

DÉTERMINISME DU SEXE

• **Le sexe d'un individu peut se définir a plusieurs niveaux :**

Déterminisme sexuel ↓

-Le point de départ est l'établissement du **sexe chromosomique/génétique** à la fécondation (avec les hommes qui sont dit hétérogamétique, XY).
 -Celui-ci va induire un deuxième niveaux de détermination, le **sexe gonadique**.

Différenciation sexuelle ↓

- À cette étape va suivre celle du **sexe phénotypique** : est-ce une fille ou un garçon à la naissance?
- Dernier niveau de détermination, le **sexe psychique**, le fait qu'un individu se sente en accord avec son sexe phénotypique.

• Ce sont donc les discordances entre tous les niveaux qui sont à l'origine des connaissances du déterminisme génétique ou hormonal de la formation du sexe complet d'un individu.

I. LA FORMATION DES GONADES ET DU TRACTUS GÉNITAL

Sexe gonadique	
Origine des cellules germinales (PGCs)	
<ul style="list-style-type: none"> • À la base des futurs cellules sexuelles. • Commune aux deux sexes. • À la 3ème semaine de développement elles vont se concentrer dans la paroi postérieure de la vésicule vitelline et se rassemblent près de l'allantoïde. • Après une courte période en extra-embryonnaire, elles migrent à nouveau vers l'embryon. • Vers la 5ème semaine(4e-6e), les PGCs migrent le long de la paroi de l'intestin postérieur, traversent le mésentère dorsal, pénètrent dans le mésenchyme intra-embryonnaire et colonisent la région du mésonephros (qui va donner le rein définitif). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Les PGCs terminent leur migration dans la région para-mésonephrotique ou un renflement est apparu à la 5e semaine en dedans du mésonephros, provenant : <ol style="list-style-type: none"> 1. D'un épaissement de l'épithélium coelomique, qui en proliférant envoie des cordons en profondeur. À la 6e semaines ces cordons, toujours reliés à l'épithélium de surface, entourent les PGCs. → Stade de la gonade primitive ou indifférenciée. 2. D'un épaissement du mésenchyme sous-jacent 	
<ul style="list-style-type: none"> • À la fin de la 6e semaine, à côté de la gonade primitive existe un double système canalaire composé: <ol style="list-style-type: none"> 1. Du canal excréteur du mésonephros (= canal de Wolff) 2. D'un canal dit para-mésonephrotique qui se forme par invagination de l'épithélium de surface en une gouttière qui s'individualise en tube : la canal de Müller. → Ce système évolue soit vers la formation d'un testicule et d'un tractus génital masculin soit au contraire vers celle d'un ovaire et d'un tractus génital féminin. 	

- À **partir de la 6e semaine**, il y a des **signaux** qui vont apparaître et entraîner cette gonade primitive soit vers un testicule soit vers un ovaire. Cette **orientation est asynchrone** car si des signaux pro-testiculaires et pro-ovariens apparaissaient en même temps ça risquerait de créer un équilibre instable. Il faut qu'un des signaux apparaissent avant l'autre, le **testicule démarre plus tôt** ce qui fait que l'évolution vers ce dernier est irréversible.
- Les PGCs ne font rien jusqu'à la **puberté**, au moins dans le sexe masculin où elles restent en **quiescence** jusqu'à ce stade. Chez la fille les PGCs entame leur maturation mais sont bloquées en fin de prophase de première division méiotique. Les cellules de la granulosa entourent un PGC pour donner un follicule primordial (= stock de futur follicules pour la femme pour toute sa vie, ménopause lorsque le stock est épuisé.).
- Si c'est un testicule les **cordons séminifères** (Cellules de Sertoli qui entourent les PGCs) vont se brancher sur le canal de Wolff pour former une ébauche de **tractus génital masculin**. L'épididyme et le canal déférent ont pour origine le canal de Wolff. Le canal de Müller quant à lui disparaîtra. Chez la femme c'est l'inverse qui se produit.

OGE

- Vers la **9e semaine** le tubercule génital ainsi que les bourrelets génitaux et labio-scrotaux vont se différencier selon le sexe.

Foetus masculin	Foetus féminin
<ul style="list-style-type: none"> • Les testicules vont descendre du mésonéphros, où ils apparaissent, vers le périnée et le scrotum en passant le canal inguinal et en emmenant avec eux le canal déférent et un repli du péritoine pour former ce qu'on appelle la cavité vaginale qui entoure le testicule. Les 2 bords de ce repli vont fusionner rendant cette cavité virtuelle mais existante cependant et pouvant être le siège d'épanchement liquidien. • Les bourrelets labio-scrotaux vont se développer et fusionner en arrière pour former le scrotum. • Les bourrelets génitaux vont fusionner sur la ligne médiane pour former la verge. Ceci est accompagné d'une augmentation du tubercule génital. • Hypospadias = défaut de fermeture des bourrelets génitaux, déplaçant l'orifice génito-urinaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistance du canal de Müller avec disparition de celui de Wolff. • Fusion des canaux de Müller pour former le futur utérus. Les anomalies de cette fusion peuvent aboutir à une infertilité. • Pas d'augmentation de taille du tubercule génital. • Pas de fermeture des bourrelets génitaux qui vont donner les petites lèvres. • Pas de fermeture des bourrelets labio-scrotaux qui vont donner les grandes lèvres. • Peu de changement avec le stade indifférencié. • Vagin former d'une composante uro-génital inférieure et d'une partie supérieure faite du canal de Müller.
<p>10 semaines 12 semaines 14 semaines</p>	<p>10 semaines 12 semaines 14 semaines</p>

Gènes impliqués dans le déterminisme gonadique et/ou la différenciation sexuelle

- **Ambiguïté sexuelle** : OGE masculin mal masculinisés ou OGE féminin virilisés (clitoris très développé...). Ne doit plus être utilisé
 - **Dysgénésie gonadique** : gonades dont le déterminisme ne s'est pas fait : bandelettes fibreuses, gonade non fonctionnelle.
 - **Hermaphrodisme vrai** : individu porteur à la fois de tissu gonadique testiculaire et ovarien (si du même côté : ovotestis).
 - **Pseudohermaphrodisme masculin** : individu ambigu dont la gonade est de type masculin.
 - **Pseudohermaphrodisme féminin** : individu ambigu dont la gonade est un ovaire normal.
- Nouvelle nomenclature, plus claire DSD (Disorder of Sex Development).

Formule chromosomique	Différenciation sexuelle	Phénotype
-----------------------	--------------------------	-----------

46, XX	Féminine	Femme
47, XXX	Féminine	Femme
45, X0	Féminine	Syndrome de Turner
46, XY	Masculine	Homme
47, XXY	Masculine	Syndrome de Klinefelter
47, XYY	Masculine	Disomie Y
46, XY q-	Masculine	Infertilité masculine
46, XY p-	Féminine	Dysgénésie gonadique
45, Y0		Létal

→ Le **chromosome Y**, plus particulièrement son bras court, apporte un facteur génétique responsable de l'**établissement du sexe masculin**. On appelle ce gène **TDF**, qui représente un principe non réductible du sexe génétique masculin.

- L'évolution de la gonade indifférenciée dans un sens ou un autre va être le résultat de l'**action contraire** de facteurs pro-testiculaires et de facteurs pro-ovariens et ce à des **moments précis**.

Le déterminisme testiculaire est, de loin, le mieux connu

- L'étude génétique d'individu ayant une **dissociation** entre leur caryotype et leur phénotype (Hommes, XX et Femme, XY) a permis de préciser le **segment** du chromosome Y impliqué dans la phase de déterminisme testiculaire.
- En 1990, un gène a porté le nom de **SRY** = TDF, constitué d'un **exon unique** avec une boîte HMG au centre, code pour un FT très conservé au cours de l'évolution.
- Les régions **PAR** communes aux chromosomes X et Y sont repoussées aux **extrémités**.
- Preuves par les **mutations ponctuelles** : syndrome de Swyer, dysgénésie gonadique pure chez des individus 46 XY présentant un phénotype féminin normal.
- On montre sur des souris que l'injection de SRY à une souris XX induit son développement vers le sexe masculin.

Mode d'action de SRY

Modèle de double répression (équivalent à une activation) et existence du facteur Z :

- Si il n'y a **pas de SRY**, le facteur Z empêcherait les gènes de déterminisme testiculaire de s'exprimer.
- SRY viendrait **inactiver le facteur Z**, ce qui lèverait le blocage sur les gènes de déterminisme testiculaire.
- Si SRY est un gène mâle spécifique, les autres gènes impliqués dans le déterminisme testiculaire sont situés sur l'X ou les autosomes, donc présents chez la femme.

Sox 9

- Chef d'orchestre du déterminisme testiculaire.
- **Dysplasie campomélique** : délétions et mutations hétérozygotes, il est donc exprimé dans le cartilage. → 75% des foetus XY atteints présentent une dysgénésie gonadique et des OGE féminins.
- La **protéine SOX9** auto-active l'expression du gène qui l'a synthétisé → Expression très rapide qui doit devenir si importante que cela rend irréversible le développement vers un testicule + activation de l'AMH. Elle va également avoir un effet inhibiteur sur les facteurs pro-ovariens.

SF1

<ul style="list-style-type: none"> • Protéine ayant une action conjointe avec SRY • Impliquée dans la stéroïdogénèse. • Rôle précoce dans les crêtes génitales car les souris -/- n'ont pas du tout de gonade. • Mutation chez l'homme : dysgénésie gonadique et problème surrénalien. • Mutation chez la femme : uniquement des problèmes surrénaliens. • 2 copies sont indispensables à la formation du testicule alors qu'une copie est suffisante pour le développement de l'ovaire.
WT1
<ul style="list-style-type: none"> • Chez les souris -/- : agénésie des gonades et des reins. • Syndrome de Denys-Drash : atteinte rénale avec risque de néphroblastome, IR aiguë et une atteinte gonadique avec dysgénésie gonadique et ambiguïtés sexuelles de degré variable. • Syndrome de Frasier : néphropathie à évolution lente, dysgénésie gonadique pure qui entraîne chez les individus XY un phénotype complètement féminin.
Région DSS et gène AHC
<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque cette région est délétée : déficit enzymatique et maladie surrénalienne (hypoplasie congénitale) • Lorsque cette région est dupliquée : empêche la formation de testicule via DAX-1 (facteur pro-ovarien), anti-testiculaire lors du développement mais nécessaire au testicule normal chez l'adulte.
<p>SOX9 s'auto-active et interagit avec FGF 9 qui l'active. Au contraire WNT4 inhibe SOX9 et FGF9. Afin de ne pas anéantir la différenciation vers le testicule FGF9 l'inhibe à son tour pour réduire son influence. → Équilibre entre les deux qui détermine l'orientation dans un sens ou l'autre.</p>
<p>Des expériences ont permis de montrer que dans la gonade adulte l'antagonisme entre les facteurs pro-ovariens et pro-testiculaires existait toujours.</p>
Hormones mises en jeu
<ul style="list-style-type: none"> • l'AMH est responsable de la disparition des structures mülleriennes. Si il y a disparition du canal de Müller il y a maintien de la cavité vaginale, la partie basse d'origine uro-génitale, plus ou moins profonde et borgne. • La masculinisation est un processus actif. • Dualité des hormones testiculaires fœtales : <ul style="list-style-type: none"> - L'AMH entraîne la régression müllérienne - La testostérone le développement des canaux de Wolff, et des glandes annexes. • La DHT est un dérivé de la testostérone via la 5α réductase qui permet le développement des OGE masculins. • Le récepteur aux androgènes (AR) est commun à la testostérone et la DHT.

II. ÊTRE UNE FEMME AVEC UN CHROMOSOME Y

A. Anomalie de SRY
<ul style="list-style-type: none"> → Bandelettes fibreuses (gonade non fonctionnelle) → Pas d'AMH donc pas de régression müllérienne → Pas de testostérone donc féminisation des organes génitaux ⇒ DYSGÉNÉSIE GONADIQUE PURE
B. Blocage dans la voie de la synthèse de la testostérone
<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'une enzyme. • Pas de masculinisation des OGE. • Mais le canal de Wolff se maintient.
C. Défaut de récepteur aux androgènes
<ul style="list-style-type: none"> • Gène situé sur le chromosome X donc femmes conductrices avec possibilité de récurrence sur les grossesses ultérieures.

Insensibilité complète aux androgènes (syndrome de Morris)	Insensibilité partielle aux androgènes
<ul style="list-style-type: none"> • Petite fille normale à la naissance avec des testicules intra-abdominaux, pas d'utérus et seulement la partie basse du vagin. Diagnostic souvent à la puberté. Grande taille due à l'X. Absence totale de pilosité. • Les 2 testicules ne sont pas inutiles car la testorérone qu'ils produisent est transformée en oestrogène. 	<ul style="list-style-type: none"> • « Pire » que l'insensibilité complexe • En fonction du degré de réceptivité on va d'un phénotype masculin à peu près normal avec des problèmes d'infertilité à des malformations complexes. • Assignation du sexe difficile : <ul style="list-style-type: none"> - Garçon : <i>Pour</i> : caryotype (XY), gonades (=testicules), résultat du traitement de la verge par la DHT et cure d'hypospadias possible <i>Contre</i> : féminisation trop poussée et DHT inefficace - Fille : <i>Pour</i> : les contre du garçon <i>Contre</i> : les pour du garçon et k'absence de tractus génital féminin.
D. Déficit en 5α réductase	
<ul style="list-style-type: none"> • Petite fille normale à la naissance. • Diagnostic différentiel de l'insensibilité complète aux androgènes. (transmission AR) • Masculinisation à la puberté (OGE, voix, pilosité) : gonadectomie prépubère. 	

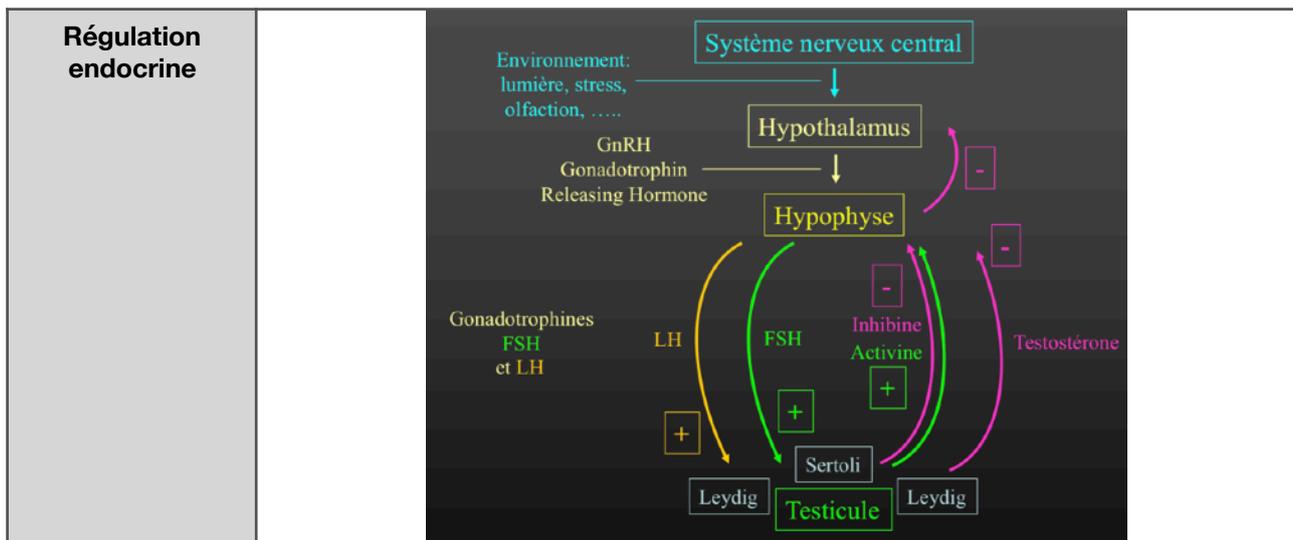
III. ÊTRE UN HOMME SANS CHROMOSOME Y

SRY positifs	SRY négatifs
<p>80% des hommes XX : un de leur chromosome X porte le gène SRY</p>	<p>20% des hommes XX</p>
<p>Le chromosome X peut recupérer SRY en le prenant au chromosome Y :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalement, le crossing-over obligatoire entre l'X et l'Y à la méiose survient dans la région PAR1 avec aucune conséquence pathologique. • Mais SRY étant très proche de cette région il peut être intégré dans le crossing-over. Il en résulte alors un chromosome Y qui a perdu SRY et un chromosome X qui l'a gagné : discordance caryotype-phénotype. 	<ul style="list-style-type: none"> • La voie de déterminisme négatif s'est activée en l'absence du gène SRY. → La voie de déterminisme testiculaire peut être enclenchée à cause d'une auto-activation anormale du gène SOX9. • La duplication de l'enhancer peut activer SOX9 en l'absence de SRY <p>La voie de déterminisme testiculaire peut être enclenchée parce que le gène SRY est « remplacé » par un gène analogue ou parce que la voie de déterminisme ovarien est bloquée</p>

L'APPAREIL GÉNITAL MASCULIN ET L'INFERTILITÉ MASCULINE

- Le testicule est revêtu par une capsule conjonctive blanche, épaisse et résistante : l'**albuginée**.
- Chaque testicule renferme **plusieurs centaines** (600-900) de **tubes séminifères**, sièges de la **spermatogenèse**. Dans chaque lobule, le trajet tortueux des 2 ou 3 tubes séminifères donne de multiples sections en coupe. Entre les tubes séminifères se dispose le **tissu interstitiel**.

Testicules : les tubes séminifères	
<ul style="list-style-type: none"> • Représentent le compartiment tubulaire assurant la fonction exocrine du testicules = la production des gamètes matures : les spermatozoïdes. • Ils sont limités par une paroi propre : la gaine périvitubulaire. • Ils renferment l'épithélium séminal constitué par : les cellules germinales à tous les stades de maturation et les cellules de Sertoli. 	
Cellules de Sertoli	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules pyramidales et allongées s'intercalant entre les cellules germinales. • Leur base repose sur la membrane basale de la gaine périvitubulaire et leur sommet atteint la lumière des tubes. • Noyau plutôt basal, polygonal et souvent encoché, avec une chromatine fine et des nucléoles bien visibles. • Limites du cytoplasme peu visibles du fait de l'interaction avec les cellules germinales. <p>→ Azoospermie : Syndrome des cellules de Sertoli seules ou SCO, chez certains hommes infertiles, les cellules germinales ont disparu et les tubes séminifères ne contiennent plus que des cellules de Sertoli.</p>
Voies génitales excrétrices	
Tubes droits	Courts segments de 25 μ m de diamètre faisant suite aux tubes séminifères.
Rete testis	Réseau de canalicules anastomosés cheminant à l'intérieur du corps de Highmore.
Cônes/ canaux efférents	Traversent l'albuginée.
Épididyme	Tête, corps et queue.
Canal déférent	<ul style="list-style-type: none"> • Tube à trajet vertical, de 45 cm de long pour 2 à 3 mm de diamètre faisant suite à l'épididyme. • Lumière étroite et festonnée (replis longitudinaux de la muqueuse) bordée par un épithélium prismatique pseudo-stratifié à stéréocils. • Se termine par une région dilatée, l'ampoule déférentielle (stockage des spermatozoïdes), bordée par un épithélium prismatique simple au niveau de laquelle s'abouche les vésicules séminales. • Il se poursuit par le court canal éjaculateur qui rejoint l'urètre prostatique.
Spermatogénèse	
<ul style="list-style-type: none"> • Processus de multiplication et de différenciation cellulaires qui, après la puberté, aboutit à la production de spermatozoïdes à partir de cellules souches. • Dure 74 jours chez l'homme. • 3 types de cellules sont reconnaissables dans la lignée germinale mâle, correspondant chacun à une étape précise : <ul style="list-style-type: none"> - Les spermatogonies : divisions mitotiques - Les spermatocytes : méiose - Les spermatoïdes : différenciation terminale ou spermiogénèse. 	



- En cas d'**hypogonadisme hypogonadotrope** on a des gonadotrophines FSH et/ou LH qui sont basses. Problème au niveau de la **commande centrale**.
- En cas d'**hypogonadisme hypergonadotrope**, la spermatogenèse est déficiente et on a des gonadotrophines élevées. Le problème n'est pas d'origine centrale mais **périphérique**.

Spermatides et spermiogenèse

- Les **spermatocytes II**, qui effectuent la **M2**, se transforment directement en **spermatides** : cellules **haploïdes** qui vont subir une différenciation radicale, la **spermiogenèse**, (il n'y a plus de division cellulaire) pour se transformer en **spermatozoïdes**.
- **3 familles de spermatides** : divisées en **8 stades** chez l'homme
 - Spermatides **jeunes ou rondes**
 - Spermatides **intermédiaires ou en cours d'élongation**
 - Spermatides **matures ou allongées**
- Les **modifications** des spermatides portent sur :
 - La formation de l'**acrosome**
 - Les remaniements **nucléaires**
 - Le développement du **flagelle**
 - La réorganisation du **cytoplasme**

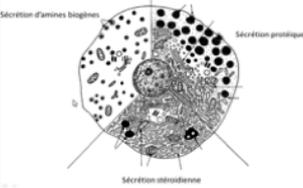
Infertilité masculine

- Elle reste très souvent **idiopathique** et une **cause génétique** peut être invoquée.
- **Intérêts** de la recherche des causes génétiques : **diagnostique** pour les patients et **pronostique** pour les grossesses.
- Cette recherche repose sur un **examen clinique rigoureux**, l'**interprétation** des données biologiques et l'étude de l'**arbre généalogique** :
 1. Infertilité de **nature obstructive** : absence congénitale bilatérale des canaux déférents.
 2. Infertilité de **nature non obstructive** : si **idiopathique** : cause chromosomique ou délétion de l'Y ou syndrome particulier (modèles animaux) ?

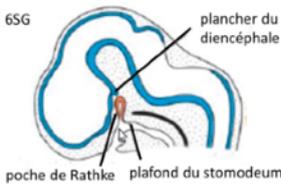
<p>Voies génitales masculines et azoospermie obstructive</p>	<ul style="list-style-type: none"> Exemple de l'absence bilatérale congénitale des canaux déférents ABCD (CBAVD) → Azoospermie, volume faible, pH acide → Diagnostic clinique et échographique Malformation pratiquement constante dans la mucoviscidose (98% des cas) Recherche des mutations du gène CFTR positive dans environ 80% des cas de CBAVD (4% dans la population générale). Conséquences pour l'AMP : calcul du risque résiduel de mucoviscidose pour un enfant à naître. C'est principalement le statut génital de la conjointe qui définit le risque. Quelle est la probabilité qu'elle soit quand même porteuse d'une mutation du gène CFTR même si le dépistage des principales mutations est négatif ? → On pose alors le risque à 1/500, soit 6 fois celui de la population générale non testée. On blinde donc la situation en séquençant le gène CFTR pour trouver une 2e mutation chez l'homme et détecter une mutation rare mais potentiellement grave chez la femme.
<p>Anomalies chromosomiques et spermatogénèse</p>	<ul style="list-style-type: none"> Peut donner une oligozoospermie (diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat) ou une azospermie. Anomalie de nombre : Klinefelter +++ : Anomalies de structure : translocations (réciproque ou robertsonienne). <p>KLINFELTER :</p> <ul style="list-style-type: none"> Homogène (47, XXY) ce qui conduit à des : <ol style="list-style-type: none"> <u>Azoospermie</u> → Insémination Artificielle par Donneur (IAD) OU Biopsie testiculaire si négative alors IAD et si positive alors ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) <u>Oligozoospermie</u> → ICSI En mosaïque (47, XXY/ 46, XY) : Oligozoospermie ou fécondité naturelle 98% des spermatozoïdes sont normaux, sûrement car formés à partir de cellules souches normales. <p>TRANSLOCATIONS ROBERTSONIENNES :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anomalies chromosomiques équilibrées Circonstances de découvertes : <ul style="list-style-type: none"> Infertilité Naissance d'un enfant ayant hérité de la translocation à l'état déséquilibré Risque d'infécondité avec des polymalformations ou fausses couches. Risque d'infertilités : Dans la méiose il faut absolument que les chromosomes homologues s'apparient 2 à 2 pour permettre leur ségrégation correcte. Si l'appariement ne se fait pas correctement ça se bloque car cela entraîne des défauts de ségrégation des chromosomes qui ne se séparent pas correctement. Chez l'homme 2 chromosomes ne peuvent pas s'appareiller, l'X et l'Y, et qui devraient bloquer la méiose masculine à chaque fois. Donc pour passer les contrôles la cellule les dissimule dans le corpuscule où ils sont emballés dans des protéines particulières et réduits au silence. Quand il y a une translocation l'appariement se fait comme il peut (par 3 au lieu de 2), c'est donc une structure méiotique que les cellules ont un peu plus de mal à fabriquer, il y a probablement des régions de mauvais appariements dans certains cas. Ces mauvais appariements, sont reconnus par des protéines qui sont responsables de la reconnaissance de l'X et l'Y, et qui les attrape et les emballe dans le corpuscule et qui inactive les chromosomes correspondants. <p>TRANSLOCATIONS RÉCIPROQUES :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cassure des échanges Mêmes causes mêmes effets que les robertsoniennes.

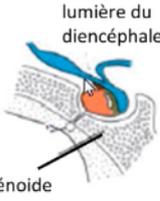
Chromosome Y	<ul style="list-style-type: none">• 10 à 15% des hommes présentant une azoospermie ou oligozoospermie extrême de nature non obstructive sont porteurs d'une délétion moléculaire dans les intervalles 5 ou 6 : micro-délétions de 3 loci d'AZF : a (SCO), b (arrêt en méiose) et c (phénotype variable)→ Actuellement il n'est pas possible de dire si les délétions partielles représentent des facteurs de prédisposition à l'infertilité, dont l'expressivité dépendrait de l'haplogroupe de l'Y, ou si elles sont de simples polymorphismes.
Bilan génétique dans les azoospermies ou oligozoospermies non obstructives	
<ul style="list-style-type: none">• Toujours commencer par le caryotype : Azoospermie ou oligozoospermie < 10M spz/mL → 5mL sur héparine, consentement.• Rechercher les microdélétions dans les oligozoospermie sévères (< 2M) ou les azoospermies idiopathiques (+ si recherche) → 10mL sur EDTA, consentement• Conseil génétique sur les conséquences du diagnostic.• FISH sur spermatozoïdes chez les oligozoospermiques pour les porteurs d'anomalies du caryotype (et sur biopsie testiculaire chez les azoospermiques)• DPN ?	

GLANDES ENDOCRINES

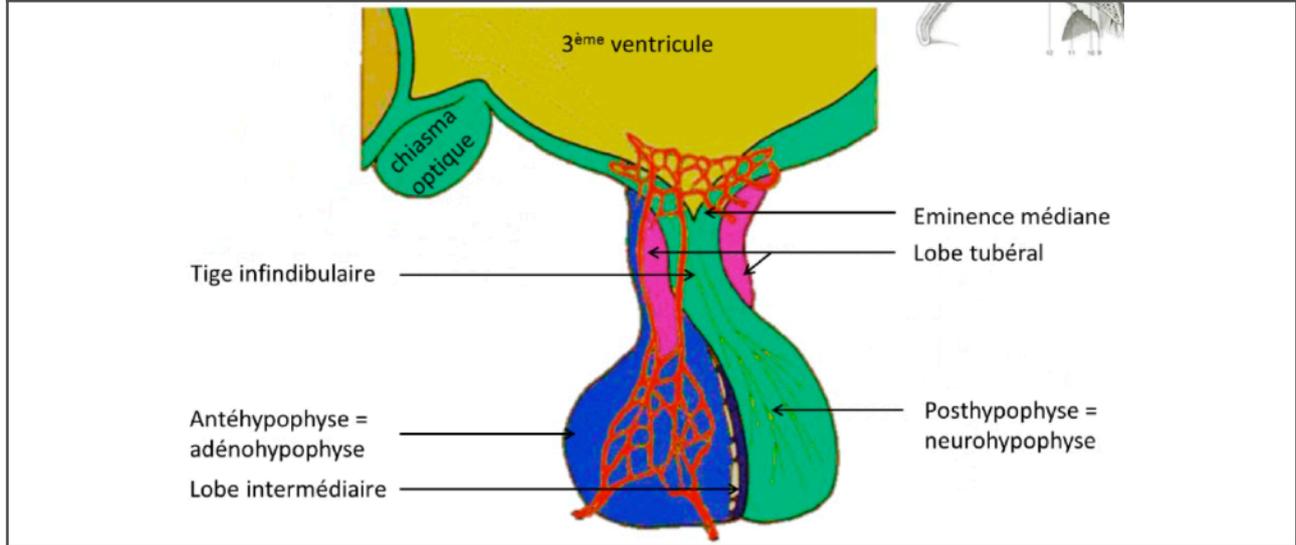
Le système endocrine	
<ul style="list-style-type: none"> Sécrétion d'une substance = hormone. Déversée dans la circulation générale. Action +/- à distance du lieu de sécrétion. 	
	<ul style="list-style-type: none"> Il y a différents types d'hormones sécrétées et donc différents types de cellules qui les sécrètent : <ol style="list-style-type: none"> 1. À sécrétion protéique : REG et Golgi très abondants et vésicules de sécrétion plutôt au niveau basal de la cellule. 2. À sécrétion stéroïdienne (ex : spongiocytes) : cellules polyédriques avec un cytoplasme plutôt clair avec un aspect assez spumeux lié à la présence de gouttelettes lipidiques. Beaucoup de mitochondries à crêtes tubulaires, quelques liposomes et des grains de lipofuscine. Pas de vacuoles ou grains de sécrétions. 3. À sécrétion d'amines biogènes : très peu de REG et de Golgi mais beaucoup de petites vésicules surtout au niveau du pôle basal avec un coeur très dense.
Différentes voies de signalisation hormonale	
Autocrine	Rétrocontrôle de la cellule sur elle-même surtout au cours du développement.
Paracrine	Cellules qui va sécréter une hormone pour réguler les cellules aux alentours (ex : somatostatine dans les îlots de Langerhans).
Endocrine	Déverse un milieu dans la circulation générale pour agir parfois très à distance.
Localisation des cellules endocrines	
<ul style="list-style-type: none"> Isolées dans un épithélium. Regroupées en amas au milieu d'un tissu ayant une autre fonction Glande endocrine anatomiquement définie (ex : thyroïde) 	
Deux types de glandes endocrines	
Sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (AHH)	<ul style="list-style-type: none"> Thyroïde Gonades Cortico-surrénale
Indépendante de l'AHH	<ul style="list-style-type: none"> Pancréas endocrine Parathyroïdes Médullosurrénale

I. Axe (ou complexe) hypothalamo-hypophysaire

<p>Au niveau de l'encéphale dans la selle turcique, sécrète des hormones dans de très nombreux tissus avec des fonctions extrêmement variées.</p>	
Embryologie	
	<ul style="list-style-type: none"> Naît de l'invagination du plafond du stomodeum qui va donner la future bouche très tôt dans la période embryonnaire à la 6ème semaine de gestation. Cette invagination va se détacher et devenir indépendante et se diriger en direction du diencephale, elle va former une poche épithéliale (de Rathke) qui va s'isoler dans le mésenchyme. Simultanément le diencephale va envelopper cette poche mais comme elle va se développer plus vite dans sa portion antérieure que postérieure on ne verra plus tard l'extension du diencephale que dans sa partie postérieure.

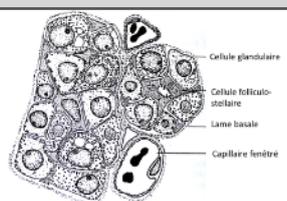
<p>11SG</p>  <p>lumière du diencephale</p> <p>sphénoïde</p>	<p>Parallèlement le sphénoïde va se développer tout autour, on peut voir une petite invagination dans celui-ci qui correspond à la selle turcique.</p>
--	--

Micro-anatomie



- **Partie infra-sellaire :**
 - **Adénohypophyse** d'origine épithéliale va contenir le **lobe intermédiaire** quasi virtuel chez l'adulte. Située derrière la fente hypophysaire qui correspond au reliquat de la lumière de la poche épithéliale.
 - **Neurohypophyse**
- **Partie supra-sellaire :** tige infundibulaire, éminence médiane (partie basse du V3) et lobe tubéral (partie du lobe antérieur qui est enroulée autour de la tige pituitaire)
- **En avant** de l'hypophyse, le chiasma optique.
- **En arrière** les corps mamillaires.
- **Au dessus** le V3 recouvert par la dure-mère = tente hypophysaire.

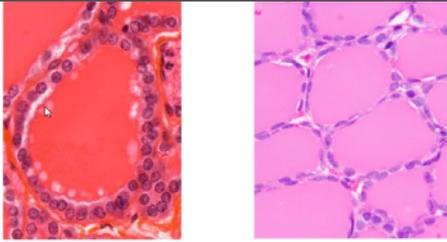
Structure de l'adénohypophyse

<p>Système porte HH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Complété par un autre système artère, réseau capillaire et sa sa veine. • Dans l'antéhypophyse • 2 réseaux vasculaires, dont l'un au moins est admirable = entouré par des vaisseaux de même nature. • Artérioles → Capillaires sanguins → Veinules → Capillaires sanguins → Veinules
<p>Noyaux parvicellulaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contiennent les noyaux arqué, ventromédians et dorsomédians. • Pas de terminaison nerveuse directement au niveau de l'antéhypophyse mais au niveau de l'éminence médiane, un neurone qui déverse dans la circulation des substances neuro-hormonales qui vont passer dans les vaisseaux et reverser au niveau du deuxième réseau capillaire près des cellules qui vont pouvoir sécréter les hormones et les déverser dans la circulation générale.
 <p>Cellule glandulaire Cellule folliculo-stellaire Lame basale Capillaire fenêtré</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de grosses travées conjonctives mais plutôt de fines structures. • Structure de glande endocrine. • Cordons et capillaires entourés par une lame basale • Cellules glandulaires et folliculostellaires (minoritaires, rôle de soutien voire de contrôle)

<ul style="list-style-type: none"> • En ME, coloration classique : cellules acidophiles (roses), basophiles (violette) et chromophobe (claires). • Tétrachrome de Herlant : 5 types cellulaires détectés • Immunohistochimie : les cellules portent le nom de la substance qu'elles sécrètent : <ul style="list-style-type: none"> - Basophiles : gonadotrope (FSH, LH; grains les plus petits), thyroïdienne (TSH, granules irrégulières) et corticotrope (ACTH, allongées) - Acidophiles : somatotrope (GH, dans les régions latérales) et mammatrope (PRL). 	
Neurohypophyse	
Noyaux magnocellulaires	Terminaisons d'axones dans la neurohypophyse.
	<p>CORPS DE HERING : Dilatations des axones au niveau de leurs terminaisons riches en granules neurosécrétoires.</p>
Hormones	<ul style="list-style-type: none"> • ADH : antidiurétique sert à la réabsorption de l'eau libre au niveau des tubes collecteur du rein. Hémodynamique. • Ocytocine sert à la contraction du myomètre au niveau de l'utérus et des cellules myoépithéliales au niveau de la glande mammaire. Intervient dans le comportement parental.

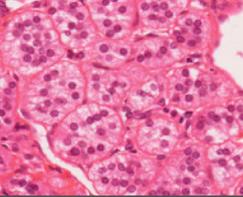
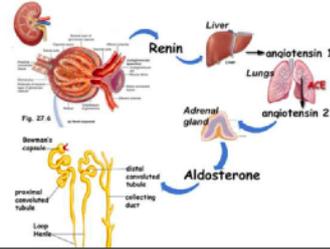
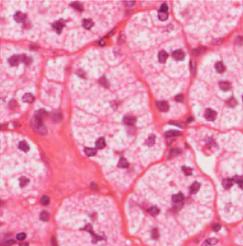
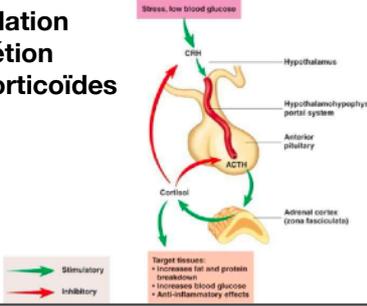
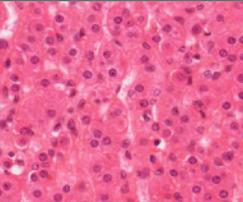
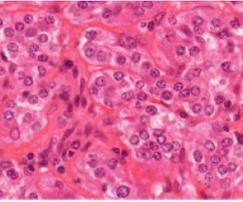
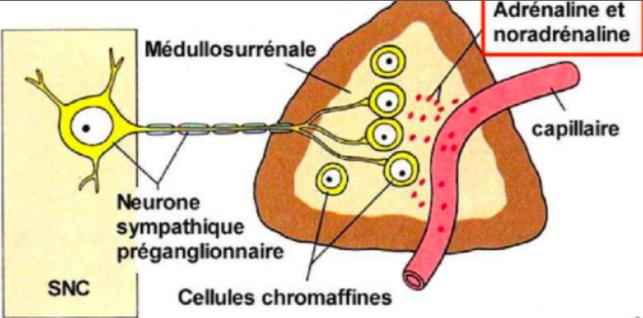
II. Thyroïde

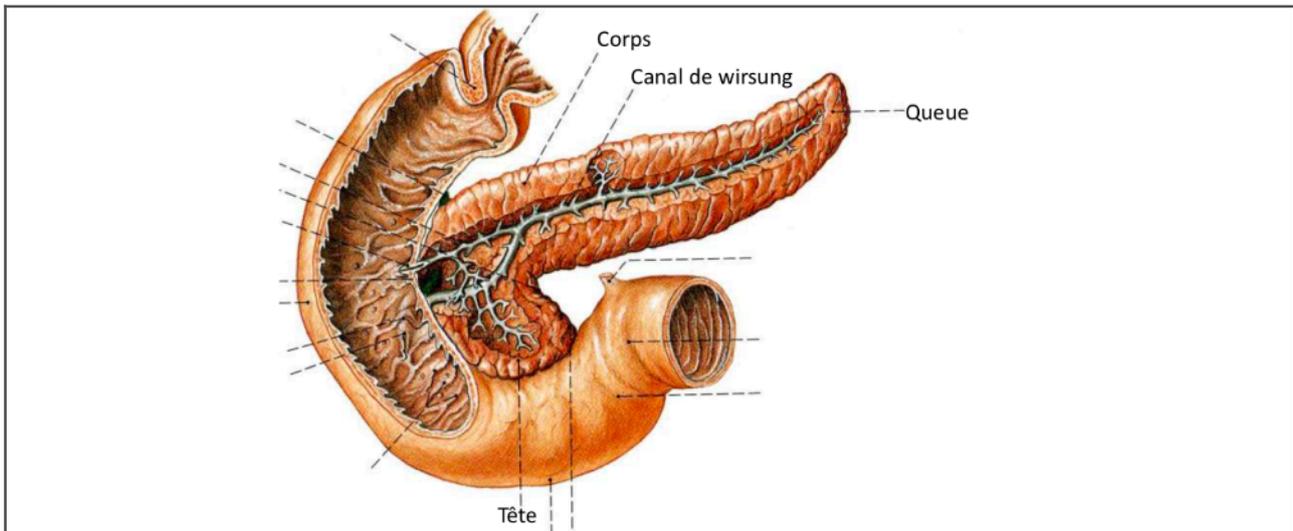
<p>Glande endocrine périphérique. Partie antérieure du cou, formé de 2 lobes reliés par un isthme.</p>	
Embryologie	
	<ul style="list-style-type: none"> • Développement très précoce à partir de l'épithélium de la base de la langue qui va proliférer, s'invaginer et descendre. • Reste en communication avec la base de la langue par le canal thyroïdienne qui va progressivement se refermer • Foramen cecum = reliquat de sa position
Micro-anatomie	
Follicule thyroïdien	<ul style="list-style-type: none"> • Unité fonctionnelle de la glande. • Épithélium : modification de l'aspect en fonction de l'activité de la glande. • Lumière = colloïde. • Thyréocytes = cellules polarisées.

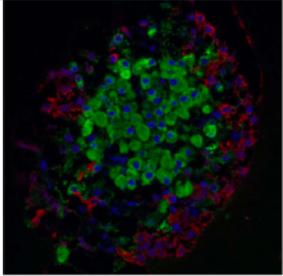
Thyréocytes	 <p style="text-align: center;">Follicule actif Follicule au repos</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect change en fonction de l'activité de la glande. • Actif = noyau clair, épithélium assez haut quelques petites vacuoles de résorption. • Repos = plus aplatie, moins de cytoplasme et pas de vacuoles. • Une même thyroïde contient des thyréocytes actifs et au repos.
Épithélium	<ul style="list-style-type: none"> • Thyréocytes = 99% : hormones iodées (T3, T4) et repose sur MB. <ul style="list-style-type: none"> - Globalement prismatique avec des complexes de jonctions au niveau du pôle apical. - Des microvillosités - Voiles cytoplasmiques - Noyau au pôle basal - REG et Golgi développés • Cellules parafolliculaires : calcitonine et volumineuses. <ul style="list-style-type: none"> - Cytoplasme clair - Globalement ovoïde avec des petits grains de sécrétions disséminés - Enchassées dans l'épithélium folliculaire.
Hormones	
<ul style="list-style-type: none"> • Sécrétées par les thyréocytes. • Précurseur : tyrosine iodée : monoiodotyrosine et diiodotyrosine. • Synthèse hormonale : MIT + DIT → T3 (active et moins sécrétée) et DIT + DIT → T4 • Activent les métabolismes et stimulent de nombreuses synthèses. 	
Production hormonale	
<ul style="list-style-type: none"> • Le thyréocytes commence par synthétiser un précurseur, la thyroglobuline. Pour cela il va capturer des AA et de l'iode sous forme d'ions iodures au sein des capillaires. • Au niveau du RE va être synthétisée la thyroglobuline qui va être sécrétée au niveau de la colloïde. Transport actif de l'iode sans être modifiée. • Au niveau de la colloïde, envoie par le thyréocyte de voiles cytoplasmiques pour recapter la thyroglobuline et l'iode qui au niveau du complexe endolysosomal va s'associer à la thyroglobuline pour former la T3 et la T4 qui seront relarguées dans la circulation générale. 	
Régulation fonction thyroïdienne	
<ul style="list-style-type: none"> • Axe HH : <ul style="list-style-type: none"> - TRH agit sur les cellules thyroïdienne de l'hypophyse qui va synthétiser la TSH qui stimule la synthèse de thyroglobuline, la captation de l'iode. - Rétrocontrôle négatif des cellules sur AHH • Iode : si on a un excès d'iode alors on a une inhibition des thyréocytes. 	

III. Surrénales

<p>Glandes paires qui coiffe le pôle supérieur du rein. Formées de 2 parties</p>
Embryologie
<ul style="list-style-type: none"> • Corticosurrénale : vient de l'épithélium coelomique à la racine du mésentère. • Médullosurrénale : crêtes neurales.

Micro-anatomie	
Faible grossissement	<ul style="list-style-type: none"> • Capsule conjonctive abondante qui contient des vaisseaux et des nerfs • Cortex et médullaire.
Organisation de la corticale	
Zone glomérulée	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-corticale • Sécrétion des minéralo-corticoïdes : aldostérone (dont la sécrétion est régulée) et désoxycorticostérone.
	
Zone fasciculée	<ul style="list-style-type: none"> • Zone intermédiaire • Spongiocytes • Sécrétion de glucocorticoïdes : cortisol
	<p>Régulation Sécrétion Glucocorticoïdes</p> 
Zone réticulée	<ul style="list-style-type: none"> • Zone la plus profonde de la corticale. • Espaces riches en capillaires • Sécrétion stéroïdes
	
Médullosurrénale	
	<ul style="list-style-type: none"> • Il y a 2 types de cellules chromaffines : celles sécrétant la noradrénaline et celle sécrétant l'adrénaline. • Cellules ganglionnaires sympathiques
Régulation de la sécrétion des catécholamines	

IV. **Pancréas**

Répartition au sein des ilots	<p>On distingue 3 types de cellules : les cellules A, B et D.</p>	 <p>cellules A cellules B</p>
Hormones sécrétées par les ilots	<ul style="list-style-type: none"> • Glucagon sécrété par les cellules A ou α • Insuline sécrétée par les cellules B ou β → On un effet sur le métabolisme des glucides, lipides et protides avec effets inverse. • Somatostatine sécrétée par les cellules D ou δ qui inhibe le glucagon et l'insuline. • VIP, peptides pancréatiques 	

APPAREIL GÉNITAL FÉMININ

- Fonction principale = **procréation**.

Constitution	
Gonades : Ovaires	<ul style="list-style-type: none"> • Lieu de la folliculogénèse et de l'ovogénèse. • À partir de la puberté jusqu'à la ménopause : production chaque mois d'un ovocyte mature.
Voies génitales internes	<ul style="list-style-type: none"> • Trompe de Fallope ou utérine : lieu de la fécondation • Utérus : <ul style="list-style-type: none"> - Corps : lieu de l'implantation et développement foetal - Col : favorise la pénétration des spermatozoïdes • Vagin : pénétration
<ul style="list-style-type: none"> • Organes génitaux externes ou vulve • Glandes annexes ou glandes vulvo-vaginal. 	
De la puberté à la ménopause	
<ul style="list-style-type: none"> • Période d'activité génitale durant cette période la folliculogénèse est complète. • Dépendance hormonale importante GnRH agit sur l'antéhypophyse qui sécrète la FSH (développement des follicules) et la LH (ovulation). Les ovaires sécrètent eux-mêmes des hormones, les oestrogènes (phase folliculaire) et la progestérone (sécrétée par le corps jaune, phase lutéale) • 1er jour du cycle = 1er jour des règles. 	
Variations hormonales	
<p>Progestérone = hyperthermisante donc chaleur plus élevée en 2eme partie de cycle</p>	

I. Trompes utérines ou de Fallope : fécondation et transport

<ul style="list-style-type: none"> • 4 régions : pavillon → ampoule → isthme → interstitiel. • Organe creux donc il existe une lumière à l'intérieur bordée par la muqueuse (épithélium de revêtement + chorion) ensuite la musculeuse (fibres lisses) et la séreuse (TC lâche avec des gros vaisseaux, limitée extérieurement par le feuillet viscéral du péritoine). 	
Muqueuse et épithélium tubaire	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules ciliées : pôle apical. • Cellules sécrétrices • Se coordonnent pour permettre le déplacement de l'ovocyte et le transit de l'embryon vers la cavité utérine. • Mouvement centripète + sécrétion d'une sérosité plus ou moins visqueuse = Film.
Ampoule	
<ul style="list-style-type: none"> • Nombreux replis très marqués le long de la lumière large. • Musculeuse relativement fine • Séreuse 	

<ul style="list-style-type: none"> • Au fur et à mesure que l'on se approche de l'utérus on a de moins en moins de replis et la lumière devient de plus en plus petite. • Par contre la muscleuse devient de plus en plus importante. 	
Variations cycliques	
<ul style="list-style-type: none"> • Phase folliculaire du 4ème au 14ème jour : les cellules ciliées sont les plus nombreuses. • Phase lutéale : <ul style="list-style-type: none"> - Cellules ciliées plus basses, au même niveau que les cellules sécrétrices. - Fin de cycle : cellules sécrétantes volumineuses. - Cils : mouvement centripète sous l'action de la progestérone. 	
Histophysiologie tubaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Captation et transport de l'ovocyte. • Capacitation des spermatozoïdes : acquisition de la capacité à féconder. • Lieu de fécondation. 	
Pathologies	
<ul style="list-style-type: none"> • Infections : salpingites. • Hydrosalpinx : défaut d'évacuation du liquide tubaire. • Obstructions : plus de grossesse possible → recours à l'AMP. • Grossesses extra-utérines (GEU) 	
AMP	
<ul style="list-style-type: none"> • FIV sans micromanipulation : naissance de Louise Brown (puis amandine en France) • FIV avec micromanipulation 	
Première étape : stimulation de l'ovulation	<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser en même temps le développement de plusieurs follicules. • Épithélium germinatif (cubique simple) repose sur une MB en dessous on a l'albuginée (TC dense) puis cortex ovarien avec les follicules primordiaux. • Les follicules primordiaux (les plus nombreux) forment la réserve ovarienne. • Bilan hormonal en début de cycle en ajoutant l'AMH pour évaluer la réserve ovarienne. • Donner de la FSH : faire grandir les follicules ovariens. • Bilan à J7 si bon nombre même dose sinon doses supérieure ou inférieure en fonction. • Lorsque l'on juge que le traitement à été efficace on déclenche l'ovulation.
Ponction	36h après le déclenchement. Le même jour prélèvement de spermatozoïde.
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Stérilités tubaires • Endométriose • Sperme • Échec d'IIU • Idiopathiques ...
Folliculogénèse	
<p>Liée à la présence des follicules : phénomène continu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovaire, activité propre et régulation locale où l'AHH contrôle et module les étapes finales de la croissance folliculaire et l'ovulation. <p>5 phases : avec les 2 premières indépendantes des gonadotrophines</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Quiescence : initiation de la croissance folliculaire 2. Croissance folliculaire 3. Recrutement : lié à l'augmentation de la FSH. 4. Sélection : réduit le nombre de la cohorte en croissance à un par une baisse de FSH. 5. Dominance : follicule dominant poursuit sa croissance jusqu'à l'ovulation et empêche les autres de grandir. 	

II. Utérus

Structure histologique	
3 couches de dedans en dehors : <ul style="list-style-type: none"> • Muqueuse = Endomètre = Épithélium + chorion • Musculeuse = Myomètre • Séreuse = Paramètre 	
Endomètre	
<ul style="list-style-type: none"> • Structure dépend du niveau anatomique. • Épaisseur variable en fonction de la période du cycle. • 0,5 à 5 mm : Variations cycliques entre la puberté et la ménopause avec une action des hormones ovariennes, cycle endométrial (=menstruel) de 28 jours idéalement, avec 3 périodes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Desquamation : J1 à J4 2. Prolifération : J5 à J14 3. Transformation glandulaire : de l'ovulation aux règles suivantes, J15 à J28. • Lieu de l'implantation embryonnaire. • Épithélium prismatique simple avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices. • Chorion cytogène • Glandes tubuleuses simples 	
Col de l'utérus	2 régions histologiquement et anatomiquement différentes : <ul style="list-style-type: none"> • Endocol ou canal cervical • Exocol ou museau de tanche
Endocol	<ul style="list-style-type: none"> • Chorion : glandes tubulo-alvéolaires à sécrétion muqueuse : glaire cervicale sous l'effet des oestrogènes qui est variable en fonction du cycle. Lors de l'ovulation elle est abondante, translucide, filante, acellulaire et en feuilles de fougères. • Épithélium : cubique simple avec des cellules sécrétrices et ciliées.
Exocol	<ul style="list-style-type: none"> • Épithélium malpighien • Glycogène • Muqueuse fait suite à celle vaginal.
Zone de jonction	Jonction brutale entre les épithéliums de l'exocol et de l'endocol.
Pathologies	<ul style="list-style-type: none"> • Kystes de Naboth au niveau de l'endocol • Ectropion • Glaire inadéquate → IU :
IU	<ul style="list-style-type: none"> • Préparation des spermatozoïdes (du conjoint ou d'un donneur) que l'on dépose à l'intérieur de la cavité utérine. • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - Hypofertilité d'origine cervicale : pas de glaire ou inadéquate ou ACAS dans la glaire - Balistique - Sperme de donneur ...
Vagin	<ul style="list-style-type: none"> • Muqueuse : épithélium malpighien non kératinisé de protection. • Cet épithélium subit des variations cycliques : <ul style="list-style-type: none"> - Phase de prolifération - Phase de desquamation - Glycogène : métabolisé par les bacilles de Döderlein et transformé en acide lactique. - Frottis vaginaux : aspect variable en fonction de la date du cycle, proportion différentes en cellules éosinophiles, basophiles et leucocytes.

III. Ovaires

- **Préservation de fertilité féminine par congélation du cortex ovarien :**
 - Prélèvement **au bloc** donc réservé aux traitements très toxiques pour les ovaires (chimiothérapies ...)
 - **Au laboratoire**, on ne conserve que la partie contenant les petits follicules primordiaux
 - **Anatomie pathologique** : compte des follicules et localisation secondaire de la pathologie
 - **Age des patientes** : 1/4 de petites filles, 1/4 d'adolescentes et une moitié d'adultes.
 - Suite à des pathologies malignes ou non
- **Autogreffe de cortex ovarien :**
 - **Orthopique**, dans la fosse ovarienne
 - **Hétérotopique** : ailleurs dans le corps
- **Croissance folliculaire in vitro** : pas encore de résultats chez l'homme