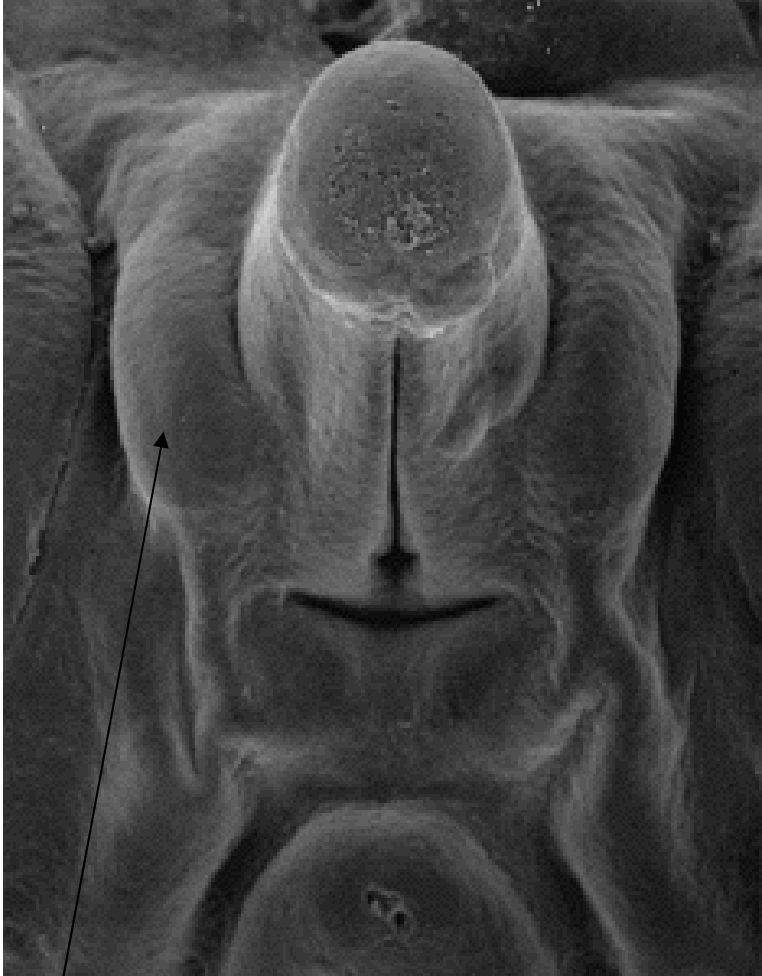
Tubercule génital.



4e SEMAINE





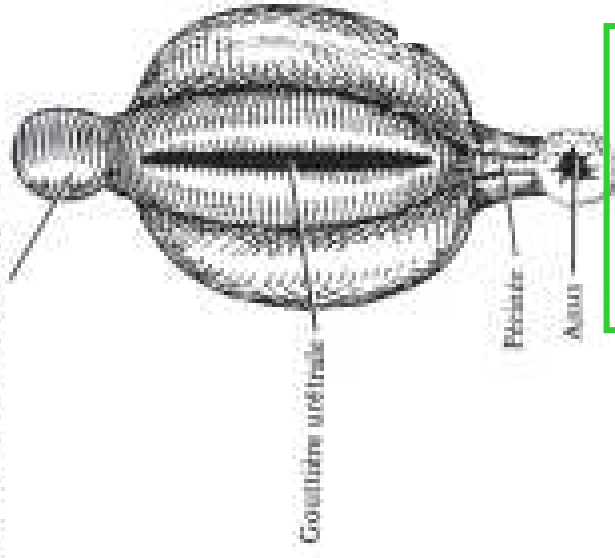


# IV- Description des OGE

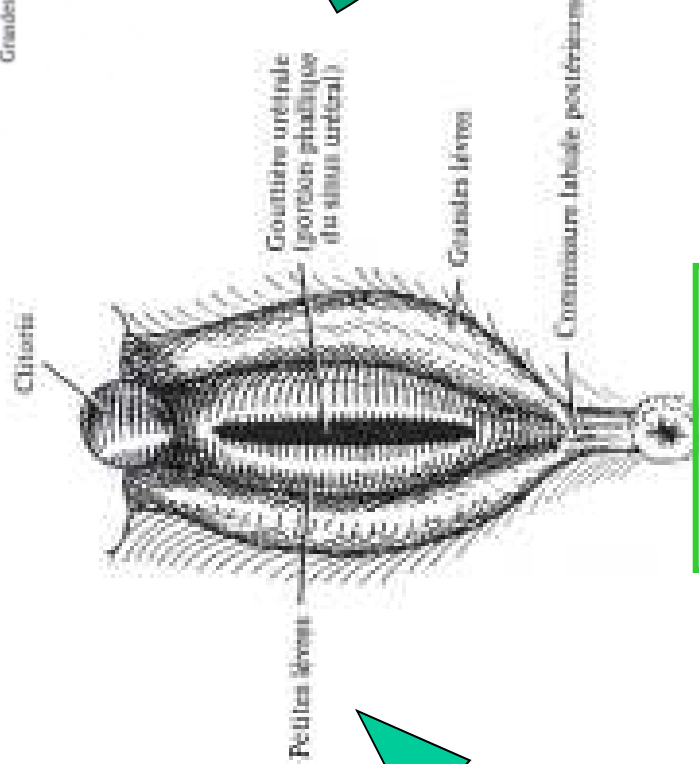
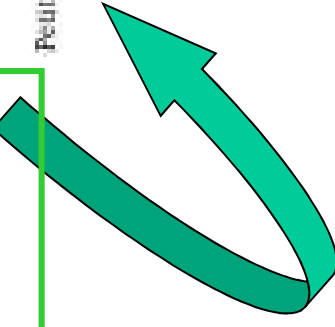
## 2- Développement dans le sens féminin

- A p. de 9ème SD; visualisation correcte à p. de 20 SG
- Absence d'androgènes et présence d'estrogènes
- Augmentation minime du tubercule génital :
  - clitoris
- diminution de la p. pelvienne du SUGD
  - ramenant en superficie le méat urinaire et l'hymen
  - formant le vestibule, au fond duquel s'ouvrent en AV l'urètre et en AR le vagin et bordé latéralement par les petites lèvres (plis génitaux)
- Bourrelets génitaux: grandes lèvres

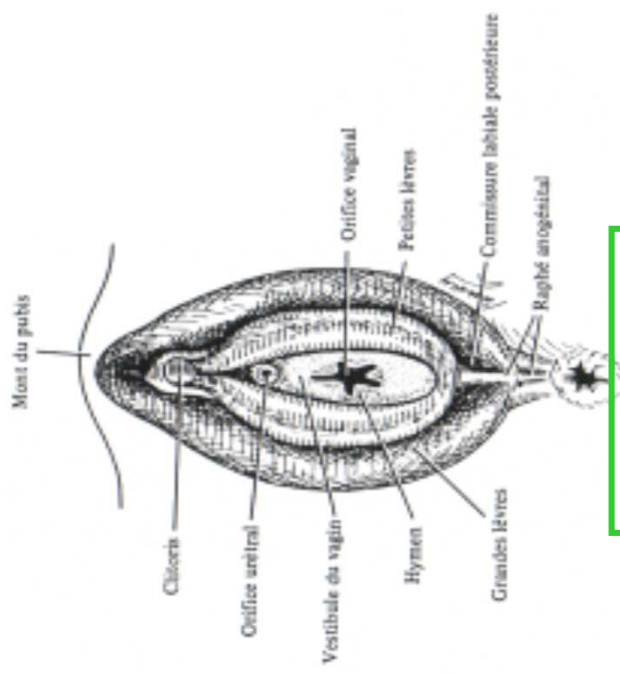
Clitoris en cours de développement



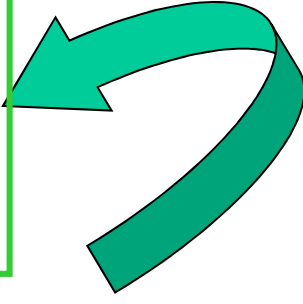
9e SEMAINE



11e SEMAINE



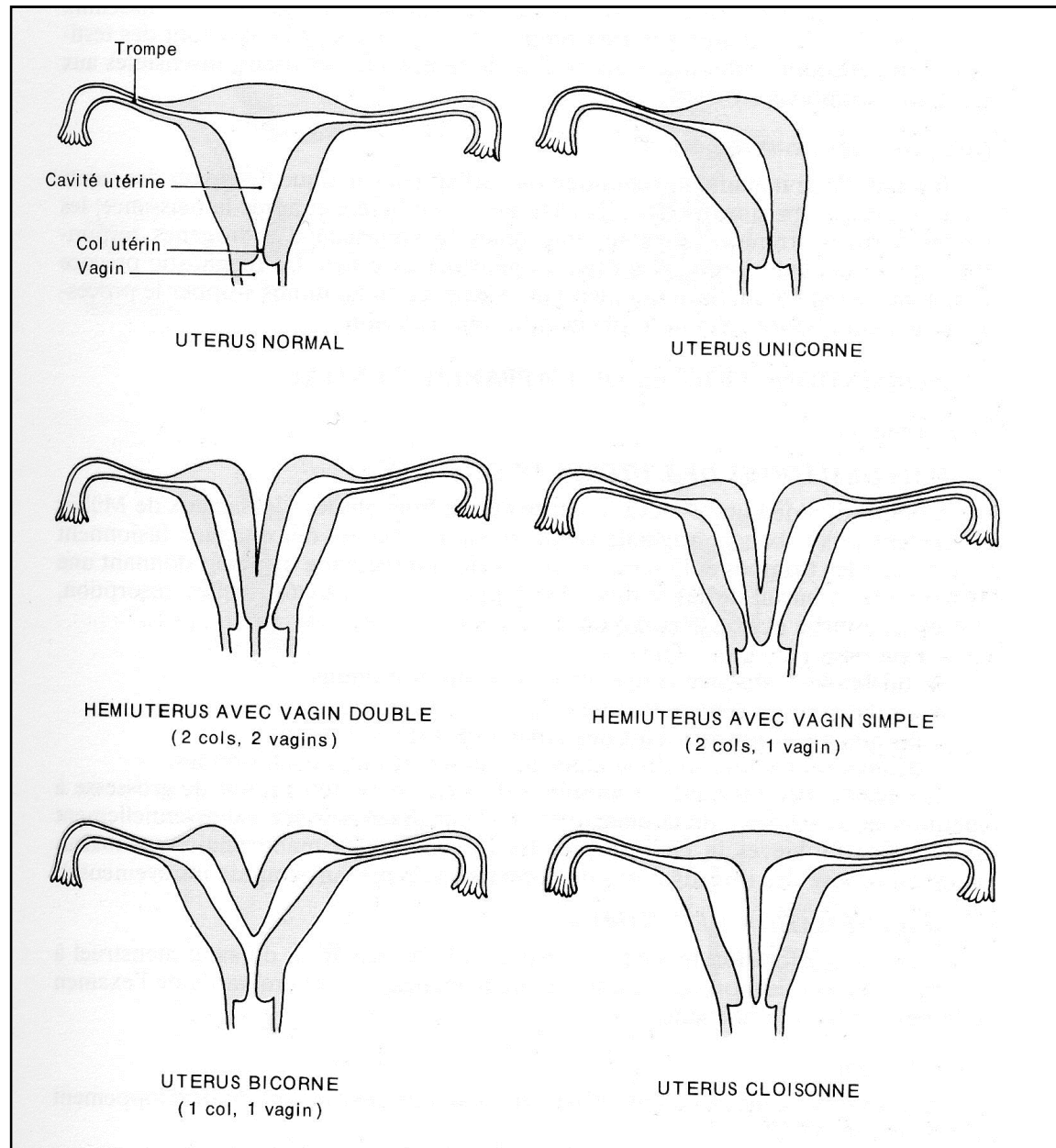
12e SEMAINE



# V- Anomalies

- **Anomalies des OGE:**
  - accolement des petites lèvres
  - imperforation de l'hymen
  - abouchement anormal de l'anus, des uretères
- **Hernie inguinale congénitale (défaut d'oblitération du canal péritonéo-vaginal)**
- **Anomalies du vagin:**
  - - aplasie vaginale totale ou partielle
  - cloison transversale, perméable ou pas, 1/3 sup ou moyen
  - cloison longitudinale totale ou partielle
- **Anomalies de l'utérus: 1 à 2 % des femmes**
  - aplasie utérine: uni- ou bi-latérale, complète ou pas
  - héli-utérus
  - utérus cloisonné: cloison totale ou sub-totale, corporéale ou cervicale
  - utérus communicant
  - hypoplasie utérine

# Malformations des voies génitales féminines



° Anomalies des ovaires:

- aplasie ovarienne  $\pm$  complète (ex: syndrome de Turner)
- aplasie unilatérale
- ovaire surnuméraire
- anomalies topographiques: ovaire lombaire, iliaque ou



inguinal

- anomalie d'architecture (ex: ovotestis)

° Anomalies des trompes:

- absence, bi- ou uni-latérale
- anomalie par excès

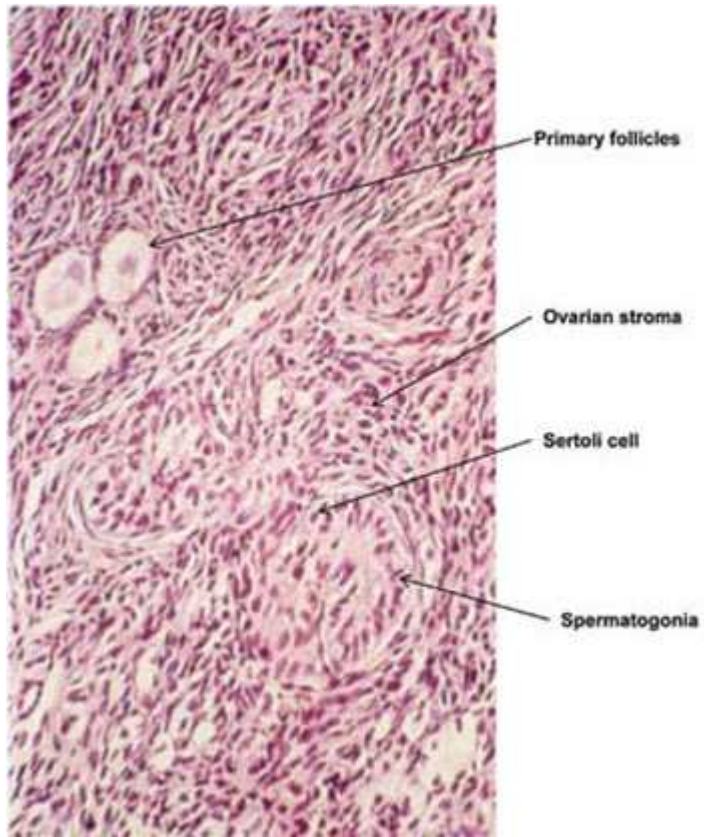
° Anomalies après exposition *in utero* au DES (entre 1951 et 1977)

	CHROMOSOMES	GONADES	VOIES GÉNITALES	OGE
<b>DSD 46,XX</b> <b>Pseudo-hermaphrodisme</b> 	XX	ovaires	féminines	ambigus
<b>DSD 46,XY</b> <b>Pseudo-hermaphrodisme</b> 	XY ou mosaïque (XY/XO)	testicules	ambiguës	ambigus
<b>Hermaphrodisme vrai</b>	XY ou XY mosaïque (XX/XY XY/XO)	ovaires et testicules (ovotestis)	ambiguës	ambigus

-Hyperplasie congénitale des glandes surrénales (androgènes+++): 90%  
 -Prise de composés Virilisants  
 -Tumeur ovarienne maternelle

-Déficit en 5 α réductase (T → DHT)  
 -Déficit en T  
 -Récepteurs aux androgènes anormaux: syndrome du testicule féminisant

-Cellules 46 XX avec un fragment du bras court du chromosome Y...

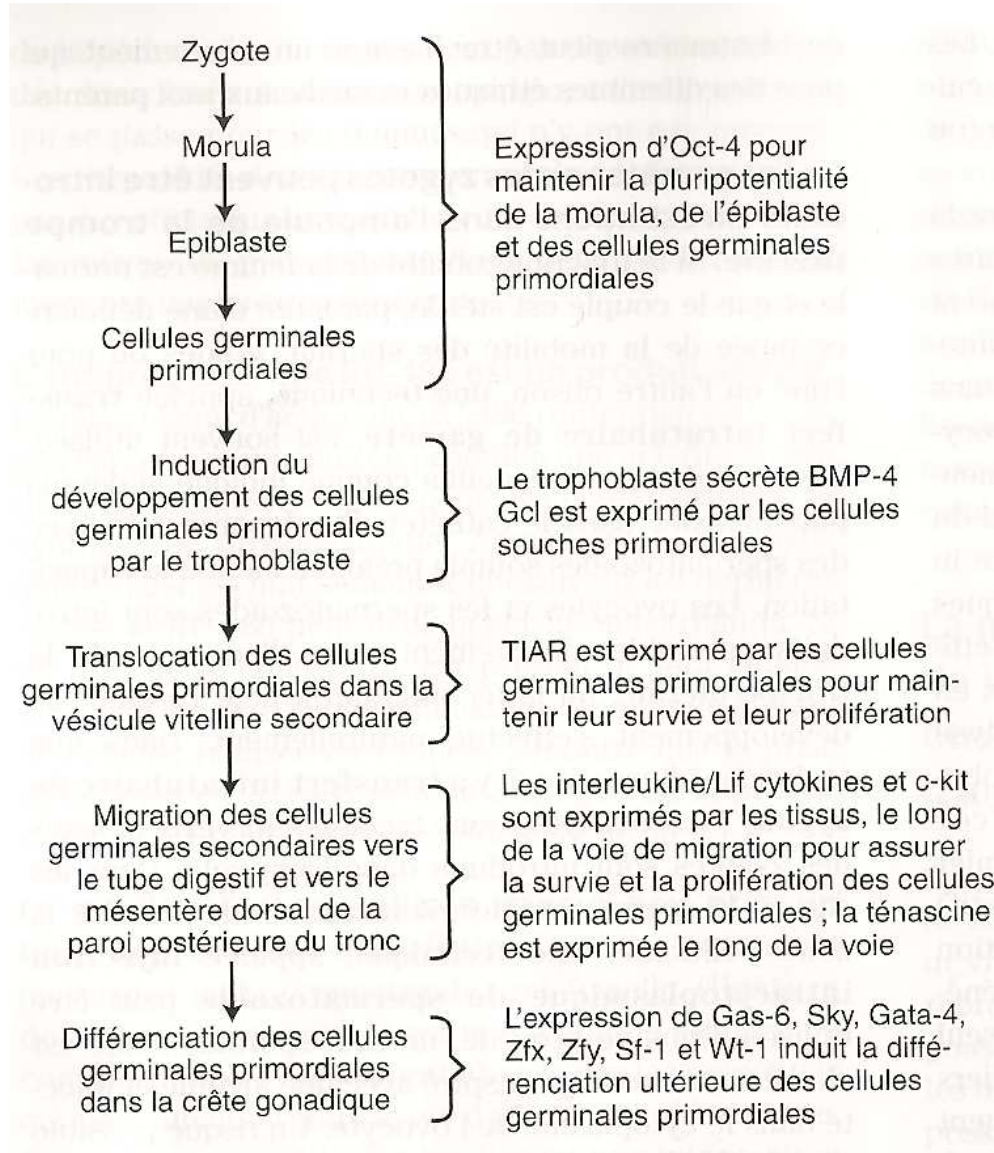


Histologie de la gonade  
Vrai hermaphrodisme (ovotesticule)  
Kousta et al., 2011



# VI- Facteurs génétiques de détermination et différenciation du sexe

## 1- Contrôle du développement de la lignée germinale chez l'homme



**Cascade régulatrice complexe :** séquence d'activation des gènes qui dirige l'induction initiale et le dvpt, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation des CGP.

- Différenciation des CGP à p. de l'épiblaste proximal sous l'influence de signaux
  - dérivés de l'ectoderme extra-embryonnaire (**BMP-4** et **BMP-8B**)
  - ou de l'endoderme extra-embryonnaire (**BMP-2**).
- Acquisition de la compétence des CGP
  - marquée par l'expression d'une protéine transmembranaire appelée **fragilis**.
  - Induction par **fragilis** de l'expression d'un gène, **Stella**, uniquement dans les cellules issues des CGP qui restent pluripotentes jusqu'à leur migration dans la gonade.
  - = ovogonies.

# VI- Facteurs génétiques de détermination et différenciation du sexe

## 2- Déterminisme

### – SRY:

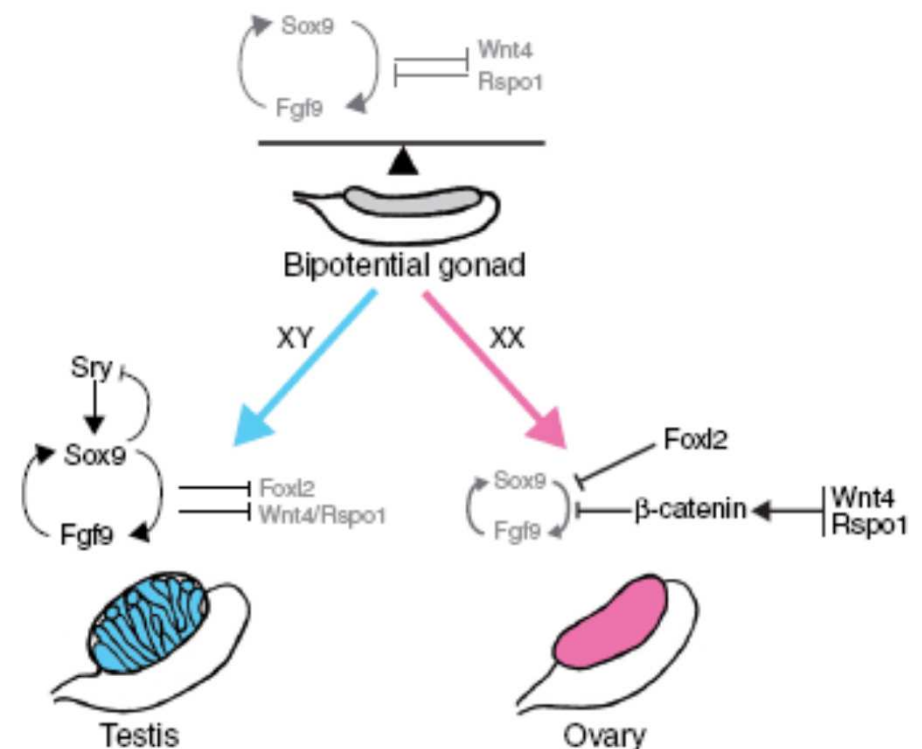
- exprimé dans cellules somatiques des crêtes génitales masculines
- Entrainerait une cascade d'activation génétique induisant formation du testicule et autres structures génitales masculines

### – Autres:

- WT1: dans crêtes urogénitales, mésonéphros, cellules de Sertoli et granulosa. Régulateur de la transcription de SRY.
- SF1: activation des gènes de la synthèse des stéroïdes
- SOX9: dans crêtes génitales et cellules de Sertoli – Rôle dans activation du gène de l'AMH.
- AMH: dans cellules de Sertoli – responsable de la régression des canaux de Müller.

# 3- Différenciation du sexe

- Cellules germinales:
  - essentielles pour formation des ovaires (différent de % ♂)
  - Si absence: pas de formation des follicules et des ovaires
- Implication au minimum de deux voies de signalisation complémentaire:
  - Voie Foxl2: action promotrice sur formation de l’ovaire
  - Voie R-spondin1/Wnt4/β-catenin: action répressive sur formation testiculaire et promotrice sur la formation de l’ovaire



# DÉTERMINATION

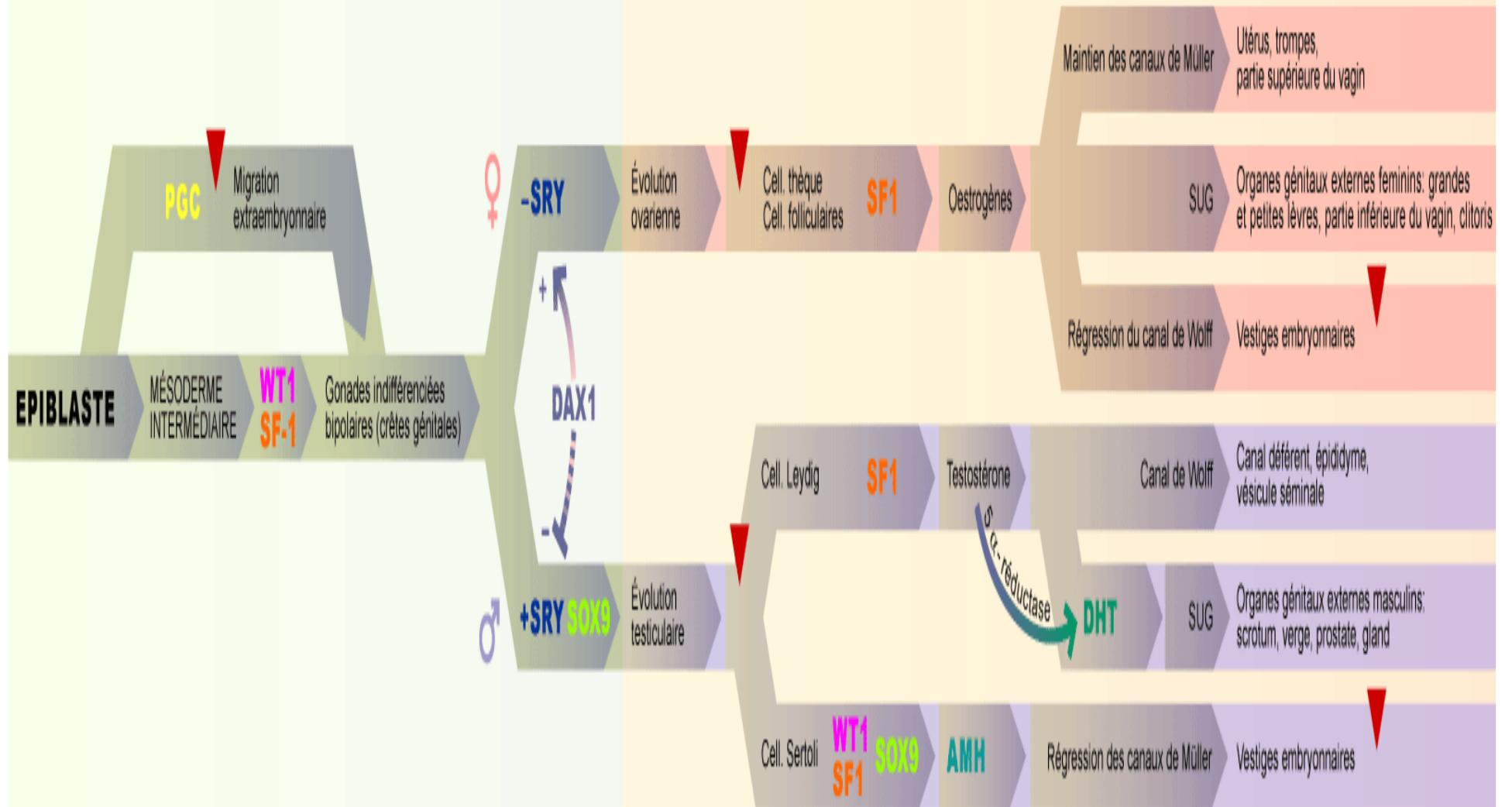
SEXE CHROMOSOMIQUE (GÉNÉTIQUE)

# DIFFÉRENCIATION

SEXE GONADIQUE

# ORGANOGENÈSE

SEXE PHÉNOTYPIQUE



# Références

- Abrégés. Embryologie humaine. De la molécule à la clinique. Ed. Masson, 2008. F.Encha-Razavi, E.Escudier
- Atlas de poche d'Embryologie. Ed Flammarion, 2006. U.Drews
- Embryologie médicale. Ed Pradel, 2007. T.W.Sadler, J.Langman
- Atlas d'embryologie humaine de Netter. Ed Masson, 2003. L.R.Cochard
- Human embryology and developmental biology. Ed Mosby, 2004. B.M.Carlson
- Leçons d'embryologie humaine. Ed Maloine, 2005. J.Poirier, M.Catala, I.Poirier, J.Baudet
- Embryologie humaine. Ed De Boeck, 2003. Larsen