

Chapitre 13 : Développement de l'appareil uro-génital

2014

Table des matières

<u>Introduction</u>	0
<u>1. LE CORDON NEPHROGENE</u>	0
<u>1.1. Le pronéphros</u>	0
<u>1.2. Le mésonephros</u>	0
<u>1.3. Le métanéphros</u>	0
<u>2. FORMATION DE L'APPAREIL URO-GENITAL INDIFFERENCIE</u>	0
<u>2.1. Les gonades</u>	0
<u>2.2. Les voies génitales indifférenciées</u>	0
<u>2.3. Le système excréteur</u>	0
<u>2.4. Les néphrons</u>	0
<u>2.5. Le sinus uro-génital</u>	0
<u>2.6. Les organes génitaux externes indifférenciés</u>	0
<u>2.7. Le gubernaculum</u>	0
<u>2.8. Le processus vaginal</u>	0

2.9. Les malformations de l'appareil uro-génital apparaissant dès le stade indifférencié	0
3. ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE	0
3.1. Différenciation féminine	0
3.1.1. Au niveau de la gonade	0
3.1.2. Les voies génitales définitives	0
3.1.3. Le sinus uro-génital et les glandes annexes	0
3.1.4. Les organes génitaux externes	0
3.1.5. Les malformations	0
3.2. Différenciation masculine	0
3.2.1. L'ébauche gonadique se transforme en testicule	0
3.2.2. Les voies génitales définitives se développent à partir des restes du mésonéphros	0
3.2.3. Le sinus uro-génital et les glandes annexes	0
3.2.4. La migration des testicules	0
3.2.5. Les organes génitaux externes	0
3.2.6. Les malformations	0
4. LES FACTEURS DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE	0
4.1. Déterminisme chromosomique	0
4.2. Le facteur de différenciation testiculaire	0
4.3. Les facteurs hormonaux	0
4.3.1. Dans le sexe masculin	0
4.3.2. Dans le sexe féminin	0
4.4. Les anomalies de la différenciation sexuelle	0
4.4.1. Les anomalies chromosomiques	0
4.4.2. Les anomalies du développement des gonades	0
4.4.3. Les discordances entre le sexe chromosomique et les sécrétions hormonales	0

Introduction

L'appareil urinaire définitif est constitué d'éléments sécréteurs et de canaux excréteurs. Les structures sécrétrices du rein définitif dérivent de la partie caudale du cordon néphrogène, le métanéphros. Les voies excrétrices dérivent du canal mésonéphrotique et de la partie ventrale du sinus uro-génital ; dans leur partie caudale, leur développement est lié à celui de l'appareil génital et dépend de sa différenciation.

L'appareil génital reste identique dans les deux sexes jusqu'à la 8ème semaine du développement. A ce stade indifférencié, il est constitué de trois parties : les glandes génitales, les voies génitales et l'ébauche des organes génitaux externes. A partir de la 8ème semaine, l'ensemble de ces structures uro-génitales évoluent différemment selon le sexe. Ces transformations morphologiques dépendent de facteurs génétiques, de mécanismes d'induction intercellulaires et de facteurs hormonaux.

Figure 1 : Développement de l'appareil uro-génital

1. LE CORDON NEPHROGENE

Il provient de la segmentation, à partir de la quatrième semaine du développement, du **mésoblaste intermédiaire** en petits amas cellulaires situés dans le même plan horizontal que les somites, les **néphrotomes** (cf. [Chap 5.2.2.2](#)).

Figure 2 : Le cordon néphrogène

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1.1. Le pronéphros

Du niveau de la 2ème paire occipitale à celui de la 5ème paire cervicale ces néphrotomes seront à l'origine du **pronéphros**. Chacun des néphrotomes est creusé d'un **petit tubule rudimentaire** qui **s'ouvre** dans la cavité coelomique. Les extrémités latérales de ces tubules **se rejoignent** et confluent pour former ensemble un canal commun, le **canal pronéphrotique**. Après la régression (cf. [glossaire](#)) du pronéphros, seule persiste la **partie caudale** de ce canal.

Figure 3 : Le pronéphros

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1.2. Le mésonéphros

Du niveau de la 6ème paire cervicale jusqu'à celui de la 4ème paire lombaire, avant même la régression du pronéphros, il se forme **un ou deux néphrotomes** par métamère ; cet ensemble constituera le **mésonéphros**. Chacun de ces néphrotomes s'allonge pour donner un cordon cellulaire qui se creuse et constitue un **tubule mésonéphrotique**. L'**extrémité axiale** de ces tubules est en contact avec des **ébauches vasculaires** irriguées par une branche segmentaire de l'**aorte**. Leurs **extrémités latérales** se **rejoignent** pour constituer, avec le **reste du canal pronéphrotique**, un canal unique, le **canal mésonéphrotique** ou **canal de Wolff**. Au cours de la 5ème semaine, une partie des cellules du mésonéphros intervient dans la constitution de la gonade indifférenciée ([c.f. infra 2.2](#)). L'évolution ultérieure des structures mésonéphrotiques est liée au sexe (cf infra).

Figure 4 : Le mésonéphros

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1.3. Le métanéphros

La partie la plus caudale du cordon néphrogène ne se métamérise pas ; elle constitue à la 5ème semaine, une masse cellulaire indivise, le **blastème**, à l'origine du **métanéphros**. La différenciation de ce blastème requiert sa pénétration par les ébauches des canaux excréteurs. Ces derniers dérivent, à partir de la 5ème semaine, d'une excroissance de la partie caudale du **canal de Wolff**, le **bourgeon urétéral**, dont les premières branches forment les **ébauches des futurs grands calices**. Au contact des **canaux excréteurs**, les cellules du blastème se densifient et constituent une **coiffe** dont les **extrémités se creusent** pour former des **vésicules métanéphrotiques**, chacune d'elle sera à l'origine d'un néphron.

Figure 5 : Le métanéphros

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2. FORMATION DE L'APPAREIL URO-GENITAL INDIFFERENCIÉ

2.1. Les gonades

Les **gonades indifférenciées** s'individualisent à la sixième semaine du développement, elles sont constituées par un ensemble de cellules, le **blastème somatique**, qui s'organise en travées, les **cordons sexuels primitifs**, colonisé par les cellules germinales ou **gonocytes primordiaux**;

1) Dès la quatrième semaine du développement, la prolifération cellulaire de la face ventrale du mésonephros soulève la **paroi dorsale du coelome** qui s'épaissit à ce niveau déterminant la formation des **crêtes génitales** qui font saillie de part et d'autre du **mésodorsal**. Le blastème somatique réunit des éléments mésenchymateux, les cellules dérivées du mésonephros et celles de la paroi coelomique.

2) Les **gonocytes primordiaux** sont apparus dès la **troisième semaine** dans le **mésenchyme extra-embryonnaire** de la paroi du lécithocèle de part et d'autre du **diverticule allantoïdien** (cf. [Chapitre 4 B.2.1](#)). Au cours de la 5ème semaine, ils **migrent** latéralement du mésodorsal vers les crêtes génitales et se placent au sein des cordons sexuels primitifs.

Figure 6 : Les gonades

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.2. Les voies génitales indifférenciées

Les **canaux de Wolff** ou canaux mésonéphrotiques ([cf. supra 1.2](#)) drainent le contenu des **vésicules mésonéphrotiques** vers le **sinus uro-génital primitif**. Lors de la régression du **mésonephros** quelques **tubules** situés en regard de l'ébauche gonadique persistent et relient de chaque côté la gonade au canal de Wolff qui devient une voie génitale.

Figure 7 : Les voies génitales indifférenciées dérivées du mésonéphros

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

Les **canaux de Müller** se constituent à partir d'un **repli longitudinal** de la **paroi postérieure du coelome** dont les bords s'accolent constituant un **canal** qui s'isole dans le mésenchyme. Situés à leur partie céphalique entre le mésonéphros et la paroi latérale, ils sont aussi dénommés canaux paramésonéphrotiques. Dans la partie caudale de leur trajet, ils **croisent les canaux de Wolff** et se rejoignent sur la **ligne médiane**. Les **extrémités accolées** des deux canaux de Müller prennent contact ensemble avec la paroi postérieure du **sinus uro-génital primitif** sur la ligne médiane au niveau de l'abouchement des canaux de Wolff. Cet **accolement** détermine une petite saillie de la paroi du sinus uro-génital primitif, le **tubercule müllérien**.

Figure 8 : Les voies génitales dérivées du canal de Müller

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.3. Le système excréteur

Apparu au cours de la cinquième semaine du développement à partir d'une excroissance de la partie basse du **canal de Wolff**, le **bourgeon urétéral** ([cf. supra 1.3](#)), se développe latéralement en direction du métanéphros. Lorsque le bourgeon atteint le blastème, il donne deux branches, les **futurs grands calices**. Chacune de ces branches initiales se développe au sein du blastème et donne des **divisions successives sur le mode dichotomique** (en deux branches secondaires) jusqu'au treizième ordre. Les bifurcations **du 3ème et du 4ème ordre** correspondent aux **petits calices**, au-delà, elles donneront les **tubes collecteurs** ou tubes de Bellini.

Initialement située à proximité de la vessie, l'**ébauche rénale**, en même temps qu'elle augmente de volume, **se déplace** entre la 6ème et la 9ème semaine en direction crâniale pour venir se placer au contact de la **glande surrénale**. Cette ascension détermine un allongement de l'**uretère** et induit la formation de nouvelles afférences vasculaires pour l'ébauche venant de l'aorte (artères rénales définitives).

Figure 9 : Le système excréteur

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1) L'abaissement de la partie inférieure du vagin entraîne un **étirement du canal vésico-urétral** qui devient un canal étroit, l'**urètre**. Ce conduit, uniquement urinaire, permet l'écoulement de l'urine de la **vessie au méat urinaire**. Il s'abouche dans la zone évasée, le **vestibule**, qui surplombe la fente uro-

génitale. Seule cette zone vestibulaire est uro-génitale, elle reste séparée de la partie inférieure du **vagin** par l'**hymen**.

2.4. Les néphrons

Ce sont les interactions entre les **dérivés** du **bourgeon urétéral** et le **blastème métanéphrotique** qui va déterminer la formation des **néphrons** et de la partie haute du système excréteur. Les premiers vont se constituer par transformation des **vésicules métanéphrotiques** dès la 8ème semaine de développement et, selon le même processus, de nouveaux néphrons se formeront au-delà de la naissance permettant le renouvellement et la croissance des reins définitifs.

Chaque vésicule métanéphrotique s'allonge et prend une **forme en « S » italique**.

Figure 10 : Formation des vésicules métanéphrotiques

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

La **partie en contact** avec le **canal excréteur** s'allonge et **s'abouche** à ce canal excréteur, elle deviendra le **tube contourné distal (TCD) du néphron**. L'**autre extrémité** entre en contact et entoure un **peloton capillaire** irrigué par une branche de l'artère rénale formant ainsi un **glomérule** (associant chambre et peloton glomérulaires). La **zone intermédiaire** de chaque vésicule métanéphrotique **s'allonge** et présente trois segments : le **tube contourné proximal (TCP)** qui fait suite à la chambre glomérulaire, l'**anse de Henlé** et un **segment rectiligne** qui rejoint le TCD. Dans la zone de contact entre le TCD et le peloton glomérulaire, la paroi du tubule se modifie et forme une zone particulière, la **lamaculacul densa (MD)**.

Les premiers néphrons deviennent fonctionnels vers la 8ème semaine et les premières gouttes d'urine apparaissent vers la 10ème semaine. Elles s'écoulent dans le système excréteur et, jusqu'à la naissance, elles seront déversées dans le liquide amniotique dont elles assurent le renouvellement.

Figure 11 : Formation des néphrons

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.5. Le sinus uro-génital

1) Le sinus urogénital primitif résulte du cloisonnement du cloaque à la 7ème semaine du développement (cf. [Chapitre 11.4](#)). Le **cloaque** est divisé en deux zones, l'une dorsale, le **canal ano-rectal**, partie terminale du tube digestif, l'autre ventrale, le **sinus urogénital primitif**, où s'abouchent les **canaux de Wolff**. Cet abouchement divise le sinus uro-génital primitif en deux parties, l'une située au-dessus, le **canal vesico-urétral**, l'autre située en dessous, le **sinus uro-génital définitif**, fermé par la **membrane uro-génitale** qui se **résorbe** à la 8ème semaine du développement. Le développement ultérieur du sinus uro-génital définitif est lié au sexe.

Figure 12 : Evolution du sinus uro-génital

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2) La **partie supérieure** du **canal vésico-urétral** s'élargit pour donner la **vessie**, elle reste provisoirement reliée à son sommet au **canal allantoïde**. Après la réintégration des anses digestives et la fermeture de la région ombilicale (cf. [Chapitre 11.3](#)), le segment situé entre l'ombilic et la vessie devient le canal de l'ouraque qui s'oblitére vers le 5-6ème mois et devient fibreux. Au niveau de l'abouchement des canaux de Wolff, la **paroi postérieure de la vessie** et la paroi des canaux prolifèrent activement de telle sorte que la prolifération **enferme** l'extrémité des **canaux de Wolff** et la partie proximale des **uretères** dérivés des **bourgeons urétéraux**. Cette prolifération repousse latéralement les **orifices des uretères qui seront situés désormais au-dessus et en dehors de ceux des canaux de Wolff**. Ainsi se constitue une zone épaisse triangulaire de la paroi vésicale, le **trigone**, délimitée par les orifices des uretères et l'orifice supérieur de l'urètre.

3) La **partie inférieure** du canal vésico-urétral est à l'origine de la partie terminale des voies excrétrices, l'urètre, dont l'évolution morphologique dépend du sexe.

Figure 13 : Développement de la vessie

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.6. Les organes génitaux externes indifférenciés

Avant la 7ème semaine, la membrane cloacale est entourée d'un bourrelet, le **repli cloacal**, saillant dans sa partie ventrale où il constitue l'**éminence cloacale**. Après le cloisonnement du cloaque et le développement du périnée, la membrane est divisée en deux zones, **membrane anale** et **membrane uro-génitale**, chacune entourée de son bourrelet. Le bourrelet circonscrivant la membrane uro-génitale donne de chaque côté le **repli génital** et l'éminence cloacale devient le **tubercule génital**. Latéralement, une prolifération mésenchymateuse soulève le revêtement ectodermique et détermine la formation des **replis labio-scrotaux**.

Figure 14 : Les organes génitaux externes indifférenciés

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.7. Le gubernaculum

Au cours de la 7ème semaine, le mésenchyme rétro-péritonéal se condense et constitue un cordon fibreux, le **gubernaculum**, qui relie le pôle inférieur de la gonade aux replis labio-scrotaux.

2.8. Le processus vaginal

A la même période du développement il apparaît une évagination de la cavité péritonéale, le **processus vaginal**, qui glisse le long du gubernaculum et effondre la paroi musculaire abdominale ; la zone musculaire qui circonscrit le processus vaginal sera à l'origine du **canal inguinal**.

2.9. Les malformations de l'appareil uro-génital apparaissant dès le stade indifférencié

Certaines malformations de l'appareil uro-génital résultent d'anomalies du développement interviennent avant la différenciation sexuelle :

- 1) Au moment de la formation des reins définitifs : agénésie rénale du fait de l'absence de contact du blastème métanéphrogène avec le bourgeon urétéral, cette anomalie peut être uni ou bilatérale.
- 2) Au moment de l'ascension du rein :
 - ectopie (anomalie de position) ou fusion des ébauches (rein en fer à cheval).
 - anomalies du trajet de l'uretère
- 3) Au moment du cloisonnement du cloaque la persistance de communication entre le sinus uro-génital et la partie terminale du tube digestif détermine la formation de fistules dont le trajet dépend ensuite de la différenciation sexuelle (recto-vésical, recto-urétral ou recto-vaginal)
- 4) Au moment de la formation du trigone, anomalies de l'abouchement des uretères dans la vessie.

3. ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Les transformations de l'appareil uro-génital selon le sexe commencent à la 8ème semaine vont se poursuivre pendant le développement du fœtus au cours de la grossesse et même au-delà de la naissance. Elles concernent l'ensemble des constituants de l'appareil : gonades, voies génitales, sinus uro-génital et organes génitaux externes.

3.1. Différenciation féminine

3.1.1. Au niveau de la gonade

1) Les **cordons sexuels primitifs** se fragmentent très rapidement en amas cellulaires dans lesquels sont enfermés une partie des **gonocytes primordiaux**. A la 9ème semaine, les éléments du blastème somatique situés en périphérie donnent naissance à une seconde poussée de cordons dits **cordons sexuels corticaux** qui se fragmentent à leur tour et enferment les **autres gonocytes**. Les cordons sexuels situés dans la zone médullaire régressent.

Figure 15 : Différenciation féminine des gonades

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2) Les gonocytes primordiaux se transforment au 5ème mois en ovogonies qui forment avec les cellules dérivées des cordons sexuels qui les entourent les **follicules primordiaux**.

3) Les connexions avec le **mésonephros** sont très grêles et constituent le **rete ovari** qui régresse rapidement en même temps que les derniers **tubules mésonéphrotiques**, de telle sorte qu'il n'y a plus de continuité entre l'**ovaire** et le sinus uro-génital. Ces **restes vestigiaux** sont à l'origine de l'**organe de Rosenmuller** et peuvent parfois se transformer en **tumeur**.

Figure 16 : Les restes du mésonéphros

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.1.2. Les voies génitales définitives

Les voies génitales définitives se développent à partir des **canaux de Müller** tandis que les **canaux de Wolff** régressent en totalité.

1) La **partie céphalique** du canal de Müller s'élargit, reste ouverte dans la cavité coelomique et au contact de l'ovaire; elle devient **l'infundibulum de la trompe (pavillon)**.

2) La **partie moyenne**, qui croise le canal de Wolff, forme le **reste du trajet de la trompe** ; au moment de la **bascule de l'ovaire** elle entraîne un repli du péritoine qui deviendra le mésosalpinx.

Figure 17 : Différenciation féminine des voies génitales hautes

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3) La **partie caudale**, accolée à son **homologue controlatérale**, forme avec celle-ci le **canal utéro-vaginal** qui sera à l'origine ultérieurement de l'**utérus** et de la **partie supérieure du vagin** :

- la **cavité utérine** s'individualise au 3ème mois du fait de la résorption de la cloison médiane résultant de la zone d'accolement. La paroi des canaux de Müller sera à l'origine de l'**endomètre**, les éléments mésenchymateux situés à son contact se différencieront pour donner le **myomètre et son enveloppe conjonctive**. Quelques résidus Wolffiens peuvent être enfermés dans le myomètre (organe de Gartner)
- la région rétrécie sous-jacente donne la région cervicale

- la partie la plus caudale est à l'origine des deux tiers supérieurs du vagin.

Figure 18 : Différenciation féminine des voies génitales basses

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4) Le développement de la **partie inférieure** du **vagin** provient de la **paroi postérieure** du **sinus uro-génital**. En regard du **tubercule müllerien**, une excroissance postérieure donne naissance à deux petites évaginations accolées sur la ligne médiane, les **bulbes sino-vaginaux** qui prolifèrent à l'extrémité inférieure du **canal utéro-vaginal**. A partir du 3ème mois cette prolifération constitue une plaque cellulaire dense, la **plaque vaginale**. Entre la 10ème et la 12ème semaine, il se produit un **abaissement de la partie inférieure du canal utéro-vaginal et de la zone de jonction** avec la paroi du sinus uro-génital, la plaque vaginale vient surplomber une zone évasée située en regard de la fente uro-génitale, le vestibule. En même temps cette plaque vaginale, par un phénomène de clivage intra-épithélial, **se creuse** pour donner la **partie inférieure du vagin** mais la cavité reste fermée : il persiste une lame tissulaire mince, l'hymen, percée d'une déhiscence qui permet l'écoulement des sécrétions.

Figure 19 : Différenciation féminine, formation des voies génitales définitives

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

5) Le **gubernaculum**, du fait du développement latéral du canal utéro-vaginal, est amarré au corps de l'utérus au niveau de la zone de jonction avec la trompe utérine de chaque côté. Le segment supérieur situé entre le pôle inférieur de l'ovaire et l'utérus devient le **ligament utéro-ovarien** et le segment inférieur situé entre l'utérus et la région labiale devient le **ligament rond**. Contrairement à ce qui est observé dans le sexe masculin, le gubernaculum n'évolue pas ultérieurement pendant le développement pré et post-natal, l'ovaire reste au niveau de la cavité pelvienne et le **processus vaginal s'oblitère** avant la naissance.

3.1.3. Le sinus uro-génital et les glandes annexes

Figure 20 : Différenciation féminine, individualisation des voies urinaires et génitales

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2) Les glandes urétrales et para-urétrales se constituent au 4ème mois du développement, à partir de bourgeonnements de la paroi de l'urètre qui s'invaginent dans le mésenchyme sous-jacent, leurs canaux excréteurs s'ouvriront ultérieurement dans la lumière de l'urètre. Les amas glandulaires les plus bas situés s'ouvrent directement dans le vestibule (Canaux de Skène) .

3) Les glandes vulvo-vaginales ou Glandes de Bartholin se développent à partir de la paroi du canal utéro vaginal et sont bien individualisées à partir du 3ème mois du développement. Elles présentent un canal excréteur qui, du fait de l'abaissement de la partie inférieure du canal utéro-vaginal, s'ouvrira ultérieurement dans le vestibule, au contact de l'hymen. Elles se développeront à partir de la puberté.

3.1.4. Les organes génitaux externes

Dans le sexe féminin, il y a peu de transformations des organes indifférenciés :

- 1) Le **tubercule génital** garde sa forme et **se replie vers le bas** pour donner le **clitoris**.
- 2) Les **replis génitaux** deviennent les **petites lèvres** qui circonscrivent l'ouverture du **vestibule**.
- 3) Les **bourellets labio-scrotaux** restent séparés et deviennent les **grandes lèvres**.

Figure 21 : Différenciation féminine des organes génitaux externes

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.1.5. Les malformations

Elles résultent d'anomalies des différentes étapes du développement et peuvent se situer au niveau de

tous les constituants de l'appareil uro-génital :

- 1) L'absence de fusion des canaux de Müller donne, selon le niveau, un utérus bicorne ou bi-cervical et, au maximum di-delphe avec dédoublement du vagin,
- 2) L'absence de résorption de la cloison médiane aboutit à la formation d'un utérus bi-loculaire,
- 3) L'atrésie du canal-utéro-vaginal aboutit, selon le niveau du rétrécissement, à l'atrésie utérine ou à l'atrésie cervicale,
- 4) Le défaut de développement des bulbes sino-vaginaux aboutit, selon son degré, à l'absence du vagin ou à son atrésie,
- 5) L'absence de déhiscence de l'hymen entraîne la rétention des sécrétions de l'appareil génital (hydrocolpos).

3.2. Différenciation masculine

3.2.1. L'ébauche gonadique se transforme en testicule

- 1) Les **cordons sexuels primitifs** situés au centre de l'ébauche gonadique continuent leur prolifération et s'isolent de la **zone corticale** qui devient fibreuse et forme l'**albuginée**. La paroi de ces cordons s'épaissit, elle est constituée par des cellules dérivées du blastème, les cellules de Sertoli qui entourent les cellules germinales. Les cordons prennent une forme en fer à cheval et deviennent les **cordons testiculaires**.
- 2) Les connexions avec le **mésonephros** persistent et constituent un réseau, le **rete testis**, qui unit les extrémités des cordons testiculaires aux **canaux mésonéphrotiques**.
- 3) Les éléments mésenchymateux du blastème vont constituer, entre les cordons testiculaires, le **tissu interstitiel** dans lequel se différencient, dès la 8ème semaine du développement, les cellules de Leydig.
- 4) Les cellules germinales restent au stade de **spermatogonies** jusqu'au moment de la puberté. Ce n'est qu'ultérieurement qu'elles se transformeront en spermatozoïdes au cours de la spermatogénèse ([cf. Chapitre 1](#))

Figure 22 : Différenciation masculine des gonades

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.2.2. Les voies génitales définitives se développent à partir des restes du mésonéphros

- 1) Lors de la régression du mésonéphros, il persiste quelques **tubules** qui vont maintenir la connexion entre le rete testis et le canal de Wolff, ils constituent les **cônes efférents du testicule**.
- 2) Le **canal de Wolff** persiste et il est à l'origine de l'essentiel des voies génitales masculines :
 - Le court segment situé au dessus des cônes efférents est le seul à régresser, sa partie céphalique donne un reliquat (*cf. glossaire*) non fonctionnel, l'**hydattide pédiculé**,
 - Le segment situé en regard des cônes efférents forme de nombreux replis qui remplissent le **corps de l'épididyme**,
 - Le segment situé en dessous des cônes efférents garde un trajet sinueux et remplit la **queue de l'épididyme**
 - La partie caudale prend un trajet rectiligne, s'entoure d'une paroi épaisse et devient le **conduit déférent**.
- 3) Le **canal de Muller** régresse presque totalement, seule persiste son extrémité céphalique qui donne

un reliquat au contact du testicule, l'**hydatide sessile**.

Figure 23 : Différenciation masculine des voies génitales primitives

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4) Les **bulbes sino-vaginaux** qui se sont développés au stade indifférencié à partir de la paroi postérieure du sinus uro-génital en regard du tubercule mullérien restent très réduits dans le sexe masculin ; ils forment une petite cavité, l'**utricule prostatique**, tandis que le tubercule mullérien persiste sous la forme d'une petite zone en relief, le veru montanum.

Figure 24 : Différenciation masculine des dérivés de la paroi du sinus uro-génital

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.2.3. Le sinus uro-génital et les glandes annexes

1) Près de son abouchement dans le sinus uro-génital, le **canal de Wolff** donne naissance de chaque côté, à la 10ème semaine, à un bourgeonnement qui deviendra l'**ébauche de la vésicule séminale**.

2) La paroi du sinus uro-génital située au-dessous de la zone du trigone donne naissance à la fin du 3ème mois à des bourgeons qui se développent dans le mésenchyme qui l'entoure. Ces bourgeons continueront à se développer pendant la vie fœtale pour donner les **unités glandulaires de la prostate**. Au cours de cette prolifération la prostate entoure le **segment du sinus urogénital** qui lui a donné naissance, le rétrécit et englobe l'**utricule** et la partie terminale des canaux de Wolff. Ce segment du canal de Wolff situé au-dessous de l'abouchement de la vésicule séminale deviendra le **conduit éjaculateur** qui fait suite au conduit déférent.

Figure 25 : Différenciation masculine des glandes annexes

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

Ces glandes annexes de l'appareil génital masculin deviendront fonctionnelles après la puberté , leurs sécrétions entreront dans la composition du sperme.

3) Après le développement de la prostate, le sinus uro-génital prend son aspect définitif :

- la **partie supérieure du canal vésico-urétral** devient la **vessie**
- la **partie inférieure** correspond à l'**urètre masculin** qui présente trois segments : le segment enfermé dans la prostate, l'**urètre prostatique**, est uniquement urinaire pour la partie située au-dessus de l'abouchement des canaux éjaculateurs, il devient uro-génital au-dessous de cet abouchement comme dans le reste de son trajet ;
- le segment sous-jacent, situé dans le plancher de la région pelvienne, est appelé l'**urètre membraneux**,
- le segment distal, l'**urètre pénien**, se développe avec les organes génitaux externes au niveau du pénis (cf. infra).
- le segment enfermé dans la prostate, l'**urètre prostatique**, est uniquement urinaire pour la partie située au-dessus de l'abouchement des canaux éjaculateurs, il devient uro-génital au-dessous de cet abouchement comme dans le reste de son trajet ;
- le segment sous-jacent, situé dans le plancher de la région pelvienne, est appelé l'**urètre membraneux**,
- le segment distal, l'**urètre pénien**, se développe avec les organes génitaux externes au niveau du pénis (cf. infra).

4) La paroi de l'urètre membraneux donne naissance de chaque côté aux ébauches des glandes bulbo-urétrales (Glandes de Cowper).

Figure 26 : Différenciation masculine des voies uro-génitales basses

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.2.4. La migration des testicules

Contrairement à l'**ovaire**, le **testicule**, au cours du développement, descend de sa position initiale au niveau de la cavité abdominale pour atteindre sa position définitive au niveau du **scrotum**.

1) Le **processus vaginal** apparu vers la 7^{ème} semaine s'**allonge progressivement**, traverse la **paroi abdominale** et s'engage dans le **canal inguinal**.

2) Cette évagination de la cavité coelomique est située en avant de du segment inférieur du **gubernaculum** attaché au scrotum. Au cours de la vie fœtale, le gubernaculum, attaché par son extrémité supérieure au testicule, **se rétracte progressivement** et attire celui-ci vers le bas.

3) Le testicule **glisse en arrière** du **péritoine** et entraîne avec lui l'épididyme et la partie attenante du **conduit déférent**. Il atteint l'orifice profond du canal inguinal vers le 3^{ème} mois mais ce n'est qu'à la fin de la vie fœtale qu'il franchit le canal inguinal et il atteint normalement sa position définitive, au niveau des bourses, en période pré-natale.

4) Après la naissance, le processus vaginal s'oblitère à sa partie supérieure et ne communique plus avec la cavité péritonéale. Seule persiste la zone juxta-testiculaire, elle constitue un sac à deux feuillets, qui enveloppe la face antérieure du testicule, la **vaginale**.

Figure 27 : Différenciation masculine, la migration testiculaire

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.2.5. Les organes génitaux externes

La différenciation masculine se traduit par la formation du pénis et du scrotum :

1) Le **pénis** résulte d'un allongement important du **tubercule génital** intervenant au 3^{ème} mois qui entraîne un étirement de la fente uro-génitale et un rapprochement des **replis génitaux** formant une **gouttière ouverte** à la face inférieure du pénis.

2) La **fermeture** de cette gouttière est à l'origine de l'**urètre pénien** en continuité par son extrémité proximale avec l'urètre membraneux. Ce conduit est cependant borgne à son extrémité distale car ce processus ne concerne pas le gland dérivé de l'extrémité du tubercule génital.

3) La formation du segment terminal de l'urètre masculin, l'**urètre balanique**, provient d'un repli de l'épiderme recouvrant le **gland** qui s'invagine en direction de l'extrémité de l'urètre pénien puis se creuse par un processus de clivage.

4) L'épiderme donne naissance également au niveau de la base du gland à un repli, le **prépuce**, qui circonscrit le gland et le recouvre progressivement.

5) Les **bourrelets labio-scrotaux** se soudent sur la ligne médiane avec formation d'un **raphé** qui se prolonge à la base du pénis. Ainsi se constitue le **scrotum**, revêtement plissé qui recouvre les deux bourses.

Figure 28 : Différenciation masculine des organes génitaux externes

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3.2.6. Les malformations

Elles résultent d'anomalies des différentes étapes du développement et peuvent se situer au niveau de tous les constituants de l'appareil uro-génital :

- 1) La migration incomplète des testicules a pour résultat leur maintien en position ectopique après la naissance au niveau de la région abdominale ou sur le trajet du canal inguinal : cette anomalie impose un traitement médical ou chirurgical.
- 2) L'absence de fermeture du canal péritonéo-vaginal entraîne le maintien de la communication entre la vaginale et la cavité abdominale et peut être à l'origine de l'accumulation de sérosités dans la vaginale autour du testicule (hydrocèle) et/ou de l'effraction d'une anse intestinale dans le canal inguinal jusqu'à la région scrotale (hernie inguinale).
- 3) Au niveau des organes génitaux externes masculins, l'anomalie la plus fréquente est un défaut de la soudure de l'urètre pénien (hypospadias) sur une longueur variable avec absence de continuité entre l'urètre pénien et l'urètre balanique (l'urine s'écoule à la face inférieure du pénis et non au méat urinaire à l'extrémité du gland).
- 4) L'ouverture de l'urètre pénien à la face supérieure du pénis (epispadias) est beaucoup plus rare, elle peut être associée à une autre anomalie rare, l'extrophie vésicale ([cf. Chapitre 11.6](#)).

4. LES FACTEURS DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Au cours du développement de l'appareil uro-génital, les transformations morphologiques décrites ci-dessus se déroulent en plusieurs étapes commandées par des facteurs qui interviennent successivement. Le développement normal requiert l'intervention harmonieuse de cette « cascade de facteurs » sur l'ensemble des constituants de l'appareil uro-génital.

4.1. Déterminisme chromosomique

La première étape déterminante intervient au moment de la fécondation ([cf. Chapitre 1](#)) selon le chromosome sexuel du spermatozoïde fécondant. S'il s'agit d'un chromosome Y, le zygote aura pour **formule chromosomique 46 XY** et la différenciation se fera vers la **masculinisation**. S'il s'agit d'un chromosome X, le zygote aura pour **formule chromosomique 46 XX** ; en l'absence de chromosome Y la différenciation s'orientera vers la **féminisation**.

Figure 29 : Différenciation sexuelle, le déterminisme chromosomique

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4.2. Le facteur de différenciation testiculaire

Ce facteur, appelé **TDF (testis determining factor)** est une protéine codée par un gène SRY situé sur le bras court du chromosome Y qui s'exprime dans les cellules de la paroi des cordons sexuels et induit leur organisation en cordons testiculaires ([cf. supra 3.2.1](#)). D'autres gènes pourraient intervenir en particulier le gène SOX 9.

Figure 30 : Le facteur de différenciation testiculaire

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4.3. Les facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux vont induire de façon directe ou indirecte les autres transformations de l'appareil génital.

4.3.1. Dans le sexe masculin

Au niveau du testicule fœtal, les cellules de Sertoli secrètent une **hormone anti-müllérienne (AMH)** qui va entraîner la régression des canaux de Müller à partir de la 8ème semaine, elles ont aussi un rôle inducteur pour le développement des cellules de Leydig du tissu interstitiel.

Les cellules de Leydig, dès leur individualisation, secrètent la **testostérone**. Au cours de la différenciation cette hormone induit le développement des canaux de Wolff et de leurs dérivés, ultérieurement au cours de la vie fœtale elles induisent la masculinisation des organes qui présentent un dimorphisme sexuel et, au moment de la puberté, l'organisation des tubes séminifères et le déclenchement de la spermatogenèse ([cf. Chapitre 1.1](#)).

Au niveau des dérivés de la paroi du sinus urogénital et des organes génitaux externes, la masculinisation (formation de la prostate et des glandes bulbo-urétrales) dépend aussi de la présence d'hormone mâle mais les récepteurs tissulaires ne sont stimulés que par la présence d'une forme réduite de la testostérone, la **dihydrotestostérone (DHT)**.

Cette réduction requiert la présence d'une enzyme, la 5 α réductase.

Figure 31 : Différenciation masculine , les facteurs hormonaux

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4.3.2. Dans le sexe féminin

En l'absence de TDF, la gonade indifférenciée se transforme en ovaire fœtal (cf. supra) : les cordons sexuels se fragmentent et au cours de la vie fœtale, les cellules s'organisent en follicules autour des cellules germinales qui deviennent des ovogonies (les **méïoses** se déclenchent à partir du 5ème mois). En l'**absence d'hormone anti-müllérienne**, les canaux paramésonephrotiques se développent pour donner les trompes et le canal utéro-vaginal. En l'**absence de testostérone**, les canaux de Wolff régressent, la paroi postérieure du sinus uro-génital donne la plaque vaginale et les organes génitaux externes se transforment peu (cf. supra).

Figure 32 : Différenciation féminine, les facteurs hormonaux

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4.4. Les anomalies de la différenciation sexuelle

Les anomalies de la différenciation sexuelle sont secondaires à une perturbation de l'une des étapes de la « cascade » décrite ci-dessus : anomalies chromosomiques, anomalies du développement des gonades ou discordances entre le sexe chromosomique et les facteurs hormonaux.

4.4.1. Les anomalies chromosomiques

Les **anomalies chromosomiques** qui affectent la différenciation sexuelle sont secondaires à un processus de non-disjonction pendant la gamétogenèse ou les premiers clivages ([cf. Chapitre 1](#)) ayant pour conséquence un hypogonadisme primaire (la sécrétion en gonadotropine, GnRH, par l'hypothalamus est normale) :

1) Dans le sexe masculin, le **syndrome de Klinefelter**, 47 XXY dans toutes les cellules ou en mosaïques, (1/500 garçons) entraîne à un défaut de production des hormones stéroïdes par les cellules de Leydig. A la puberté, le tableau clinique est celui d'un adolescent de grande taille avec petits testicules et parfois gynécomastie. L'absence de maturation des tubes séminifères avec oligospermie voire azoospermie est le plus souvent cause d'infertilité.

2) Dans le sexe féminin, le **syndrome de Turner**, 46 X0 dans toutes les cellules ou en mosaïques, (1/2500 filles) entraîne un défaut de développement des gonades. La morphologie particulière (petite taille, cou court et palmé et surtout les malformations cardio-vasculaires) permet parfois un diagnostic précoce. A la puberté, les anomalies ovariennes expliquent l'absence de survenue des premières règles.

3) Les autres anomalies de nombre des chromosomes sexuels sont rares et ont moins de conséquences sur le développement de l'appareil génital et la fertilité : 47 XYY , 47 XXX, 48 XXXX.

4) Les anomalies de structure des chromosomes sexuels donnent des tableaux cliniques proches de ceux observés dans les anomalies de nombre.

Figure 33 : Les anomalies chromosomiques inductrices d'anomalies de la différenciation sexuelle

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

4.4.2. Les anomalies du développement des gonades

Les **anomalies du développement des gonades** peuvent revêtir plusieurs aspects. L'« **hermaphrodisme vrai** », très rare, est le tableau le plus complet résultant de la coexistence de tissu ovarien et testiculaire (ovo-testis) ou d'une gonade de chaque sexe. L'appareil génital est un ensemble structures dérivées des canaux de Wolff et de Müller et les organes génitaux externes présentent un aspect indéterminé.

Figure 34 : Les anomalies du développement des gonades

4.4.3. Les discordances entre le sexe chromosomique et les sécrétions hormonales

Les discordances entre le sexe chromosomique et les sécrétions hormonales entraînent la survenue de tableaux cliniques d'ambiguïté sexuelle dénommés « **pseudo-hermaphrodismes** ».

1) Le **pseudo-hermaphrodisme masculin**, avec caryotype 46XY, correspond à un début de développement testiculaire. La sécrétion d'hormone anti mullérienne , AMH, empêche le développement des structures mullériennes ; la sécrétion précoce de testostérone permet le développement du conduit déférent mais la masculinisation ne se poursuit pas au niveau du sinus uro-génital et des organes génitaux externes ; ce syndrome est rare.

- Le plus souvent il survient en raison d'un déficit en 5 α réductase qui empêche la formation de dihydrotestostérone (DHT), il apparaît un hypospade de gravité variable et un défaut de masculinisation à la puberté qui dépend de la quantité de testostérone sécrétée.

- Parfois, l'ensemble des étapes de la « cascade » intervient, la sécrétion en DHT est normale mais l'absence des récepteurs spécifiques empêche la masculinisation des dérivés du sinus uro-génital et des organes génitaux externes qui prennent un aspect féminin, c'est le syndrome dit du « **testicule féminisant** »

- Plus rarement , le défaut de sécrétion de la testostérone est secondaire à une anomalie de sa synthèse par déficit enzymatique qui entraîne l'absence de développement des dérivés des canaux de Wolff et du sinus uro-génital (glandes annexes), l'absence de descente testiculaire et la féminisation des organes génitaux externes.

2) Le **pseudo-hermaphrodisme féminin**, avec caryotype 46 XX, est rare. En l'absence de testicule et de sécrétion d'AMH, l'appareil génital est féminin (ovaires et canal utéro-vaginal), la masculinisation est liée à la sécrétion anormalement élevée d'hormones androgènes d'origine surrénalienne (hyperplasie des surrénales) et se traduit par une hypertrophie du clitoris et la fusion des bourrelets labio-scrotaux.

Annexes

Glossaire

- **régression** : Diminution progressive d'une structure embryonnaire au cours du développement.
- **reliquat** : Structure résiduelle d'une ébauche embryonnaire après que celle-ci ait régressé ou se soit différenciée.