UE4-Urologie-Néphrologie
Pr Christine PATRAT
22/10/2012 10h30-12h30
Ronéotypeuse : Emmanuella CARADEC
Ronéolecteur : Dany HIJAZI

UE4-UROLOGIE-NEPHROLOGIE

Cours n°2 - DEVELOPPEMENT DU SYSTEME GENITAL MASCULIN

INTRODUCTION

I- FORMATION DES GONADES

1- **Stade indifférencié**
2- **Différenciation dans le sens masculin**
3- **Histologie du testicule adulte**
   a) *Les tubes séminifères*
   b) *Le tissu conjonctivo-vasculaire*
4- **Histologie du rete testis**
5- **Histologie des canaux efférents**

II- CONDUITS GENITAUX

1- **Stade indifférencié**
2- **Développement dans le sens masculin**
   a) *Devenir du canal de Müller*
   b) *Devenir du canal de Wolff*
   c) *La formation de la prostate*
3- **Epididyme**
4- **Canal déférent**
5- **Prostate**

III- DESCENTE DU TESTICULE

IV- DESCRIPTION DES ORGANES GENITAUX EXTERNES

1- **Stade indifférencié**
2- **Développement dans le sens masculin**

V- FACTEURS GENETIQUES DE DETERMINATION DU SEXE

1- **SRY chez la souris**
2- **SRY chez l'homme**
3- **Autres facteurs**
4- **Gènes du déterminisme sexuel masculin**
5- **Les facteurs hormonaux**
6- **Contrôle du développement de la lignée germinale chez l'homme**

VI- GENES IMPLIQUES DANS LA SPERMATOGENESE
ex : micro-délétions du chromosome Y

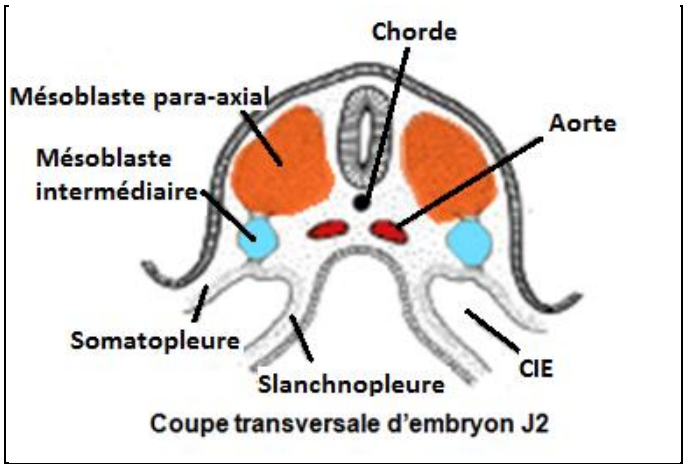
VII- MALFORMATIONS DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

1- **L'agénésie des canaux déférents uni ou bilatérale**
2- **Les troubles de la migration testiculaire**
3- **Les troubles de la fermeture du canal péritonéo-vaginal**
4- **L'hypospadias**
5- **Le syndrome de Klinefelter**

INTRODUCTION

L'appareil génital (chez l'homme et chez la femme) dérive surtout du mésoblaste intermédiaire. Sa mise en place nécessite 2 stades : le **stade indifférencié** puis le **stade de différenciation** (sexe génétique). Ces stades concernent les gonades, les voies génitales et les organes génitaux externes (OGE).

Rappel sur l'évolution du mésoblaste



A la 3ème semaine de développement, l'embryon est **tridermique** composé des trois feuillets :

- **Epiblaste**
- **Entoblaste**
- **Mésoblaste**

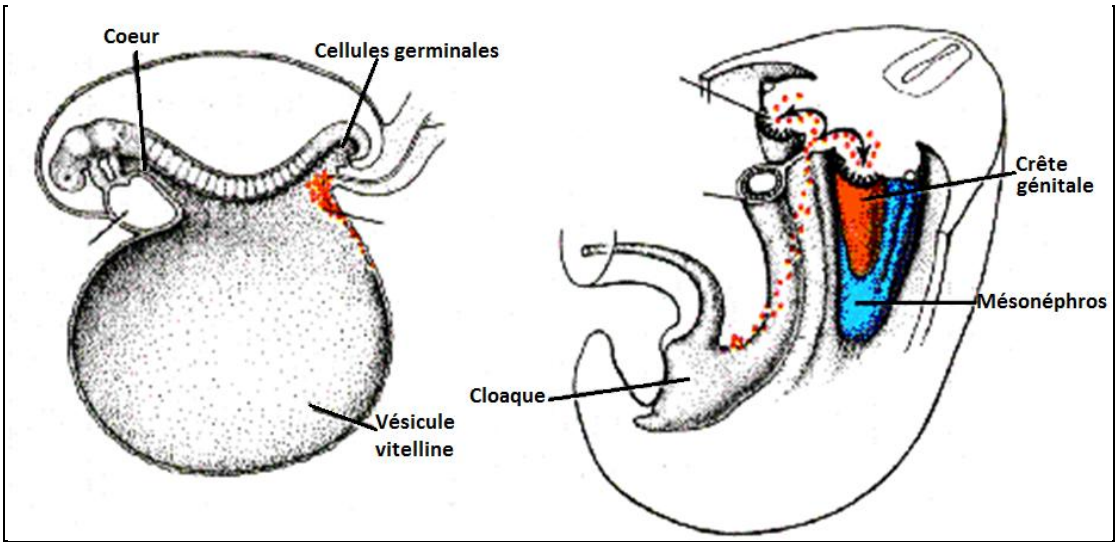
Ce mésoblaste subit un développement actif de **J19 à J21**. Il est lui-même formé de **3 bandes longitudinales** de chaque côté de la chorde dorsale :

- **Mésoblaste para axial** (qui donnera la métamérisation en somites)
- **Mésoblaste intermédiaire** (qui donnera le cordon néphrogène)
- **Mésoblaste latéral** (qui donnera la somatopleure et la splanchnopleure qui délimitent le cœlome intra-embryonnaire)

Le système uro-génital se développe en grande partie à partir de l'**évolution du cordon néphrogène.**

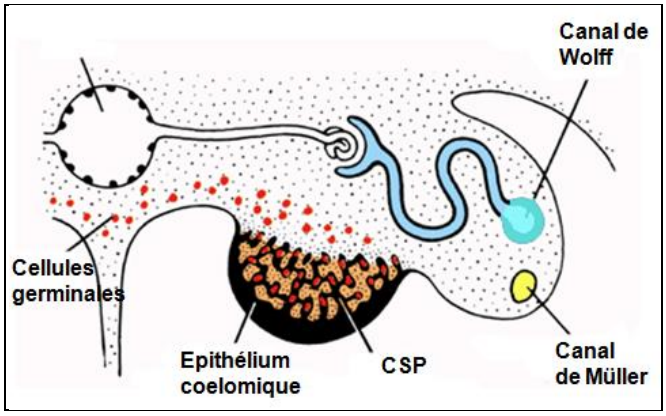
I- FORMATION DES GONADES

1- Stade indifférencié



A la fin de la 3ème semaine, les **cellules germinales primordiales** (d'origine épiblastique) apparaissent dans la paroi postérieure de la vésicule vitelline secondaire. A la 5ème semaine, elles **migrent** activement le long de la vésicule vitelline secondaire et du mésentère dorsal, pour aller **coloniser** la région des crêtes génitales (situées à peu près en regard de T10). Elles vont ainsi former la gonade indifférenciée par :

- la **prolifération** de l'épithélium cœlomique
- la **condensation** du mésenchyme sous-jacent.



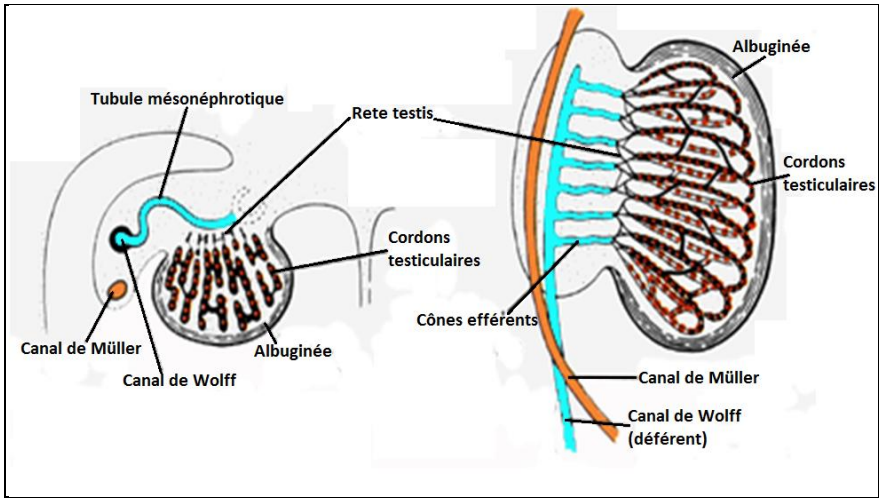
L'épithélium cœlomique va progressivement envahir le mésenchyme sous-jacent en envoyant des **travées** à l'intérieur. Ces travées appelées les **cordons sexuels primitifs (CSP)** vont entourer les cellules germinales primordiales. Dans la gonade indifférenciée on peut distinguer 2 régions :
-une région **périphérique corticale**
-une région **centrale médullaire.**
Les CSP sont recueillis au centre par un réseau appelé le **rete gonadique** qui est lui-même en liaison avec des **tubules mésonéphrotiques** (5 à 12 tubules).

Ainsi, la migration des cellules germinales primordiales **conditionne** le développement des gonades (sans migration de leur part, il n'y a pas de développement de gonade possible).

2- Différenciation dans le sens masculin

Cette différenciation est **génétiquement induite** par une protéine codée par le **gène SRY** situé sur le chromosome Y. Sans SRY, la différenciation se fait dans le sens féminin, donc SRY est indispensable à la différenciation dans le sens masculin. Cette protéine SRY va permettre la différenciation des cordons sexuels primitifs en cordons testiculaires.
Cette différenciation est également sous **le contrôle des autosomes** qui synthétisent d'autres facteurs impliqués dans la cascade régulatrice.

Normalement, les CSP sont en contact avec l'épithélium cœlomique et entourent les cellules germinales primordiales qui se jettent dans le rete gonadique, lui-même en relation avec 5 à 12 tubules mésonéphrotiques.



Puis il y a une **perte de contact** entre les CSP et l'épithélium cœlomique dont ils sont issus. Les CSP et l'épithélium se retrouvent séparés par une coque fibreuse appelée l'**albuginée** issue de la condensation du mésenchyme sous-jacent. De ce fait, il y a une dégénérescence des CSP dans la zone corticale (périphérique). Les autres CSP de la zone médullaire vont devenir les **cordons testiculaires** qui sont des **tubes pleins** jusqu'à la puberté.

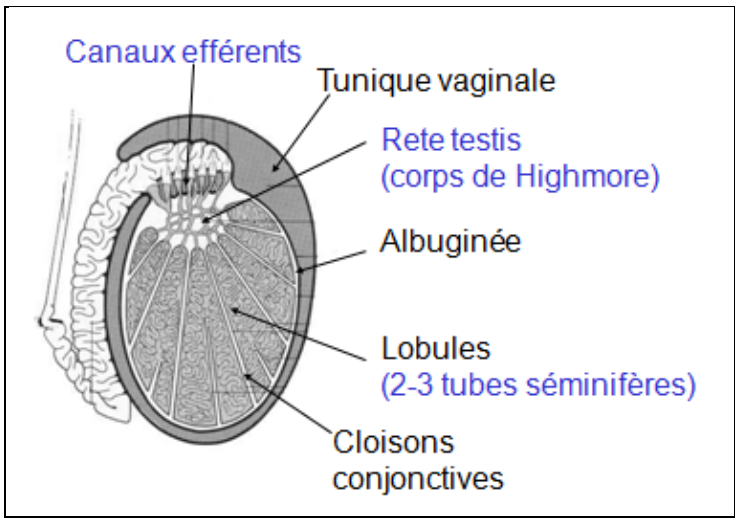
Ils vont être reliés entre eux par le rete gonadique qui devient le **rete testis**. Ce dernier est lui-même relié à ce qui dérive des 5 à 12 tubules mésonéphrotiques : **les cônes efférents.**

Donc **CSP** reliés à **rete gonadique** relié aux **tubules mésonéphrotiques** → **cordons testiculaires** reliés à **rete testis** relié aux **cônes efférents**.

A l'intérieur des cordons testiculaires on va avoir 2 types de cellules :
-Les cellules de Sertoli (cellules dérivant de la structure épithéliale)
-Les spermatogonies (cellules germinales)

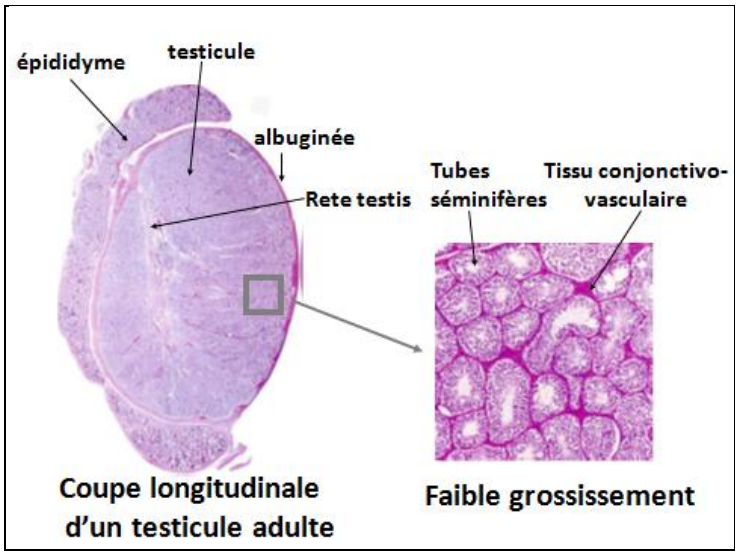
Autour des cordons se trouve un **tissus mésenchymateux condensé** où l'on trouve un autre type cellulaire :
- Les cellules de Leydig (cellules synthétisant de la **testostérone**).

3-Histologie du testicule adulte



Le testicule est entouré par cette condensation appelée l'albuginée qui envoie des **cloisons** à l'intérieur du testicule pour le séparer en **lobules**. Ces cloisons sont **incomplètes**.

Chaque lobule contient **2 à 3 tubes séminifères** reliés entre eux au niveau du rete testis qui se prolonge par les cônes efférents.



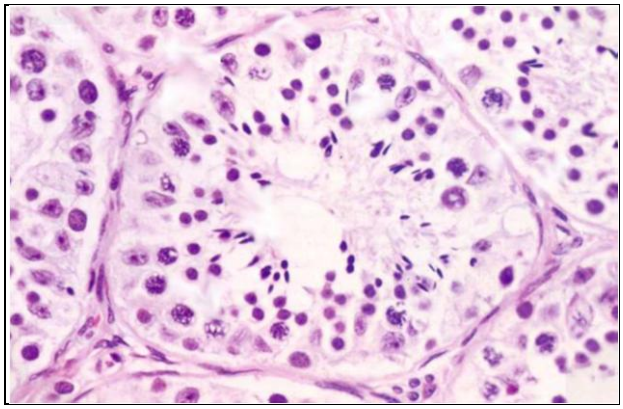
Sur cette coupe longitudinale, on observe le testicule qui est surplombé par un tube appelé l'**épididyme** et entouré par l'albuginée.

Si on fait un faible grossissement sur le testicule et qu'on observe une coupe transversale d'un tube séminifère, on trouve des cellules dérivant du tissu épithélial et des cellules germinales.

Autour on a la condensation du mésenchyme sous-jacent qui est un **tissu conjonctivo-vasculaire.**

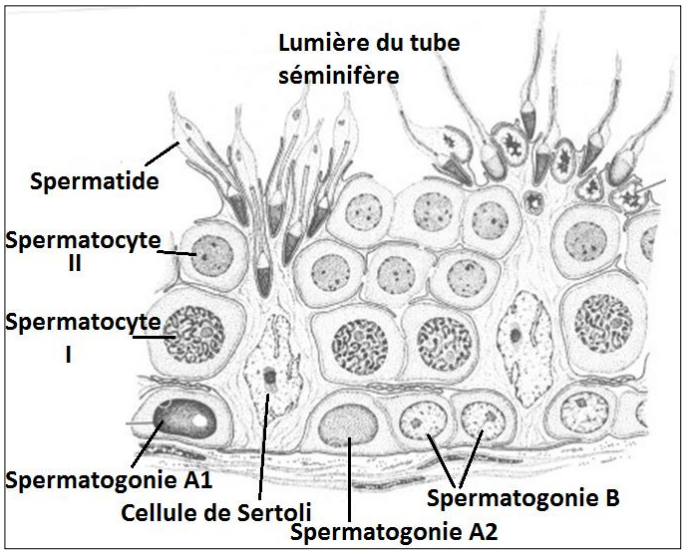
a) Les tubes séminifères

A fort grossissement sur cette coupe transversale d'un tube séminifère d'un testicule adulte, on trouve 2 types de cellules :



- **Les cellules de Sertoli** qui sont des cellules de **soutien** de la lignée germinale. Ce sont de grandes cellules (la lumière jusqu'à la partie basale de l'épithélium) à noyau triangulaire ayant un grand axe perpendiculaire à la paroi.

→Leur **face basale** est au contact de :
- la membrane basale
-des spermatogonies.
→ Les **faces latérales** sont en contact avec :
-les autres cellules de Sertoli par des **jonctions serrées** responsables de la **barrière hémo-testiculaire** qui empêche tout contact entre les spermatozoïdes et le tissu conjonctivo-vasculaire.
- les spermatocytes.
→ La face **supérieure** est en contact avec :
- les spermatides
- les spermatozoïdes.



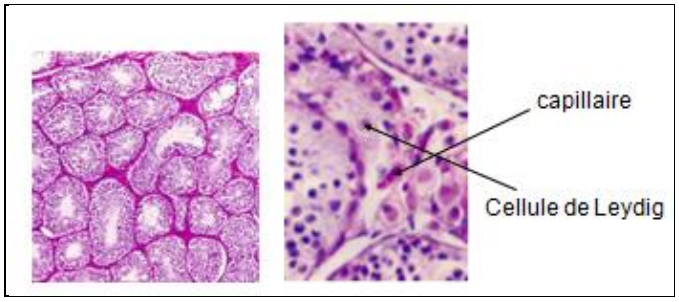
- **Les cellules de la lignée germinale** à différents stades de maturation (spermatogenèse) dérivant toutes des cellules germinales primordiales : les spermatogonies qui vont subir le processus de la spermatogenèse **à partir de la puberté** (c'est également à cette période que les tubes séminifères qui étaient des tubes pleins se creusent). Les cellules les plus immatures sont toujours au niveau du pôle basal. Donc on a toujours une différenciation des cellules germinales **du pôle basal jusqu'au pôle apical**. Le but étant d'aboutir à la libération de spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère.

Les cellules de la spermatogénèse sont donc :
-Spermatogonies
-Spermatocytes I et II
-Spermatides
-Spermatozoïdes

Chez l'homme, la spermatogenèse dure environ **2 mois et demi** et est composée de plusieurs étapes :

-La spermatogoniogenèse → phase de multiplication permettant la reconstitution du pool de spermatogonies)
-La méiose → formation du spermatocyte I puis II à partir de spermatogonies
-La spermiogenèse → formation de spermatide (cellule haploïde) à partir de spermatocytes II. La spermatide se différencie ensuite en spermatozoïde.
-La spermiation → libération du spermatozoïde dans la lumière du tube séminifère.

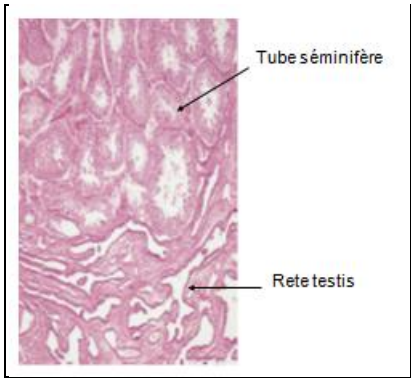
b) Le tissu conjonctivo-vasculaire



Les tubes séminifères sont entourés d'une membrane basale. Entre chaque tube, on trouve un **tissu conjonctivo-vasculaire** peu abondant, lâche et richement vascularisé au sein duquel se trouvent les **cellules de Leydig**.
Ces cellules sont de grande taille avec un cytoplasme abondant et éosinophile, qui possèdent un réticulum endoplasmique lisse et des mitochondries très abondantes.

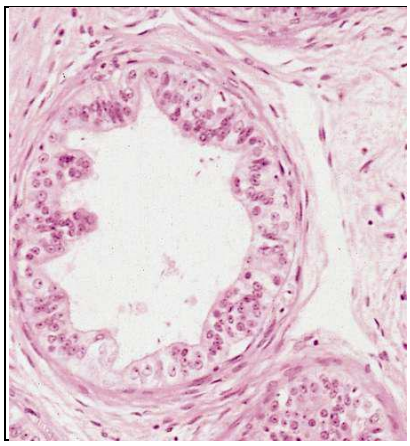
Elles sont **isolées ou en amas** et sont en relation étroite avec les réseaux capillaires sanguins et lymphatiques du fait de leur **fonction endocrine**. Elles synthétisent la testostérone sous le contrôle d'une gonadotrophine hypophysaire appelé la **LH (hormone lutéinisante).**

4-Histologie du rete testis



C'est le lieu de **convergence** de tous les tubes séminifères et qui entraine un réseau de canalicules bordé par une couche de cellules cubiques.

5- Histologie des canaux efférents



Les cônes efférents ont pour origine **les tubules mésonéphrotiques (5 à 12)**. Environ 12 canaux efférents vont naître du rete testis.

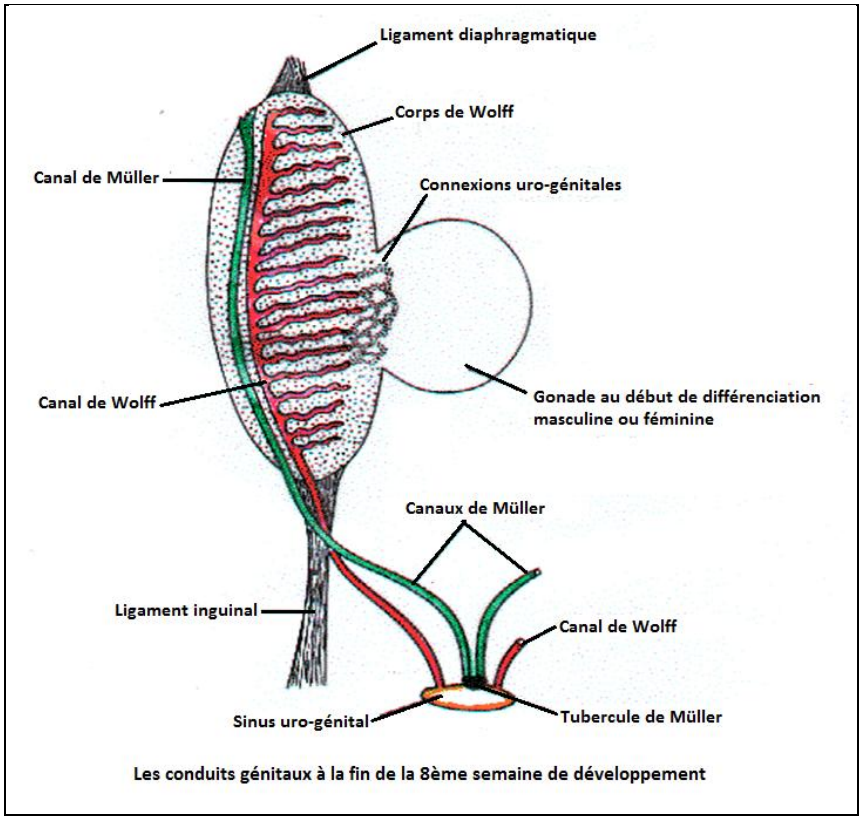
Ils ont une **lumière festonnée** et sont bordés par une couche de cellules épithéliales, dont une partie est cylindrique ciliée, et l'autre cubique non ciliée.

Autour se trouve une couche fine de cellules musculaires lisses.

II- CONDUITS GENITAUX

1- Stade indifférencié

La majeure partie de l'évolution des voies génitales dans le sens masculin se fait **à partir du canal de Wolff**. Au stade indifférencié on a 2 canaux :



Les conduits génitaux à la fin de la 8ème semaine de développement

- **Le canal de Wolff** (ou canal mésonéphrotique)

- Il apparait dans le mésonéphros à partir de la 4ème semaine.
-Il réunit latéralement tous les tubules mésonéphrotiques.
- Il a une **extension crânio-caudale** jusqu'au sinus uro-génital primitif. - Il reçoit le cloaque à partir de la 4ème semaine.

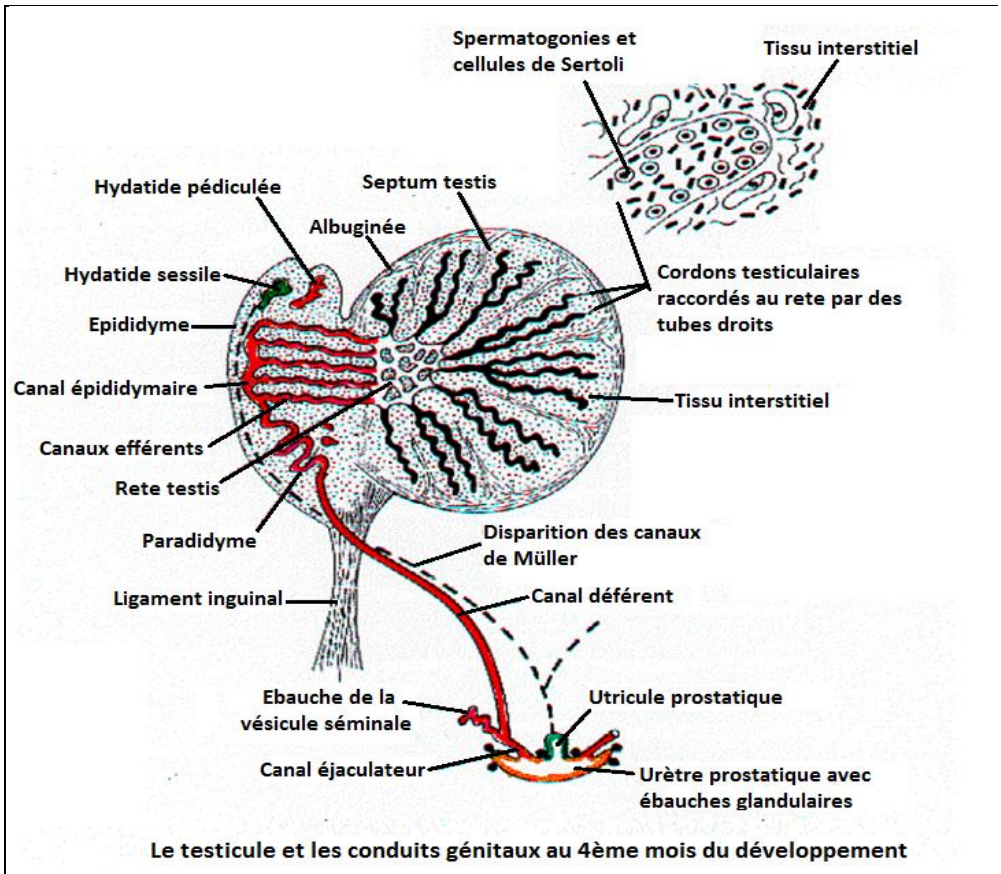
- **Le canal de Müller**

-Il apparait à la fin de la 4ème semaine-début de la 5ème semaine.
- Il résulte de l'épaississement de l'épithélium cœlomique qui pénètre dans le mésonéphros à son extrémité crâniale.
-Il a également une **extension crânio-caudale.**

Le canal de Müller aura le même type de trajet que le canal de Wolff. Il est au départ parallèle et sa partie initiale est en dehors du canal de Wolff. Ensuite il le croise en avant pour se jeter dans le **sinus uro-génital primitif** au niveau d'une extension appelée le **tubercule de Müller**. Au niveau de ce tubercule il rejoint son homologue controlatéral.

2- Développement dans le sens masculin

A partir de la 7ème et surtout de la 8ème semaine de développement, il y a une **synthèse de testostérone** à partir des futures cellules de Leydig. Cette synthèse de testostérone va stimuler la différenciation des conduits génitaux en **voies spermatiques**.



Le testicule et les conduits génitaux au 4ème mois du développement

a) Devenir du canal de Müller

Le canal de Müller **dégénère** dans la très grande majorité de son trajet sauf :
-au niveau de l'extrémité supérieure qui donnera un résidu appelé **l'hydatide sessile**
-au niveau de l'extrémité inférieure qui donnera un reliquat appelé **l'utricule prostatique**.
Cette dégénérescence du canal de Müller est sous la dépendance de **l'AMH (hormone anti müllerienne)** synthétisée par les cellules de Sertoli.

b) Devenir du canal de Wolff

Le canal de Wolff va être à l'origine de la **majorité des voies génitales masculines.**

- **La partie haute du canal de Wolff :**

- reste connectée avec les cônes efférents
- se pelotonne pour former un conduit appelé l'**épididyme**
- donne **l'hydatide pédiculée** (toute la partie haute au dessus des cônes efférents qui dégénère)

- **La partie basse du canal de Wolff :**

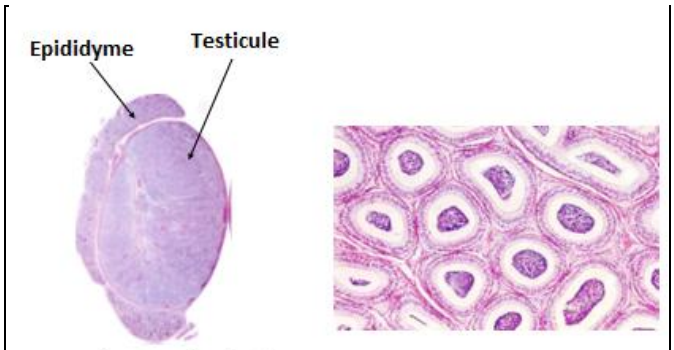
- donne le **canal déférent** qui se renfle juste avant d'aboutir au niveau du sinus uro-génital. Ce renflement se dilate et va donner **l'ampoule du canal déférent** et surtout il va émettre un diverticule creux : **la vésicule séminale.**
- Au-delà de cette émission, le canal déférent devient le **canal éjaculateur**.

c) La formation de la prostate

La prostate apparait à partir de la 8ème semaine de développement au niveau du sinus uro-génital, par un **bourgeonnement du mésenchyme.** De façon très schématique elle contient 2 zones :
- Une partie **crâniale ou centrale** dérivant des structures mülleriennes au contact du sinus uro-génital dans sa partie centrale (**origine mésodermique**).
- Une partie **caudale ou périphérique** liée à la prolifération du sinus uro-génital surtout dans sa face dorsale en regard du reliquat prostatique, et qui formera le tissu conjonctif et les muscles lisses de la prostate (**origine endodermique**).

La formation de la prostate est sous la dépendance de la testostérone. L'activité sécrétoire de la prostate se met en place dès la 13ème 15ème semaine de développement.

3- Epididyme



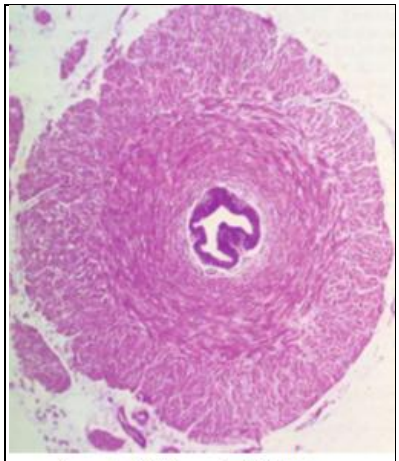
Coupe longitudinale d'un testicule adulte

Epididyme à moyen grossissement

L'épididyme dérive des canaux de Wolff dans sa partie supérieure. Le canal de Wolff va **se contourner** et va former un long canal qui fait **5 à 6 mètres de long avec 0,4 mm d'épaisseur**. Cet épididyme se situe à la face postérieure du testicule qu'il surplombe complètement. L'épididyme a un rôle de **stockage** des spermatozoïdes (surtout au niveau sa queue donc la partie la plus basse). Il intervient également dans la **maturation** des spermatozoïdes.

Si on fait des coupes transversales au niveau du canal épididymaire, on voit que la lumière est :
- large et grande
- bordée par un épithélium prismatique simple avec des stéréocils
-toujours entourée par une couche de muscle lisse qui augmente d'épaisseur au fur et à mesure du trajet vers le déférent.

4- Canal déférent



Canal déférent à faible grossissement

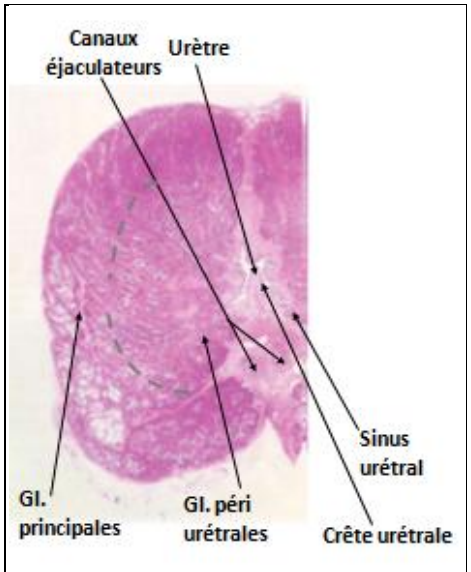
-C'est un conduit d'environ **30 à 40 cm de long et de 3 mm de diamètre.**
-Sa lumière est bordée par un épithélium pseudo stratifié avec 2 types de cellules : des **cellules à stéréocils** et des **cellules sécrétrices**.
-Il repose sur un tissu conjonctif sous jacent.
-Autour, il y a une épaisse paroi de cellules musculaires lisses formée de 3 couches : une couche circulaire interne, longitudinal moyenne et circulaire externe.

Dans certaines anomalies congénitales, on a une **agénésie du canal déférent** soit :

-Unilatérale→ anomalie du développement de l'urètre associée à des anomalies rénales (souvent des hommes n'ayant qu'un seul rein). Absence du canal déférent, d'une grande partie de l'épididyme et des vésicules séminales.

-Bilatérale (plus fréquent) →liée à une mutation du gène CFTR (impliqué dans la mucoviscidose) responsable d'une absence complète bilatérale des canaux déférents, associée à l'absence de l'épididyme dans ses 2/3 inférieurs. Souvent il n'y a plus de vésicule séminale (souvent des hommes atteints de mucoviscidose ou des hommes consultant pour infertilité ce qui permet de mettre en évidence l'absence bilatérale des canaux déférents liée à une mutation du gène CFTR. Dans ces cas là on découvre souvent des symptômes de mucoviscidose à la fois pancréatique et pulmonaire).

5- Prostate



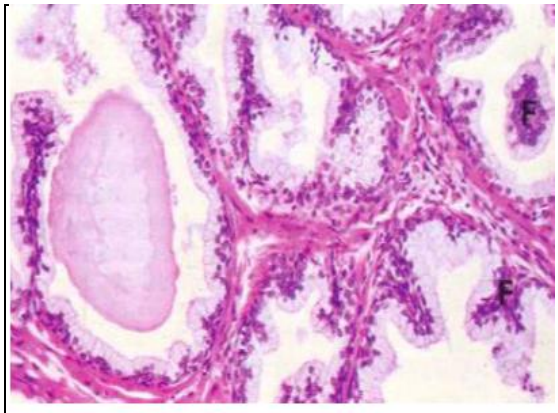
Prostate à faible grossissement

Sur le plan histologique, la prostate est **traversée par l'urètre**. Elle est entourée par une capsule fibreuse qui correspond à un tissu conjonctif très vascularisé envoyant des **cloisons pour délimiter des lobules.**

Les lobules sont formés de **glandes tubulo-acineuses contournées** (environ 30 à 50). Il y a 2 types de glandes :

- **Les glandes principales** qui se drainent dans des longs canaux courbes dans la partie distale de l'urètre.

-Les glandes péri-urétrales qui se drainent dans des canaux courts fixés au niveau des sinus urétraux, latéralement à la crête urétrale.


Prostate à fort grossissement

A plus fort grossissement, ces glandes prostatiques tubulo-acineuses sont bordées par un épithélium bi-stratifié et ont un aspect variable selon **le degré de stimulation par la testostérone**. On a 2 types de cellules :

-**des cellules sécrétoires** (cubique →degré de stimulation bas voire inactif, cylindrique→ degré de stimulation haut)

-des cellules basales en couche discontinue, aplaties le long de la membrane basale.

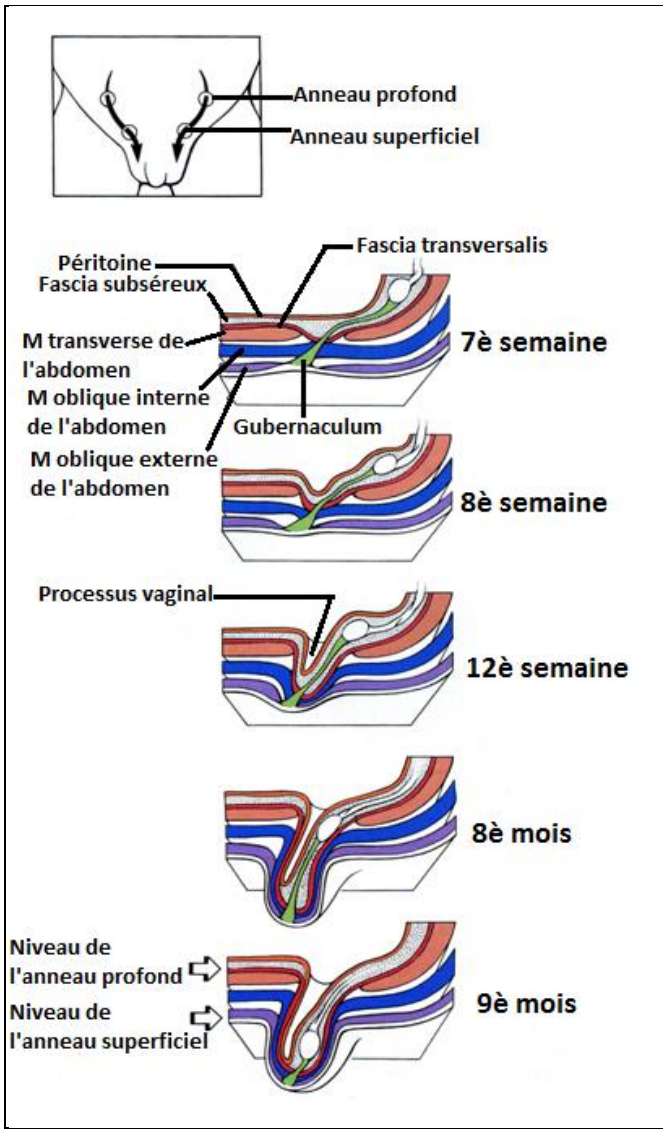
Les glandes prostatiques synthétisent du **liquide prostatique** (à peu près à 20-25% du liquide séminal) qui sert à la **liquéfaction de l'éjaculat** grâce à son pH acide.

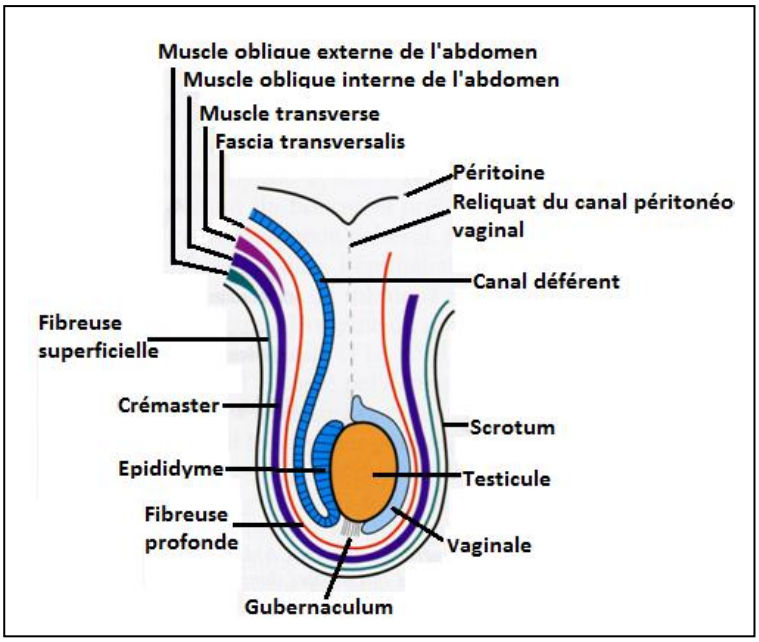
L'éjaculat est formé principalement :

- des **sécrétions du liquide séminal** (60 à 75%)
- de **liquide prostatique** (20 à 30%)
- le reste correspond aux **spermatozoïdes.**

Chez les hommes qui n'ont pas de canal déférent et de vésicule séminale, le sperme sera uniquement constitué de liquide prostatique. Le diagnostic de l'agénésie bilatérale des canaux déférents est très facile puisqu'ils ont un volume d'éjaculat aux alentours de 5mL avec un pH très acide.

III- DESCENTE DU TESTICULE





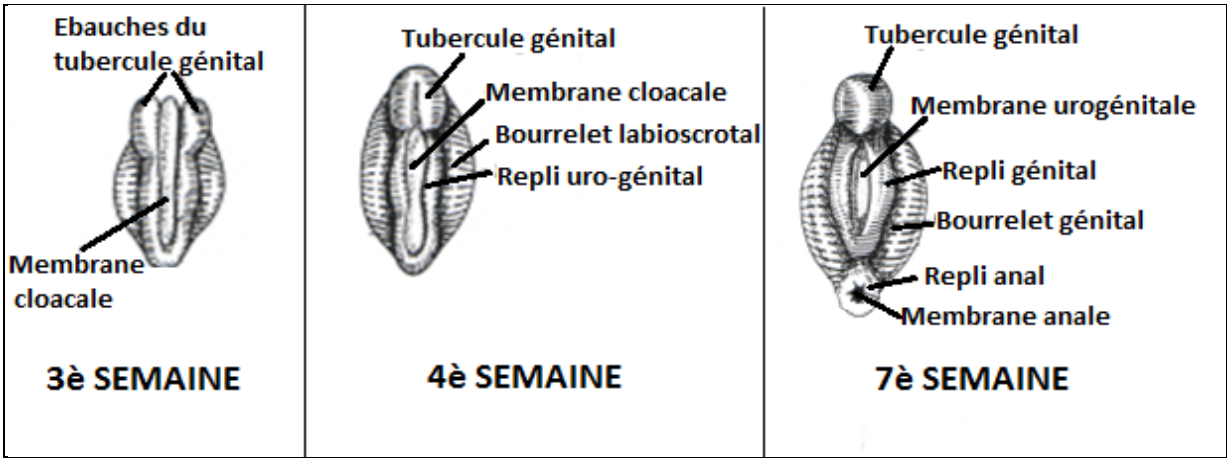
La descente du testicule se fait en plusieurs étapes :
-Au début, le testicule est en **position abdominale** relié à la paroi inférieure par le **gubernaculum testis,** qui devient le ligament inguinal.
-Puis, il y a formation en avant du gubernaculum testis, du **processus vaginal** correspondant à une évagination du péritoine qui va complètement repousser toutes les différentes couches de la paroi abdominale.
-On aboutit à la création du **canal inguinal** en arrière du processus vaginal dans lequel se situe le testicule gubernaculum testis.

-Entre la 7ème et la 12ème semaine de développement, le gubernaculum testis **se raccourcit** et tire vers le bas avec lui le testicule, les vaisseaux et le canal déférent vers le canal inguinal. La descente testiculaire est influencée par différents facteurs hormonaux dont la testostérone.
-**Le fascia transversalis, les muscles transverses, oblique interne et oblique externe de l'abdomen** sont poussés en avant par le développement du processus vaginal et constituent les enveloppes du futur scrotum. Donc la future région du scrotum est délimitée par les différents feuillets de la paroi abdominale.
- Entre le 3ème et le 8ème mois de vie intra-utérine, le testicule reste dans le canal inguinal. Il ne va pénétrer dans le scrotum que peu de temps avant la naissance au 7ème 8ème mois de vie intra-utérine. Le testicule est normalement à la naissance en **position scrotale.**
- A la 1ère année de vie, le processus vaginal va **s'oblitérer.** Il persistera sous la forme du **ligament péritonéo-vaginal.** A la partie antérieure du testicule, il va donner un reliquat appelé la **vaginale**.

Après la naissance, les testicules sont en position **extra abdominale dans le scrotum**, du fait de la température à laquelle doit se faire la spermatogénèse.
Les anomalies de la descente testiculaire (fréquentes) sont à l'origine d'anomalies de la qualité de production des spermatozoïdes ou sont associées à des risques de tumeurs. On estime que d'ici la fin de la 1ère année, les testicules doivent être descendus. De plus en plus, on propose une intervention chirurgicale visant à descendre les testicules en position scrotale.

IV- DESCRIPTION DES ORGANES GENITAUX EXTERNES

1- Stade indifférencié



Le sinus uro-génital est fermé par la membrane cloacale.
-A la 3ème semaine de développement, en regard de cette membrane, il y a une prolifération du mésenchyme qui forme de chaque côté les **plis cloacaux**. Ces plis cloacaux s'unissent en avant pour former le **tubercule génital**. De chaque côté de ces plis cloacaux, se trouvent les **bourrelets labio-scrotaux** formé par un soulèvement de l'épiblaste et par une prolifération du mésenchyme sous-jacent.
-A partir de la 7ème semaine, se produit le **cloisonnement du cloaque** (fusion du septum urorectal avec la membrane cloacale).

- La **membrane cloacale** devient :

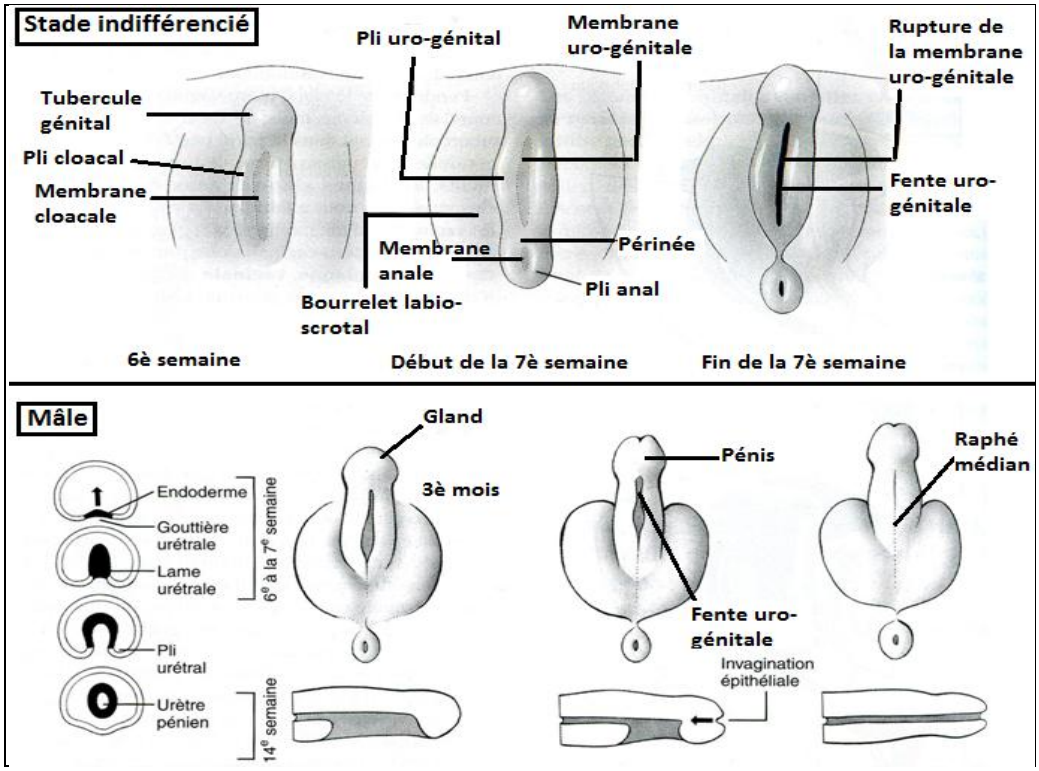
- la **membrane anale** en arrière
- la **membrane uro-génitale** en avant

- les **plis cloacaux** deviennent (à la 7ème semaine)

-des **replis génitaux** (ou uro-génitaux ou urétraux) en avant, unis en avant pour former le tubercule génital
-des **replis anaux** en arrière

- il y a conservation des **bourrelets labio-scrotaux de chaque côté.**

2- Développement dans le sens masculin



A partir de la fin de la 7ème semaine, il y a une **rupture de la membrane urogénitale.**
-Sous l'effet de la testostérone, il y a une **augmentation du tubercule génital** qui sera à l'origine du pénis. En s'allongeant, ce tubercule génital entraine avec lui les plis urétraux qui formeront les **berges** de la face caudale (inférieure) de la **gouttière uro-génitale** (futur urètre pénien).
-Les plis urogénitaux formant une berge vont s'unir à la face caudale pour donner le **raphé médian**. Au centre, il y a une prolifération de l'endoderme à partir de la gouttière urétrale formant un massif plein appelé la **lame urétrale**. Ceci se fait selon une **progression crânio-caudale** mais sans jamais atteindre l'extrémité caudale.
-Au fond de la gouttière, l'épaississement de l'endoderme se fait au fur et à mesure que les plis urétraux se rejoignent pour former la lame urétrale.
-Cette lame urétrale va **se creuser** pour former le **pli urétral puis l'urètre pénien**. Cette formation de l'urètre pénien est acquise à peu près au 3ème mois du développement.
-A partir du 4ème mois de développement à l'extrémité caudale, une prolifération de cellules d'origine ectodermique va pénétrer et va aller en regard du futur urètre pénien pour former un massif plein. Ce massif va se canaliser pour former **l'urètre balanique** qui s'ouvre à son extrémité par le **méat urinaire**. L'urètre balanique succède à l'urètre pénien.
- L'épaississement et la fusion des bourrelets labio-scrotaux aboutit à la formation du **scrotum.**

V- FACTEURS GENETIQUES DE DETERMINATION DU SEXE

Il y a une variété de mécanismes primaires impliqués dans la détermination du sexe. Chez l'homme, c'est surtout le **chromosome Y** qui est important car sur ce chromosome Y, il existe des gènes situés sur le **bras court** impliqués dans la détermination du sexe dont **SRY**.

1- SRY chez la souris

SRY est activé et exprimé dans les crêtes génitales à peu près **11 jours et demi post conception** juste avant le développement des testicules. On a pu mettre en évidence la différenciation dans le sens masculin chez :
- des souris femelles qui étaient **46 XY** et qui avaient une délétion du gène SRY → ces souris ont un phénotype femelle
- chez des souris qui étaient **46 XX auquel on a ajouté SRY sur un autosome**→ces souris ont des testicules et des conduits déférents mais pas de tractus féminin et elles sont stériles

2- SRY chez l'homme

SRY chez l'homme apparait vers la 9ème 10ème semaine de développement. Il est synthétisé par les futures cellules de Sertoli et permet la **différenciation des futures cellules de Leydig** qui synthétisent la testostérone. Les protéines issues de SRY sont exprimées dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines et sont à l'origine d'une **cascade d'activation génétique** induisant la formation des testicules et des autres structures génitales masculines.

3- Autres facteurs

- **WT1:**

-Exprimé dans les crêtes urogénitales avant SRY, puis dans le mésonéphros et les cellules de Sertoli.
-Chez les Hommes porteurs de **mutations hétérozygotes pour WT1 : anomalies du système génital** (hypospadias : absence de fermeture de l'urètre et cryptorchidie : testicule qui n'est pas en position scrotale) avec une **malformation des reins et une tumeur de Wilms (tumeur de reins)**
-Chez les souris **KO pour WT1: pas d'épaississement des crêtes génitales**
-Régulateur de la transcription de SRY.

• **SOX9 (Sry bOX 9):**

– exprimé dans les crêtes génitales et les cellules de Sertoli, de façon plus tardive que SRY

– même distribution spatiale que SRY

– rôle dans la **différenciation des cellules de Sertoli** : permet la différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules de Sertoli qui vont synthétiser l'AMH

– Rôle dans **l'activation du gène de l'AMH**.

• **SF1 : facteur 1 stéroïdogénique**

- Exprimé dans les crêtes génitales avant la différenciation sexuelle

- Impliqué dans le **développement de la gonade indifférenciée**

- Chez les souris **Sf1 KO : pas de gonades**

- Rôle dans le **développement précoce des testicules** : Sf1 reste exprimé dans le testicule mais pas dans l'ovaire

- Interagit de façon spécifique avec l'AMH, mais la nature de cette interaction reste peu connue

- Permet **l'activation des gènes de la synthèse des stéroïdes** (permet le contrôle de l'expression des enzymes hydroxylases des stéroïdes et la conversion du cholestérol en testostérone, d'où l' importance de la testostérone et de la dihydrotestostérone dans la différenciation des OGE)

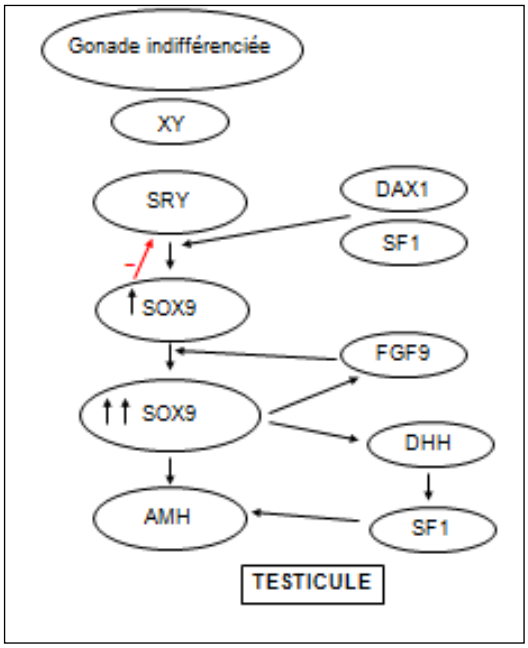
• **AMH** :

-Exprimé dans les cellules de Sertoli, responsable de la **régression des canaux de Müller**.

• **DAX1**

4- Gènes du déterminisme sexuel masculin

Le **sexe génétique** (différenciation sexuelle primaire) détermine le **sexe gonadique** (ovaires ou testicules), lui-même responsable du **sexe corporel** (différenciation sexuelle secondaire).

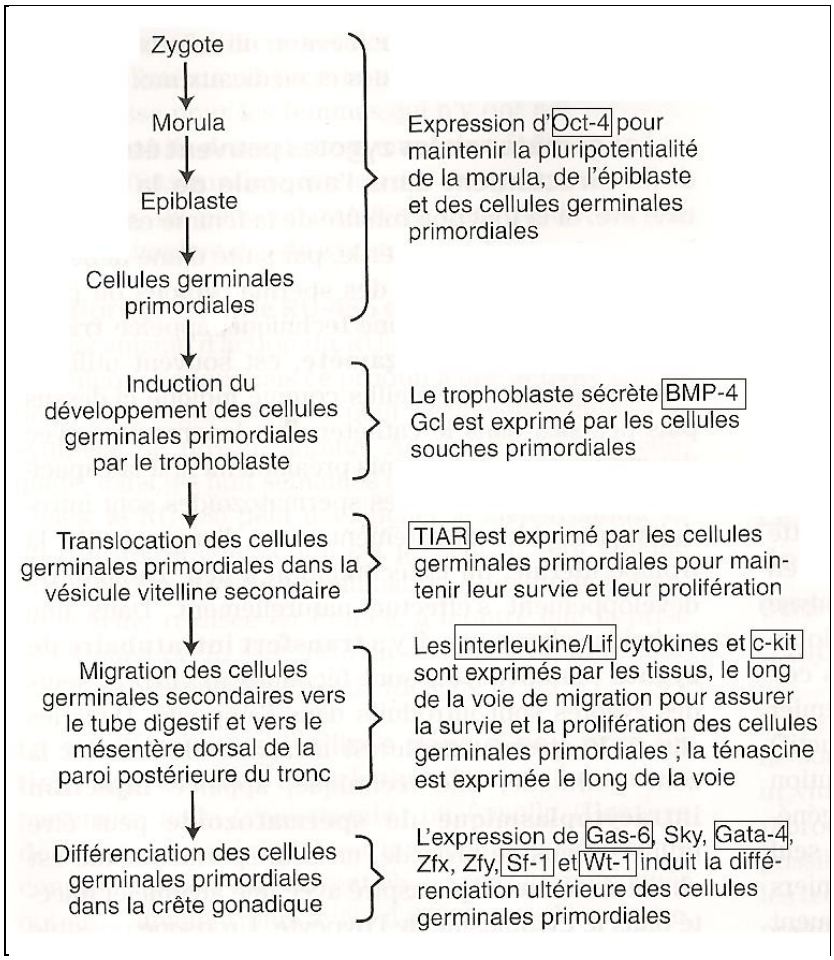


Les mécanismes à l'origine de la formation du testicule à partir de la gonade indifférenciée se déroulent chez un homme de caryotype XY.
-SRY va activer SOX9.
-SOX9 conjointement avec SF1 et DAX1 va permettre la différenciation des cellules de Sertoli.
-SOX9 va avoir **un rétro contrôle négatif** sur la formation de SRY alors que FGF9 a plutôt un rôle de stimulateur de l'expression de SOX9.
- Ensuite on a une augmentation de l'expression de SOX9 qui a un effet positif sur la sécrétion d'AMH (permettant la régression des canaux de Müller).
-SF1 stimule la sécrétion d'AMH et permet la formation de testostérone à partir des cellules de Leydig.
(SRY, SOX9, AMH, SF1 sont les gènes impliqués dans cette différenciation qu'il faut connaître).

5- Les facteurs hormonaux (non traités en cours)

La différenciation des voies génitales et la différenciation sexuelle secondaire dépendent de facteurs hormonaux chez l'homme (androgènes : testostérone, dihydrotestostérone; hormone anti-müllérienne; insulin-like factor 3 (INSL3) et son récepteur RXFP2 (relaxin/insulin-like family peptide receptor 2): dirige la descente des testicules dans l'abdomen, testostérone dans le scrotum).
Les cellules de Sertoli sécrètent une protéine, desert hedgehog, qui régule la production des androgènes et de l'AMH.

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

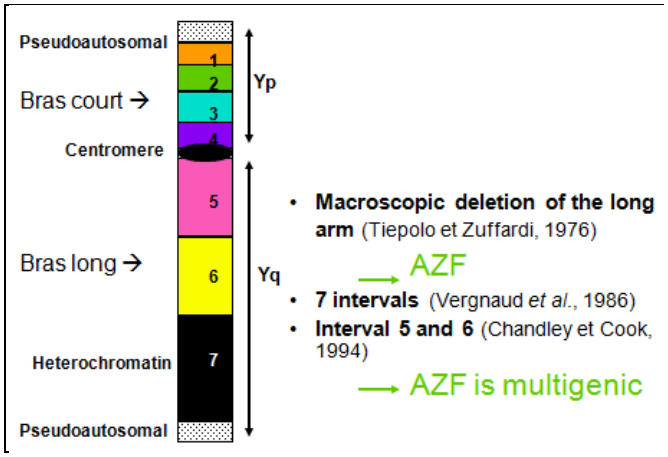


C'est une **cascade régulatrice complexe** : à chaque étape, il y a une séquence d'activation des gènes qui dirige l'induction initiale et le développement, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation des cellules germinales primordiales.

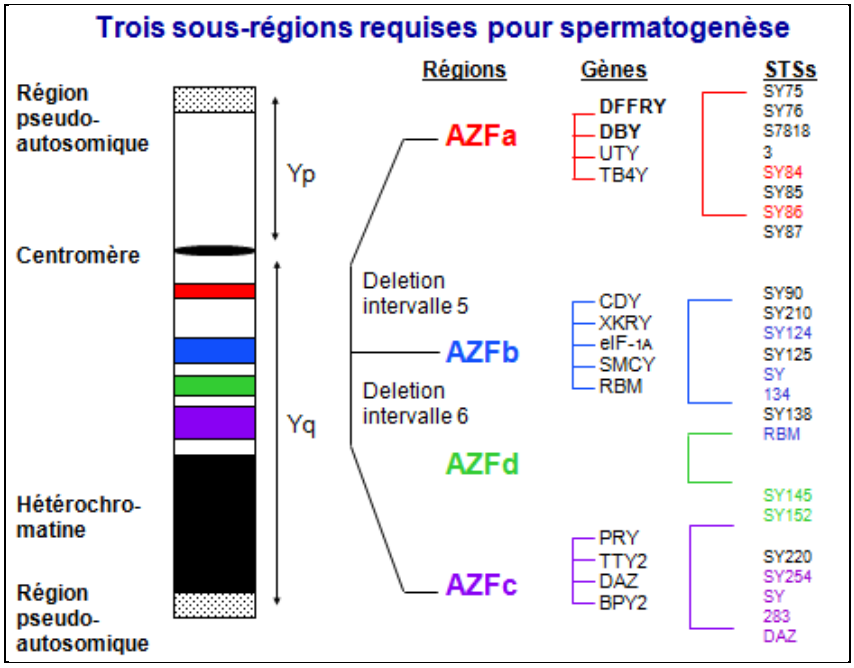
-**Oct 4** est très important pour la pluripotence des cellules
- **BMP4** est exprimé dans les cellules souches primordiales
- **le gène TIAR** permet la survie et la prolifération des cellules germinales primordiales
-les interleukines et leur récepteur c-kit permettent la migration et la survie des cellules germinales primordiales
-ensuite toute la voie de **Gas6, Gata4, SF1 et WT1** pour la différenciation des cellules germinales primordiales.

S'il y a un défaut au niveau de cette cascade (défaut d'expression d'un gène), il n'y aura pas de développement de la gonade.

VI- GENES IMPLIQUES DANS LA SPERMATOGENESE
ex : micro-délétions du chromosome Y



Le chromosome Y possède un bras long et un bras court sur lequel se situe le gène SRY. Au niveau du **bras long** se trouvent **2 régions** qui contrôlent la spermatogénèse.
Chez les hommes qui n'ont pas ces 2 régions, il n'y a pas de spermatogénèse.
Le facteur **AZF (Azo Sperma Factor)** a été localisé dans ces 2 régions (**régions 5 et 6** plus proche du centromère).
On a pu mettre en évidence **3 régions (AZFa, AZFb et AZFc)** contenant un ou plusieurs gènes.



Chez les hommes qui présentent des microdélétions au niveau de AZFa, AZFb et AZFc, la spermatogénèse est altérée.

Quand on traite l'infertilité masculine, on regarde s'il y a des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Si les spermatozoïdes sont absents, lié à une insuffisance de production de spermatozoïdes, il y a peut-être une **cause génétique**. Auquel cas, on **recherche des microdélétions du chromosome Y.**

Les phénotypes d'infertilité

• **Délétion d'AZFa:**
- Région entière délétée→ azoospermie (absence de spermatozoïdes) avec uniquement la présence de cellule de Sertoli = **Syndrome de Sertoli Cells only (SCO).** A la biopsie testiculaire, on ne trouve pas de spermatogonies.
- Mutation ou délétion du gène USP8Y situé dans la même région→**azoospermie** avec des spermatozoïdes qui s'arrêtent de mâturer au stade pachytène.

• **Délétion d'AZFb:**
Région entière délétée→ azoospermie avec un début de spermatogenèse et son arrêt au stade pachytène.
-**Délétion Partielle** →Parfois **oligospermie**.

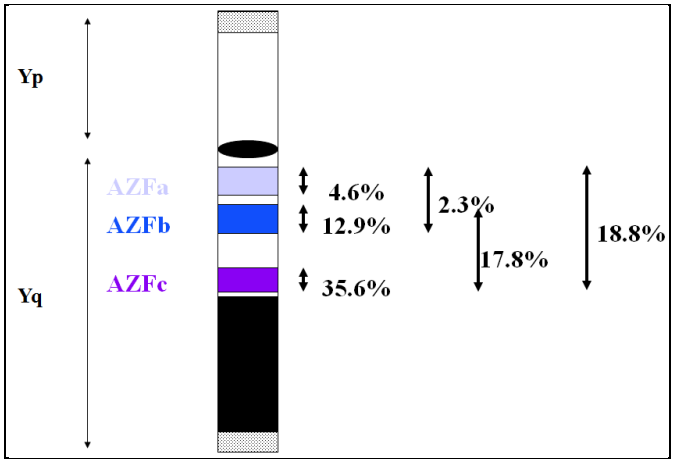
• **Délétion d'AZFc** → profils phénotypiques variables, allant de **l'azoospermie avec Sertoli Cells only (biopsie testiculaire) à l'oligospermie.**

• **AZFb + c et AZF a + b + c → azoospermie et Sertoli Cells Only** (pas de spermatozoïdes sans spermatogonies).

Cela est important pour l'**infertilité** (1 couple sur 10 consulte pour infertilité, 3% des enfants sont conçus par AMP, dans le taux d'infertilité dans 40% des cas c'est l'homme le responsable, dans 40% c'est la femme, et dans 20% c'est l'homme et la femme).

S'il y a microdélétion d'AZFa ou d'AZFb, on ne propose pas la recherche de spermatozoïdes dans les testicules, car dans le premier cas, il n'y aura pas de spermatogonies, et dans le second cas, il y a arrêt précoce de spermatogénèse. Ces hommes ne pourront **pas procréer** avec leurs propres gamètes et pourront avoir recours à la **fécondation in vitro.**
S'il y a microdélétion au niveau d'AZFc, on va rechercher les spermatozoïdes.

Il faut également prendre en compte le **risque de transmission de la délétion d'AZF** à l'enfant de sexe masculin.



Juste un petit indicatif (les pourcentages ne sont pas à connaître).

La délétion d'AZFc est la plus fréquente, et les moins fréquentes sont AZFa et AZFa+b.

VII- MALFORMATIONS DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

1- L'agénésie des canaux déférents uni ou bilatérale

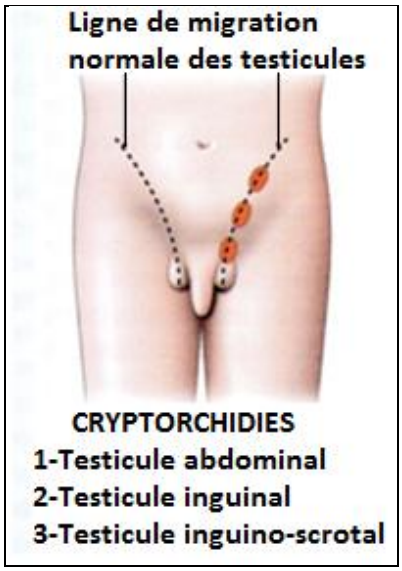
- unilatérale (agénésie du canal déférent, de l'épididyme jusqu'au niveau du corps et de la vésicule séminale) souvent due à un **défaut dans l'embryogénèse** et associée à une **malformation ou une absence du rein homolatéral.**

- bilatérale (plus fréquente) : retrouvée chez les hommes atteints de **mucoviscidose** (due à une **mutation du gène CFTR, au niveau de DF508 dans 50% des cas**) avec des problèmes digestifs et pulmonaires. Les mutations de CFTR autres que DF508 n'entraînent pas un profil phénotypique de mucoviscidose, mais aboutissent également à l'agénésie des canaux déférents.

Ces hommes ont un testicule qui fonctionne correctement avec une production de spermatozoïdes et s'ils veulent concevoir, on va aller chercher des spermatozoïdes dans le testicule et les féconder avec les gamètes de la femme au cours d'une fécondation in vitro. Dans le cadre de la procréation médicalement assistée, on recherche **systématiquement une mutation du gène CFTR chez la femme** si l'homme présente une mutation au niveau de ce même gène, afin **d'éviter une transmission de la mucoviscidose à la descendance.**

2- Les troubles de la migration testiculaire

Le testicule est normalement en position abdominale puis migre dans scrotum à la fin de la grossesse.



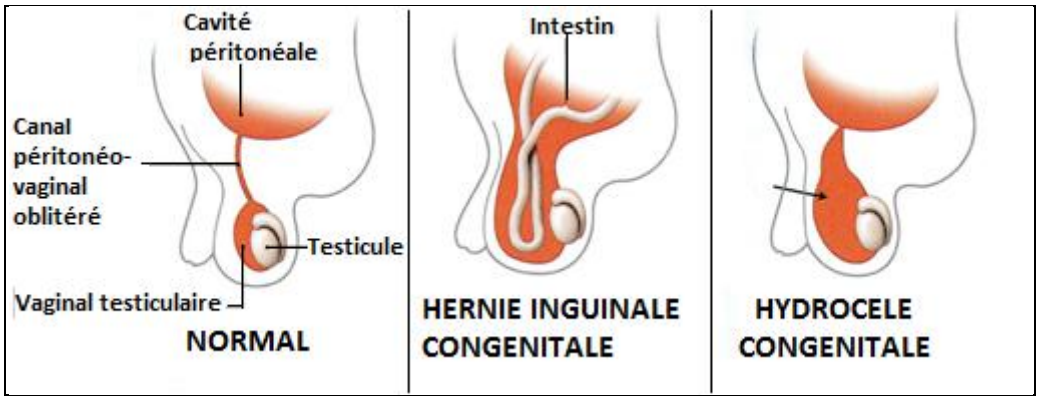
- Cryptorchidie (absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum due à une migration du testicule inachevée ou à son absence totale). Elle inclut l'ectopie testiculaire. La descente des testicules est indispensable pour 2 raisons : premièrement pour une question de **température** idéale pour la maturation des spermatozoïdes et deuxièmement car les testicules cryptorchides sont à **haut risque de cancer**.

- Ectopie testiculaire (toute position anormale du testicule hors du scrotum): les testicules ne sont pas en position scrotale, il faut les faire descendre par **traitement chirurgical**, car l'ectopie testiculaire est associée à des **troubles de la spermatogénèse et à un risque important de cancer.**

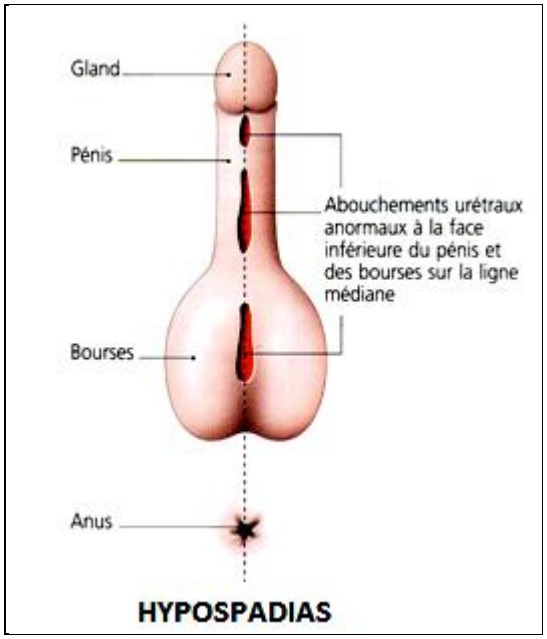
3- Les troubles de la fermeture du canal péritonéo-vaginal

- hernie inguinale congénitale : Pas d'oblitération du canal péritonéo-vaginal. Le tube digestif pénètre dans le scrotum.

- hydrocèle congénitale : du liquide se forme à l'intérieur du canal, formation liquidienne dans les bourses.



4- L'hypospadias



Fusion incomplète des plis urétraux à la face inférieure du pénis, en distal ou en proximal, entraînant un abouchement anormal (ectopique) de l'urètre à la face inférieure du pénis.

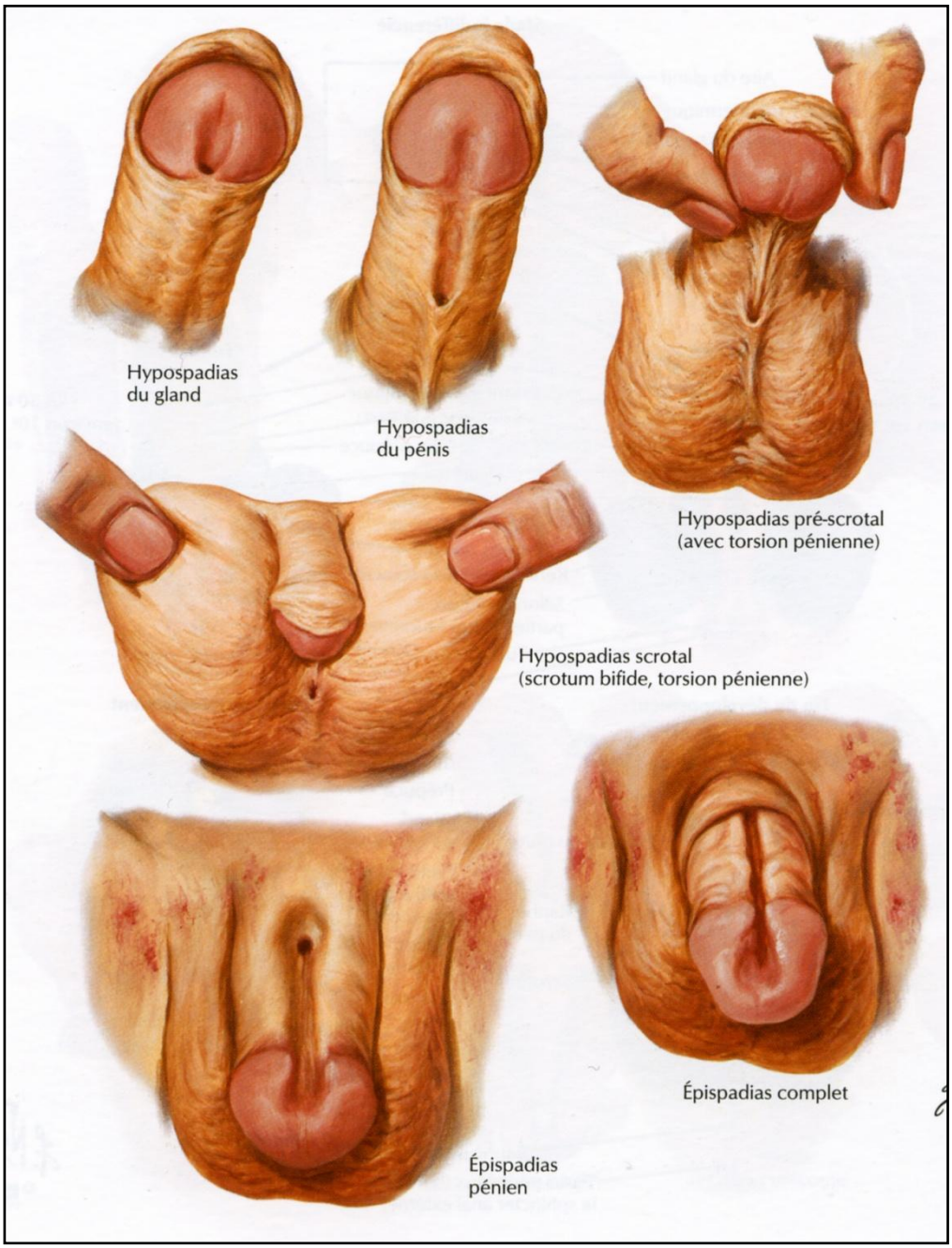
Les jeunes garçons atteints sont opérés très rapidement à la naissance pour reboucher l'urètre. Cette pathologie est en augmentation constante.

5- Le syndrome de Klinefelter

Ce sont des **hommes 47XXY ou mosaïque** (1 garçon / 700 et 14% des azoospermies non obstructives).

Ceux sont généralement des hommes assez grands. Leur **taux de testostérone** est **peu élevé**, ce qui pose problème à la puberté car leurs testicules sont hypotrophiques, une virilisation incomplète avec une pilosité peu importante, des troubles de l'érection, un développement musculaire moins important. Ils ne produisent pas de spermatozoïdes et sont donc **infertiles**. Ils ont un taux de **LH très augmenté** et ont souvent une **gynécomastie.**

Illustrations complémentaires



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

FAT DEDICACES !!!!!!!!!!!

Tout d'abord fat dédicace pour la FAT TEAM :

- A **Dany**, ma petite (1m64) vicos chériiiiiiiiiie, mon boloss d'amour que j'aime tant tailler et sans qui la vie serait beaucoup moins drôle. Ta présence au quotidien me rassure parce que ta VDM, ton physique atypique et tes pratiques sexuelles douteuses (tarlouzes, zoophilie, pédophilie … Mmmh Strauss) me font rappeler au combien je suis normale. Je t'aime parce que t'es un gros raciste, parce que t'es ma chériiiiiiie c'est une cataaaastroophe et parce qu'on est toujours limite. Et n'oublie pas que : « t'as trop de haine en toi et moi j'aime pas la haineuuuuuuuuuhhh » ♥♥♥♥
- A **Sander** alias Fat gay noir alias big mama alias Vp pouffe. Le bisounours de la fac, aimant à cassos et surtout à fond sur les p1 (moins de 17 ans sinon il prend pas). Attention à lui en soirée, il aime plaquer les gens contre les murs et leur dire « laisse toi faire » … Et même si t'as un balai dans le cul quand t'applaudis à la télé j't'aime quand même
- A **Antonin**, le plus gros flemmard (freestyle !!!) et surtout le plus gros gratteur de bouffe et de surligneurs que je connaisse. Le seul mec qui est plus excité par un cookie que par une meuf à poils et qui pécho les meufs après qu'elles aient gerbé (ça donne plus de sensations parait-il)
- A **Jeanne** alias Geen Farner !!! Championne du monde de jours consécutifs de cheveux gras (5 ou 6 jmen souviens plus) aux penchants prononcés pour le vomi, le caca et qui adore pisser sur les balcons au ski (appuieeeeeeeeeeee). Merci pour le WEI t'as géré Jeannine!!!!
- A **Romane** alias tiers teeeeeemps l'alcoolique pure qui vit au Frenchy, la seule meuf qui peut être à 3g et totalement consciente et qui a une orthographe d'hermaphrodite même quand elle est sobre (oui ça arrive des fois). Et c'est mon préciiiiiiiiiiiiieuuux !!!

Dédicace aux 2 personnes qui me manquent à la fac :

- A **Clarisse** alias fatty boul de noire (boul que Nas aime tant). Ta bonne humeur, tes problèmes de couple et surtout tous nos taillages d'amphi me manquent. Mais heureusement que maintenant jpeux te tailler sur autre chose (c'est miiiignooooon !!!!).
- A **Soline**, la plus grosse nympho que j'ai jamais connu avec son hémisphère bite prédominante. Nos petites (grandes) pauses à la cafet et nos commérages me manquent. N'oublie pas que tu me feras accoucher de mon équipe de foot ;)

Dédicace aux autres :

A **Gaëlle**, présidente des fat biatch de p7 à la souplesse légendaire … Professionnelle du péchotage en soirée (ou sur le boulevard ney), respect pour ton déguisement avec ta couche au WEI et aussi parce que tu danses trop bien la choré du gangnam style. A **Ingrid** la plus fat des fat girls (enfin pas plus que moi quand même) parce qu'on regarde les mêmes trucs à la télé (koh lantaaaaaaaaaaaaa !) Et vive Claude ;) A **Aymeric** plus connu sous le nom de Shrek, Lola ou la fée clochette, parce qu'il est une source d'inspiration permanente pour tailler et parce que ta photo le matin du WEI sur facebook est mythique hahaha !! A **Greuuuuuuux** parce que personne ne fait une ronéo sans dédicacer Greuuuux (même s'il est méchant avec moi quand il préfère parler avec Dany). A **Joséphine** mon ex-camarade de stage inf qui m'a aidé à supporter Josette la pute et qui m'aide aujourd'hui à supporter l'anglais. A **Amélie** qui réussi à se faire plein de bleus inexpliqués au WEI. A **Souphone** le fister masqué qui me rappelle tout les jours que je suis habillée comme une biatch (merci). A **Julie** ma collègue d'APP toujours au taquet. A **Franck Huuuuuuuuuuuuuuuuu** parce que t'étais trop marrant en LSF.

Spéciale dédicace à :

- **Jenny** sans qui je n'aurais pas survécu en P1, à qui j'adore raconter mes histoires de merde et avec qui j'adore faire la fat giiiirl surtout (chocolaaaaaat !!!). Jpensais pas que jpourrais trouver une fat girl à ma hauteur mais crois-moi tu me surpasses pas encore ;)
- **Inès** mon boost P1 qui me tape des coups de pression quand je travaille pas et qui m'étonne de jour en jour quand elle me raconte sa vie sentimentale (enfin plutôt ses bailles ;). Et arrête d'avoir la haine c'est pas bien !!!!
- **Au nutella** le seul réel plaisir de la vie =D

Dernière dédicace pour mes 4 frères et mes 3 sœurs et à ma mère qui a eu la patience et le courage d'élever tout ces cassos. Et aussi dédicace à ceux que j'ai oubliés : PEACE !