

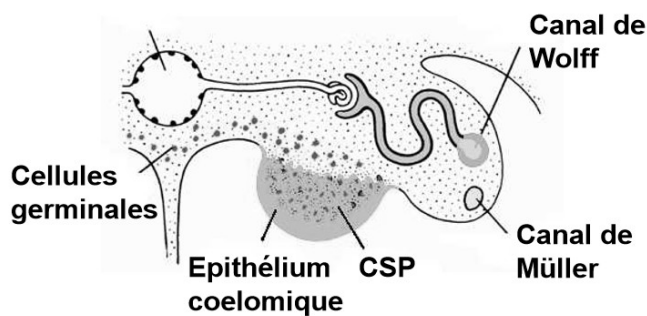
Fiche UE7 cours 5 : Embryologie de l'appareil génital

Origine commune des systèmes urogénitaux féminin et masculin : mésoblaste intermédiaire qui subit une différenciation cranio-caudale, notamment dans la partie dorsale et lombaire le mésonéphros va se segmenter en tubules mésonéphrotiques réunis latéralement par le canal de Wolff. Ce dernier subit aussi une différenciation en direction du sinus urogénital primitif (SUGP) où il va s'aboucher pour former les futures voies génitales indifférenciées.

I. Formation des gonades

Stade indifférencié

Les **crêtes génitales** se forment à partir de la 4-5^e semaine. Elles sont issues de la prolifération de l'épithélium coelomique et du mésonéphros à la face ventrale du mésonéphros, en regard de la 10^{ème} vertèbre dorsale.



Le mésenchyme sous jacent va se condenser vers la 4-5^e semaine puis à la 6^e semaine, l'épithélium coelomique et du mésonéphros pénètrent dans le mésenchyme ce qui forme les **cordons sexuels primitifs** (CSP), reliés entre eux en profondeur de la gonade, en un réseau de canalicules, le **rete gonadique**.

Apparition des cellules germinales primordiales (CGP) à la 3^e semaine au niveau de la paroi post de la vésicule vitelline (mésenchyme extra embryonnaire). Elles ont une origine EPIBLASTIQUE (ectoderme primaire). On les identifie par la présence du gène vasa et de la phosphatase alcaline.

Elles migrent vers les crêtes génitales et se multiplient par mitoses à partir de la 5^{ème} semaine. Une fois qu'elles ont colonisé les crêtes génitales, elles perdent leur mobilité mais conservent leur activité de division. Elles donneront les ovogonies ou les spermatogonies. Si la migration est absente, il n'y a pas de gonades. Si elle est anormale, on observe des tératomes.

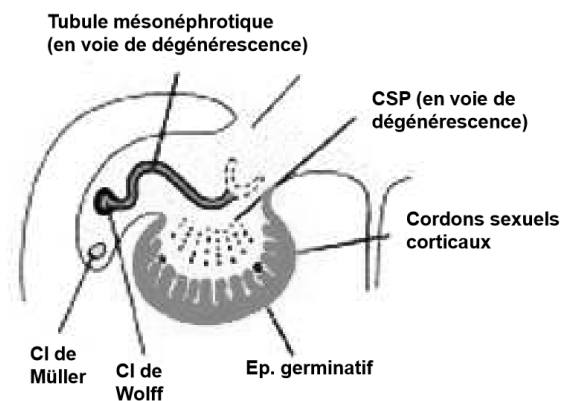
L'ébauche gonadique (crête génitale mésenchymateuse) au stade indifférencié est donc constituée de :

- l'épithélium coelomique devenu germinatif et ses cordons sexuels primitifs qui s'anastomosent en un rete gonadique qui s'abouche aux tubules mésonéphrotiques de la partie moyenne du mésonéphros en regard de la 10^{ème} vertèbre dorsale.
- des CGP à partir de S6
- du mésenchyme

Cette crête génitale est séparée en deux régions, une périphérique, la **corticale** et une centrale, **médullaire**.

différencié

La différenciation dans le sens féminin est plus tardive que dans le sens masculin. Elle se fait par défaut, c'est à dire en l'absence du gène **SRY responsable de** l'induction de la différenciation sexuelle dans le sens masculin.



Cette différenciation se fait en deux phases :

- 1- **Les cordons sexuels primitifs dégèrent** (se fragmentent) au centre de la future gonade au niveau du réte ovarien, future **médullaire**
- 2- **Une Seconde vague de cordons sexuels (plus courts et massifs), les cordons sexuels corticaux**, sont formés à partir du mésothélium de la crête génitale (on a de nouveau cette prolifération de l'épithélium germinatif en périphérie, future **corticale**). Ils entourent les ovogonies (issues des CGP). Ils vont ensuite se fragmenter pour former les futurs **follicules primordiaux**. Enfin, on a une condensation du mésenchyme à l'origine du stroma ovarien (tissu conjonctif)

NB : cf p6/16 de la ronéo pour le modèle récent

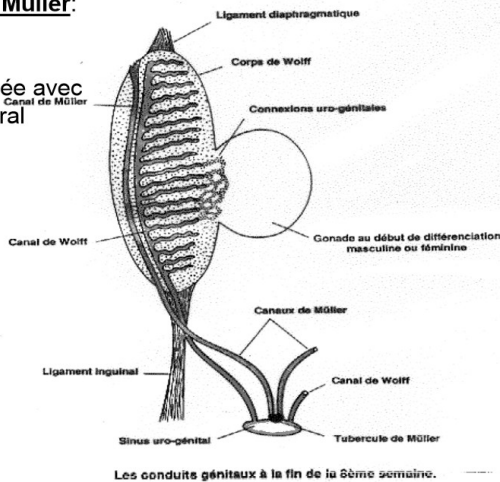
L'ovaire adulte est entouré d'un **épithélium germinatif**, en dessous on a une couche de mésenchyme, l'**albuginée**, il possède une zone centrale, la zone **médullaire** avec du tissu conjonctif lâche contenant vaisseaux sanguins (artère spiralées), lymphatiques et nerfs. Autour, le **cortex** contient : tous les follicules ovariens à différents stades de croissance, primordiaux et primaire, atrophiques (ayant dégénéré au cours de leur développement), un corps jaune (en phase lutéale), des cellules conjonctives fusiformes.

II. les conduits génitaux

Indifférencié

3 zones du cl de Müller:

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



Le canal de Wolff=canal mésonéphrotique réunit latéralement les tubules mésonéphrotiques. Il subit une **extension cranio-caudale** jusqu'au sinus urogénital primitif (SUGP) au niveau du cloaque où il va s'aboucher et participer à la formation des voies génitales indifférenciées.

Le canal de Müller apparaît à la fin de la 4e-début de la 5e semaine. Il résulte d'un **épaississement de l'épithélium coelomique** pénétrant le mésonéphros à son extrémité craniale.

Il est composé de 3 zones :

- verticale sup, parallèle au canal de Wolff (en dehors)
- Une zone horizontale médiane, qui croise le canal de Wolff en avant
- Une zone verticale inférieure, fusionnée avec l'autre canal de Müller controlatéral pour former le futur **canal utéro vaginal**. Les deux canaux réunis en partie, s'abouchent au niveau du sinus uro-génital. Cette zone d'abouchement s'appelle le **tubercule de Müller**. Sur ce schéma, on voit que le rété ovarique s'abouche à certains tubules mésonéphrotiques en regard de la 10ème vertèbres dorsale.

Différencié

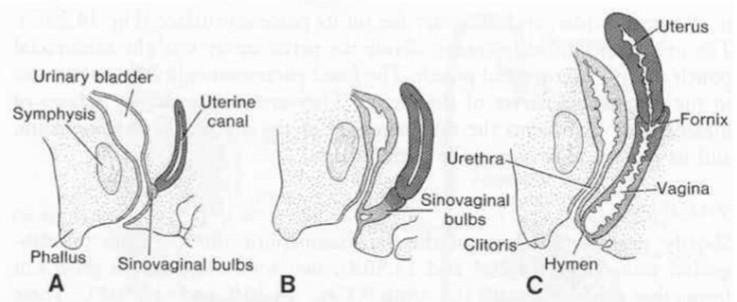
Le canal de Wolff dégénère (dès 8° S) par manque de testostérone => trigone vésical

Le canal de Müller persiste par absence d'AMH et va être à l'origine des voies génitales féminines :

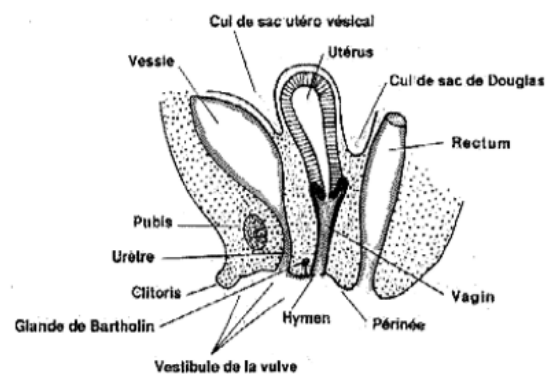
La partie craniale reste ouverte dans la cavité coelomique => pavillon de la trompe.

La partie moyenne => la trompe => repli péritonéal qui va donner le ligament large.

La partie distale => **canal utéro-vaginal** (résorption des septums intra-utérins et formation d'une cavité) qui va donner l'utérus et la partie supérieure du vagin (2/3 inf provient d'une prolifération du sinus uro-génital définitif en regard du tubercule de Müller, cf ci dessous).



Il y a une **prolifération du tissu endodermique** de la partie postérieure du sinus uro-génital, en regard du tubercule müllerien, formant au départ deux évaginations accolées sur la ligne médiane, les **bulbes sino-vaginaux**. Ces bulbes vont s'unir à l'extrémité inférieure du canal utéro-vaginal et forment une **plaque vaginale**. Ensuite, les bulbes vont se tunneliser pour donner le vagin (vers le 5^e mois). Il y a alors une augmentation de la distance entre l'utérus et le sinus uro-génital (voir le schéma), cela va repousser le péritoine et former les culs de sac vaginaux. Il persiste une membrane, **l'hymen**, au niveau la partie la plus caudale du sinus uro-génital définitif qui va constituer le **vestibule** (glande vestibulaire, vulve). Un étirement va permettre de donner l'urètre et le méat urinaire.



L'appareil génital féminin au moment de la naissance

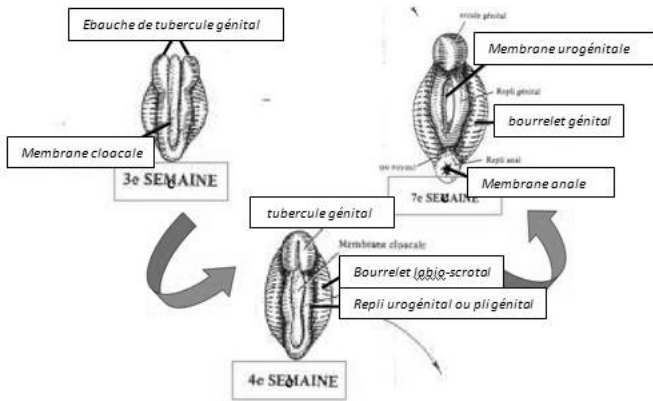
III. Migration ovarienne et formation du ligament large

Le **mésonéphros disparaît** (6^e S=> 4^e M) ce qui a pour conséquence l'insertion de ses ligaments sur l'ovaire : le ligament diaphragmatique devient **ligament suspenseur** de l'ovaire ou lombo-ovarien. Le ligament inguinal formé à partir du gubernaculum, ne va pas se raccourcir. Il va former le **ligament rond de l'utérus** entre le fascia des grandes lèvres et l'utérus ainsi que le **ligament utéro-ovarien** de l'ovaire entre l'utérus et l'ovaire.

On observe un mouvement de bascule latérale des trompes à partir du 3e mois qui va permettre la formation, à partir du méso mésonéphrotique, du **ligament large** de l'utérus. Cette bascule va aussi permettre la formation du ligament lombo-ovarien .

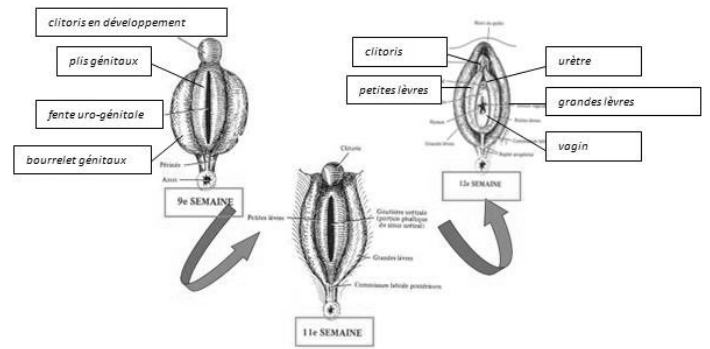
IV. organes génitaux externes

Indifférencié



A la 3^e SD, avant le cloisonnement du cloaque, la membrane cloacale est entourée de **plis cloacaux**, et de **bourrelets labio-scrotaux** (plus externes). Les plis cloacaux sont plus épais **en avant** ce qui forme l'éminence cloacale ou le **tubercule génital**, ils vont beaucoup proliférer et finir par recouvrir complètement la membrane cloacale. Les bourrelets labio-scrotaux viennent d'un soulèvement de l'épiblaste et de la prolifération du mésenchyme sous-jacent. Après le cloisonnement du cloaque, à la 5^e SD, les plis cloacaux deviennent en avant **plis uro-génitaux** et en arrière **plis anaux** (*plis ou replis comme écrit sur le schéma*). Les bourrelets labio-scrotaux autour, formeront les futurs **bourrelets génitaux**.

différencié



A partir de la 9^e S se forment les organes génitaux externes, visibles correctement qu'à partir de la 20^e semaine de gestation. Cette différenciation dans le sens féminin se fait par absence d'androgène (pas de testostérone) et présence d'**estrogènes**.

Il y a une augmentation minimale du tubercule génital qui va former le **clitoris**. De plus, la partie pelvienne du sinus uro-génital définitif diminue, ramenant en superficie le méat urinaire et l'hymen formant ainsi le **vestibule**, au fond duquel s'ouvrent en avant l'urètre et en arrière le vagin.

Le vestibule est bordé latéralement par les **petites lèvres** (formé à partir des plis génitaux). Les bourrelets génitaux vont donner les **grandes lèvres**.

V) Anomalies (cf ronéo)

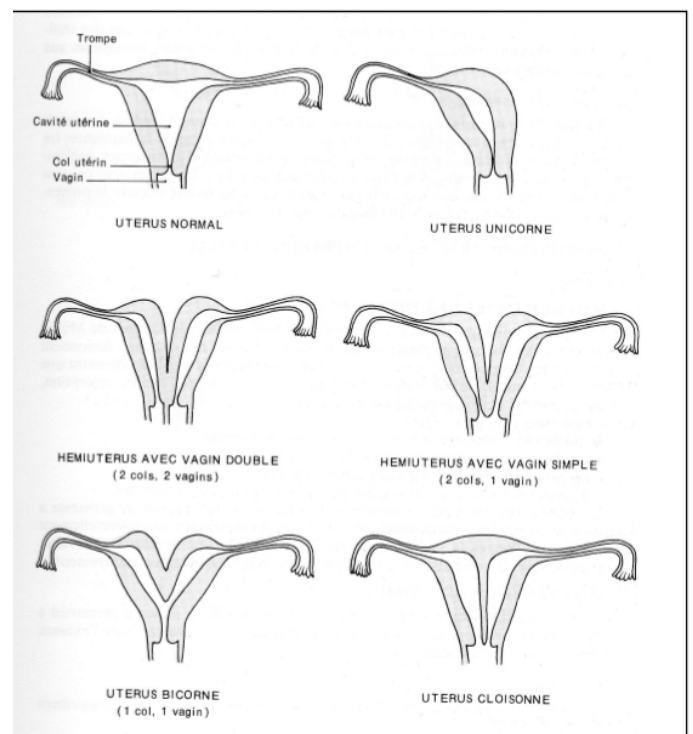
Anomalies de l'utérus ++ (les plus détaillées) : elles entraînent des difficultés à être enceinte, infertilités, des fausses couches à répétition et concernent 1 à 2 % des femmes.

Aplasia utérine uni ou bi-latérale, complète ou pas. Par exemple, un seul canal de Müller s'est développé ce qui entraîne une absence d'utérus uni-latérale (utérus unicorne).

Hémi utérus : On observe un double utérus car il y a eu deux évolutions parallèles des canaux de Müller. Si les canaux de Müller s'abouche à deux endroits distinct du sinus uro-génital, il y aura deux vagins, s'il s'abouche au même endroit, il n'y aura qu'un vagin.

Utérus cloisonné : il y a une persistance de la cloison des 2 canaux de Müller qui se sont accolés. Ce cloisonnement peut être total (3^e image de droite) ou sub-totale, corpéral (au niveau du corps) ou cervical (au niveau de col)

Utérus bicorne : les canaux de Müller ne se sont réunis qu'à la fin, partie de la plus distale sur la ligne médiane
Utérus communicant, Hypoplasie utérine



Anomalies des ovaires :

-aplasie ovarienne plus ou moins complète : **syndrome de Turner** (45 XO, femmes infertiles, souvent de petite taille, on n'arrive pas à discerner l'ovaire, on ne voit que des « bandelettes ovariennes », c'est un syndrome associé à des malformations cardiovasculaires, souvent de l'aorte).

-aplasie unilatérale-ovaire surnuméraire -anomalies topographiques : ovaire lombaire, iliaque ou inguinal-anomalie d'architecture (ex. ovotestis)

Anomalies des trompes :-absence bi ou uni latérale-anomalies par excès

Hermaphrodismes : cf tableau ronéo

VI) Facteurs génétiques de détermination et différenciation du sexe

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

=> sous le contrôle d'une cascade régulatrice complexe de mécanismes moléculaires. On a des séquences d'activation de gènes qui dirigent l'induction initiale et le développement, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation des cellules germinales.

La **différenciation** des cellules germinales primordiales se fait à partir de **l'épiblaste proximal** sous l'influence de signaux : des dérivés de l'ectoderme extra-embryonnaire (BMP-4 et BMP-8B) ou de l'endoderme extra-embryonnaire (BMP-2).

Les cellules germinales primordiales **acquièrent leur compétences** grâce à l'expression d'une protéine transmembranaire appelée **fragilis**. Cette dernière induit l'expression d'un gène, **Stella**. Cela permet la différenciation des cellules germinales primordiales en **ovogonies**.

2) Déterminisme

Un des marqueurs du déterminisme est le gène **SRY**, sur le bras court du chromosome Y. Il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales **masculines** et entraîne une cascade d'activation génétique induisant la formation du testicule et autres structures génitales masculines via la sécrétion de testostérone.

Autres facteurs du déterminisme :

•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.

Quand il n'y a PAS ces marqueurs, il y a différenciation dans le sens féminin.

3) Différenciation du sexe

Les cellules germinales sont essentielles pour la formation des ovaires. Si elles sont absentes, il n'y a pas de follicules ni d'ovaire++.

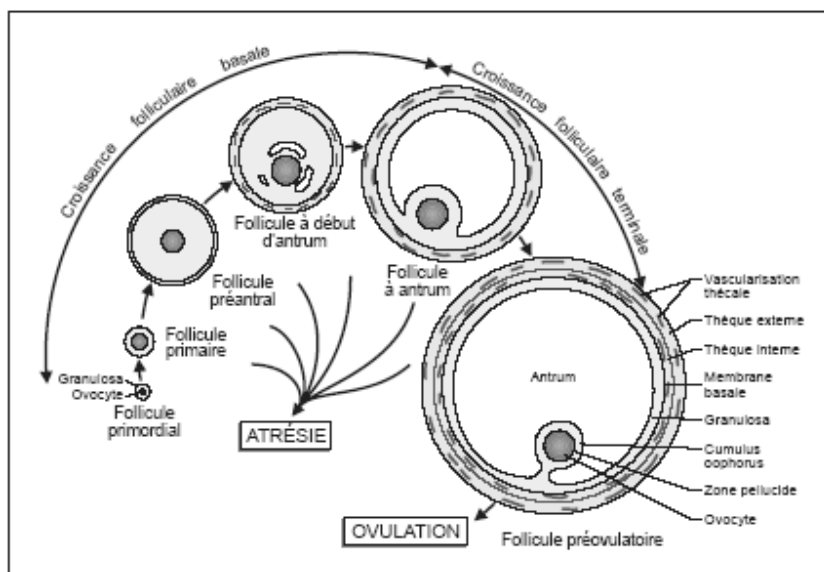
La région des crêtes génitales, constituant l'ébauche gonadique primitive, est dotée d'une bipotentialité (testicules ou ovaires). La différenciation dans le sens féminin implique **au minimum deux** voies de signalisation :

- **la voie Foxl2** qui a une action promotrice sur la formation de l'ovaire

- **la voie R-spondin1/Wnt4/β-catenin** qui a une action répressive sur la formation testiculaire et promotrice sur la formation de l'ovaire.

Fiche Cours 7 UE7 Gynéco-endocrinologie : la Folliculogénèse

Rappel : les cellules folliculaires sont issues d'une prolifération de cellules de l'épithélium germinatif, elles entourent les CGP (cellules germinales primordiales) à l'origine des ovogonies puis ovocytes.



Définition : succession des différentes étapes du développement du follicule primordial depuis le moment où il sort de sa réserve jusqu'à sa rupture (ovulation 0,1%) ou son involution (atresie 99,9%). La folliculogénèse proprement dite ne commence qu'à la puberté.

Phénomène continu

Où ? : cortex ovarien

Double fonction :

- Support de la croissance, maturation puis expulsion de l'ovocyte
- Production de stéroïdes, du follicule primordial jusqu'à l'ovulation ou l'atresie

NB : le noyau est bloqué au stade de vésicule germinative ou stade diplotène de prophase I (chromatine « poussiéreuse »)
R=récepteur

follicule (zone corticale périphérique de l'ovaire)	primordial	primaire	secondaire	Tertiaire ⇒ ou antral	De Graff (préovulatoire), stade ultime du développement du Tertiaire
ovocyte	25 à 40µm, nucléole visible, cytoplasme granuleux, polarisation des organites (noyau vitellin de Balbiani)		central, augmente de volume		riche en organites 120µm (mitochondries) et granules corticaux (Golgi)
zone pellucide	apparition				
cellules folliculaires	2 à 3 cellules aplaties	couche de cellules cubiques (Granulosa)	plusieurs couches (Granulosa), comm° entre elles et avec l'ovocyte, R au FSH	Granulosa épaisse, (mitoses importantes)+ cumulus oophorus entourant l'ovocyte+ apparition de l'antrum	énorme cavité antrale
Fine membrane de Slavjansky					
différenciation du Tissu Conjonctif voisin, fibroblastes du stroma ovarien			Thèque interne vascularisée+ R au LH ⇒ follicule pré-antral	thèque externe (entourant l'interne) en communication avec la granulosa (gap)	thèque interne + externe
thèque externe				cellules fibreuses	
diamètre du follicule	60µm	60-70µ	200µ	0.2-0.5mm	16-20mm
	- Un stock défini (max environ au 7 ^e mois de vie intra-utérine) A la naissance : 260 000 à 475 000, avec l'âge diminution de la réserve jusqu'à moins de 1000 follicules à la ménopause.		Possibilité de réponse à une stimulation hormonale gonadotrope		E2/And et E2/P4 élevés

