

Résumé – Différenciation sexuelle normale et pathologique

I. Introduction

Sexe génétique, gonadique, corporel, physiologique ou psychogène.

Les différenciations masculines et féminines sont actives, elles nécessitent un apport hormonal spécifique.

- 4^{ème} à la 6^{ème} semaine = stade indifférencié ;
- 7^{ème} semaine = différenciation masculine ;
- 9^{ème} semaine = différenciation féminine.

Mésoblaste : **mésoblaste para-axial** (→ somites), **mésoblaste intermédiaire** (→ pronéphros, mésonéphros, métanéphros), **mésoblaste latéral** (→ épithélium coelomique).

- **Pronéphros** : formé fin J23, entièrement régressé à J28 ;
- **Mésonéphros** : formé à J24. J28 = 30 paires de tubules mésonéphrotiques. J35 = 10 à 12 paires. À **S5**, entre en partie dans constitution de la gonade indifférenciée. Régression à partir de **S6** ;
- **Métanéphros** → blastème métanéphrogène. Ne se segmente pas !

Les néphrotomes du mésonéphros donneront les tubules mésonéphrotiques.

Corps de Wolff = canal de Wolff + tubules mésonéphrotiques + tissu mésoblastique. Le **ligament diaphragmatique** le prolonge en haut, le **ligament inguinal (gubernaculum)** le prolonge en bas. Ce corps de Wolff persiste chez le fœtus masculin pour donner les voies génitales masculines, il régresse chez le fœtus féminin (donne quelques reliquats).

II. Appareil génital indifférencié

Sans facteurs d'activation → phénotype féminin.

A. Gonade indifférenciée ou bipotentielle

1. CGP

Les CGP apparaissent à **proximité du diverticule allantoïdien à J18**, sont extra-embryonnaires et d'origine **ectoblastique**.

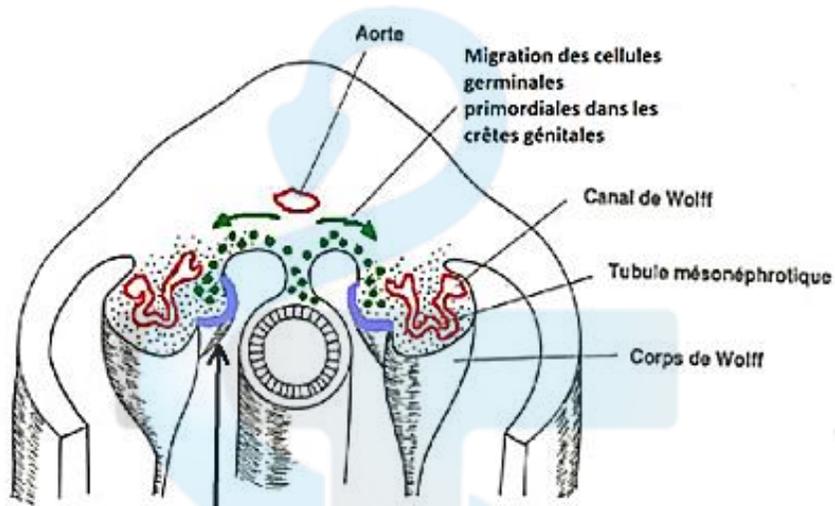
Elles sont **sphériques de 14 à 18 µm de diamètre**, ont un **noyau volumineux** et un **cytoplasme** contenant du **glycogène** et de la **phosphatase alcaline**.

⚠ **Allantoïde d'origine endoblastique, CGP d'origine ectoblastique / épiblastique**

2. Crêtes génitales

Se forment à **S5** dans la **région moyenne et interne du corps de Wolff**, par prolifération de l'épithélium coelomique et épaissement du mésenchyme sous-jacent.

Crêtes génitales = blastème para-mésonéphrotique = blastème somatique commun.



Crêtes génitales dans la région moyenne du corps de Wolff (fin S5 en face de 10-12 tubules mésonéphrotiques).

3. Migration des CGP

Migration passive débute à S4. Les CGP deviennent **intra-embryonnaires** (c'est la formation de la paroi ventrale qui les « enferme » dans l'embryon).

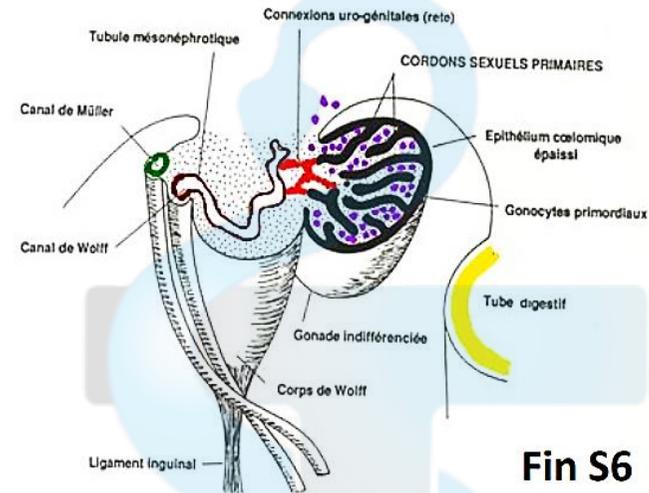
Migration active à partir de S5, le long du **mésentère dorsal de l'intestin postérieur**. Les CGP atteignent les crêtes génitales à partir de S5.

4. Constitution de la gonade indifférenciée

Avant l'arrivée des CGP, on a un épaissement de l'épithélium coelomique à l'origine des **cordons sexuels primaires**.

⚠ Les cordons sexuels primaires donneront les futurs tubes contournés.

À distinguer des tubules mésonéphrotiques → canaux efférents.



Fin S6

Schéma en coupe transversale d'une gonade indifférenciée à S6.

Avec l'arrivée des CGP, les **cordons sexuels primaires entourent les CGP** (si elles ne sont pas entourées les CGP rentrent en apoptose) et **se connectent avec les tubules mésonéphrotiques** (forment le *rete* = connexions uro-génitales).

Disparition des tubules mésonéphrotiques au-dessus et en-dessous de la gonade indifférenciée.

B. Voies génitales indifférenciées

1. Canaux de Wolff

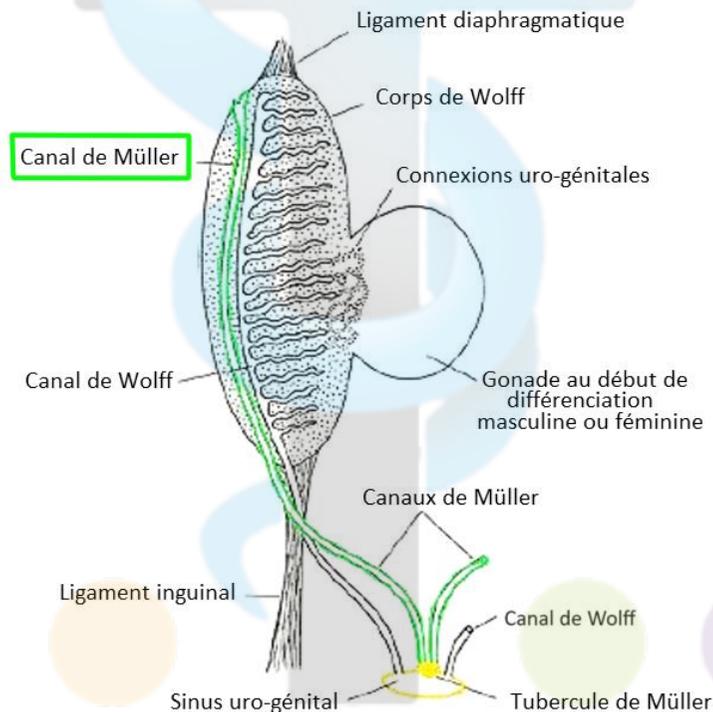
Issus du **mésoblaste intermédiaire**. Ils s'abouchent dans l'allantoïde au niveau du **sinus uro-génital** de part et d'autre des canaux de Müller.

2. Canaux de Müller

Formés par une **invagination longitudinale de l'épithélium coelomique** : origine mésoblastique latérale. Ouverts dans la partie supérieure.

Dans la partie terminale, les canaux sont d'abord **séparés par le septum utérovaginal**, puis fusionnent entièrement pour former le canal utérovaginal, dont l'extrémité caudale est fermée par le tubercule de Müller. Partie crâniale des canaux de Müller = futures trompes.

Le tubercule de Müller provient d'un épaissement du sinus uro-génital, est d'origine entoblastique, situé à la face postérieure du sinus uro-génital.



Les voies génitales indifférenciées à la fin de S6.

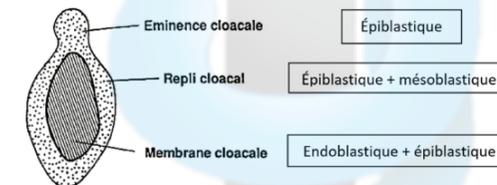
C. Sinus urogénital

Allantoïde reliée au tube digestif par la région du cloaque, qui **se cloisonne entre S6 et S8**. 2 mécanismes sont à l'origine de ce cloisonnement :

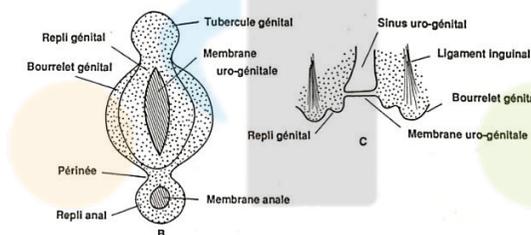
- **Pli de Rathke** : pousse vers le haut, vers le toit du cloaque (origine entoblastique) ;
- **Pli de Tourneux = septum uro-rectal = éperon périnéal** : le mésenchyme situé entre l'allantoïde et l'intestin primitif pousse le tissu entoblastique du toit du cloaque en direction de la cloison entoblastique (pousse vers le bas).

À la fin du **2^{ème} mois**, l'appendice caudal régresse. Le repli cloacal va être séparé en 2 : zone antérieure : sinus uro-génital ; zone postérieure : canal ano-rectal. La membrane cloacale va être séparée en 2 : une membrane anale et une membrane uro-génitale. **Séparation effective du sinus uro-génital à S7.**

D. OGE indifférenciés



OGE à la fin de S4.



Gauche : ébauche des OGE à la fin de S6. Droite : Coupe perpendiculaire à la surface (fin S6)

III. Différenciation sexuelle masculine

Différenciation active à partir de S7. Le gène SRY va mettre en place les **cellules de Sertoli**, issues de la **différenciation des cordons testiculaires dès S7**, elles sécrètent de l'**AMH**. SRY permet aussi la mise en place des **cellules de Leydig** dès S9 qui sécrètent de la **testostérone**.

A. Testicules

S7 : formation des **cordons testiculaires = cordons spermatiques** = cellules de Sertoli + CGP. Les cordons sexuels se détachent de l'épithélium cœlomique, s'individualisent et s'anastomosent. Des cellules mésenchymateuses entre les cordons se différencient en cellules de Leydig. Les **connexions uro-génitales** donneront le **rete testis**.

S8 : Albuginée, septas testis, lobules, cordons séminifères.

⚠ Pendant la vie fœtale jusqu'à la puberté, les cordons testiculaires sont pleins. Les tubules mésonéphrotiques sont creux.

B. Voies génitales masculines

De S9 au 5^{ème} mois :

Sous l'action de la testostérone	Sous l'action de l' AMH
Les tubes mésonéphrotiques donnent les cônes efférents .	Canaux de Müller régressent, ne laissant que des reliquats : l' hydatide sessile et l' utricule prostatique .
Les canaux de Wolff forment canaux épидидymaires, canaux déférents, vésicules séminales, canaux éjaculateurs.	
La paroi postérieure du sinus uro-génital (origine entoblastique) donne la prostate .	⚠ L'hydatide pédiculée est un reliquat wolffien.

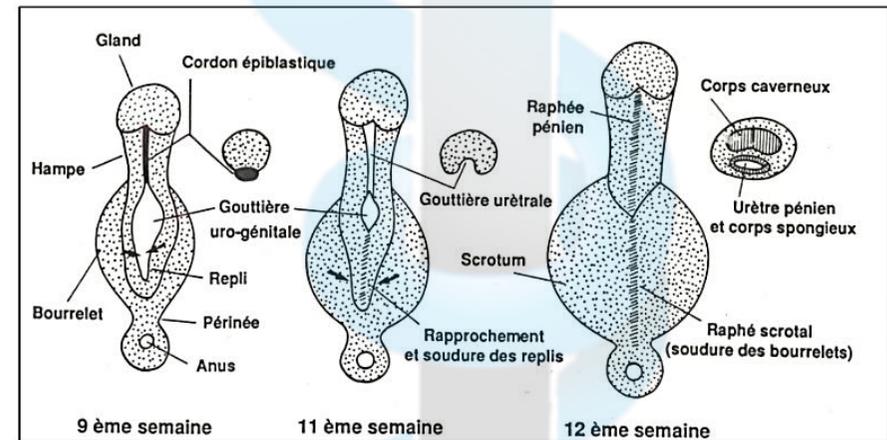
C. Sinus urogénital

Il est à l'origine de l'urètre : l'**urètre membranacé**, **urètre prostatique** et **urètre membraneux** (en-dessous de la prostate).

La prostate se met en place à **S10 (origine entoblastique)**. Le tubercule müllérien donne le **veru montanum = colliculus séminal**, saillie dorsale de l'urètre prostatique. Les canaux éjaculateurs s'abouchent de part et d'autre de l'**utricule prostatique**, une petite cavité creusée dans le *veru montanum*.

D. OGE masculins

3^{ème} mois : rôle important de la **DHT**.



Différenciation des OGE au 3^{ème} mois.

Un massif épithélial recouvre l'extrémité du gland, il se creuse et donne l'**urètre balanique** → permet la formation du prépuce à partir de la **plaque épiblastique**. L'urètre est totalement constitué à **S14**.

La testostérone a une action locale. La **5- α réductase de type 2** la transforme en **DHT**, qui a une action à distance. Si l'enzyme est altérée, il y a parfois un micropénis ou une hypospadias.

⚠ Seule la 5- α réductase de type 2 a un rôle dans la formation de DHT. Une anomalie de la type 1 n'aura pas d'incidence sur la formation des OGE.

Localisation	Urètre	Origine embryonnaire
Postérieure	Urètre membranacé	Entoblastique
	Urètre prostatique	Entoblastique
	Urètre membraneux	Entoblastique
Antérieure	Urètre pénien	Epiblastique/ectoblastique
	Urètre balanique	Epiblastique/ectoblastique

Origine embryonnaire des différentes parties de l'urètre.

E. Migration testiculaire

3 phases de migration :

- **3^{ème} au 5^{ème} mois** (intra-abdominale) : migration relative (passive) ;
- **6^{ème} au 8^{ème} mois** : migration active ;
- **8^{ème} au 9^{ème} mois** : phase scrotale, active, le **gubernaculum testis** se rétrécit et devient le **ligament scrotal**.

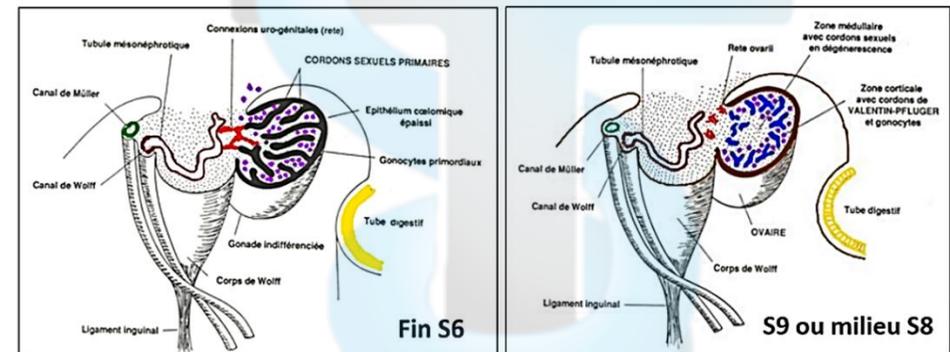
Le ligament diaphragmatique disparaît chez l'homme, pas chez la femme.

La partie supérieure du processus vaginal donne naissance au **ligament péritonéo-vaginal**. Sac à la face antérieure du testicule : la **tunique vaginale**. La non-oblitération du canal inguinal peut donner une hernie inguinale par descente des intestins dans le scrotum.

IV. Différenciation sexuelle féminine

A. Ovaires

La différenciation ovarienne débute à S9. Les cordons sexuels primaires s'allongent de la périphérie vers le centre. Les cordons dégénèrent dans la région médullaire → au centre, les fragments donnent le **stroma vasculaire**, des vaisseaux, du tissu fibreux. Dans le cortex ils donnent du tissu fibreux. Les **cordons de Valentin-Pflüger = cordons sexuels corticaux** apparaissent à partir de l'épithélium cœlomique.



Différenciation des gonades féminines.

Les **gonocytes primordiaux** s'incorporent dans les cordons de Valentin-Pflüger pour donner naissance aux **follicules primordiaux**. Les cellules mésenchymateuses supportant les cordons sexuels se différencient en cellules folliculaires. CGP → gonocytes primordiaux → follicules primordiaux d'origine ectoblastique. Cellules mésenchymateuses autour des cordons sexuels → cellules folliculaires, d'origine **mésenchymateuse**. Les parties des canaux de Müller ne participant pas à la formation de l'ovaire dégèrent.

B. Voies génitales féminines

4^{ème} mois : **connexions uro-génitales** donnent le **rete ovarii**. Absence testis → tubes mésonéphrotiques et canaux de Wolff dégèrent entre S10 et S12.

Développement des canaux de Müller :

- Extrémité céphalique s'ouvrant dans le coelome → pavillon ;
- Parties crânielles non accolées des canaux → trompes ;
- Parties terminales non accolées des canaux → fond de l'utérus ;
- **Canal utéro-vaginal** (s'abouche dans le sinus uro-génital au niveau du tubercule de Müller) donne le corps, l'isthme et le col de l'utérus + tiers sup du vagin. Il n'est pas à l'origine de tout l'utérus.

La **plaque vaginale entoblastique** se forme sous le tubercule de Müller. Cette plaque vaginale et le tubercule donnent naissance au **2/3 inf du vagin** → 2/3 inf du vagin d'origine entoblastique, 1/3 sup d'origine mésoblastique.

Le vagin finit sa mise en place au **4^{ème} mois**.

Nom du ligament	Devenir chez la femme	Devenir chez l'homme
Ligament inguinal	Ligament propre de l'ovaire (partie sup) Ligament rond de l'utérus (partie inf)	Ligament scrotal
Ligament diaphragmatique	Ligament lombo-ovarien	Régression

C. Sinus urogénital

Développement de la plaque vaginale + abaissement segment inf du vagin entraînent un **étirement de la partie inférieure du sinus urogénital** → **formation de l'urètre**. L'urètre débouche dans le vestibule.

D. OGE féminins

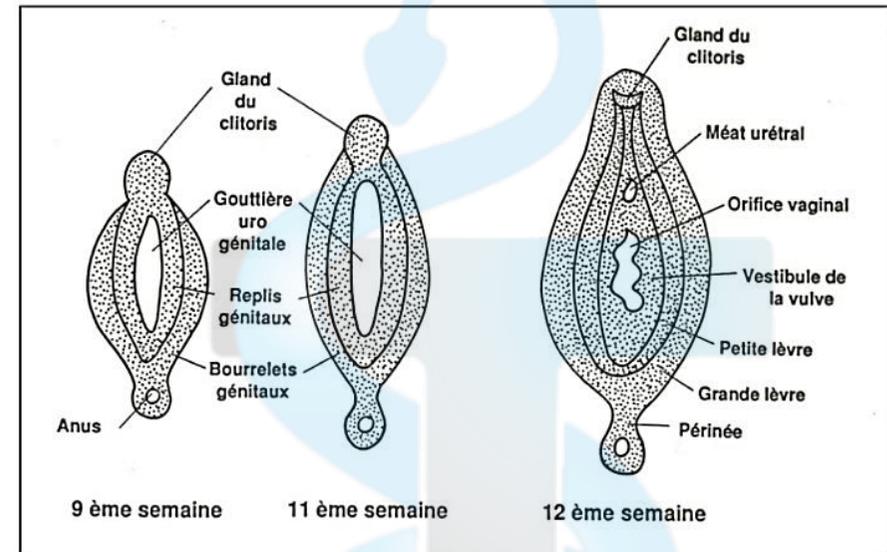


Schéma de la formation des OGE féminins au cours du 3^{ème} mois.

V. Principales malformations de l'appareil génital

A. Malformations avec anomalies de gonosomes

Syndrome de Turner caryotype 45 X. Absence de testicule, phénotype féminin, ovaires rudimentaires, pas de dvpt des follicules, *ptérygium colli*. Ovaires non fonctionnels sous forme de bandelettes fibreuses.

Syndrome de Klinefelter 46 XXY. Testicules hypotrophiques. Dans 40 % des cas il persiste des îlots de spermatogénèse au sein des testicules → les hommes atteints ne sont pas forcément stériles. Traitement avec de la testostérone.

B. Malformations isolées de l'appareil génital

1. Chez l'homme

- Agénésie des canaux déférents ;
- Trouble de la migration testiculaire (cryptorchidie ou ectopie testiculaire) ;
- Trouble de la fermeture du canal péritonéo-vaginal entraînant une hernie inguinale.

2. Chez la femme

- Absence congénitale de vagin ou d'utérus ;
- Atrésie et/ou aplasie utérine ;
- Défaut de fusion partiel ou total de la partie terminale des canaux de Müller. Cela crée un **utérus didelphe bi-cervical**, **bicorne bi-cervical** ou **bicorne uni-cervical** (le + fréquent) ;
- Utérus cloisonné (cloisonné total, cloisonné subtotal uni-cervical, cloisonné corporel bi-cervical).

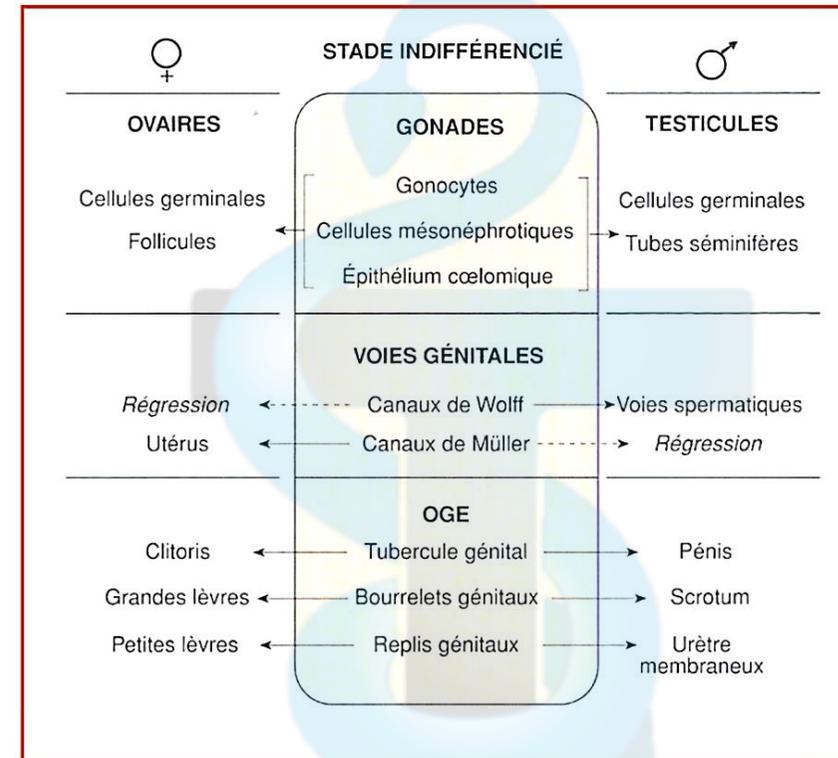


Schéma récapitulatif sur la différenciation sexuelle.

VI. Différenciation chronologique

A. Gonade indifférenciée

1er MOIS:

S1 -

S2 -

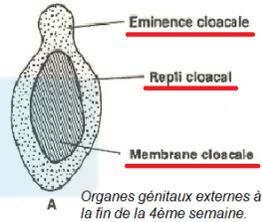
S3 - Apparition CGP (J18)

S4 - Migration passive des CGP

Pronephros (J23 à J28)

Mésonephros: Apparition à J24, 30 tubules à J28 et 10-12 tubules à J35

Métanephros (J28 à J32), donne le blastème métanéphrogène et le diverticule urétéral



2ème MOIS:

S5 - Une partie du mésonephros entre dans la constitution de la gonade indifférenciée. Apparition des crêtes génitales.

Migration active des CGP et colonisation des crêtes génitales (jusqu'en début S6)

S6 - Début de régression du mésonephros.

Formation des cordons sexuels primaires, formation du rete.

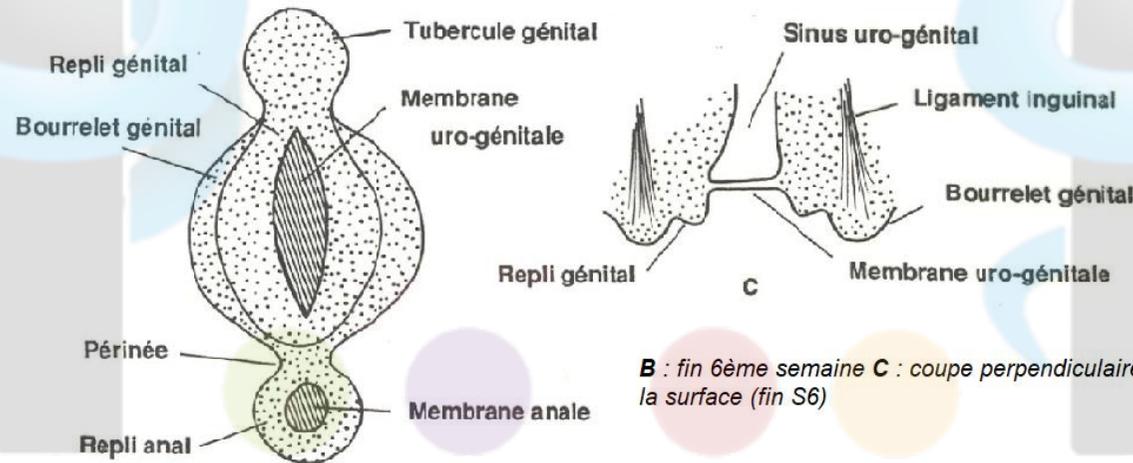
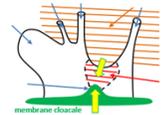
A ce stade deux systèmes pairs de conduits génitaux, Wolff et Müller.

S7 -

Jusqu'à la deuxième moitié du 2ème mois, soit la 6ème semaine, le développement de l'appareil génital est identique quelque soit le sexe : masculin (46,XY) ou féminin (46,XX).

S8 -

De S6 à S8 cloisonnement du cloaque:



B : fin 6ème semaine **C** : coupe perpendiculaire à la surface (fin S6)

Schémas de la gonade indifférenciée.

B. Différenciation en organes génitaux masculins

2ème MOIS:

S5 -

S6 -



S7 - Formation des cordons testiculaires, les cellules de Sertoli sécrètent de l'AMH. Apparition des cellules de Leydig (sans sécrétion de testostérone).

S8 - Développement de l'albuginée et de l'architecture testiculaire.

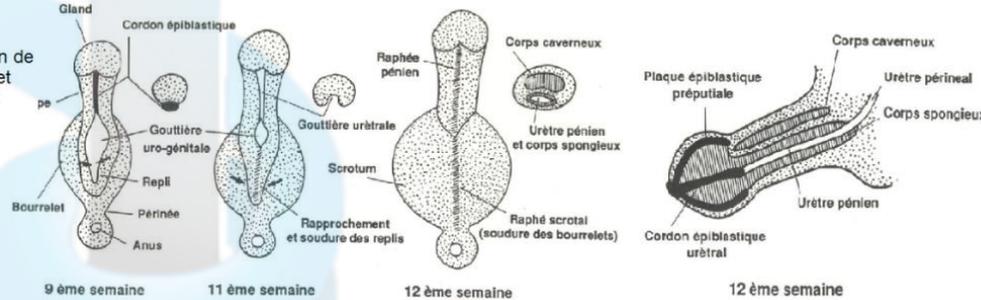
3ème MOIS:

S9 - Début de l'action de la testostérone et DHT. Dvp OGE:

S10 - Début du développement de la prostate.

S11

S12



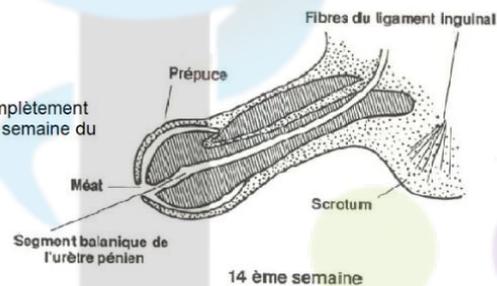
4ème MOIS:

S13

S14 - L'urètre est complètement constitué à la 14ème semaine du développement.

S15

S16

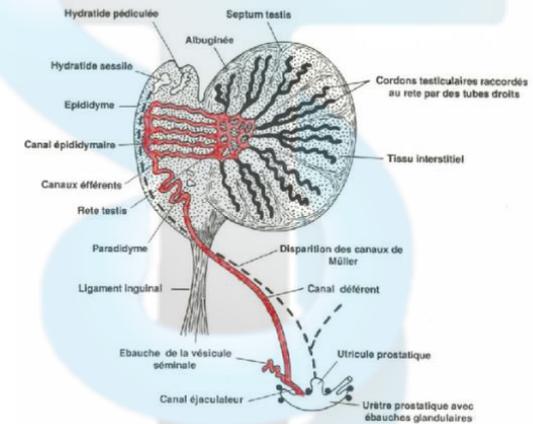


La Migration testiculaire :

Du 3ème au 5ème mois, **migration relative** (passive) intra-abdominale due à la croissance du fœtus. Le ligament inguinal est inextensible!

Du 6ème au 8ème mois, **migration active**, passage du canal inguinal, position scrotale.

Du 8ème au 9ème mois, **migration active**, raccourcissement du ligament inguinal (gubernaculum) qui devient le ligament scrotal.



Développement du testicule sous l'influence de l'AMH et de la testostérone de la 9ème semaine au 5ème mois.

Origine embryonnaire des différentes parties de l'urètre

Localisation	Urètre	Origine embryonnaire
Postérieure	Urètre membranacé	Entoblastique
	Urètre prostatique	Entoblastique
	Urètre membraneux	Entoblastique
Antérieure	Urètre pénien	Epiblastique/ectoblastique
	Urètre balanique	Epiblastique/ectoblastique

C. Différenciation en organes génitaux féminins

3ème MOIS:

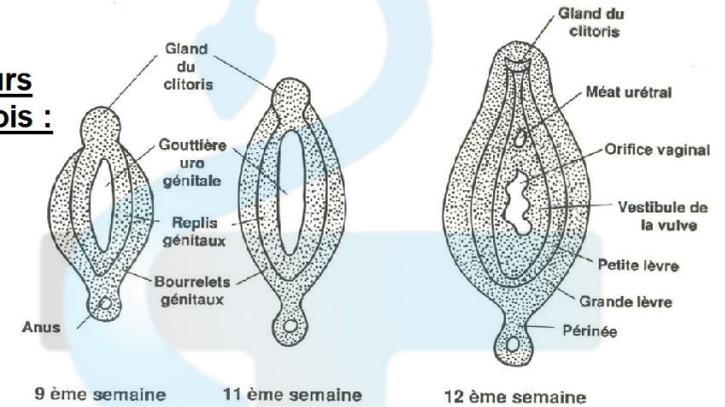
S9 - Début de la différenciation ovarienne, ou débute plus tôt : milieu de la 8ème semaine.
Dégénérescence des cordons sexuels primaires.
Apparition des cordons de Valentin-Pflüger.
Formation des cellules folliculaires.

De S10 à S12 : Dégénérescence des connexions uro-génitales, donne le rete ovarii.
Régression des tubes mésonéphrotiques et du canal de Wolff.

Le développement des canaux de Müller, pour donner l'utérus et ses annexes débute également au 3ème mois.

Le tubercule de Muller et la plaque vaginale se creusent pour donner naissance aux 2/3 inférieurs du vagin.

OGE au cours du 3ème mois :



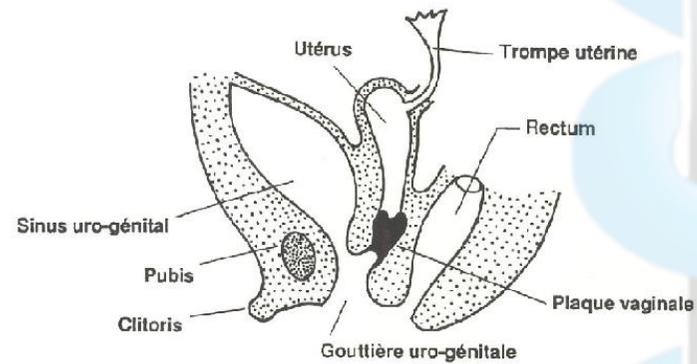
4ème MOIS:

S13

S14

S15

S16



Fin de la mise en place du vagin au 4ème mois.

