



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de médecine génétique
et développement

Pedro L. Herrera

DEVELOPPEMENT DU SYSTEME URINAIRE

TROISIEME SEMAINE

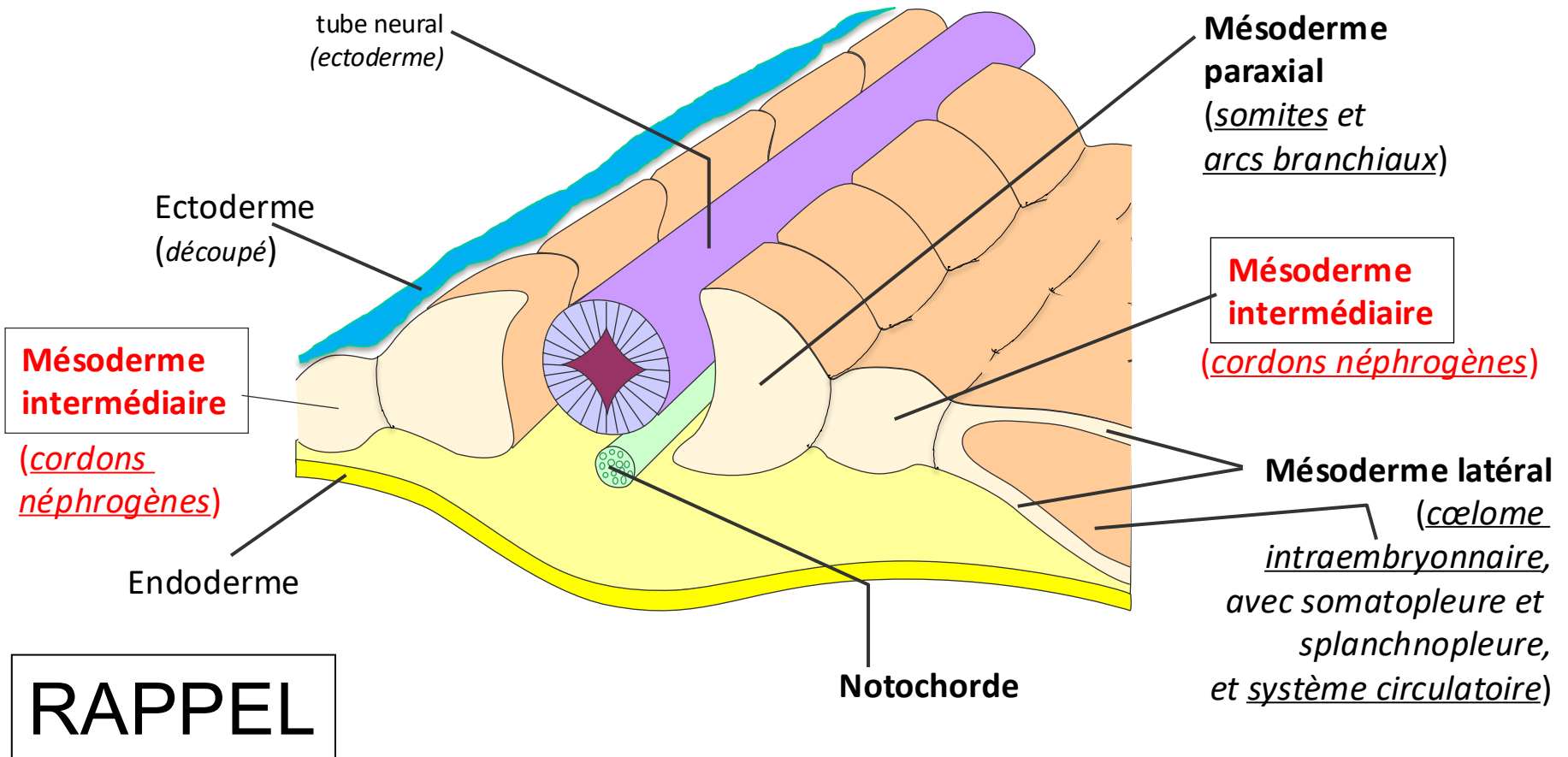
Développement du mésoderme intraembryonnaire

Lignages du mésoderme intraembryonnaire :

notochorde (médiane : mésoderme axial) et bilatéralement les trois mésodermes :

paraaxial, *intermédiaire* et *latéral*

(forment 3 colonnes longitudinales de chaque côté)



les dérivés du mésoderme intermédiaire

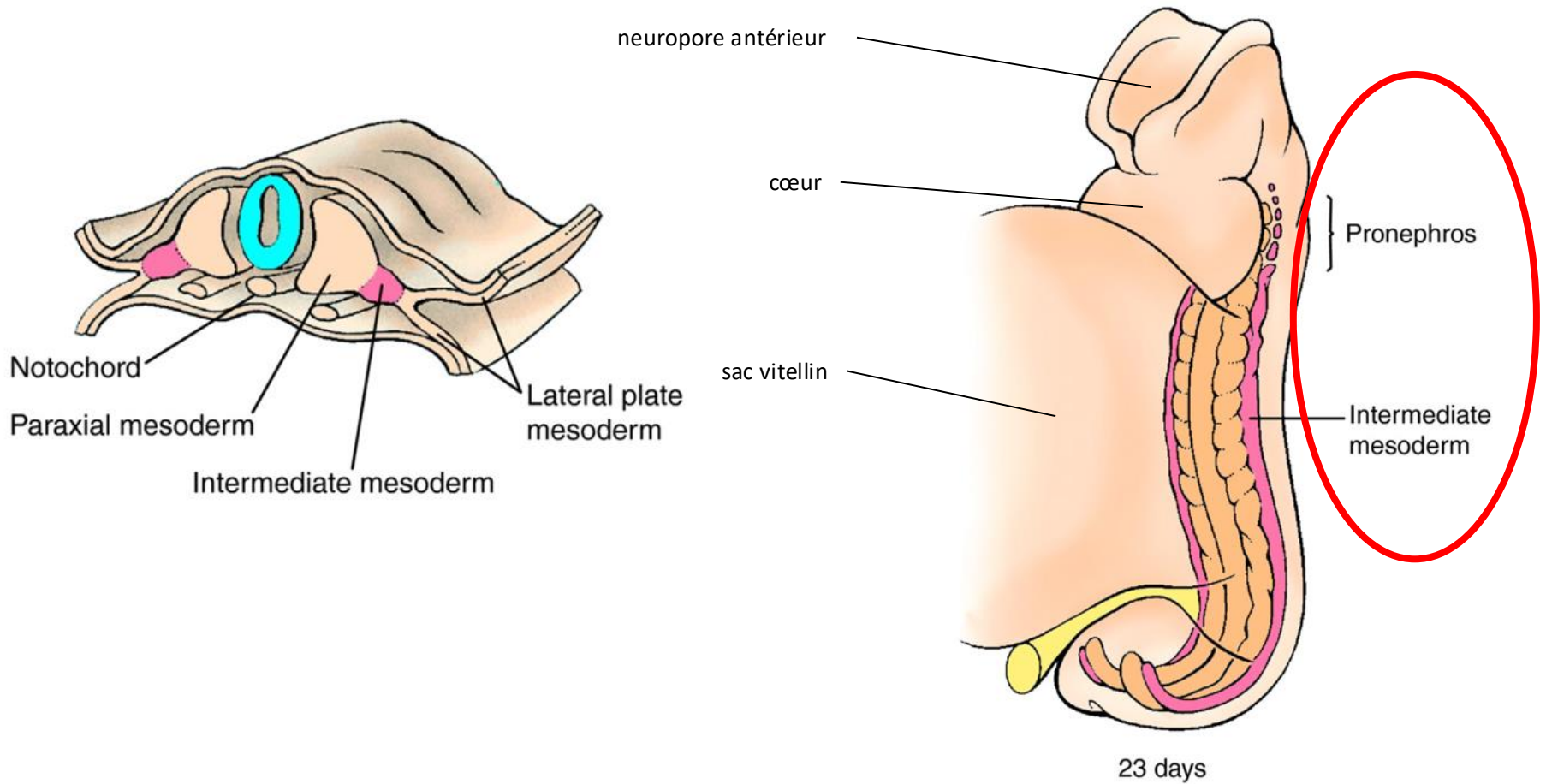
systeme génital (interne) :

- gonades (cellules somatiques)
- voies génitales internes :
 - trompes, utérus, col utérin et 1/3 sup. du vagin
(= canaux paramésonephriques –ou de Mueller)
 - canaux déférents, épидидymes, tubes efférents, vésicules séminales et canal éjaculateur
(= canaux mésonephriques)

systeme urinaire :

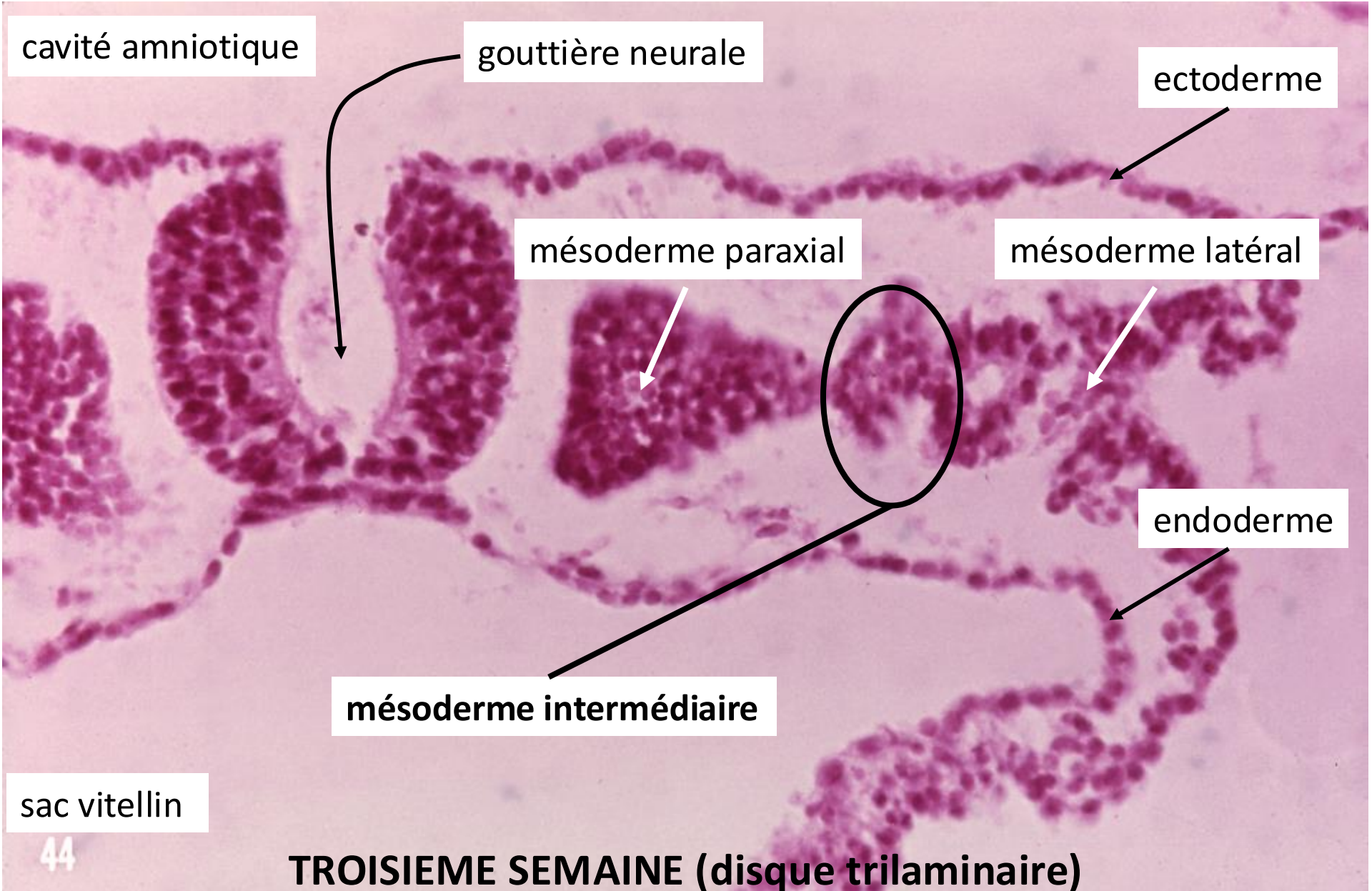
- reins et uretères (avec le trigone de la vessie)

Mésoderme intermédiaire: « cordons néphrogènes »



courbures transversales (= latérales)

RAPPEL



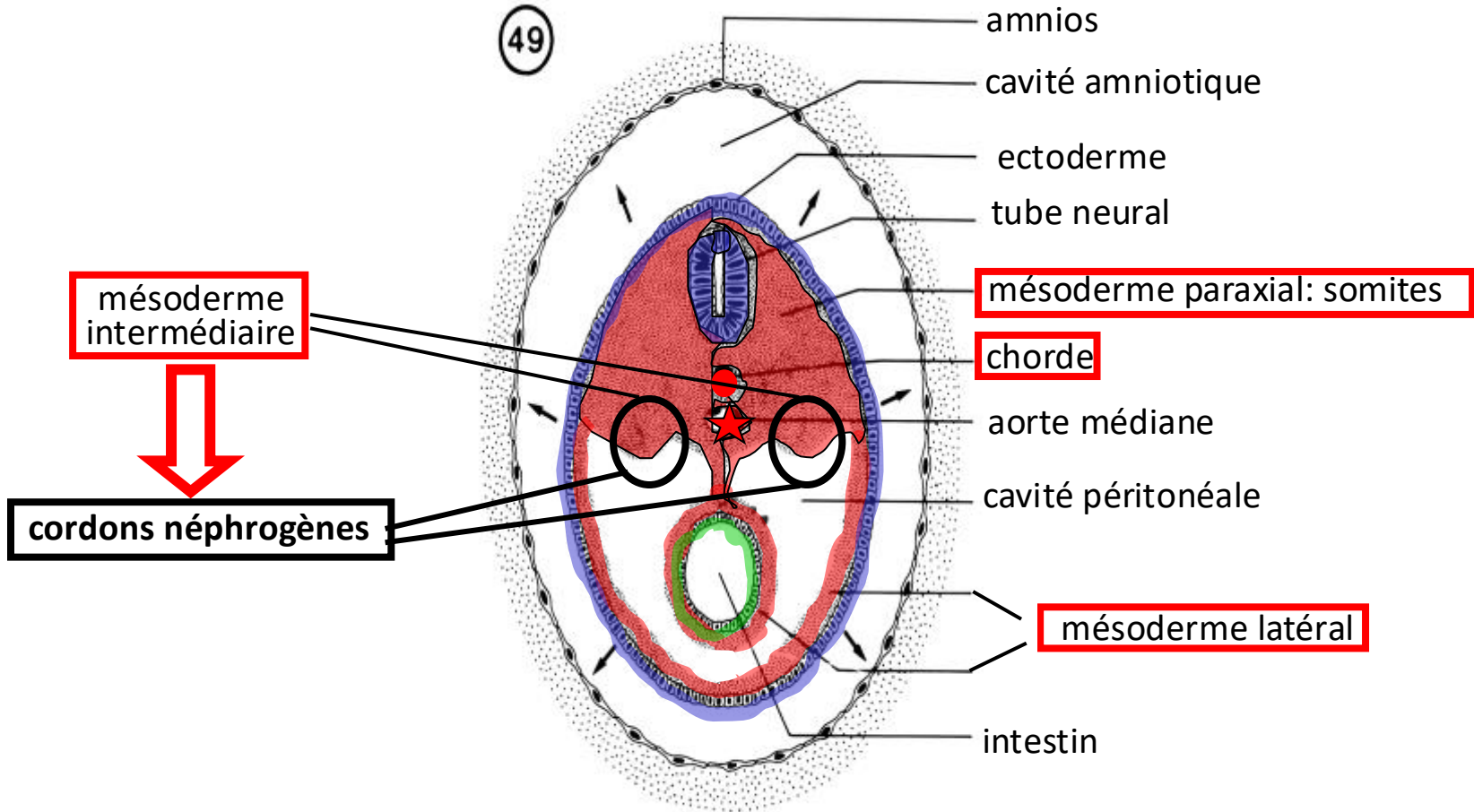
TROISIEME SEMAINE (disque trilaminaire)

QUATRIEME SEMAINE

RAPPEL

L'embryon prend une forme cylindrique:

courbures transversales (= latérales)



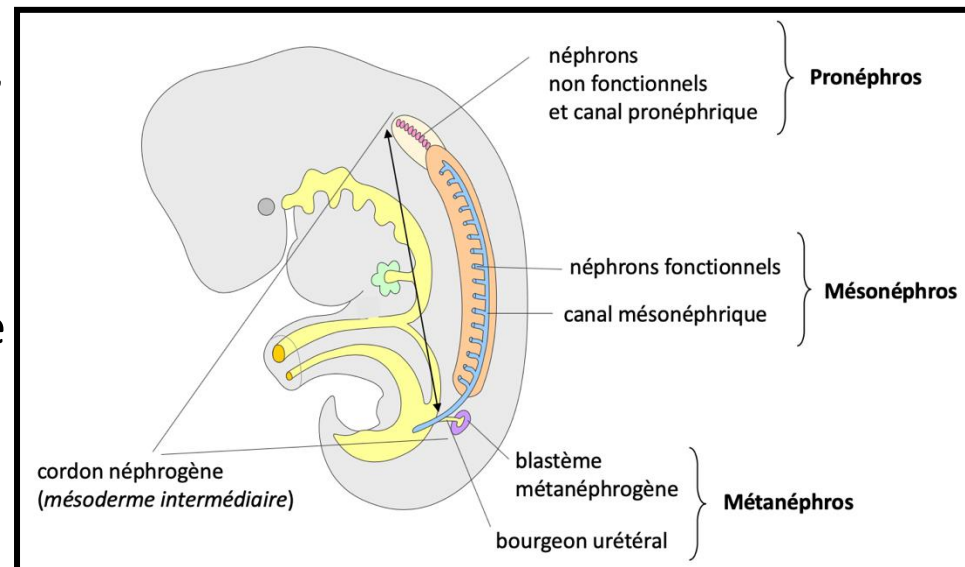
au niveau de l'intestin postérieur

Très rapidement, dès que le disque tridermique commence à se plier pendant la 4^e semaine, le *mésoderme intermédiaire* forme les cordons néphrogènes.

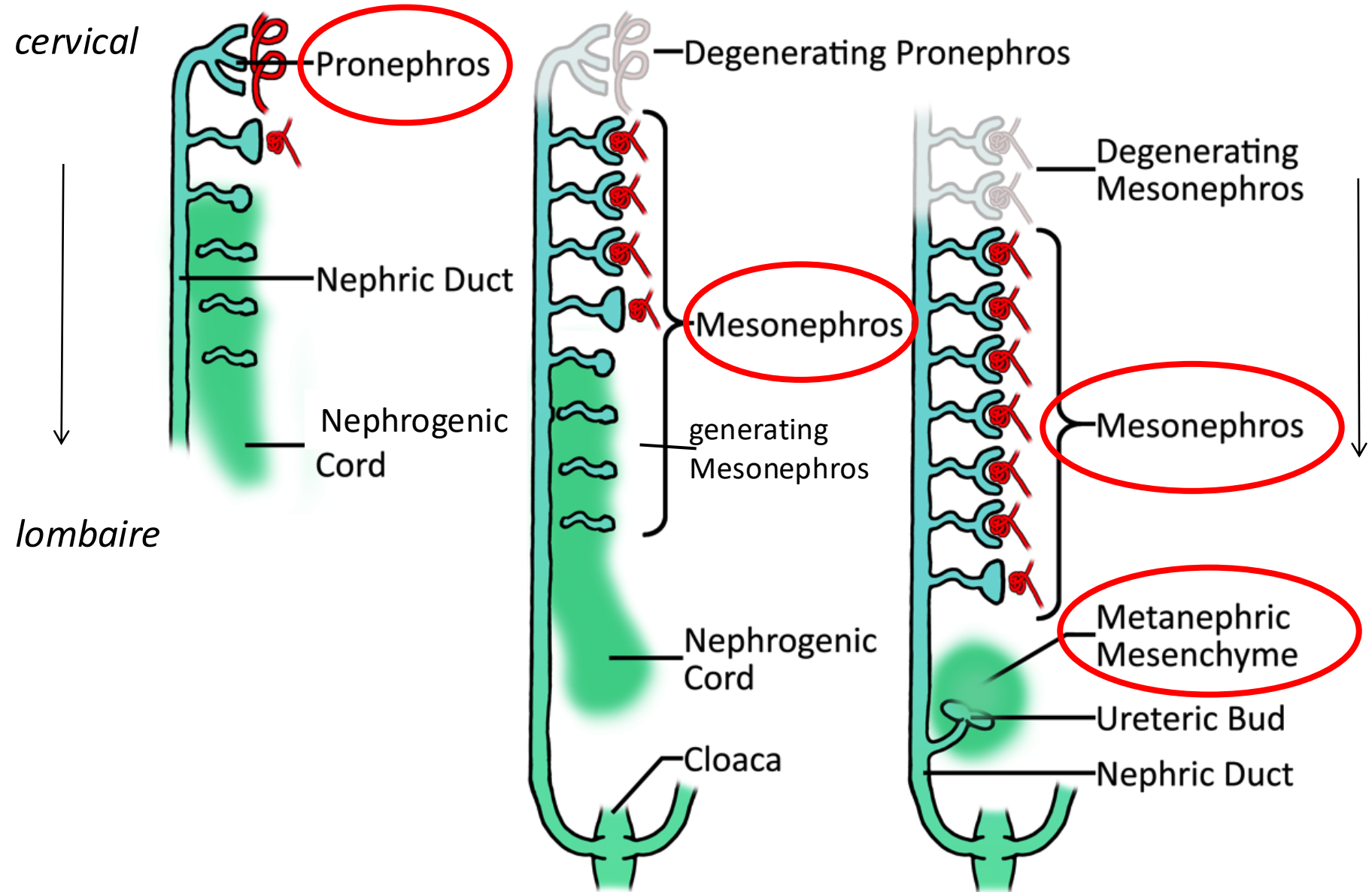
Les premiers néphrons commencent à se différencier dans ces cordons, bilatéralement, à la hauteur des premiers somites du mésoderme paraaxial, c.-à-d., très rostralement. Ces premiers néphrons forment le “pronéphros”, le “*premier rein*” de l’embryon ; or ces néphrons du pronéphros ne sont jamais fonctionnels (5-7 paires de néphrons en tout).

Les premiers néphrons fonctionnels apparaissent en arrière du pronéphros à la fin de la 4^e semaine, et définissent le début de la différenciation du mésonephros, le “*deuxième rein*”. Les gonades vont se différencier collées au mésonephros.

Ensuite, le rein définitif, métanéphros, commence à se différencier dès la 5^e semaine, jusqu’à la naissance ; il commence à fonctionner à partir du 3^e mois du développement, lorsque le mésonephros dégénère...



Ces trois systèmes se mettent en place successivement au cours du développement des mammifères



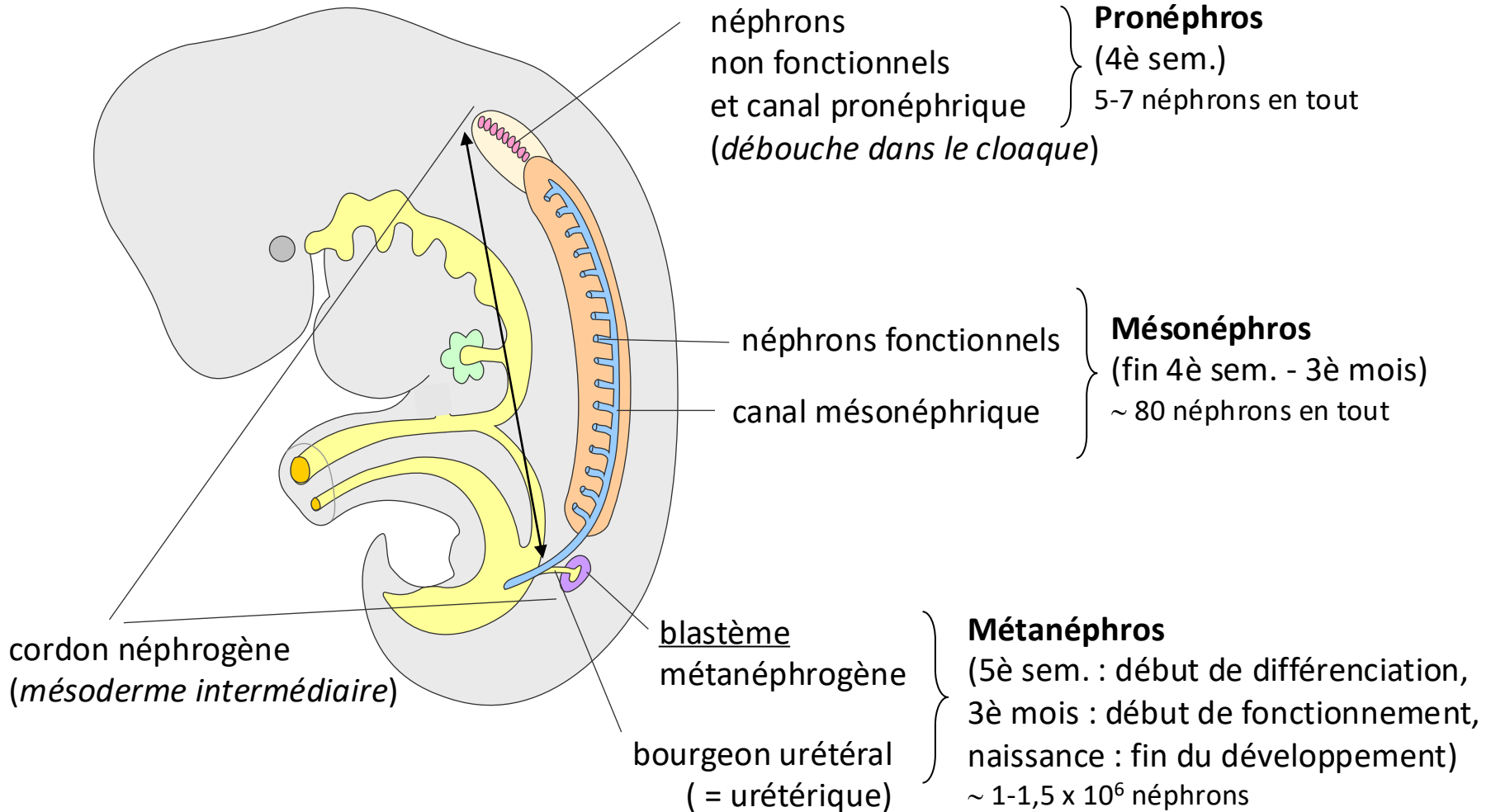
Le développement du système urinaire
récapitule

l'histoire évolutive de l'appareil excréteur des vertébrés

Au long de l'évolution des vertébrés,
trois systèmes excréteurs ont été construits
à partir du cordon néphrogène

- **Pronéphros:**
vertébrés inférieurs
- **Mésonéphros:**
poissons, amphibiens
- **Métanéphros:**
amniotes = reptiles, oiseaux, mammifères

les trois types successifs de reins



“blastème” est un terme générique qui désigne les cellules embryonnaires indifférenciées pluripotentes du mésoderme

Le système urinaire se forme à partir de :

- Mésoderme intermédiaire :

⇒ reins, voies urinaires (= uretères)
et trigone de la vessie

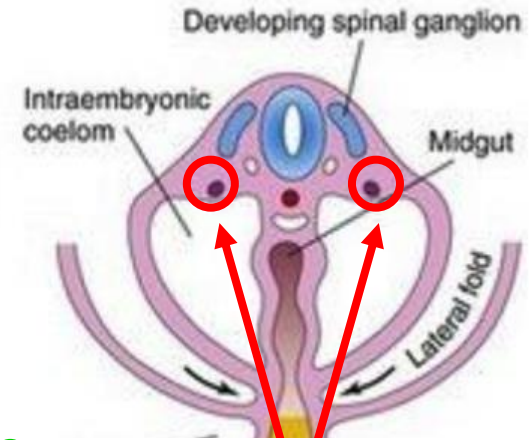
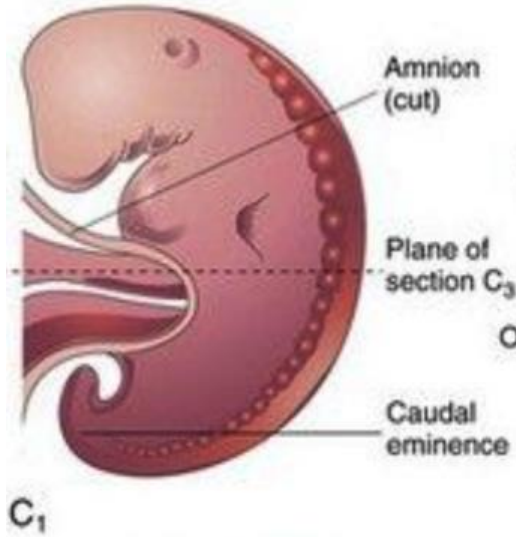
- Endoderme (sinus urogénital primitif) :
 - * cloaque (partie caudale de l'intestin primitif)
 - * allantoïde

⇒ vessie,
urètre et prostate

QUATRIEME SEMAINE

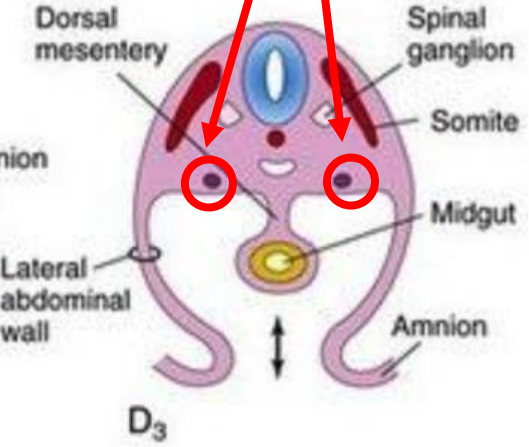
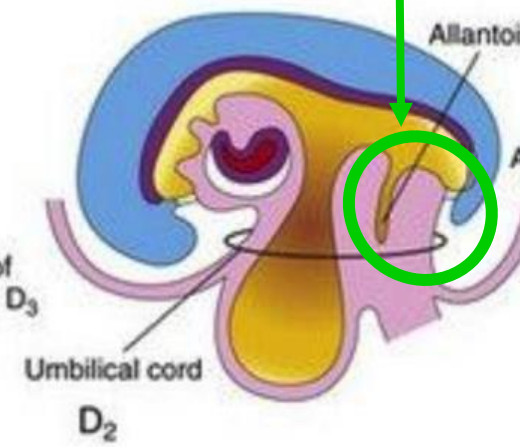
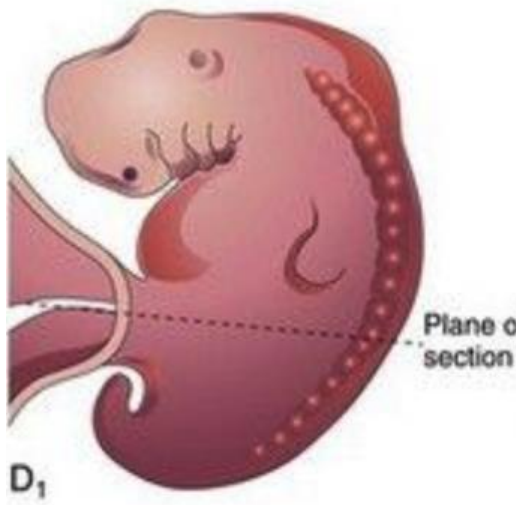
endoderme :
vessie,
urètre et prostate

mésoderme intermédiaire :
reins et voies urinaires (= uretères)
trigone de la vessie



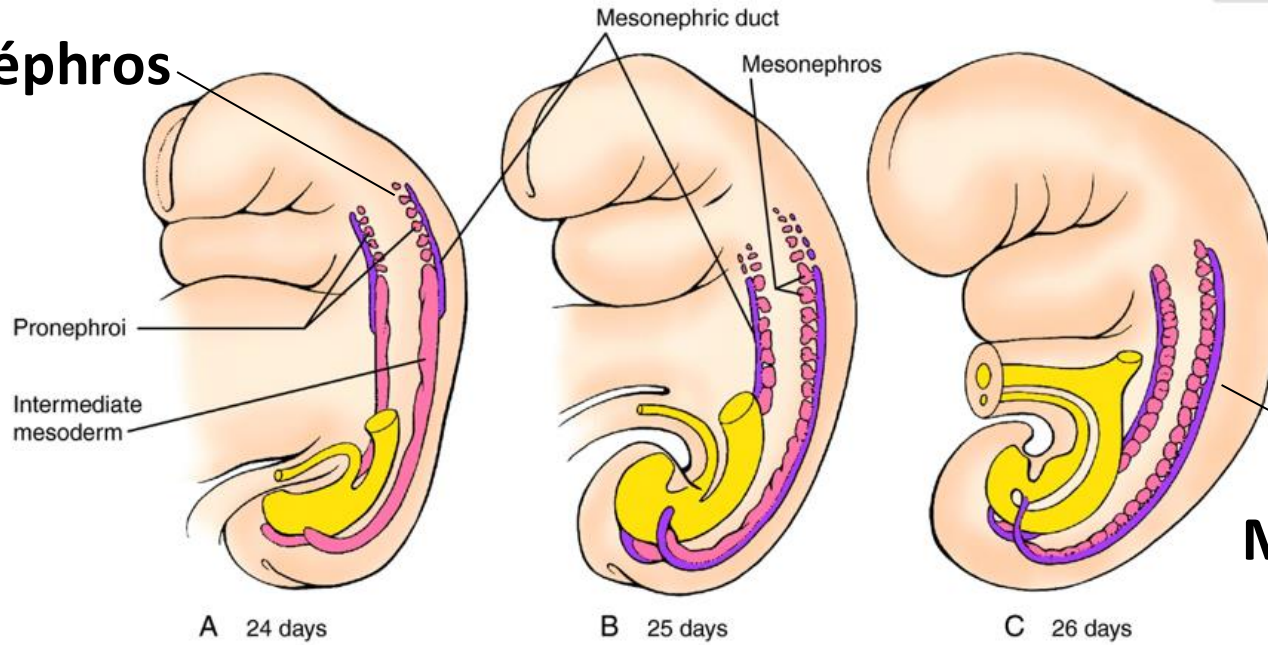
allantoïde
et cloaque

cordons néphrogènes

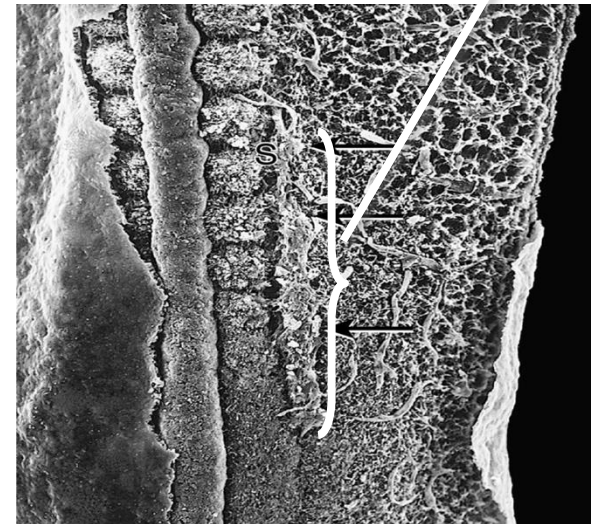
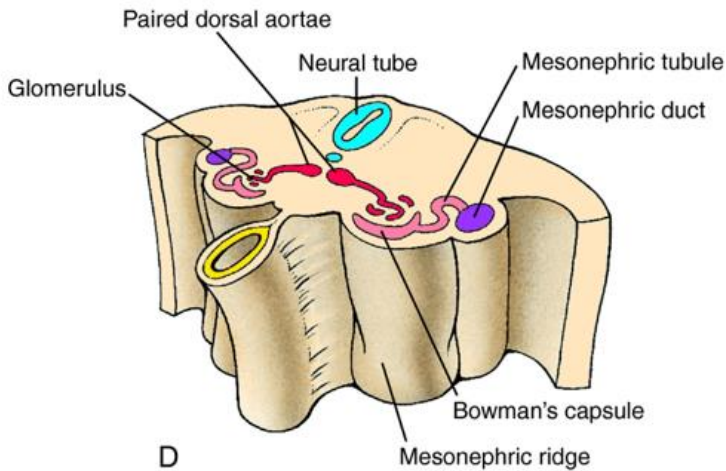


- Mésoderme intermédiaire: « cordons néphrogènes » :
- reins foëtaux (pro- et mésonéphros)

Pronéphros

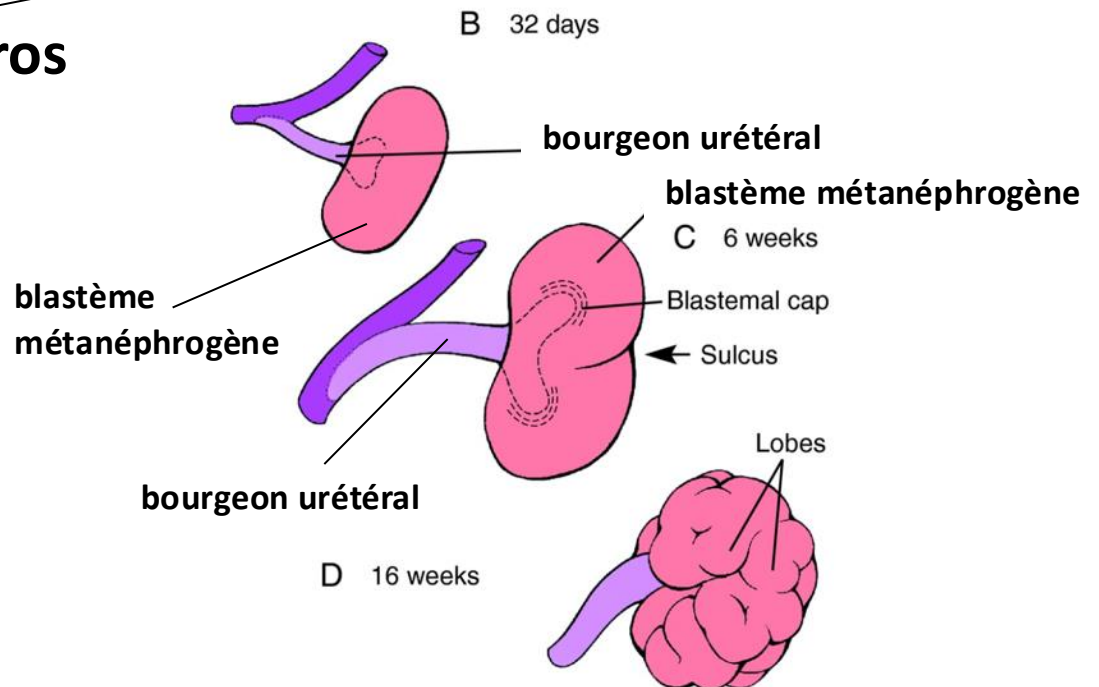
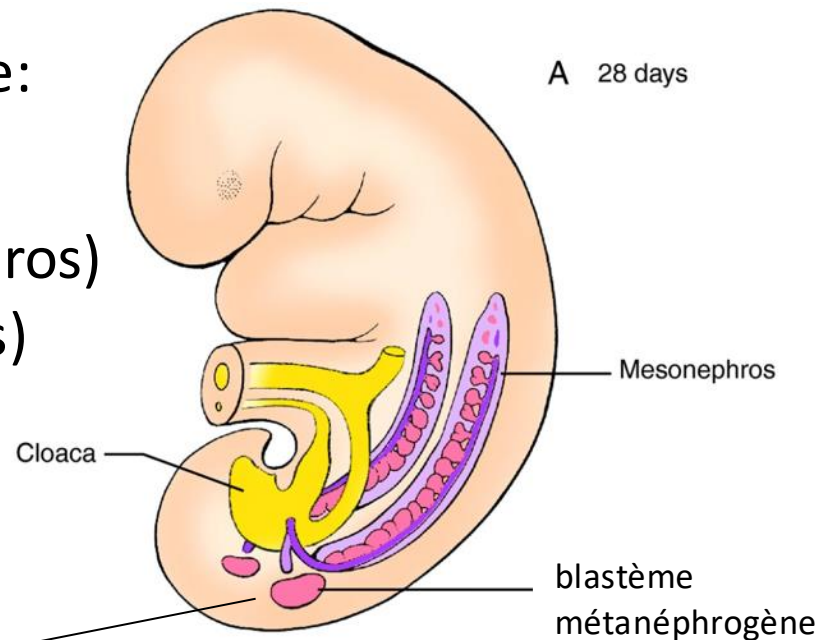


Mésonéphros



- Mésoderme intermédiaire:
« cordons néphrogènes » :
-reins définitifs (métanéphros)
et voies urinaires (urétères)

Métanéphros



- Mésoderme intermédiaire: « cordons néphrogènes » :
-trigone de la vessie

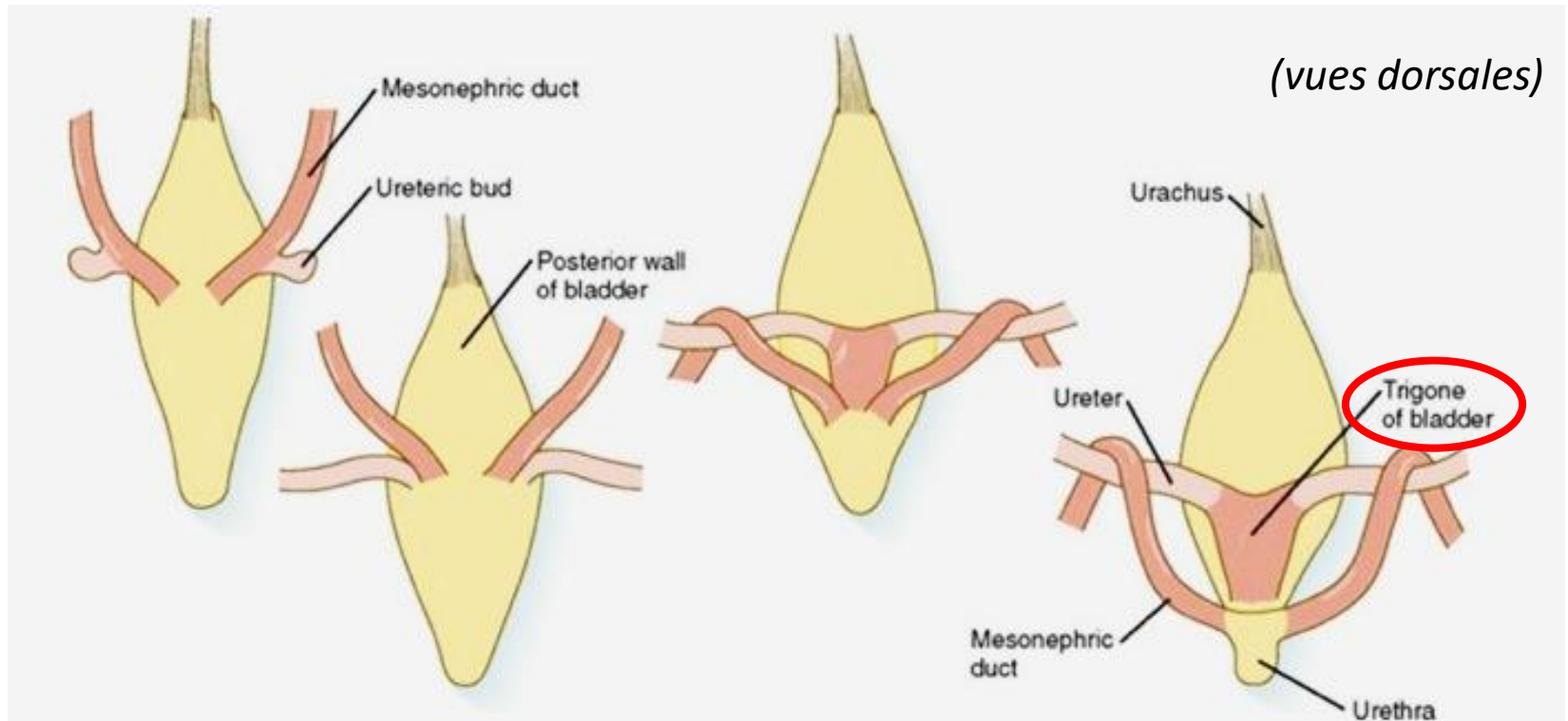
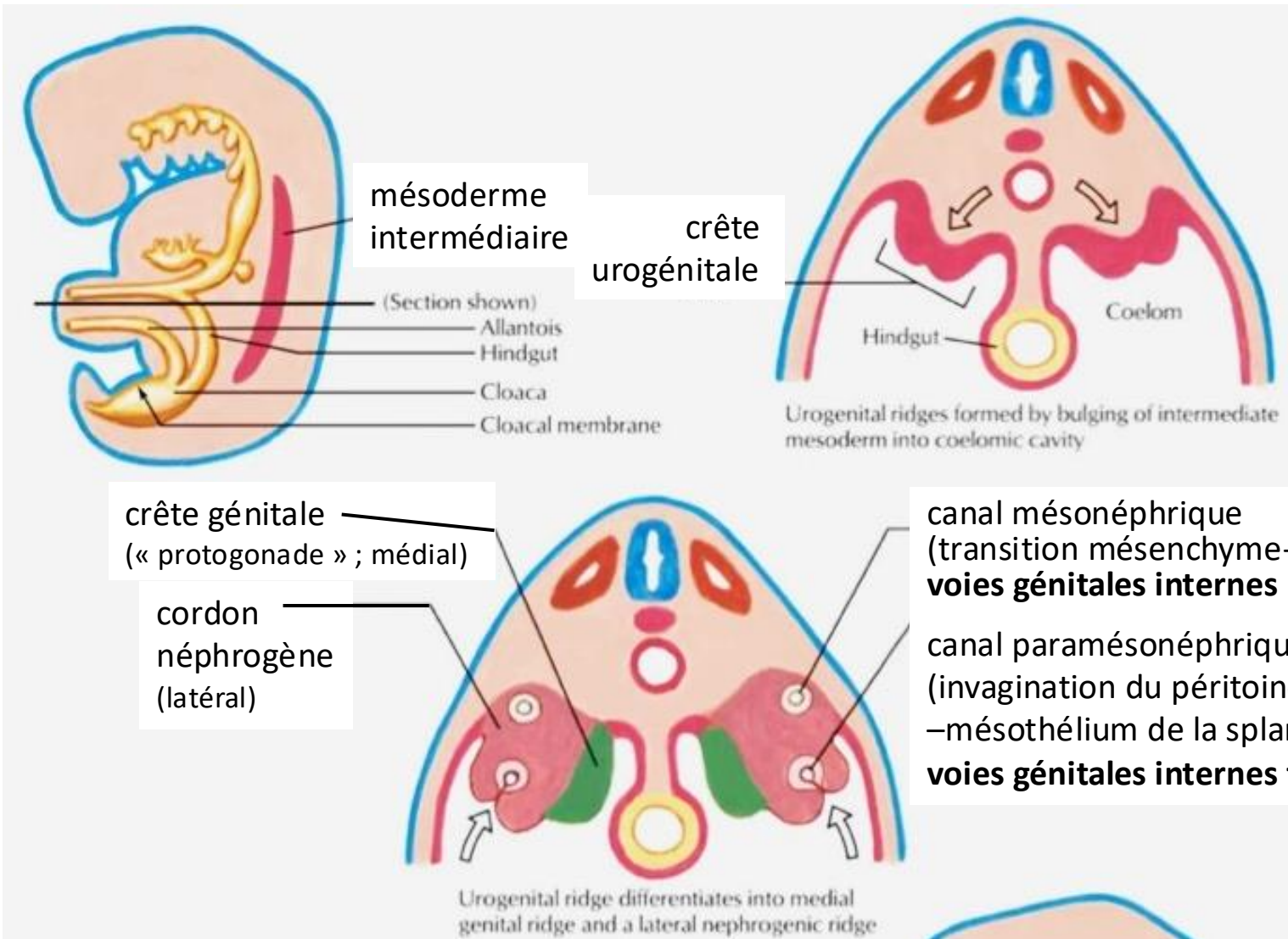
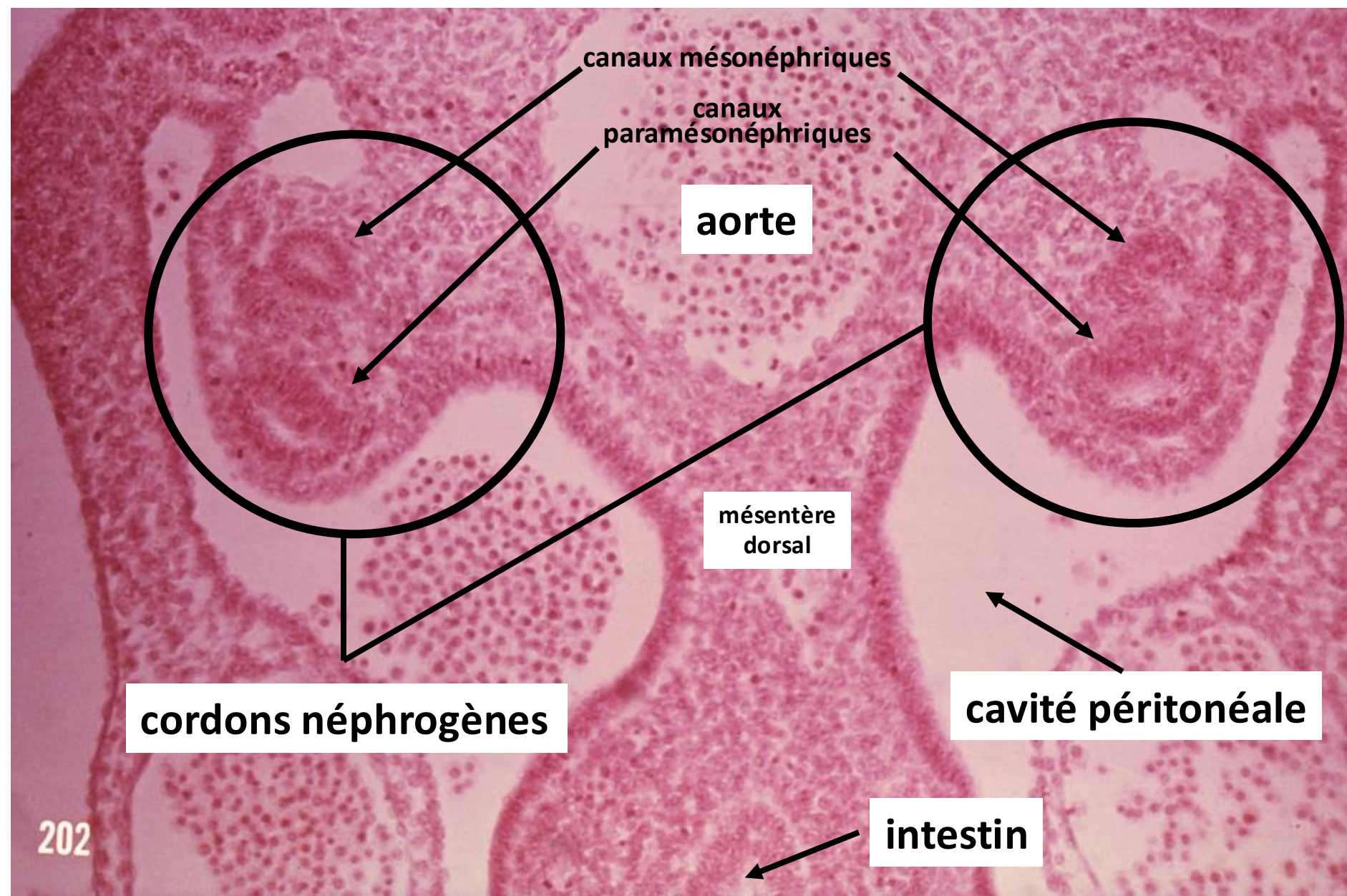


FIGURE 16-10 Dorsal views of the developing urinary bladder showing changing relationships of the mesonephric ducts and the ureters as they approach and become incorporated into the bladder. In the two on the right, note the incorporation of portions of the walls of the mesonephric ducts into the trigone of the bladder.

- Mésoderme intermédiaire: « cordons néphrogènes » :
-les canaux mésonéphriques et les canaux paramésonéphriques





canaux mésonephriques

canaux
paramésonephriques

aorte

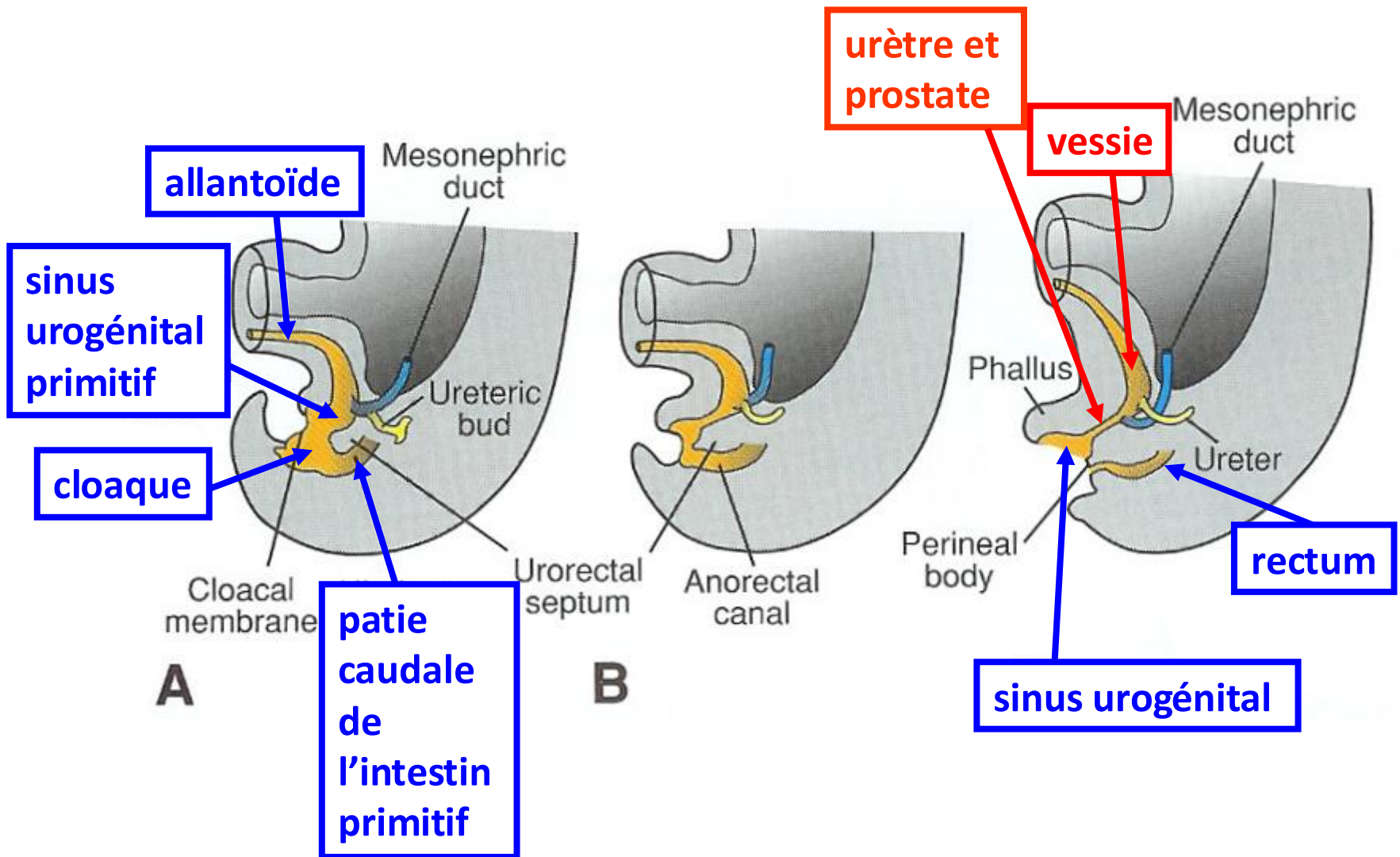
mésentère
dorsal

cordons néphrogènes

cavité péritonéale

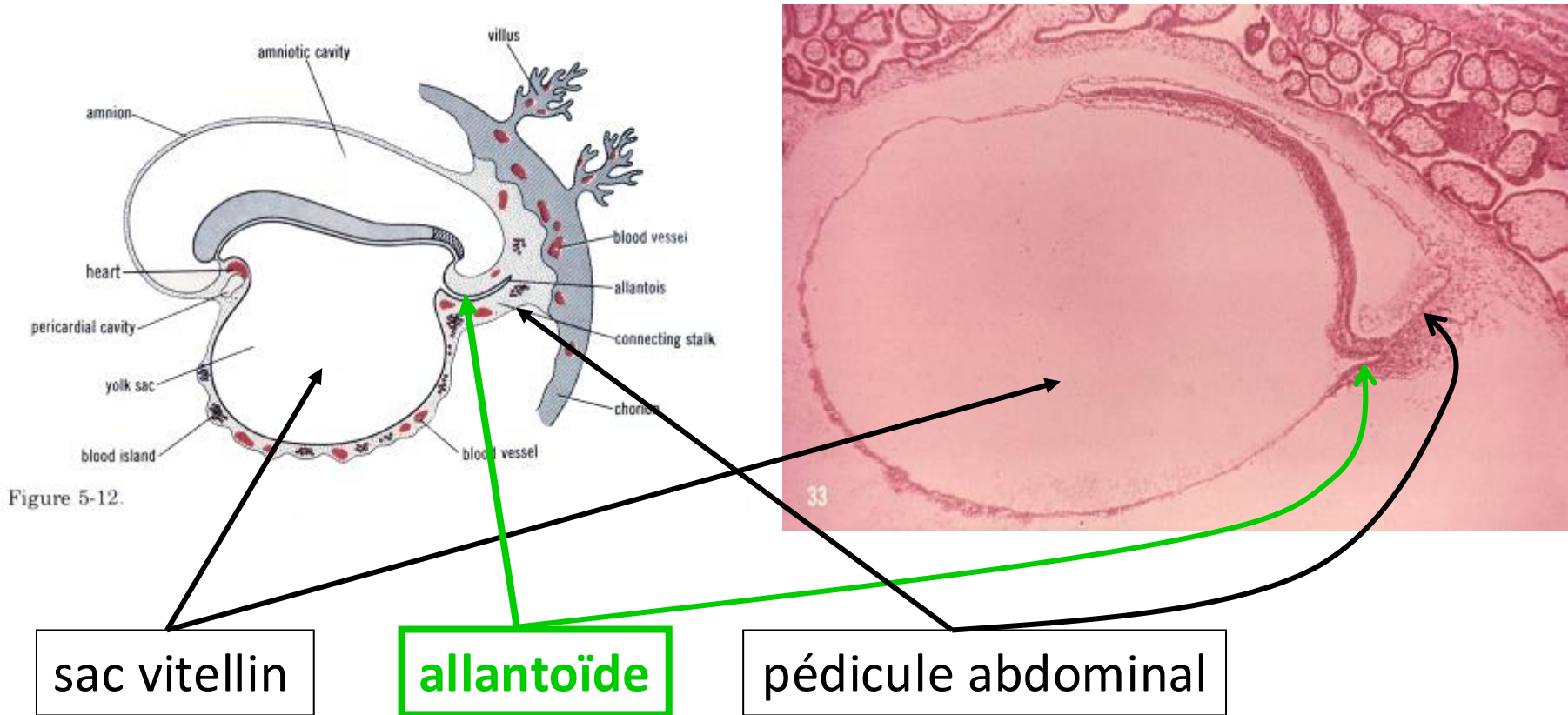
intestin

- Endoderme (sinus urogénital primitif) :
 - * cloaque (partie caudale de l'intestin primitif)
 - * allantoïde : vessie, urètre (et prostate, chez ♂)



courbure longitudinale caudale

allantoïde



sac vitellin

allantoïde

pédicule abdominal

(coupes sagittales, 3^{ème} semaine)

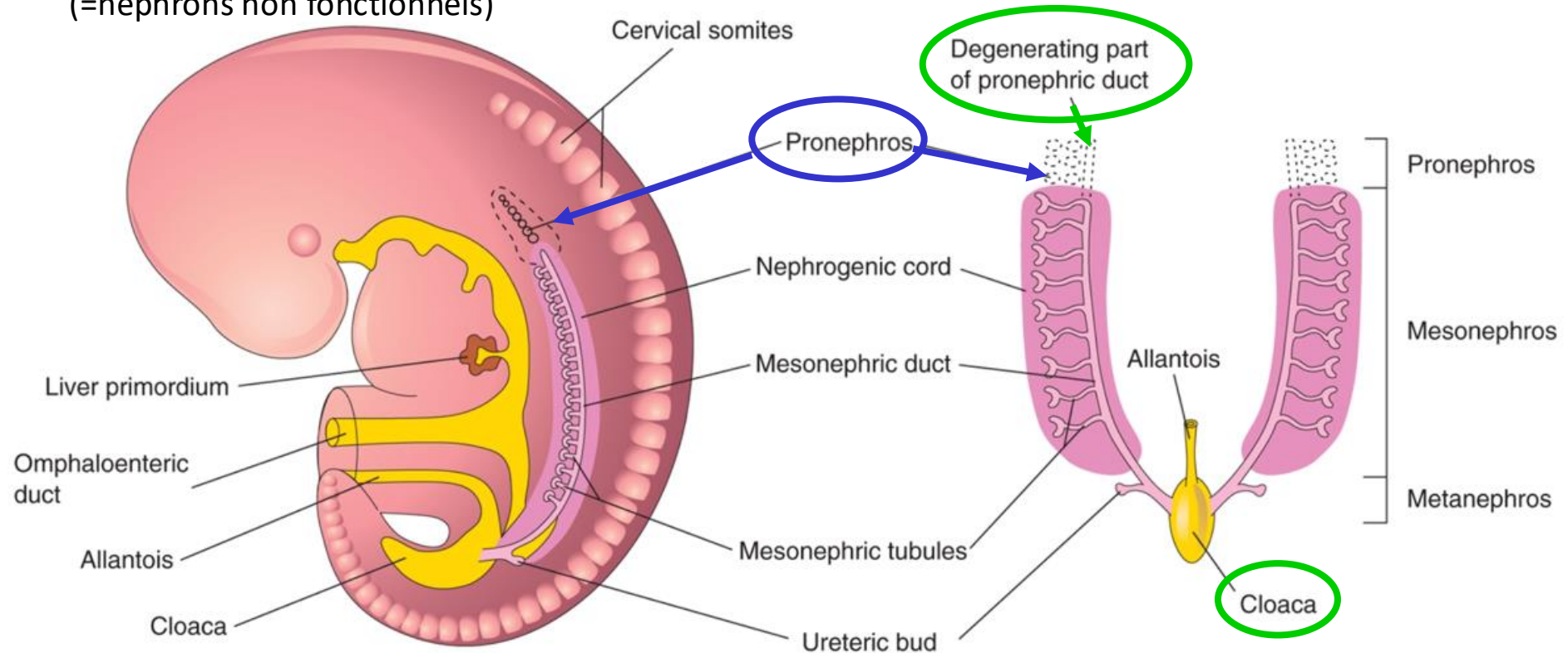
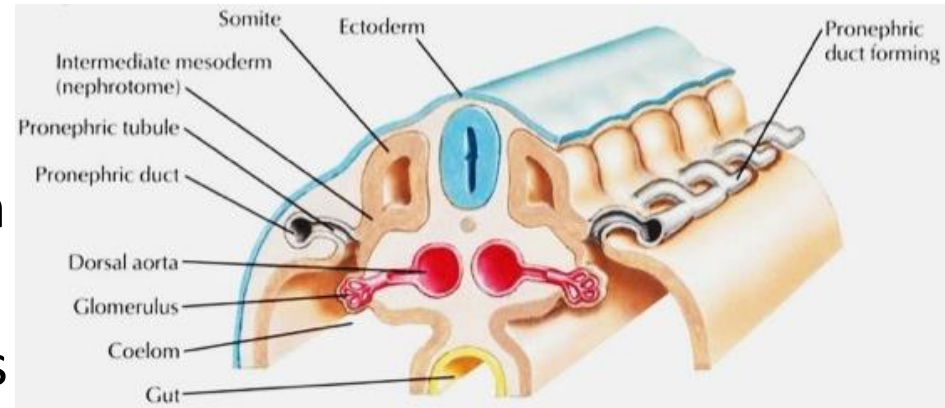
RAPPEL

L'allantoïde chez les sauropsidés (reptiles et oiseaux), est l'appareil excréteur et respiratoire l'embryon :

- c'est la zone d'élimination des déchets, notamment azotés (acide urique)
- "l'allantochorion" est collé contre la coquille calcaire et abondamment vascularisé, ce qui permet les échanges gazeux à travers la coquille (poreuse)

PRONÉPHROS

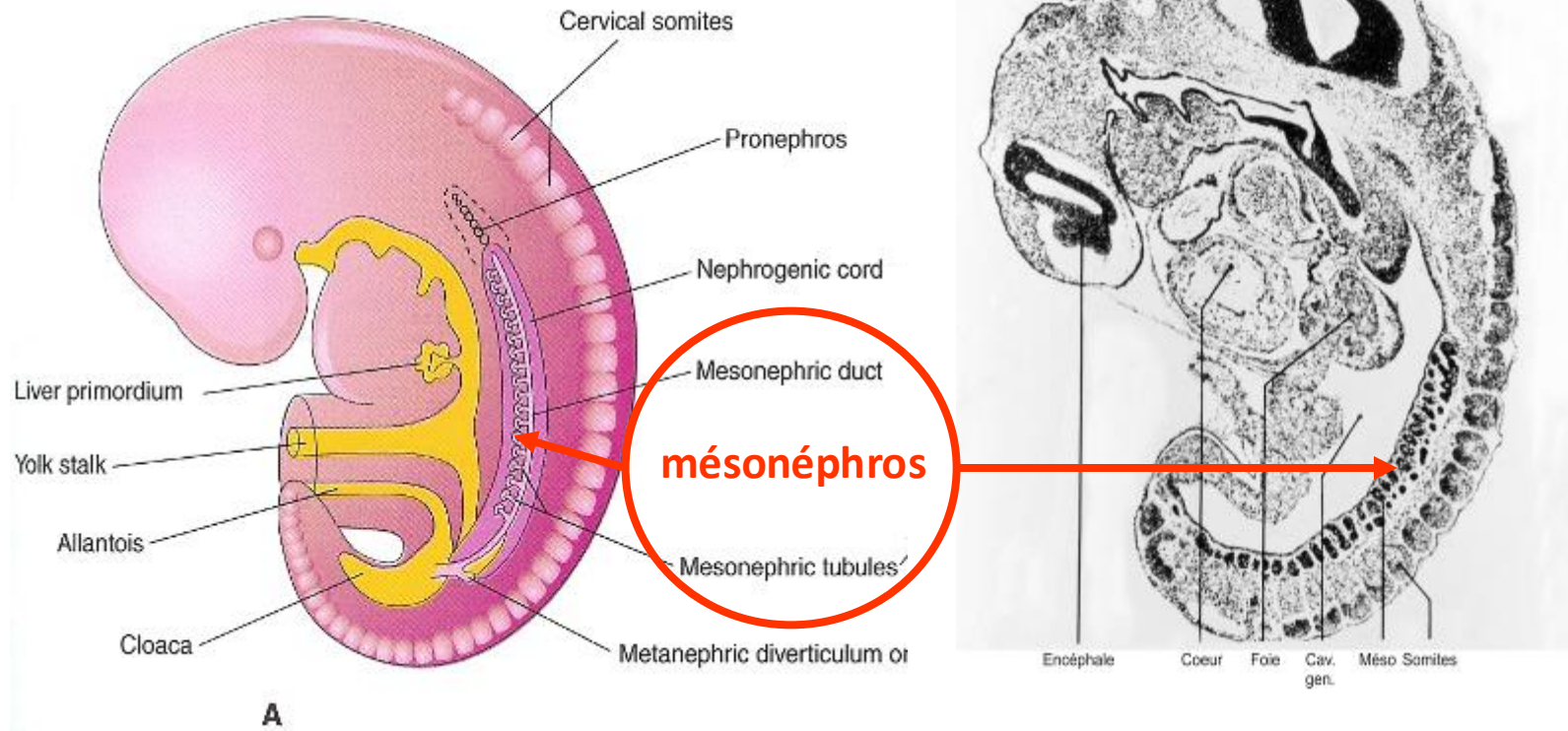
- Apparaît au début de la 4^e sem.
- Dans la région cervicale du cordon néphrogène : quelques amas cellulaires et structures tubulaires (=néphrons non fonctionnels)



- Non fonctionnel: 5-7 paires de néphrons se développent; a régressé à la fin de la 4^{ème} semaine
- Canal pronephrique : débouche dans le cloaque

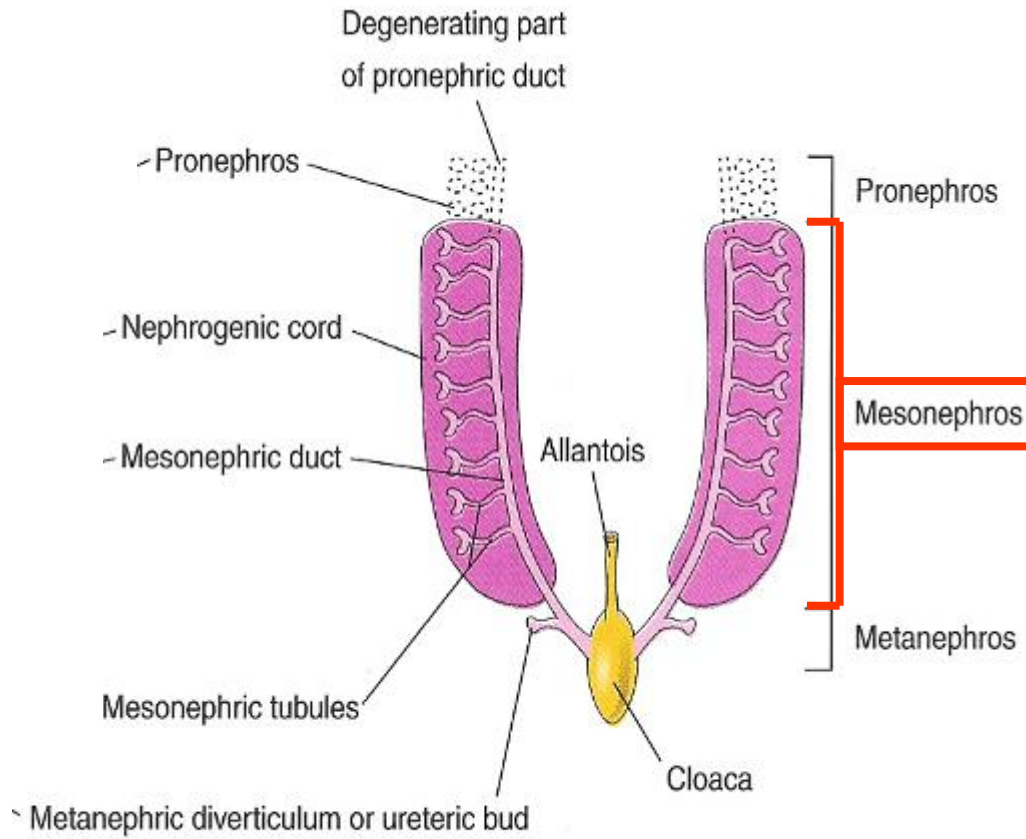
MÉSONÉPHROS

- Commence à se former à la fin de la 4^{ème} semaine
- Caudal par rapport au pronéphros:
dans la partie thoracique et lombaire supérieure du cordon néphrogène



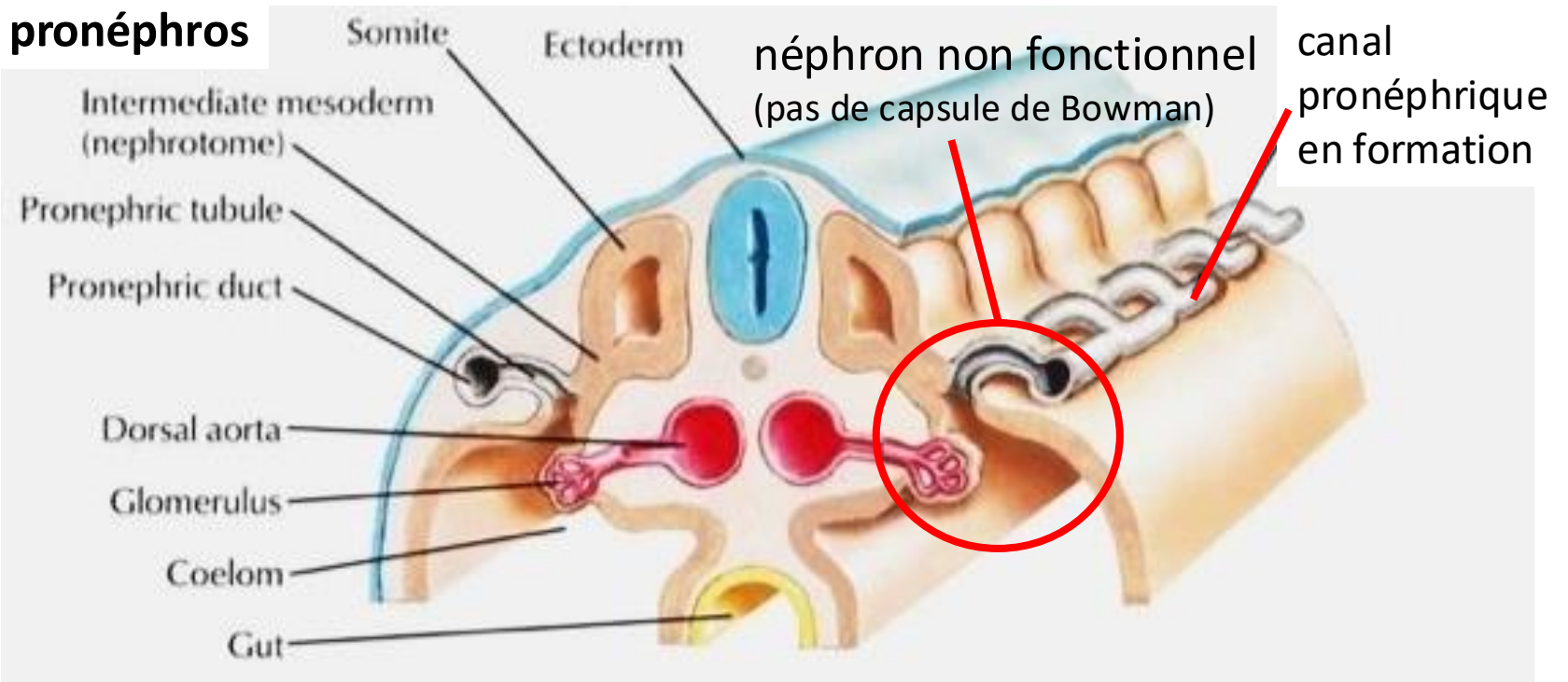
(vues latérales)

MÉSONÉPHROS

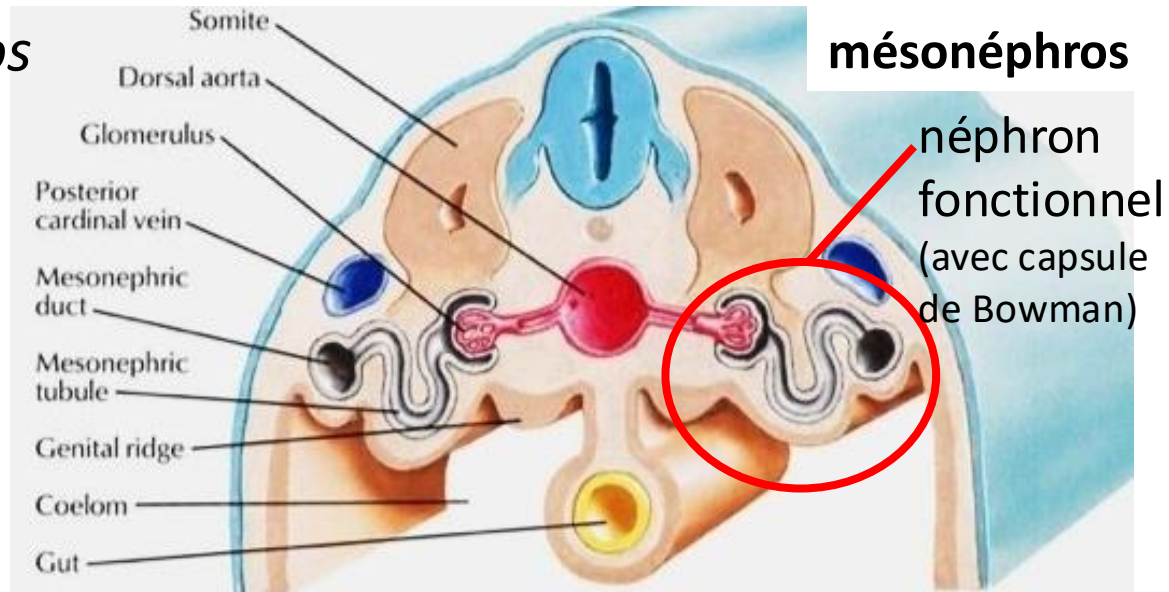


(vues frontales)

pronéphros

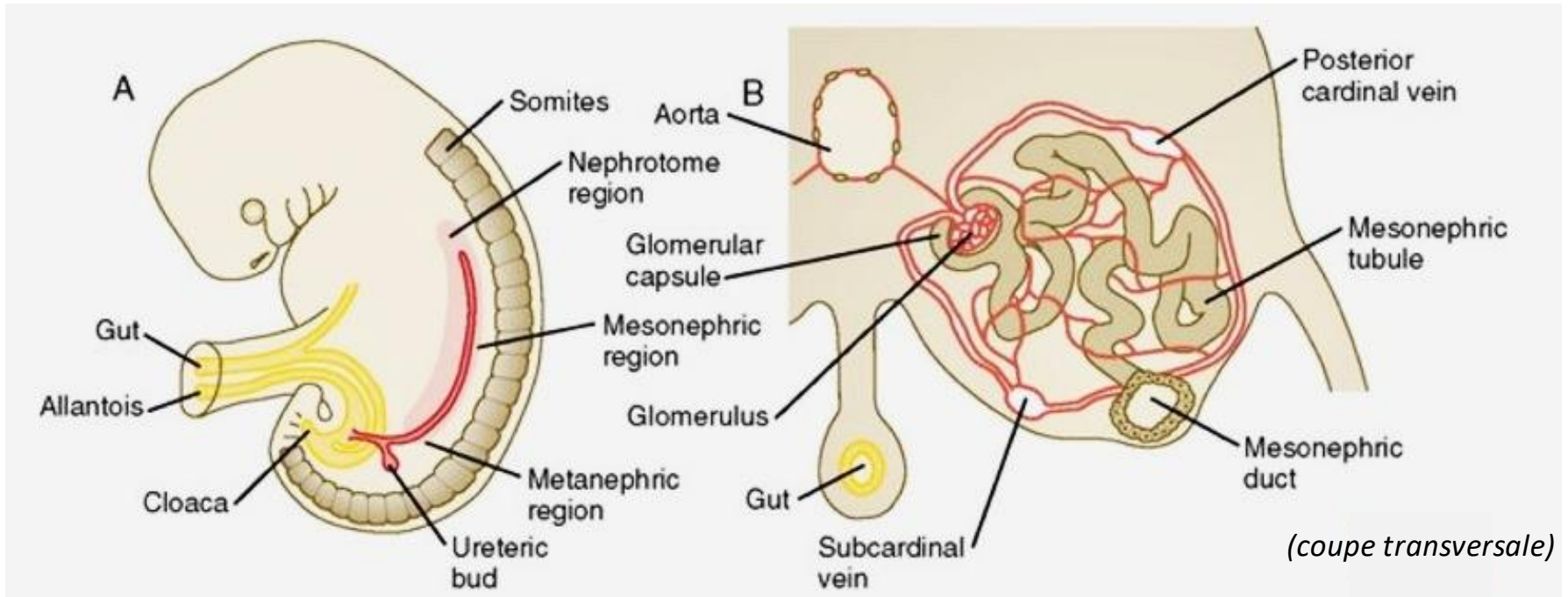


pro-, méso- et métanéphros utilisent le même type d'unité de filtration (le **néphron**), et les mêmes gènes sont impliqués dans leur développement



MÉSONÉPHROS

schéma d'un *néphron mésonéphrique*, avec son glomérule et le tubule débouchant dans le canal mésonéphrique (= canal pronéphrique), qui conduit au cloaque

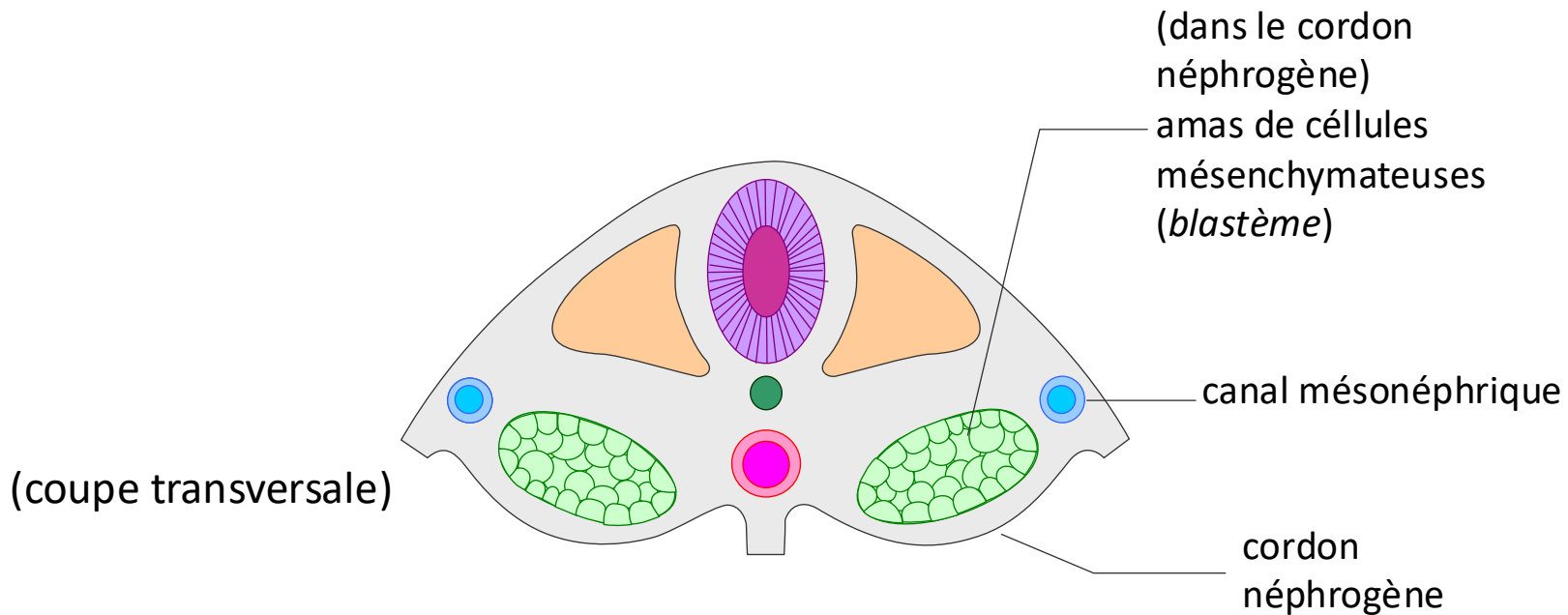


Les néphrons du mésonéphros sont disposés de façon segmentaire, et ne forment pas un rein compact, comme le métanéphros

Le *néphron du métanéphros* est une structure définitive (celui du mésonéphros est transitoire) et hautement complexe, avec une spécialisation marquée (tubules contournés proximaux/distaux, tubes droits, et anse de Henle).

MÉSONÉPHROS : différenciation des néphrons

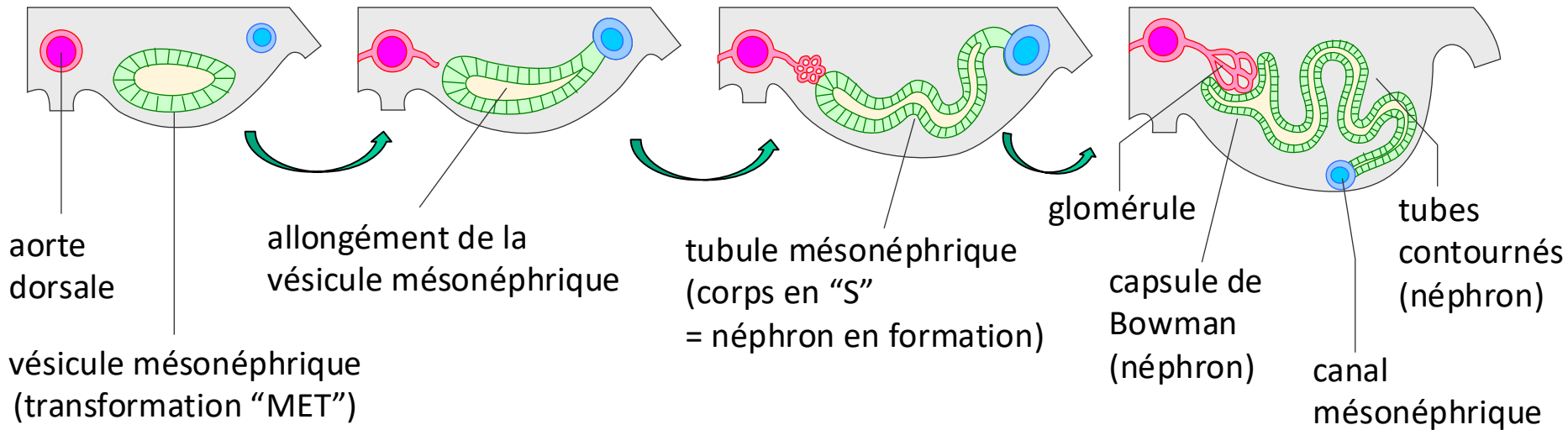
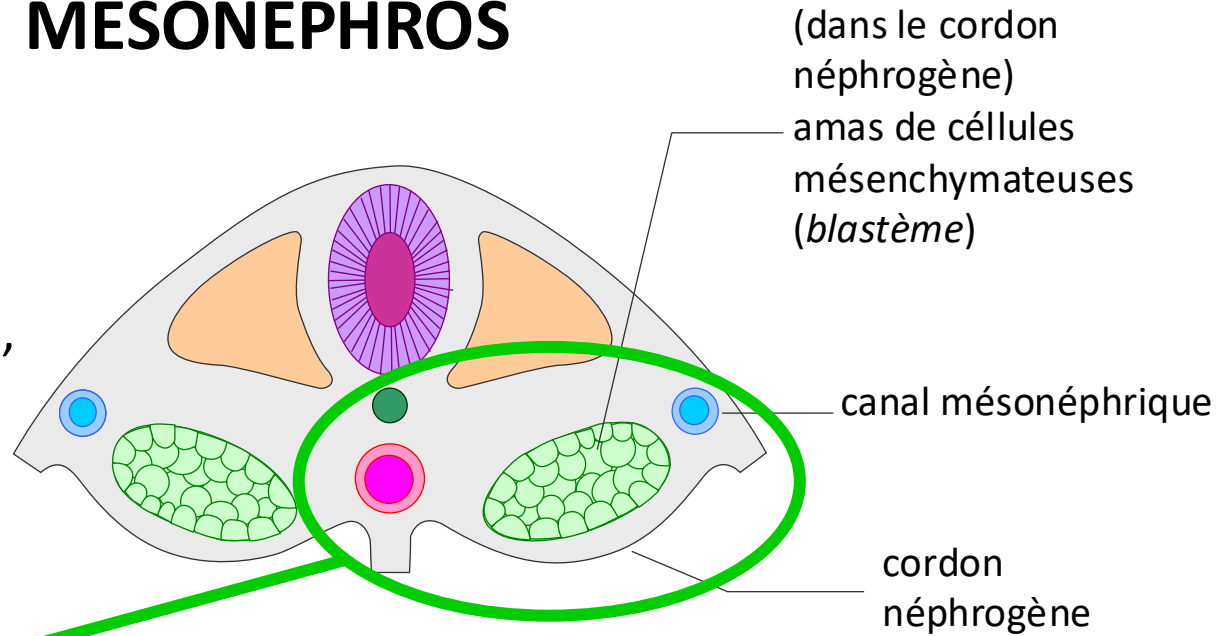
- Formation, dans le cordon néphrogène, de glomérules et de tubules (= néphrons) débouchant dans le canal mésonéphrique (= canal pronéphrique), qui conduit au cloaque



le blastème se condense et forme une vésicule mésonéphrique :
ébauche du néphron
(transformation "MET")

MÉSONÉPHROS

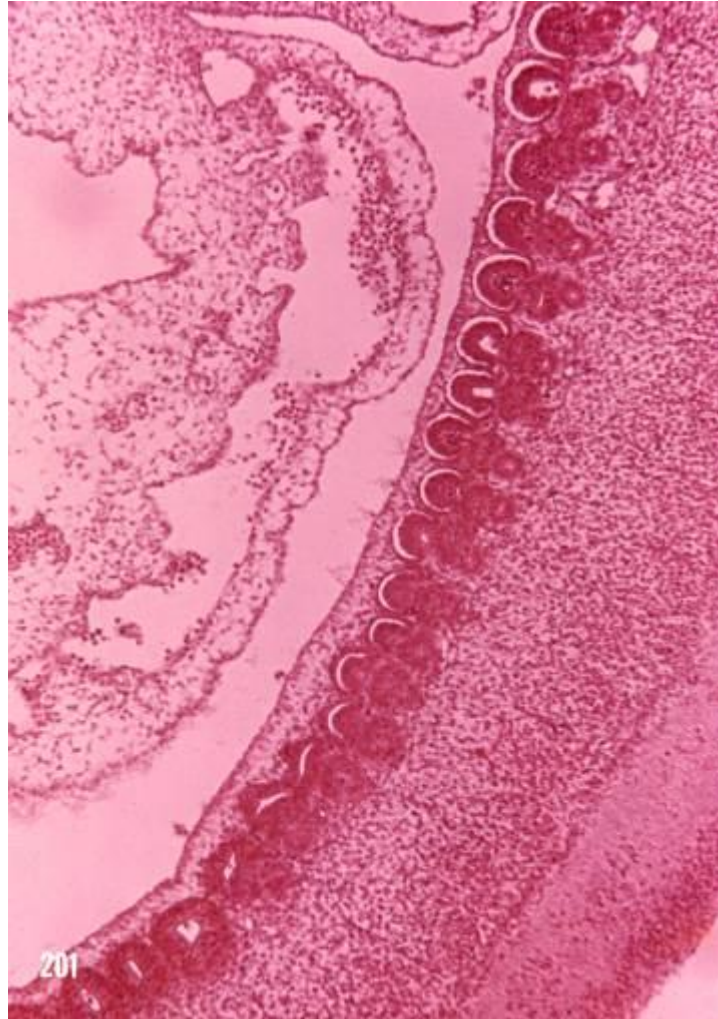
Etapas dans la formation de glomérules et de tubules (= néphrons) débouchant dans le canal mésonéphrique, conduisant au cloaque



MÉSONÉPHROS

- Se forme et dégénère progressivement en direction cranio-caudale
- En tout, il se forme ~ 80 néphrons de chaque côté ;
seul ~ 30 paires au maximum sont présents simultanément

(vue latérale)



(cranial)

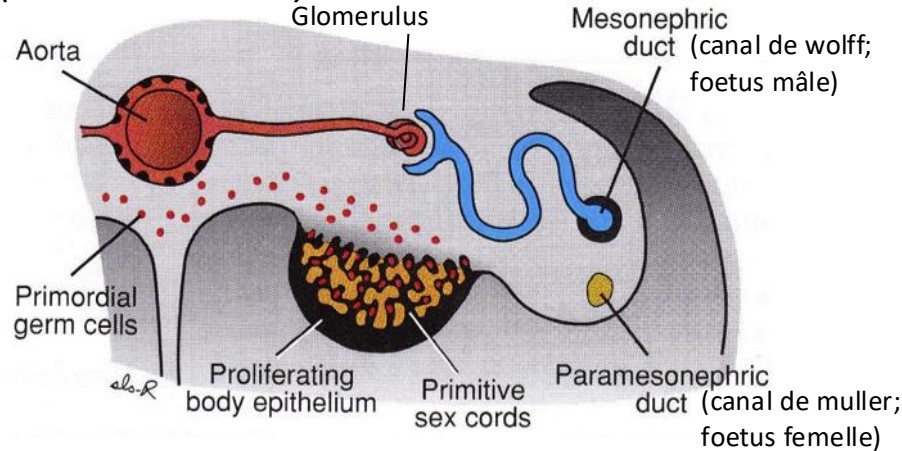
(caudal)

MÉSONÉPHROS

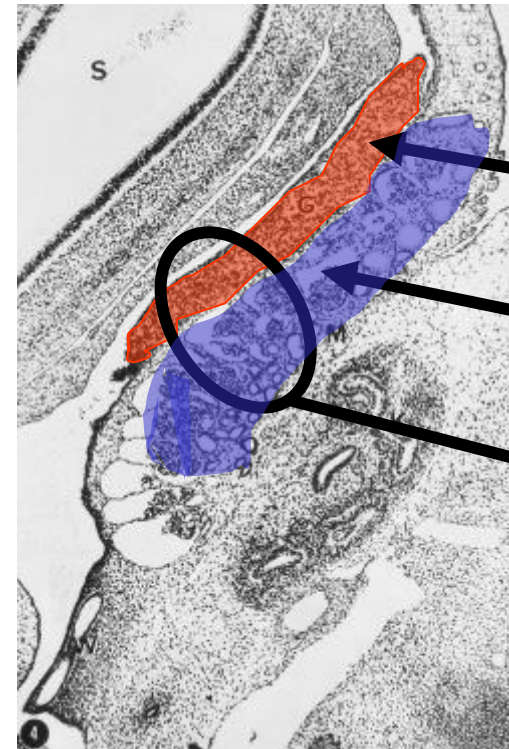
RAPPEL

- Fonctionnel pendant le 2^{ème} et 3^{ème} mois
- Au cours du 2^{ème} mois, la gonade primitive se forme le long du mésonéphros = crête urogénitale

(vue transversale)



à la 5^e semaine : arrivée des CGPs par le mésentère dorsal dans les ébauches des gonades, au niveau des mésonéphros : formation des « crêtes urogénitales »



(vue latérale)

- Mésonéphros a presque entièrement dégénéré à la fin du 3^{ème} mois
- CHEZ LE FOETUS MÂLE: Le mésonéphros ne dégénère pas complètement: certains tubules (néphrons) vont former les *canaux efférents* des testicules, et le canal mésonéphrique devient le *canal de Wolff (déférent)*, avec divers dérivés.

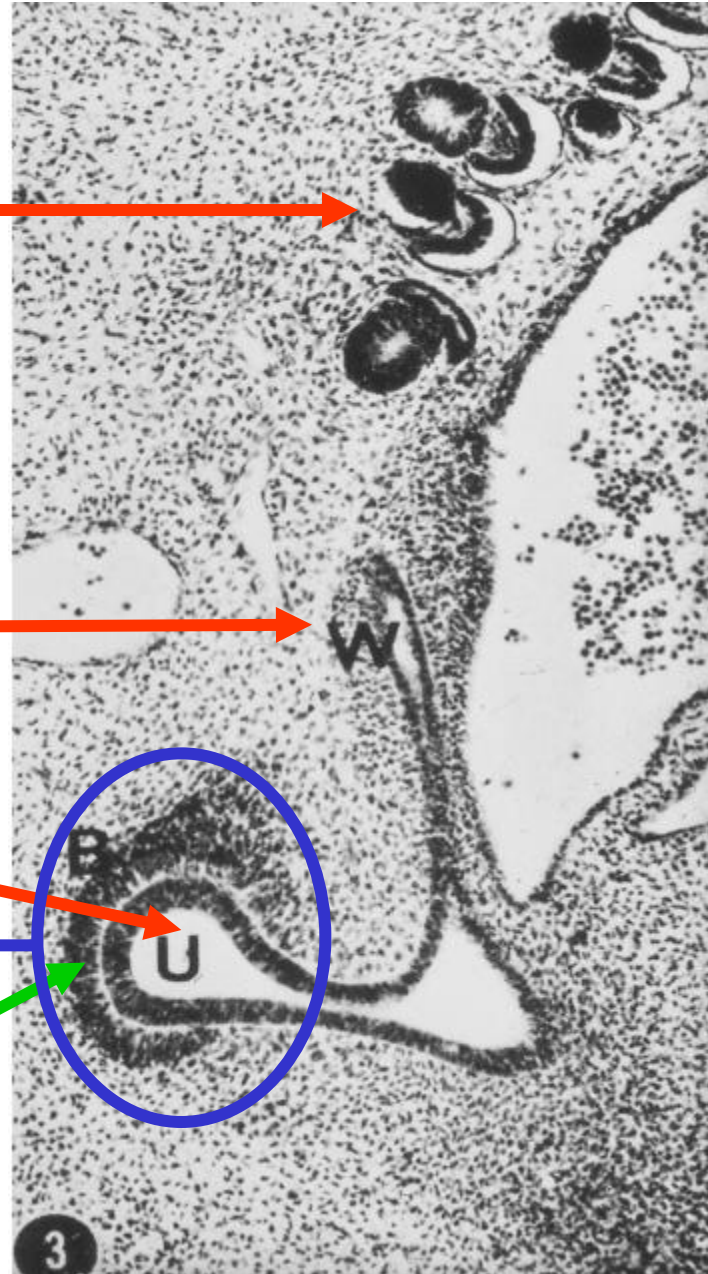
mésonéphros

canal mésonéphrique
(futur canal de Wolff, chez ♂)

bourgeon urétéral

= métanéphros

blastème métanéphrogène



BOURGEON URÉTÉRAL

Au contact du blastème métanéphrogène,
et en réponse à des inducteurs produits par le blastème,
il s'engage dans une série de dichotomies



condensations du blastème

dichotomie

blastème métanéphrogène

bourgeon urétéral

MORPHOGENESE DU REIN

Dichotomies du bourgeon urétéral

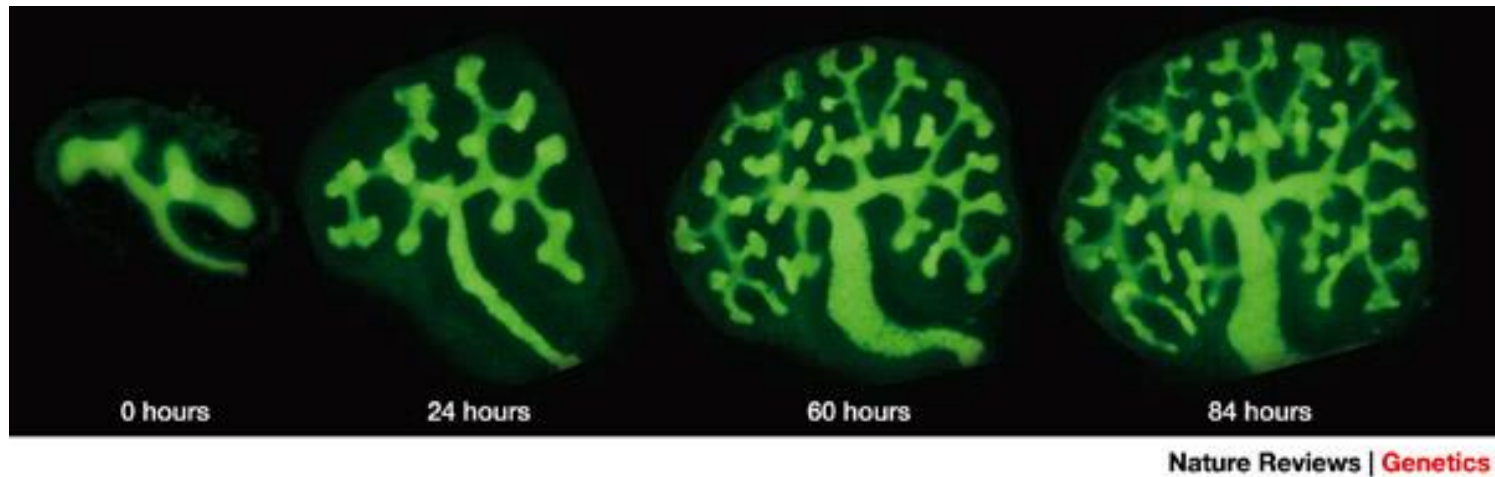
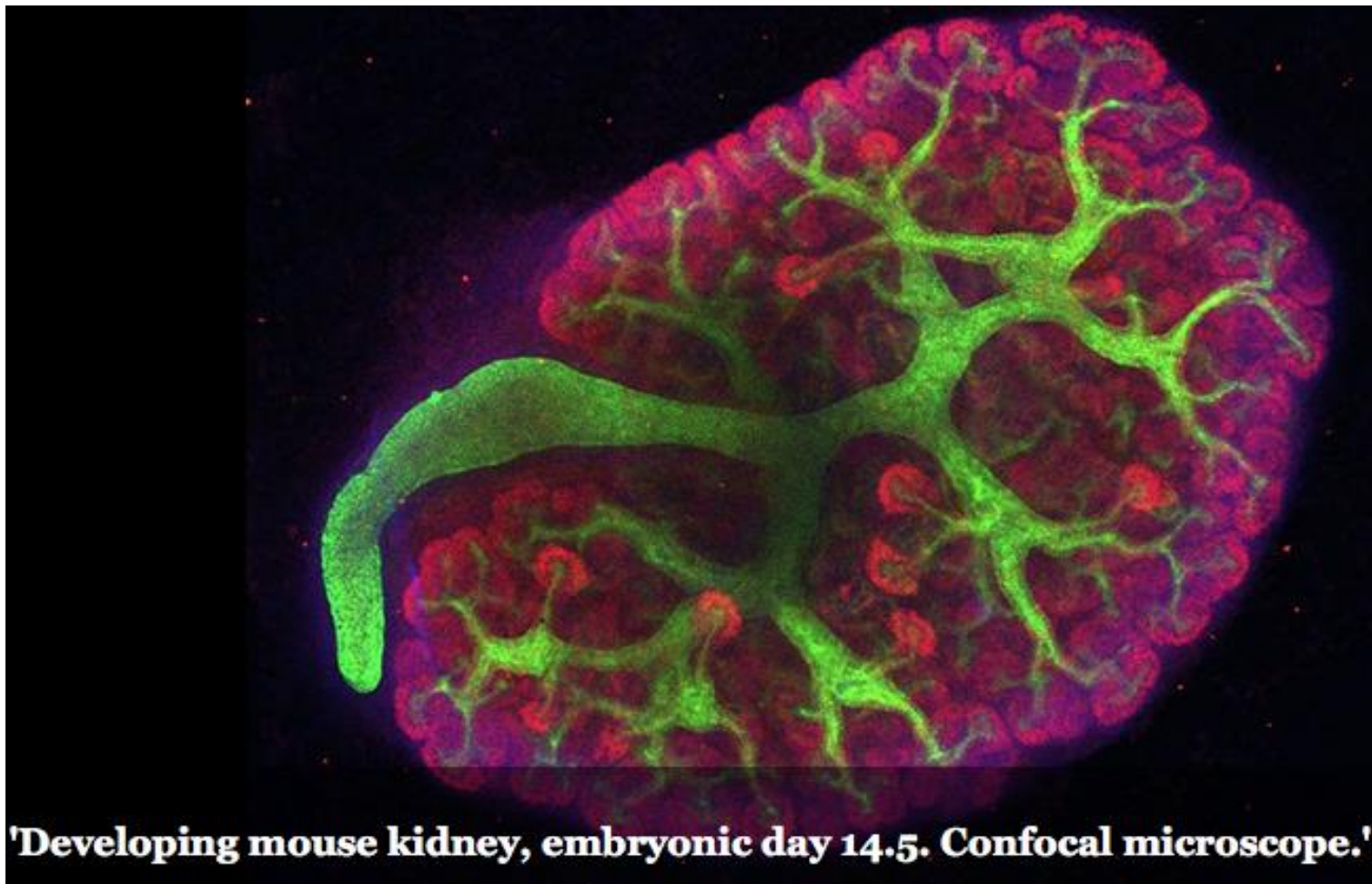


Figure 3 | **Green fluorescence as a marker of branching morphogenesis in the developing kidney.** Wide-field epifluorescence images of an *in vitro* cultured embryonic kidney taken at various time-points during the same experiment. Fluorescence is confined to the ureteric-bud derivatives of the kidney. The mouse embryo carried a *HoxB7*-EGFP transgene⁶¹. The kidney primordium was dissected out of an embryonic day (E) 11.5 embryo and maintained in culture for 84 hours.



'Developing mouse kidney, embryonic day 14.5. Confocal microscope.'

BOURGEON URÉTÉRAL

- ~20 ordres de dichotomies (2^{20})
- Forme les différentes parties du "système excréteur" (c.-à-d. «de conduction») :

Uretère

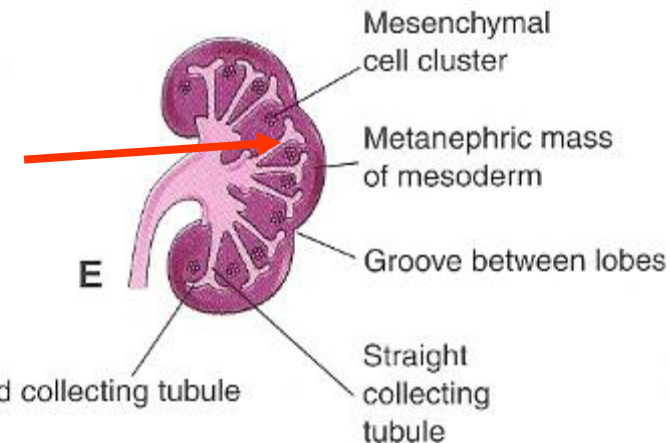
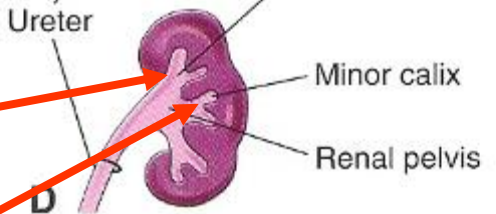
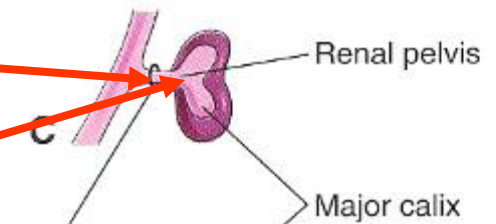
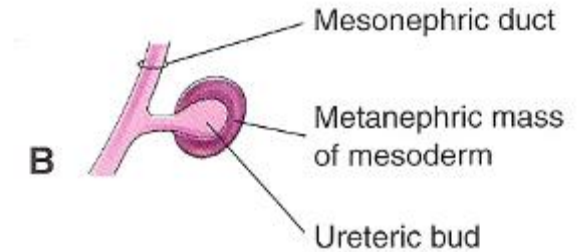
Bassinets

(3ème div. dichotomique) Grands calices (~4)

(4ème div. dichot.) Petits calices (~16)

(5 - 20ème div. dichot.) Tubes collecteurs
(*pyramides de malpighi*)

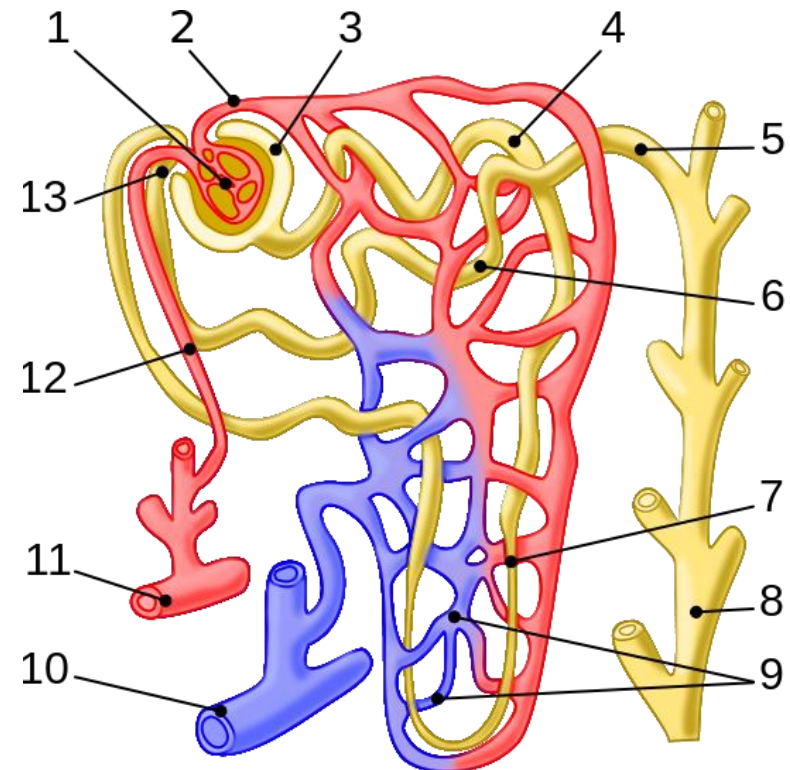
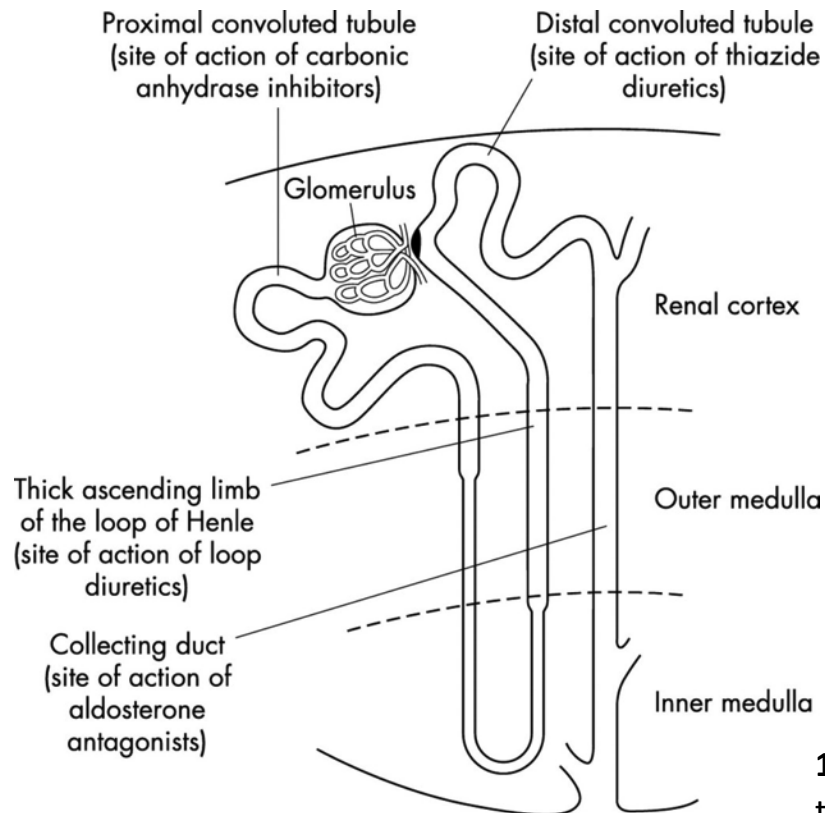
- ~ $1-3 \times 10^6$ (c.-à-d. 2^{20}) tubes collecteurs / rein



BLASTÈME MÉTANÉPHROGÈNE :

au contact du bourgeon urétéral,
il s'engage dans la formation de néphrons

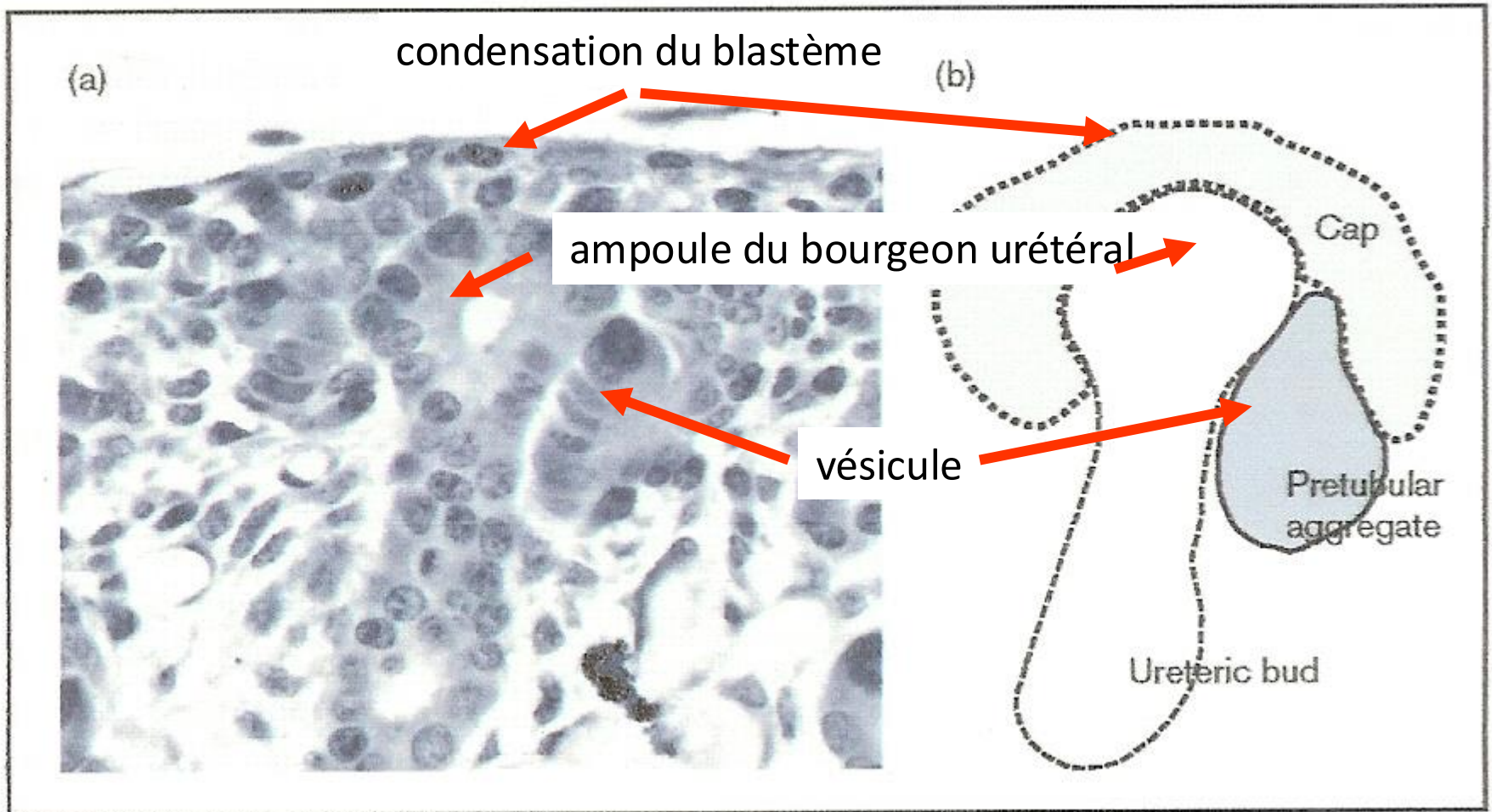
Le **néphron** est l'unité fonctionnelle du rein (l'élément *sécréteur* ; c.-à-d. «de production»,
la partie *excrétrice* est formée par les *tubes collecteurs*)



1. Glomerulus, 2. Efferent arteriole, 3. Bowman's capsule, 4. Proximal tube, 5. Cortical collecting tube, 6. Distal tube, 7. Loop of Henle, 8. Collecting duct, 9. Peritubular capillaries, 10. Arcuate vein, 11. Arcuate artery, 12. Afferent arteriole, 13. Juxtaglomerular apparatus.

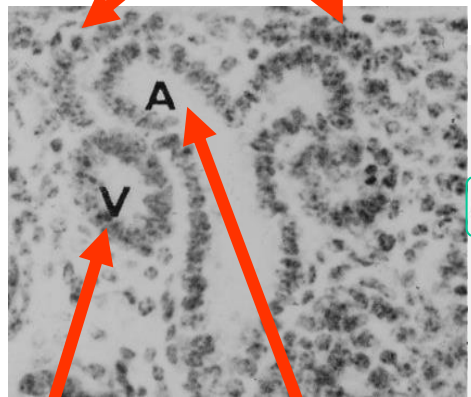
BLASTÈME MÉTANÉPHROGÈNE :

au contact du bourgeon urétéral (**tube collecteur** = *système excréteur*),
et en réponse à des inducteurs produits par celui-ci,
il s'engage dans la formation du **néphron** (= *système sécréteur*)



condensation

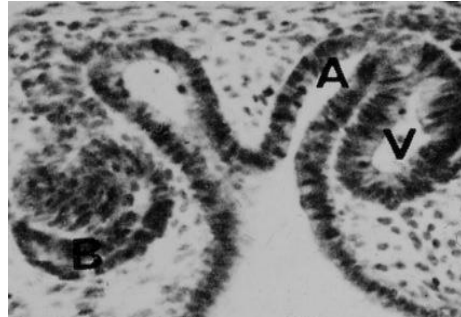
A



vésicule

ampoule

B



C



corps en S

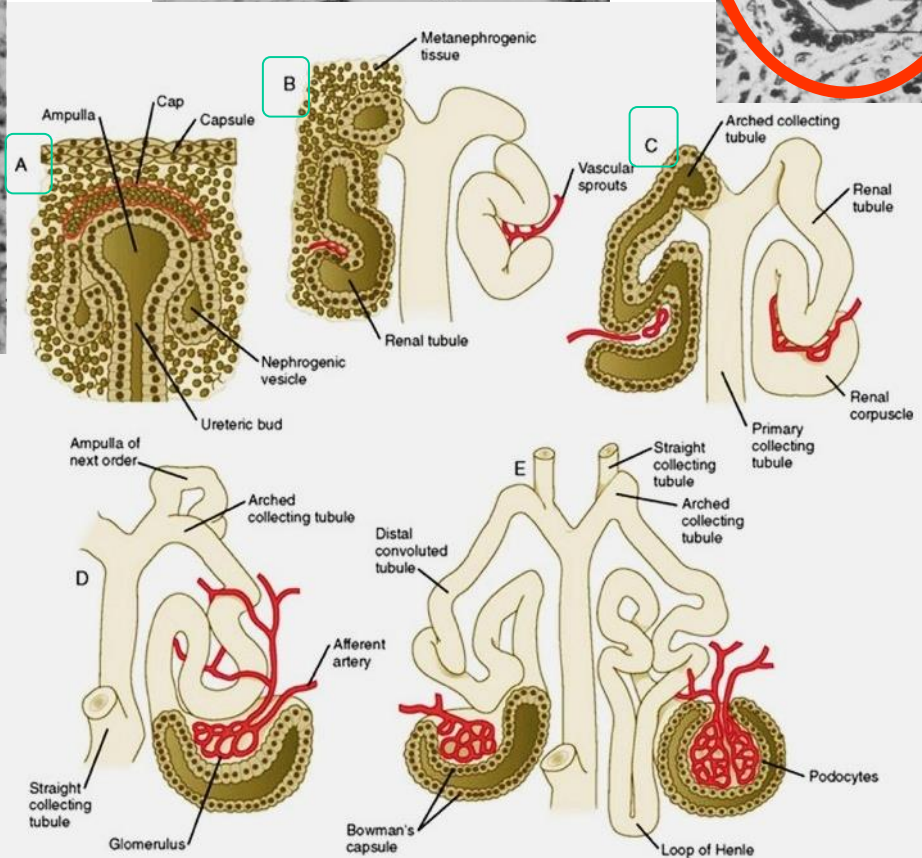
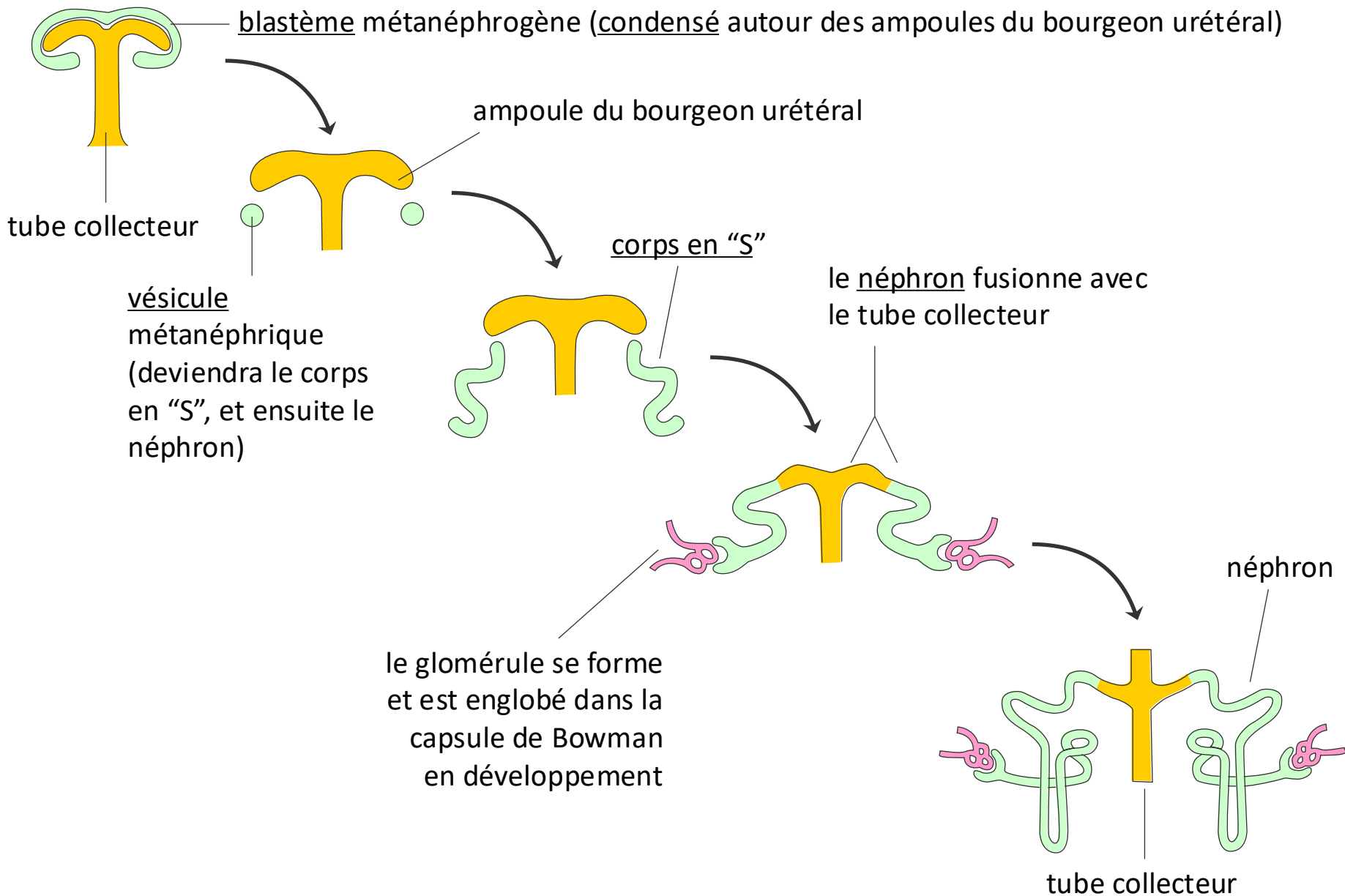


FIGURE 16-5 Stages in the development of a metanephric tubule.

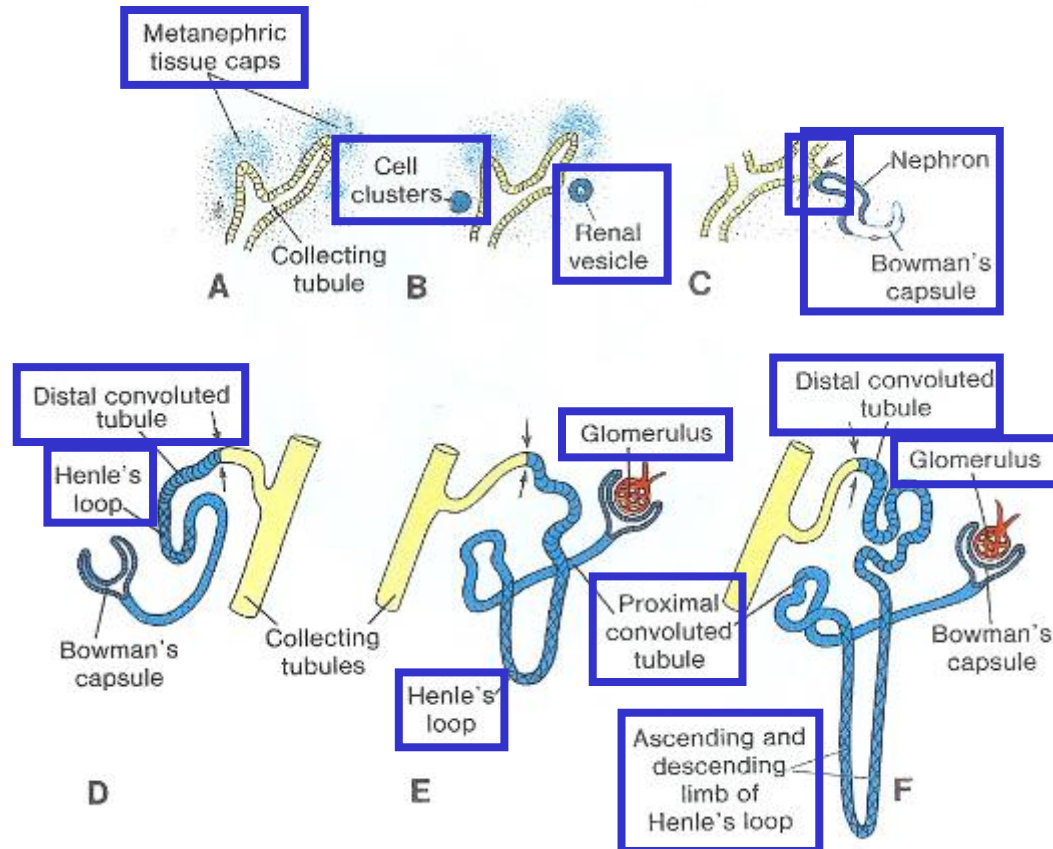
Développement des néphrons dans le blastème métanéphrogène



BLASTÈME MÉTANÉPHROGÈNE :

Formation du "système sécréteur", du glomérule au tube contourné distal.
Les étapes de ce processus sont, pour chaque néphron:

- condensation du blastème
- formation d'une vésicule (*transformation « mésenchyme en épithélium »*)
- fusion de la vésicule avec l'ampoule du bourgeon urétéral et formation du corps en S
- allongement du tubule (tube proximal, anse de Henlé, tube distal)
- formation de capillaires dans la région du mésangium des glomérules

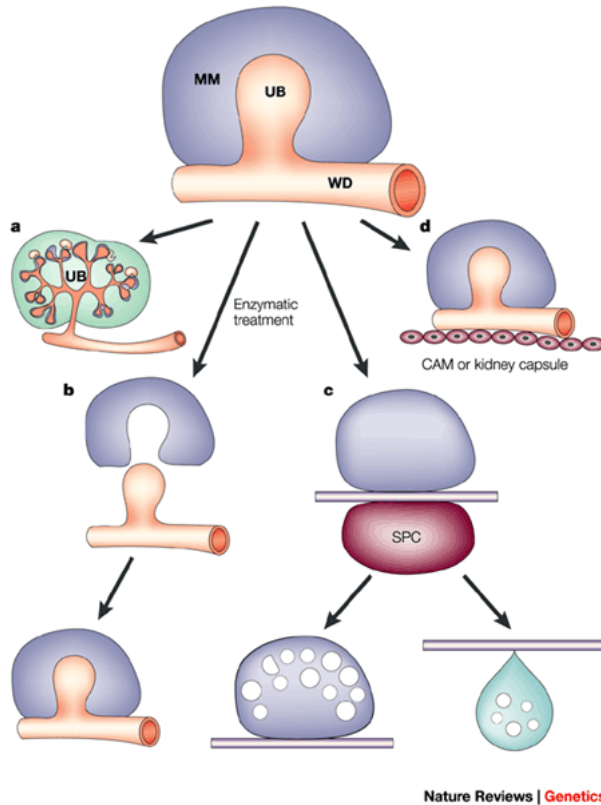


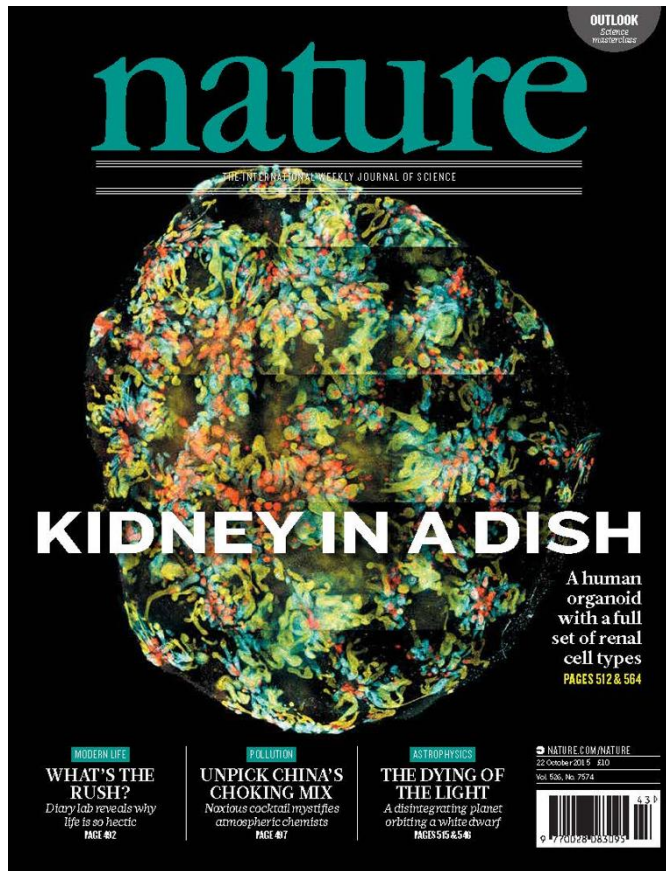
LA FORMATION DU MÉTANÉPHROS:

un système expérimental unique
pour étudier les phénomènes d'induction
et leur régulation

En cultures d'organes
(co-cultures de bourgeon urétéral et blastème)

Chez des souris
génétiquement
modifiées

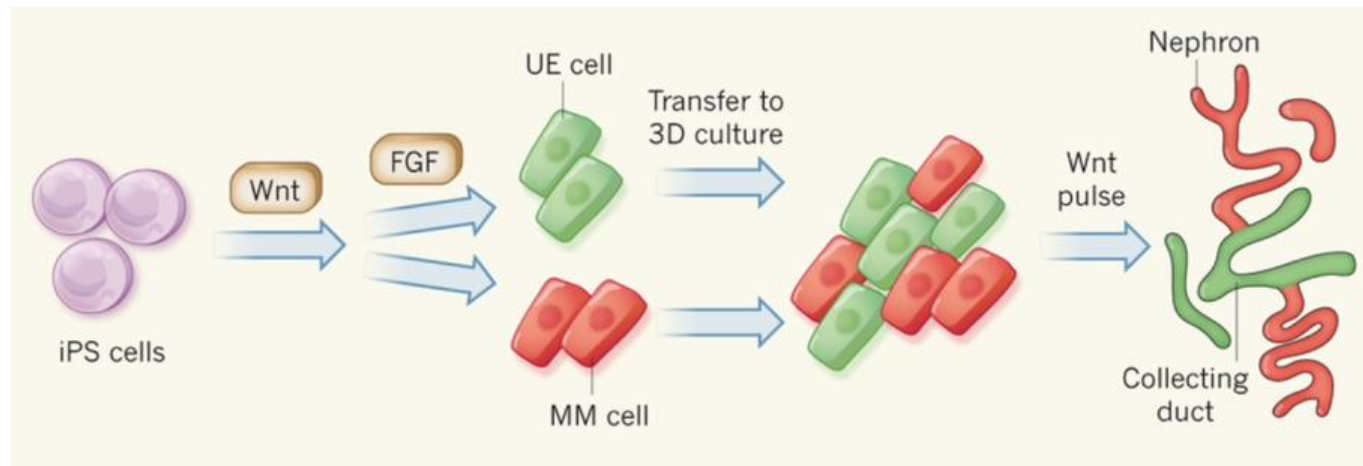




Génération d'organoïdes de rein à partir de cellules iPS humaines

22 October 2015

Vol 526 | Issue No 7574

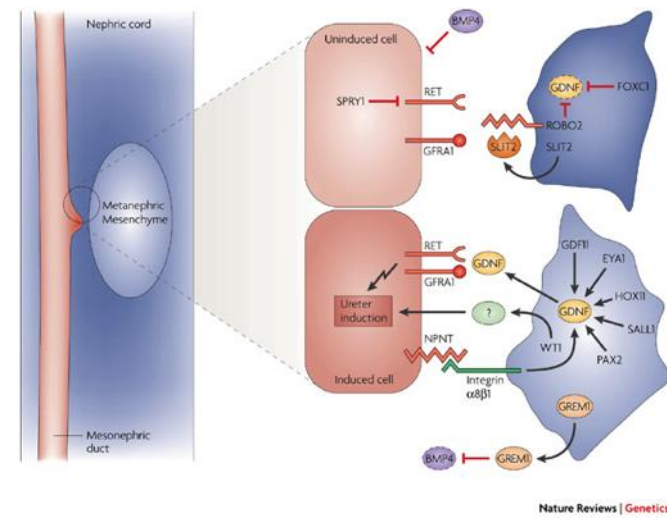


LA FORMATION DU MÉTANÉPHROS

met en œuvre deux types de phénomènes

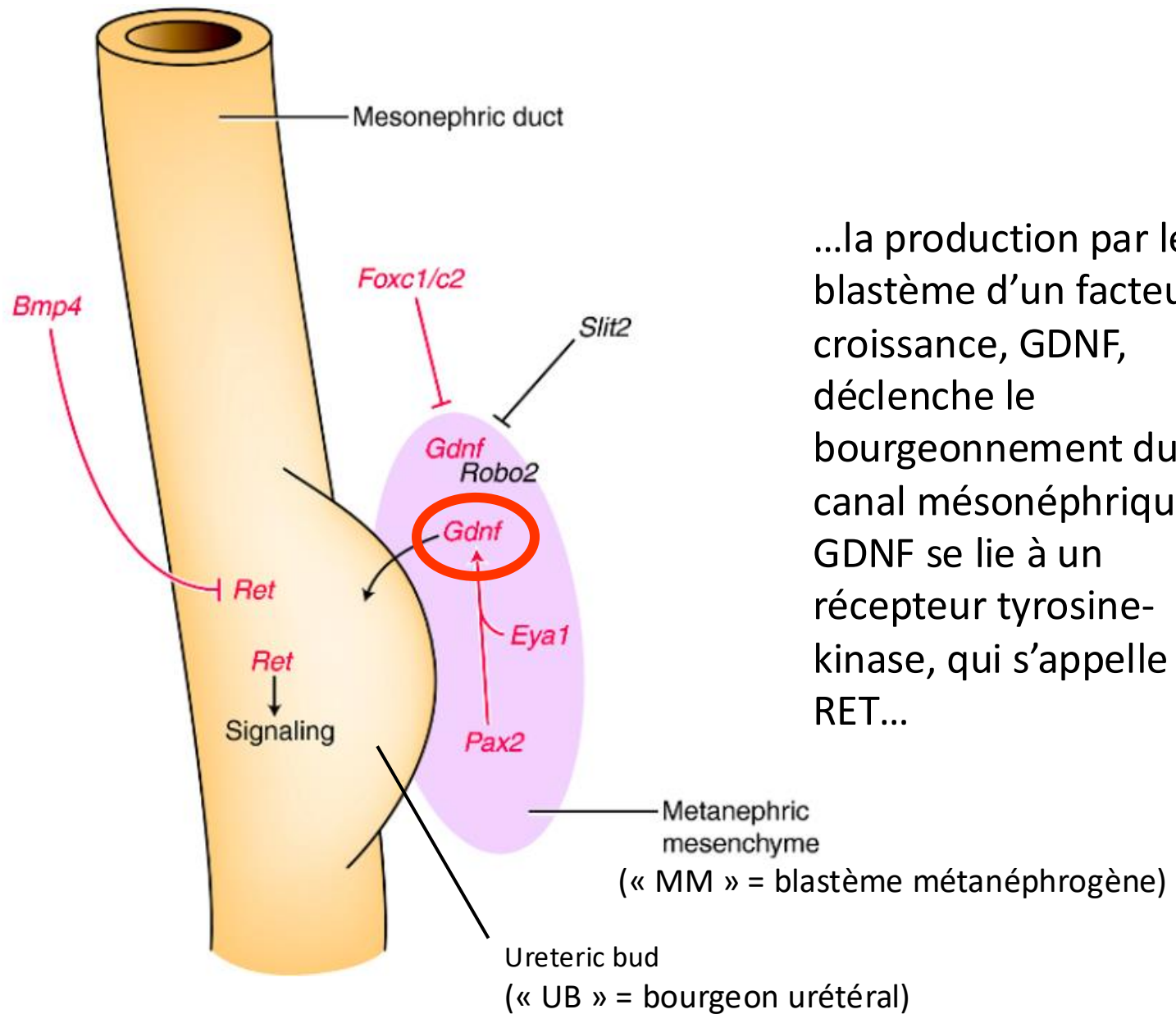
- Des mécanismes "*moléculaires*" impliqués dans les **inductions réciproques** entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène:

- Facteurs de transcription
- Facteurs de croissance
- Récepteurs aux facteurs de croissance

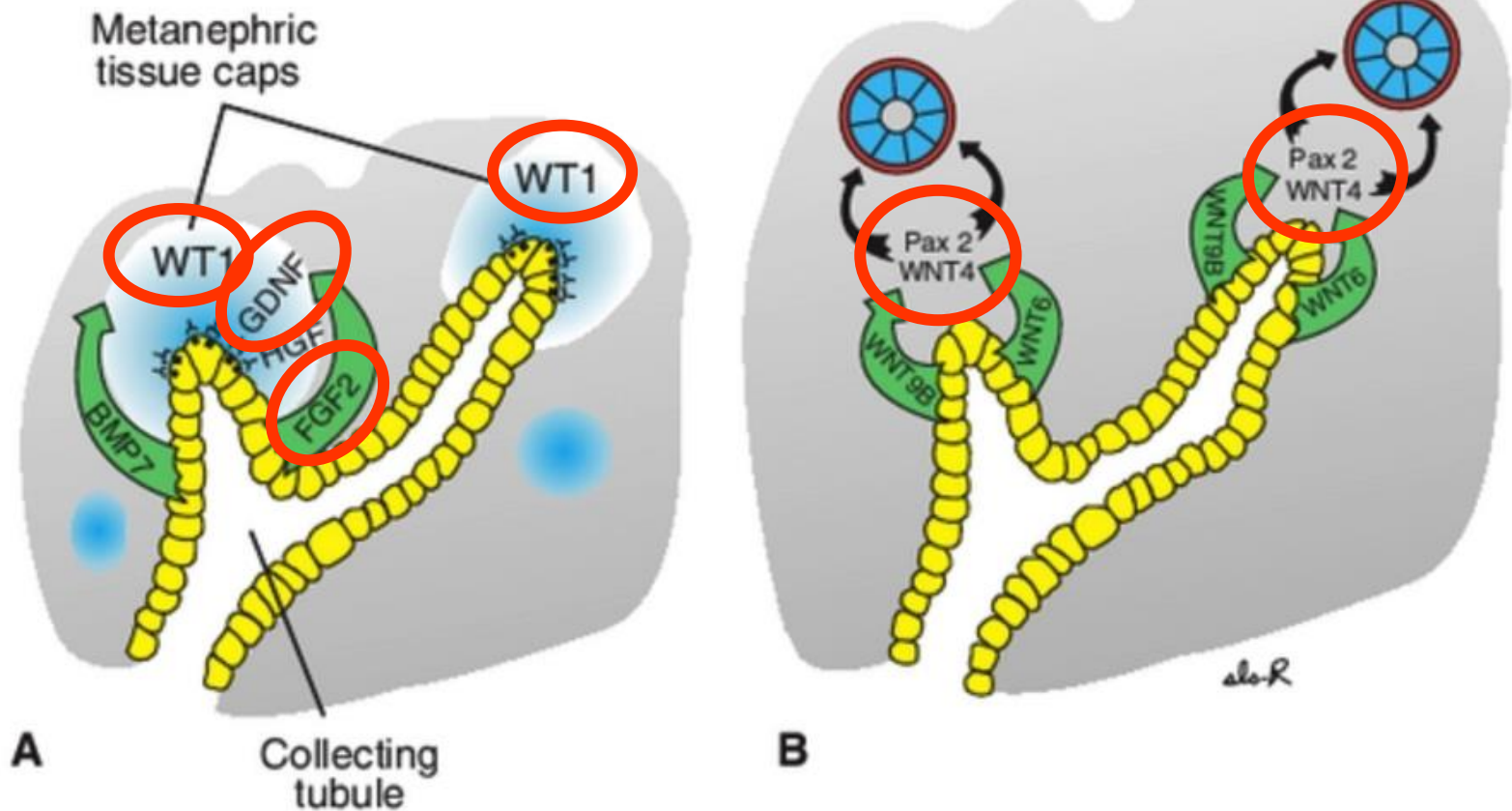


- Des mécanismes "*cellulaires*" impliqués dans les dichotomies du bourgeon urétéral et dans la transformation mésenchyme - épithélium du blastème:

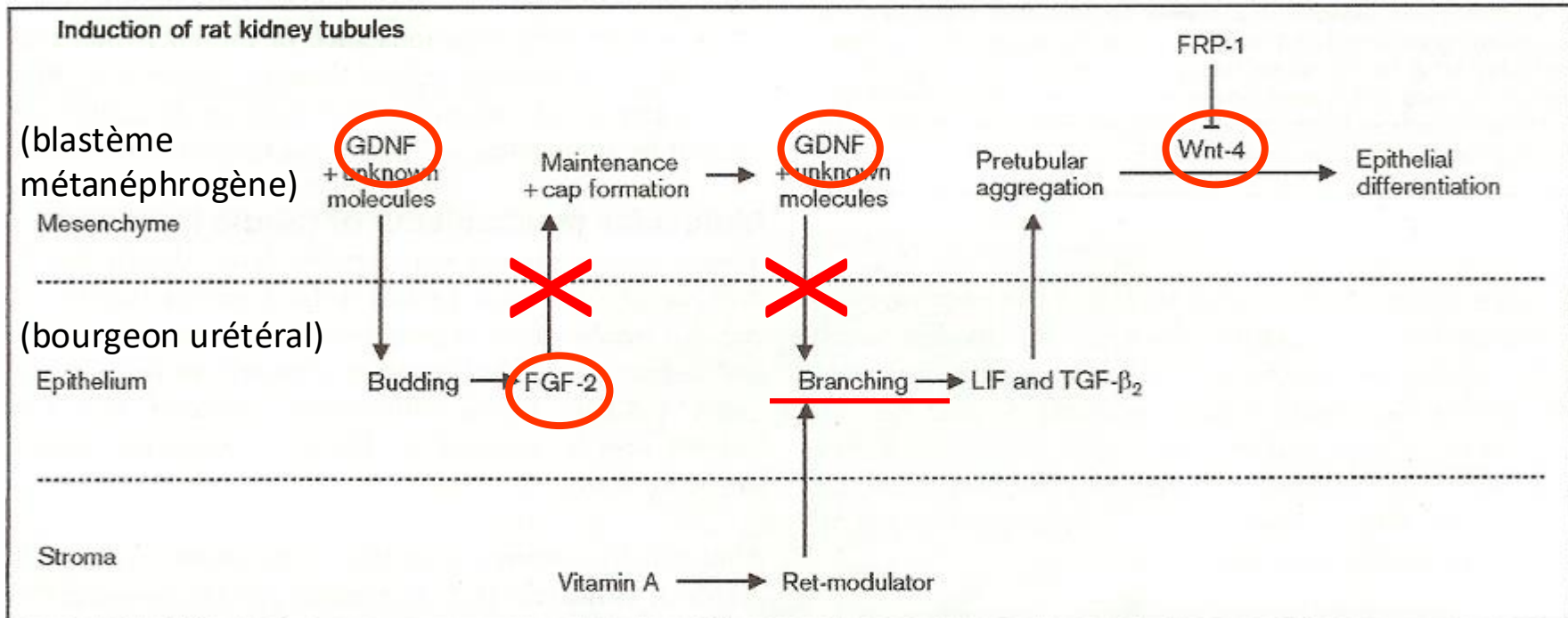
- Matrice extracellulaire
- Intégrines
- Protéases extracellulaires



...la production par le blastème d'un facteur de croissance, GDNF, déclenche le bourgeonnement du canal mésonéphrique : GDNF se lie à un récepteur tyrosine-kinase, qui s'appelle RET...



1. **WT1**: Wilms' Tumor 1. Facteur de transcription. Compétence/maintien du blastème.
2. **GDNF**: Glial cell line-derived neurotrophic factor. Produit par blastème. Croissance et dichotomies du bourgeon.
3. **FGF2**: Fibroblast growth factor 2. Produit par bourgeon. Prolifération et condensation du blastème.
4. **WNT4**: Maintien du blastème; transformation épithéliale du blastème. Croissance et dichotomies du bourgeon.



A tentative cascade of inducing signals acting in the induction of rat kidney tubules. FGF, fibroblast growth factor; FRP, frizzled related protein; GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor; LIF, leukaemia inhibitory factor; TGF-β₂, transforming growth factor-β₂.

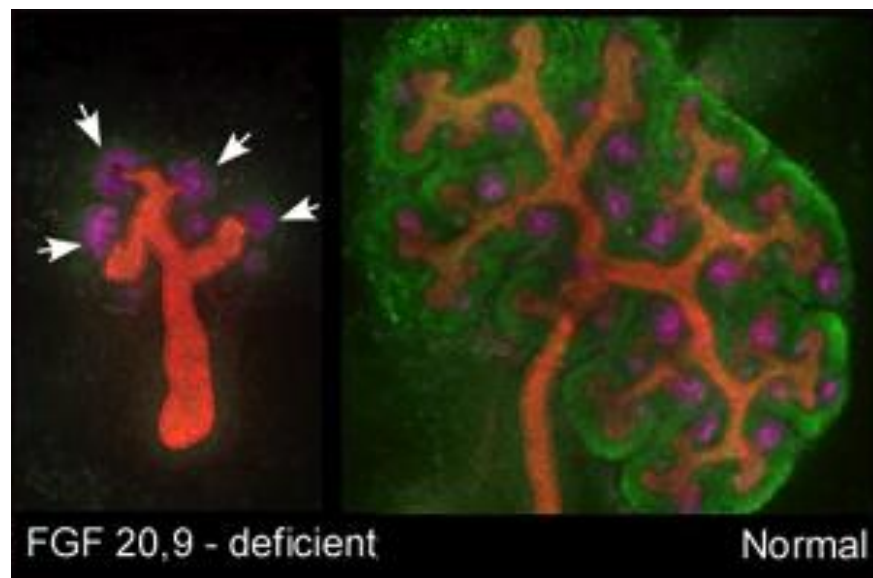
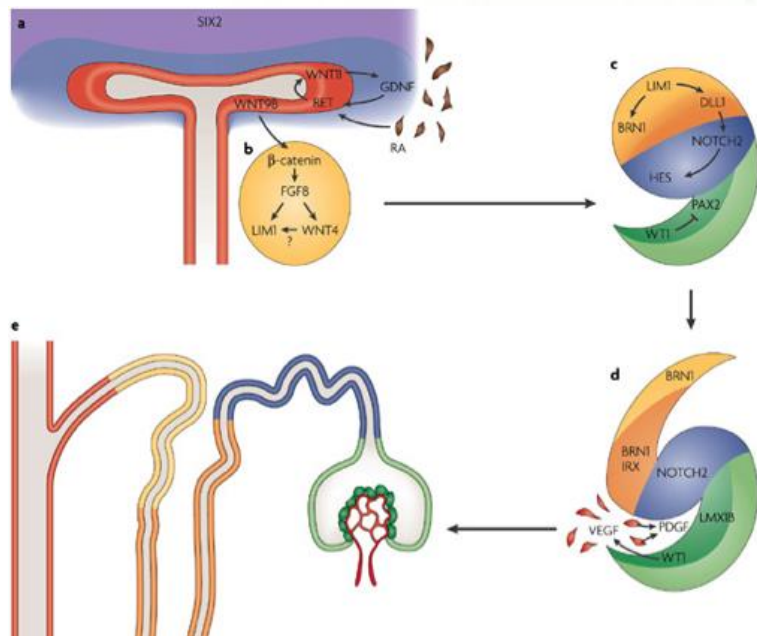


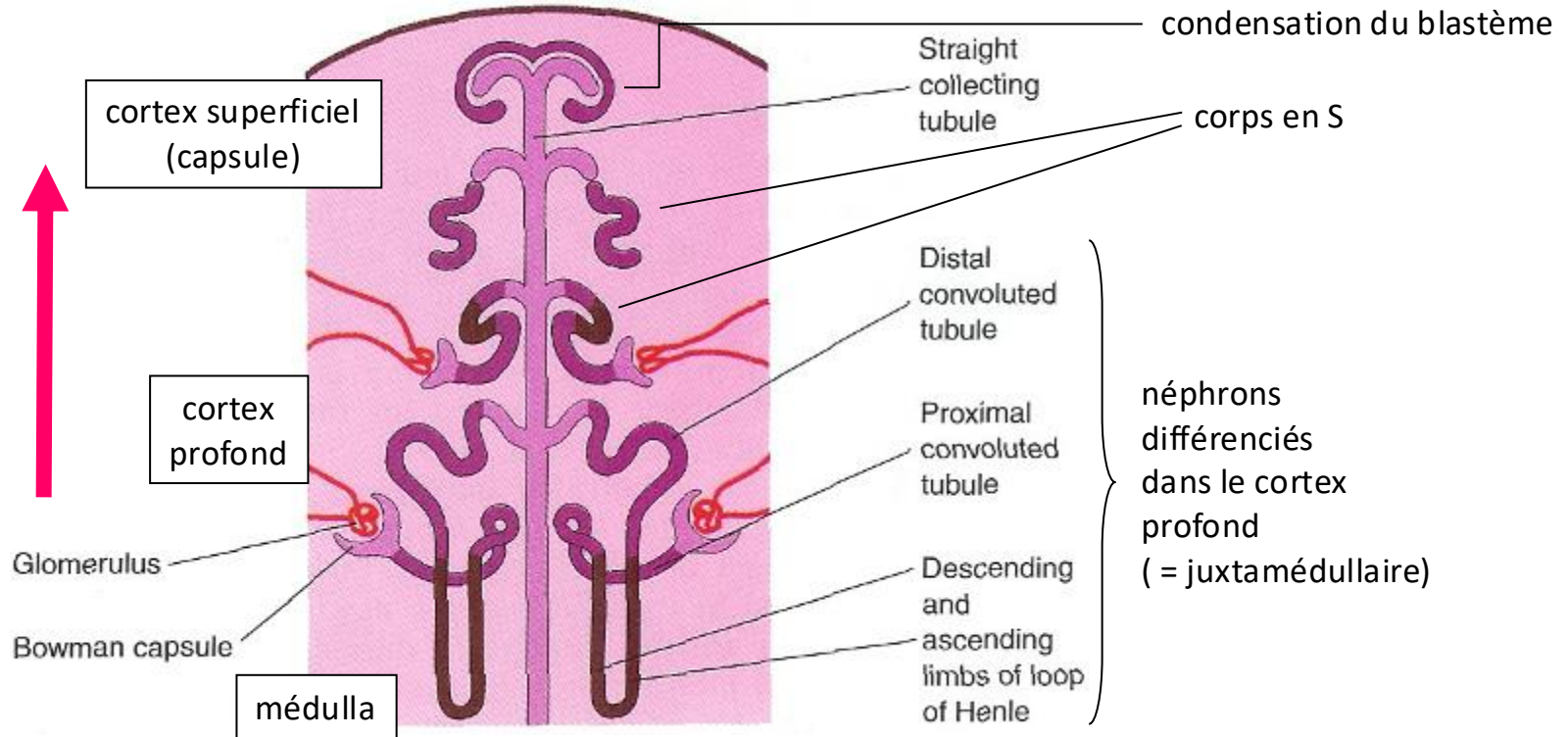
Table 1 | **A selection of genes that are essential for early kidney development**

Gene name (genotype)	Tissue expressed in*	Phenotype
Transcription factors		
<i>Emx2</i>	UB, MM	Kidneys, UB, genital tract completely missing
<i>Eya1</i>	MM	Absence of UB growth and failure of induction of MM
<i>Foxc1</i>	MM	Two kidneys and double UBs
<i>Foxd1</i>	S	Mutant kidneys are small, few nephrons, fused longitudinally
<i>Pax2</i>	UB, MM	Deficient UB outgrowth, MM uninduced
<i>Rara, Rarb</i>	UB, S, MM	Hypoplasia/agenesis
<i>Sall1</i>	MM	Failure of UB outgrowth
Wt1	MM	MM undergoes unrescuable apoptosis
Growth factors		
<i>Bmp4</i> (het)	MM	Hypo/dysplastic kidneys, hydroureter, ectopic uterovesical junction, double collecting duct
<i>Bmp7</i>	UB, MM	Severe hypoplasia with few nephrons and collecting ducts
<i>Fgf7</i>	S	Small kidneys, less UB branches and nephrons
Gdnf	MM	No kidney as UB bud fails to grow
Wnt4	MM	Failure of kidney-tubule formation
Growth factors/receptors		
<i>Gfra1</i>	UB, MM	Agenesis of the kidney as in <i>Ret</i> and <i>Gdnf</i>
<i>Notch2</i>	MM**	Glomerular defects
<i>Ret</i>	UB	Failure of UB growth
Proteoglycans and their biosynthetic enzymes		
<i>Hs2st</i>	UB, MM	Renal agenesis due to lack of UB branching and mesenchymal condensation
<i>Gpc3</i>	UB, MM	Selective degeneration of medullary collecting duct

MM =
metanephric mesenchyme =
blastème métanéphrogène

UB =
ureteric bud =
bourgeon urétéral

- La formation des néphrons progresse selon un « pattern » médullo-cortical



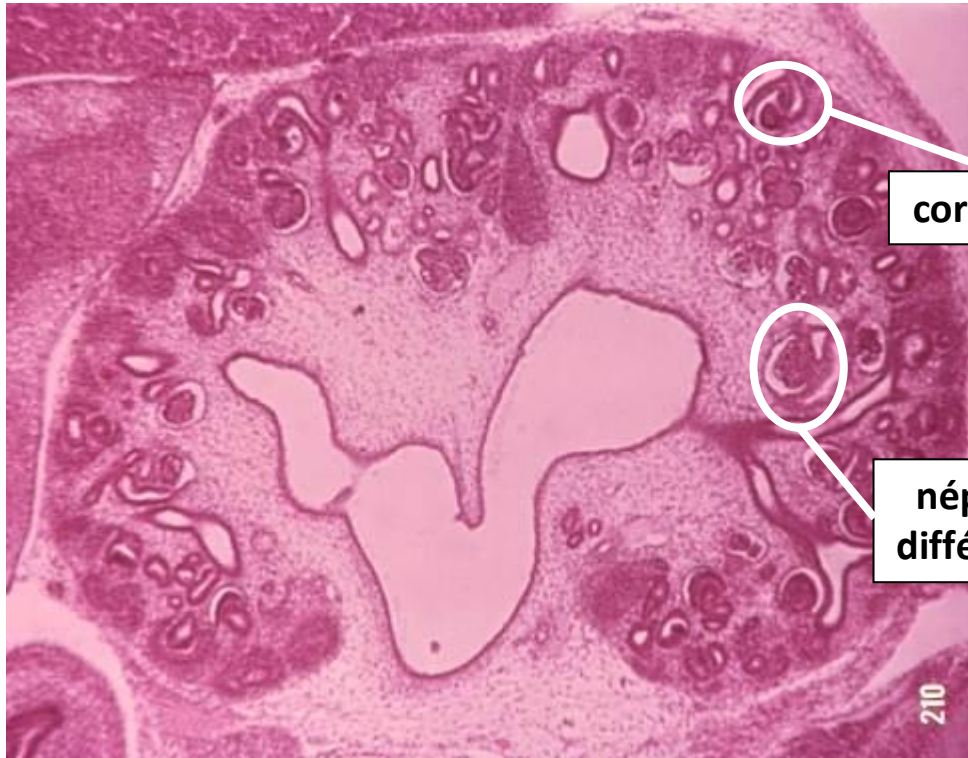
On trouve des néphrons différenciés dans la région juxta-médullaire, et des corps en S dans la région sous-capsulaire

Rein foetal: présence de néphrons à des stades différents de développement

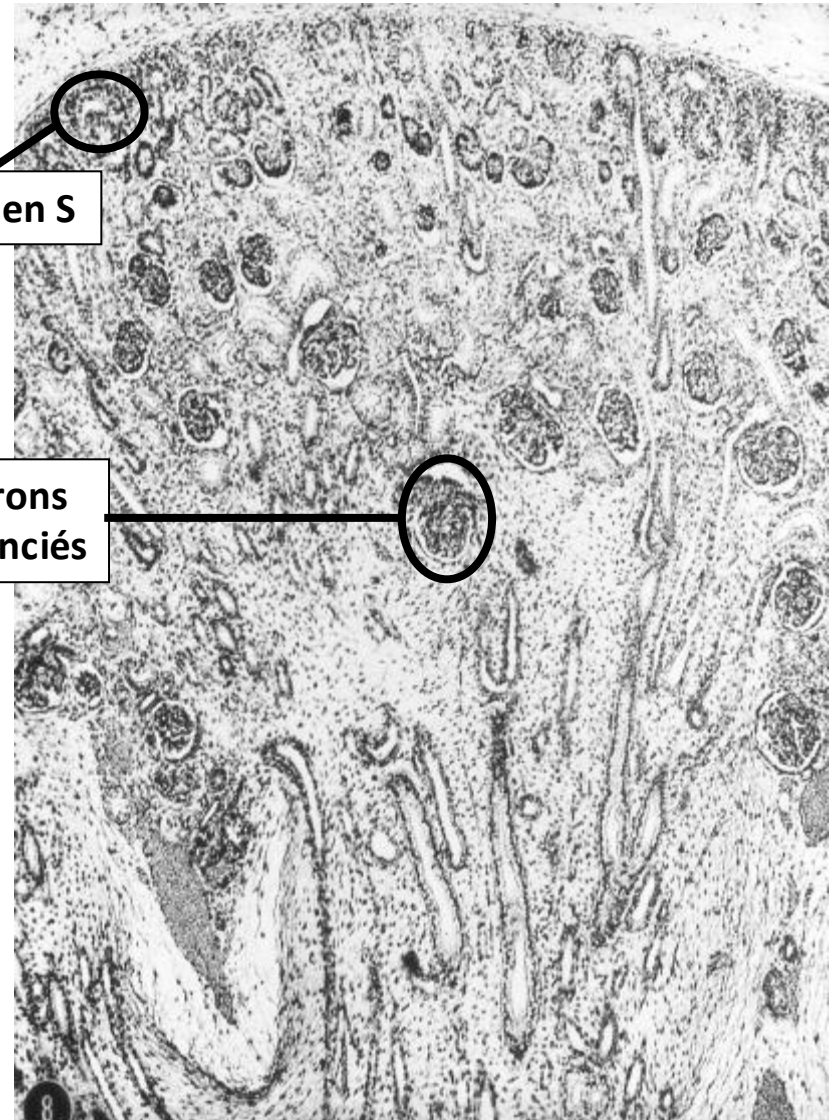
- La vascularisation des néphrons se réalise essentiellement par *vasculogenèse* (néoformation de vaisseaux dans le mésenchyme du blastème)
- Il se forme des néphrons jusqu'à la naissance (en tout, $1-1,5 \times 10^6$ néphrons/rein)

MÉTANÉPHROS EN FORMATION

Fin du 2^{ème} mois



Fin du 3^{ème} mois



corps en S

néphrons
différenciés

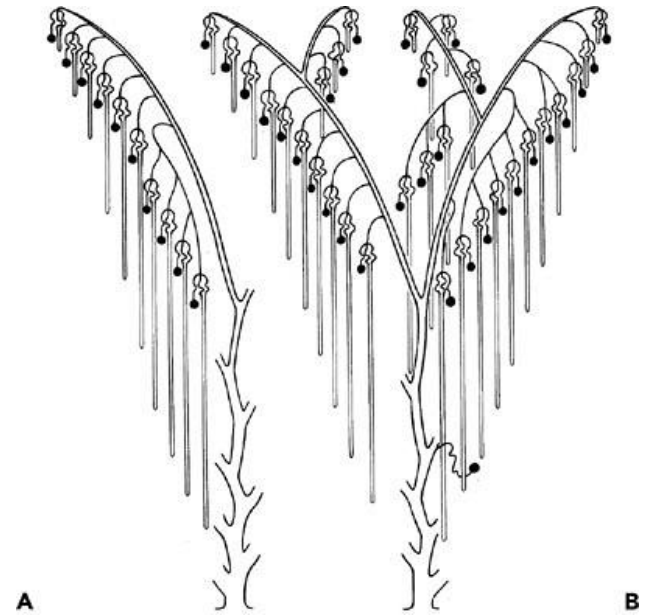
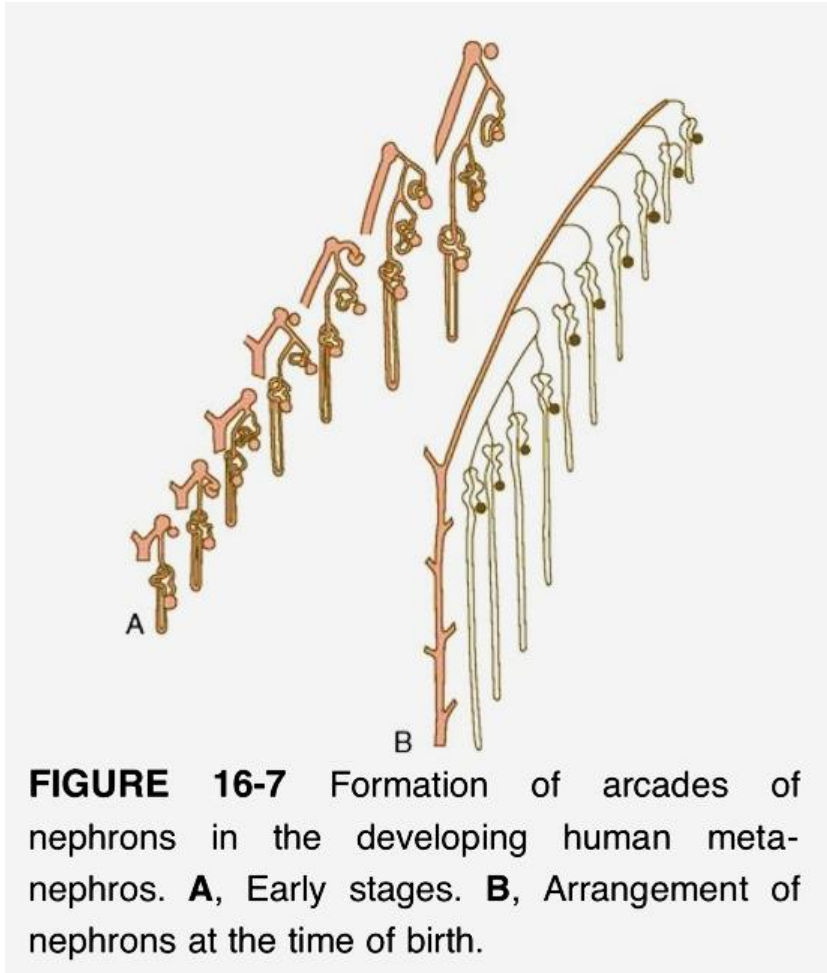
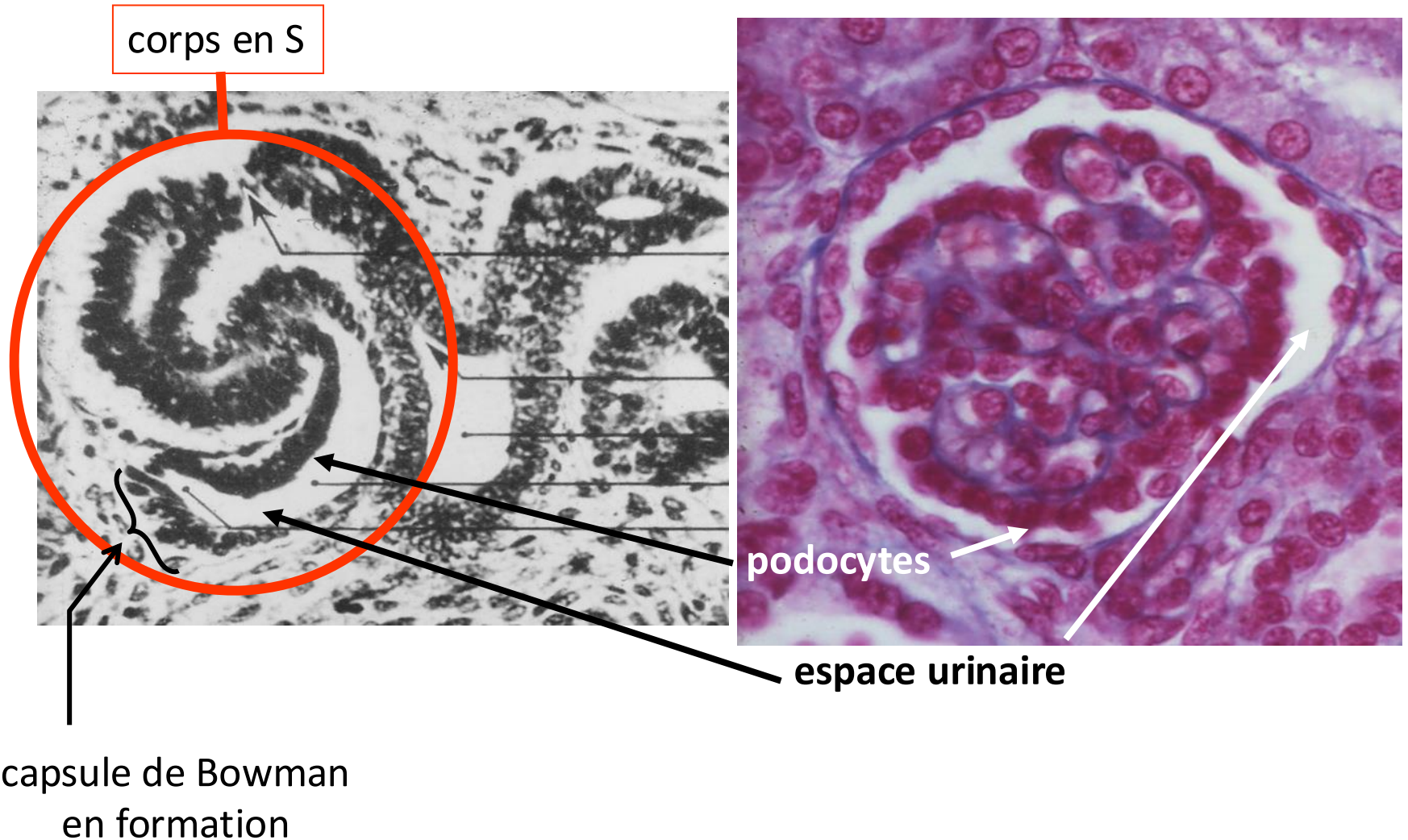


FIGURE 16-7 Formation of arcades of nephrons in the developing human meta-nephros. **A**, Early stages. **B**, Arrangement of nephrons at the time of birth.

MATURATION DU GLOMÉRULE

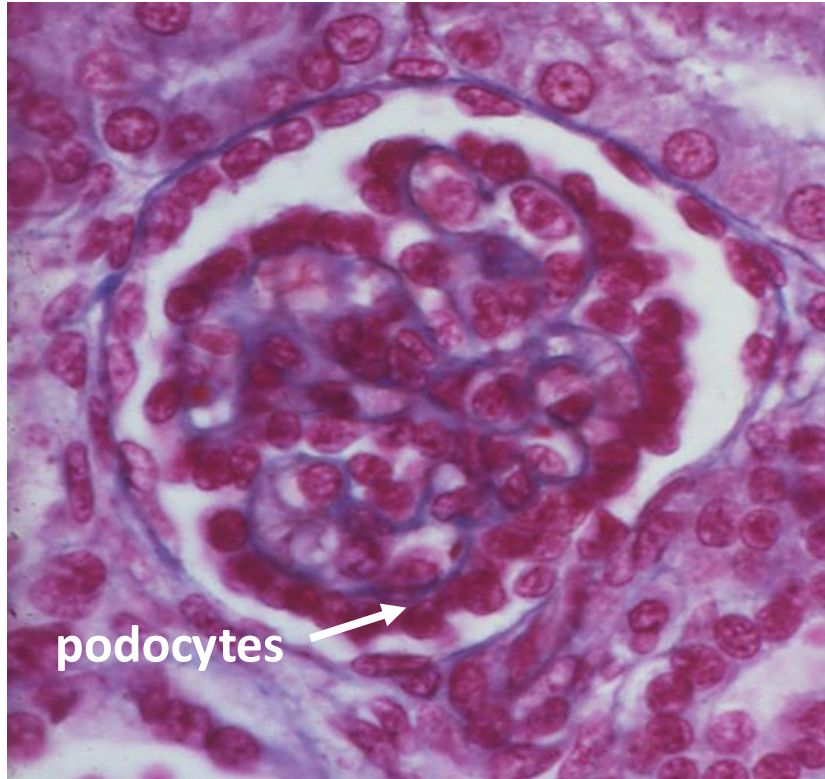
dans la capsule de Bowman en développement

Glomérule immature

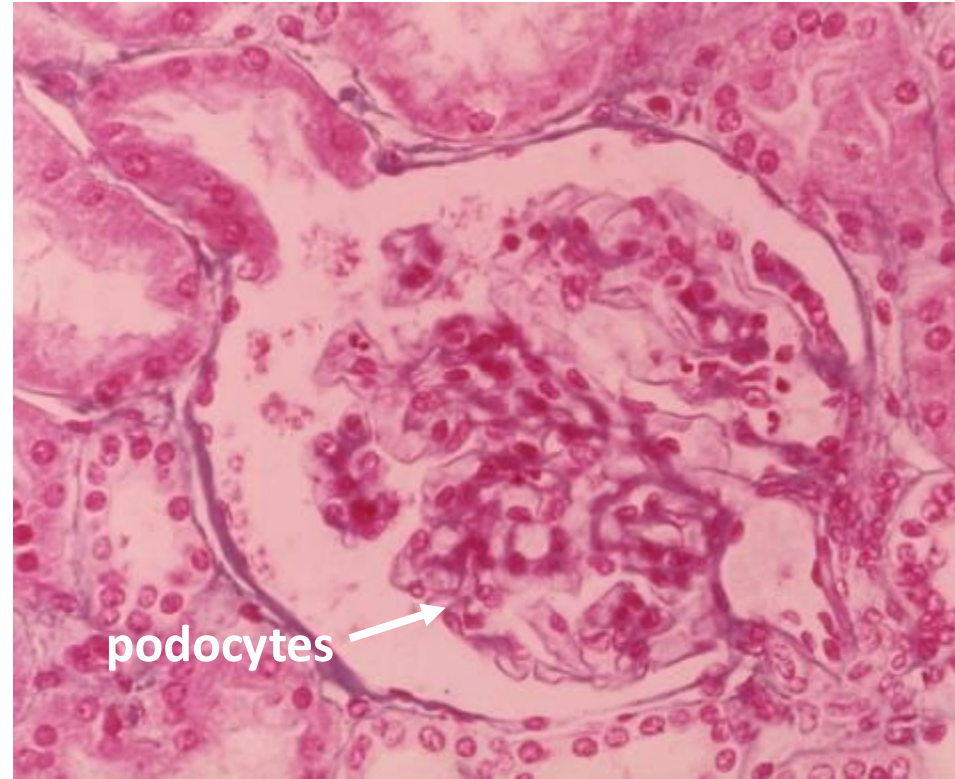


MATURATION DU GLOMÉRULE

Glomérule immature



Glomérule mature



Amincissement des podocytes, formation des pédicelles et des fentes épithéliales, fenestration de l'endothélium capillaire:

- ⇒ Augmentation du taux de filtration glomérulaire
- ⇒ Le glomérule, et donc le néphron, devient fonctionnel

- Le métanéphros est fonctionnel dès la ~12^{ème} semaine.
- L'urine passe dans le liquide amniotique.
- Le liquide amniotique est avalé par le fœtus.
- Les substances excrétées sont réabsorbées par le tube digestif.
- Pendant la vie fœtale, l'excrétion est réalisée par le placenta; le rein fœtal assure le renouvellement et maintien du liquide amniotique.
- L'agénésie rénale n'empêche pas le développement du fœtus (mais: *oligohydramnios*, avec malformation de séquence).

POSITION DES REINS

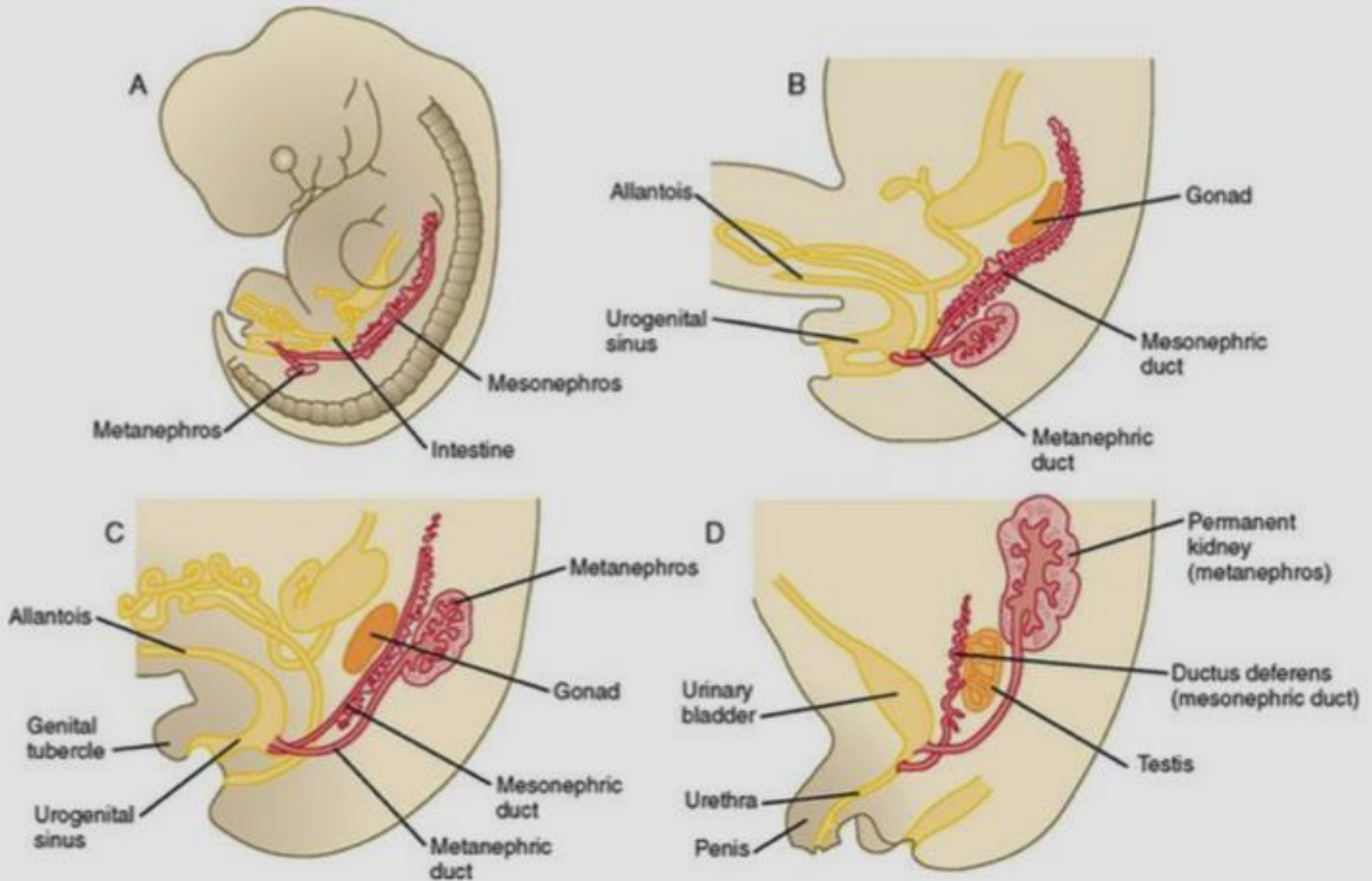
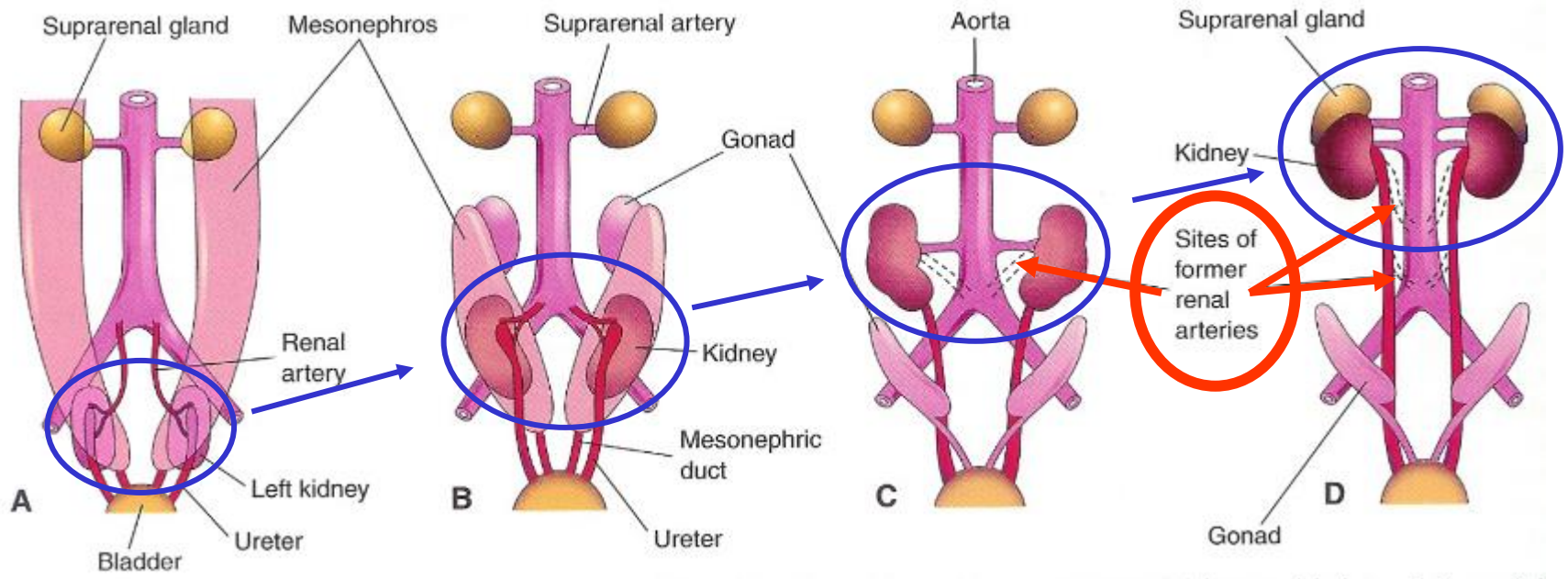


FIGURE 16-2 Stages in the formation of the metanephros. **A**, At 6 weeks. **B**, At 7 weeks. **C**, At 8 weeks. **D**, At 3 months (male).

POSITION DES REINS

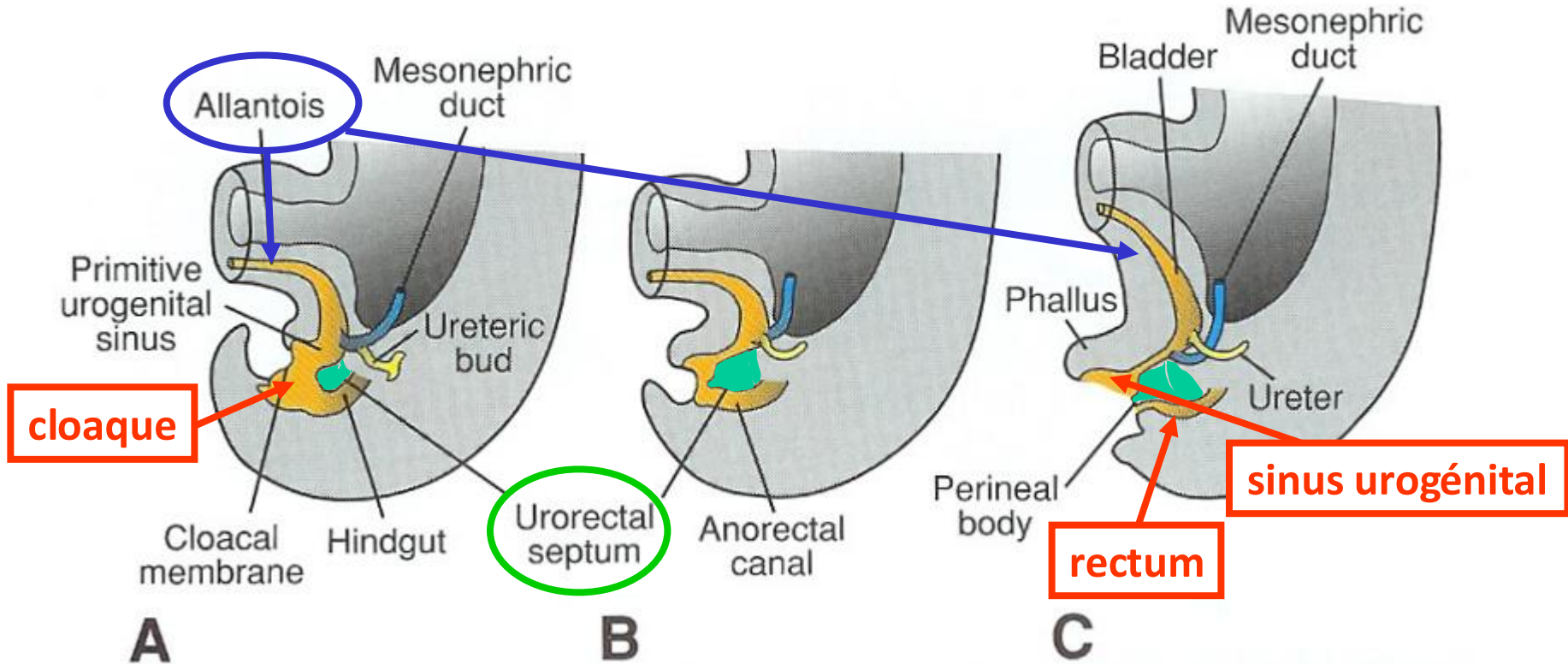
ascension apparente due à la croissance de la région caudale du fœtus,
avec rotation vers le plan médian



Les artères rénales proviennent progressivement de plus en plus haut de l'aorte

FORMATION DE LA VESSIE

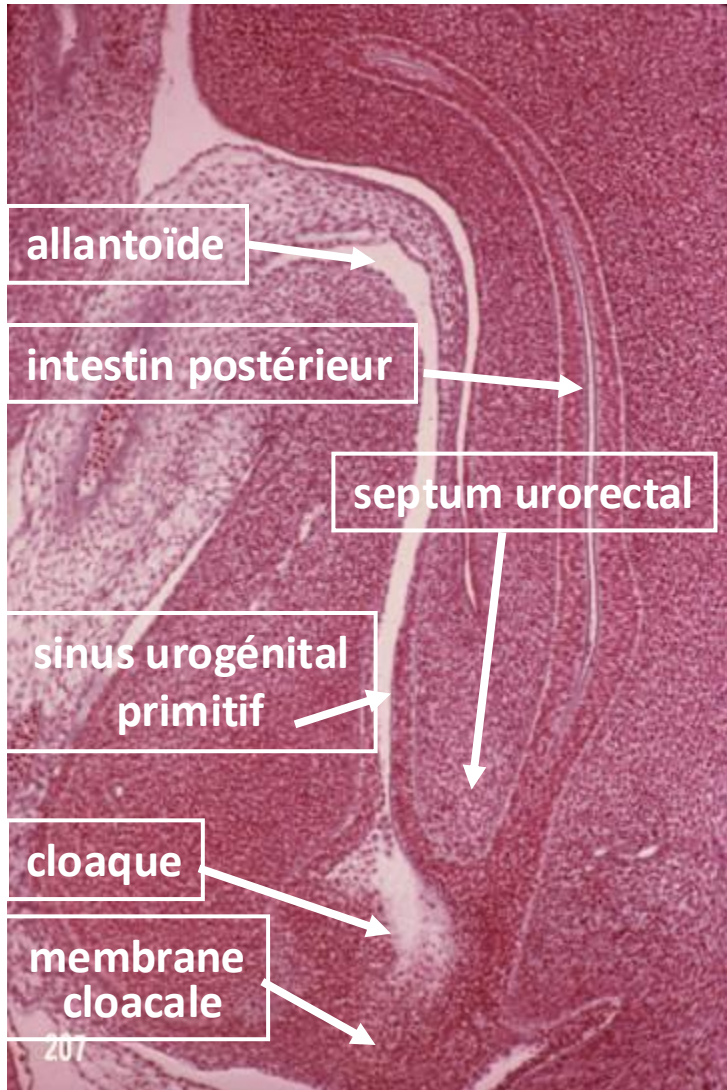
Division du **cloaque**
par le **septum urorectal** (= éperon périnéal)



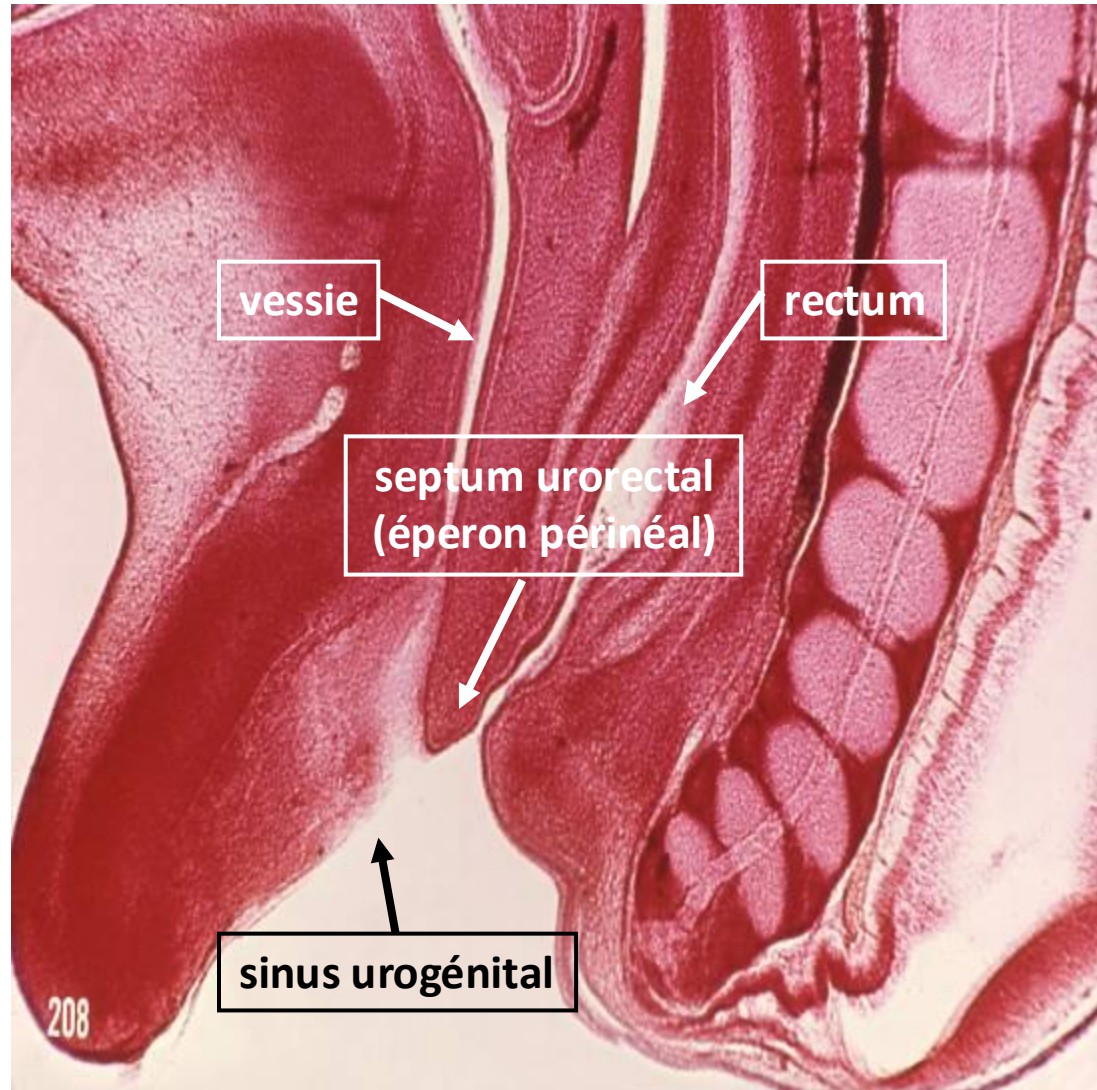
L'allantoïde forme la partie supérieure de la vessie

Défaut de formation du septum urorectal: *persistance du cloaque* (p.e.: dans sirénomélie)

6^{ème} semaine

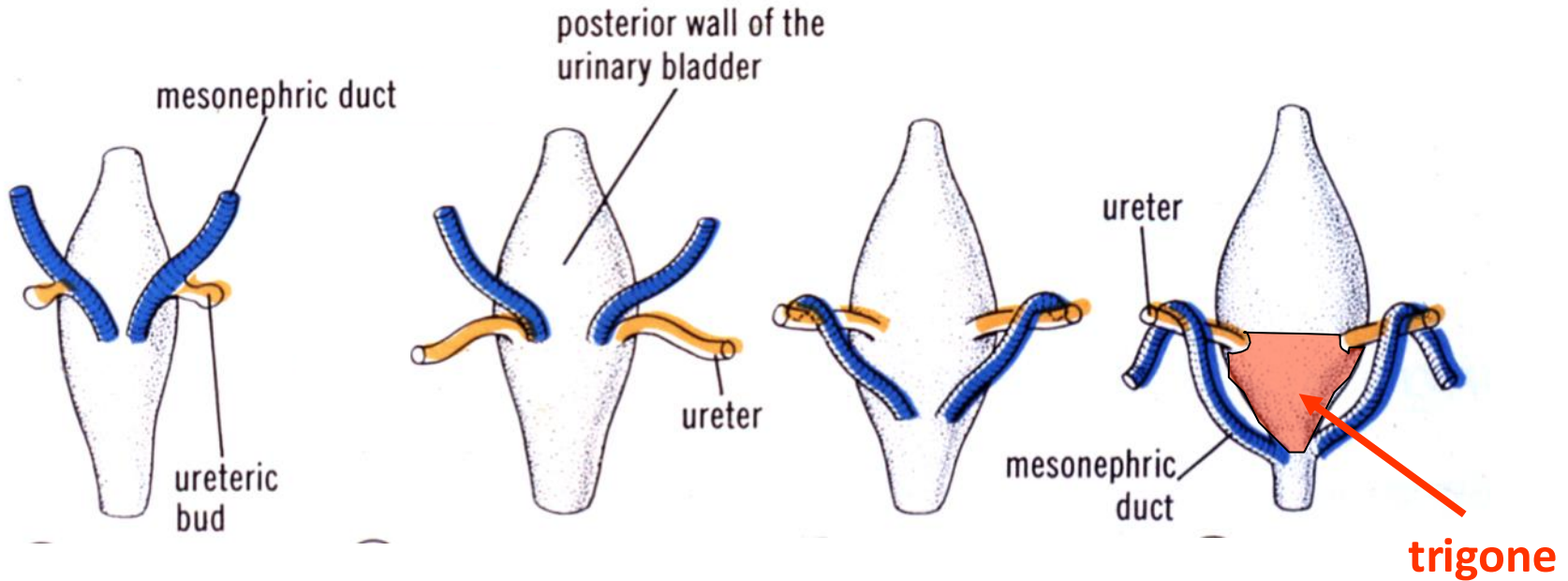


8^{ème} semaine



ABOUCHEMENT DIRECT DES URETÈRES DANS LA VESSIE

Les parois des uretères et des canaux mésonéphriques s'intègrent dans la paroi dorsale de la vessie



(vue dorsale -postérieure)

Formation du **trigone** (= partie postérieure de la vessie, formée par la contribution des canaux mésonéphriques et les uretères, d'origine mésodermique, mais qui se recouvre d'endoderme)

MALFORMATIONS CONGENITALES

Table 8-7 ■ Incidence of Major Anomalies in Human Organs at Birth*

Organ	Incidence
Brain	10 : 1000
Heart	8 : 1000
Kidneys	4 : 1000
Limbs	2 : 1000
All other	6 : 1000
<i>Total</i>	<u>30 : 1000</u>

MALFORMATIONS CONGENITALES DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Anomalies des reins et des uretères, observées chez 3-4% des nouveaux-nés, souvent : anomalies de forme ou de position (peuvent être asymptomatiques)

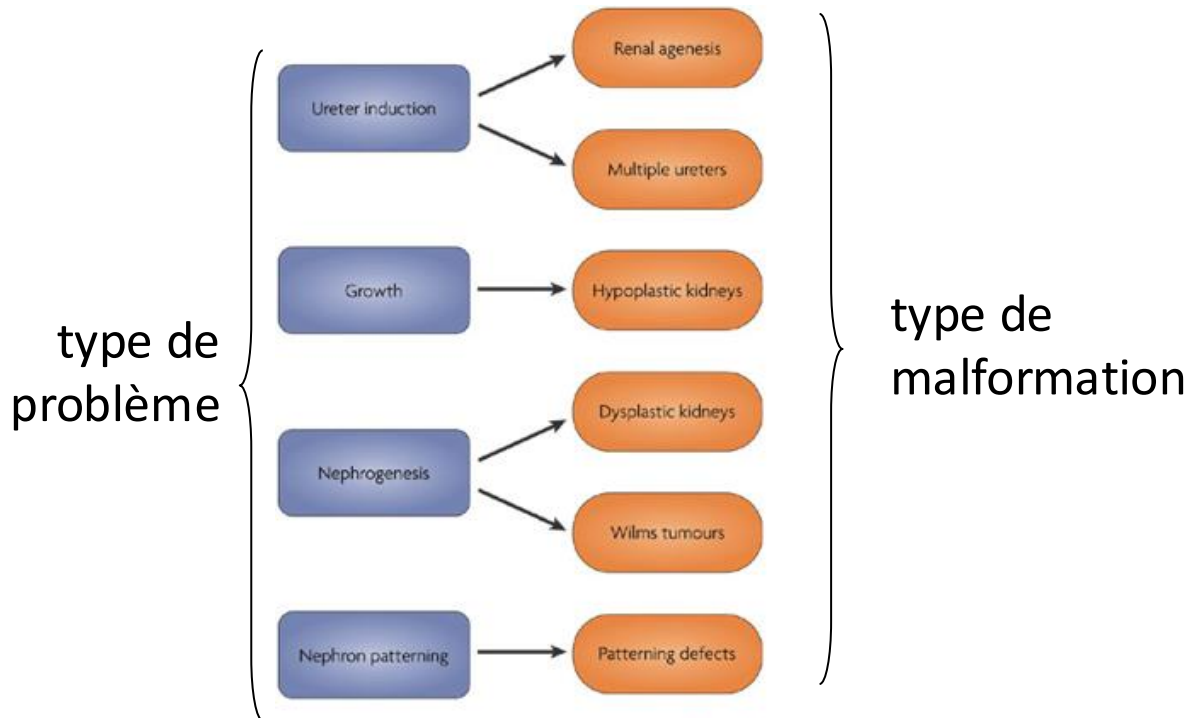
REIN:

Parenchyme:

Agénésies, dysplasies

Tumeur de Wilms' (mutation du gène WT1) (néphroblastome)

Maladies polykystiques (par agénésie des néphrons)



RAPPEL

REINS POLYKYSTIQUES



MALFORMATIONS CONGÉNITALES DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Anomalies des reins et des uretères, observées chez 3-4% des nouveaux-nés, souvent : anomalies de forme ou de position (peuvent être asymptomatiques)

REIN:

Parenchyme:

Agénésies, dysplasies

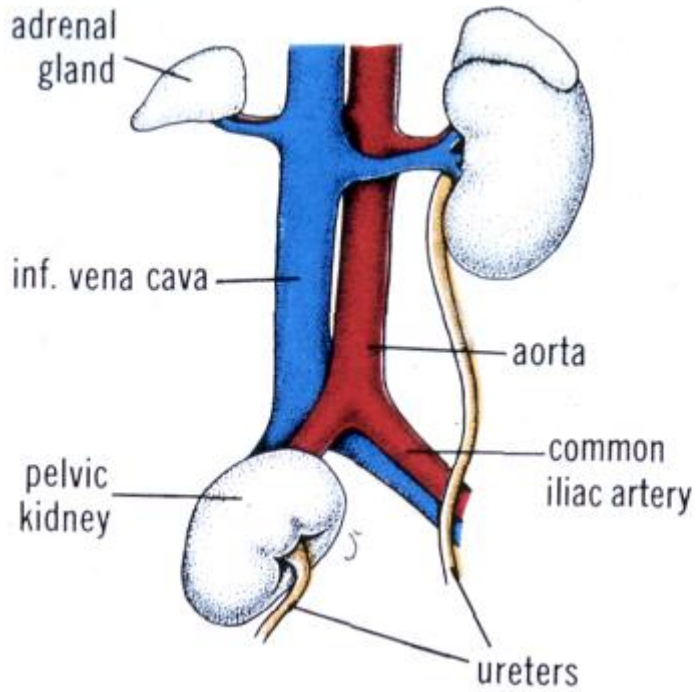
Tumeur de Wilms' (mutation du gène WT1)(néphroblastome)

Maladies polykystiques

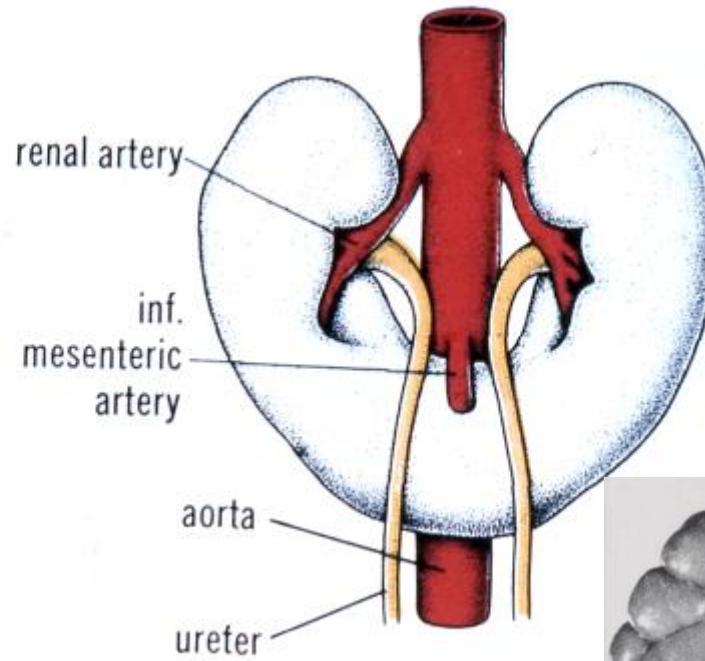
Vascularisation: artères ou veines surnuméraires

Ectopies: rein pelvien, rein en fer à cheval (1/600)

Rein pelvien



Rein en fer à cheval



RAPPEL

MALFORMATIONS CONGÉNITALES DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Anomalies des reins et des uretères, observées chez 3-4% des nouveaux-nés, souvent : anomalies de forme ou de position (peuvent être asymptomatiques)

REIN:

Parenchyme:

Agénésies, dysplasies

Tumeur de Wilms' (mutation du gène WT1)(néphroblastome)

Maladies polykystiques

Vascularisation: artères ou veines surnuméraires

Ectopies: rein pelvien, rein en fer à cheval (1/600)

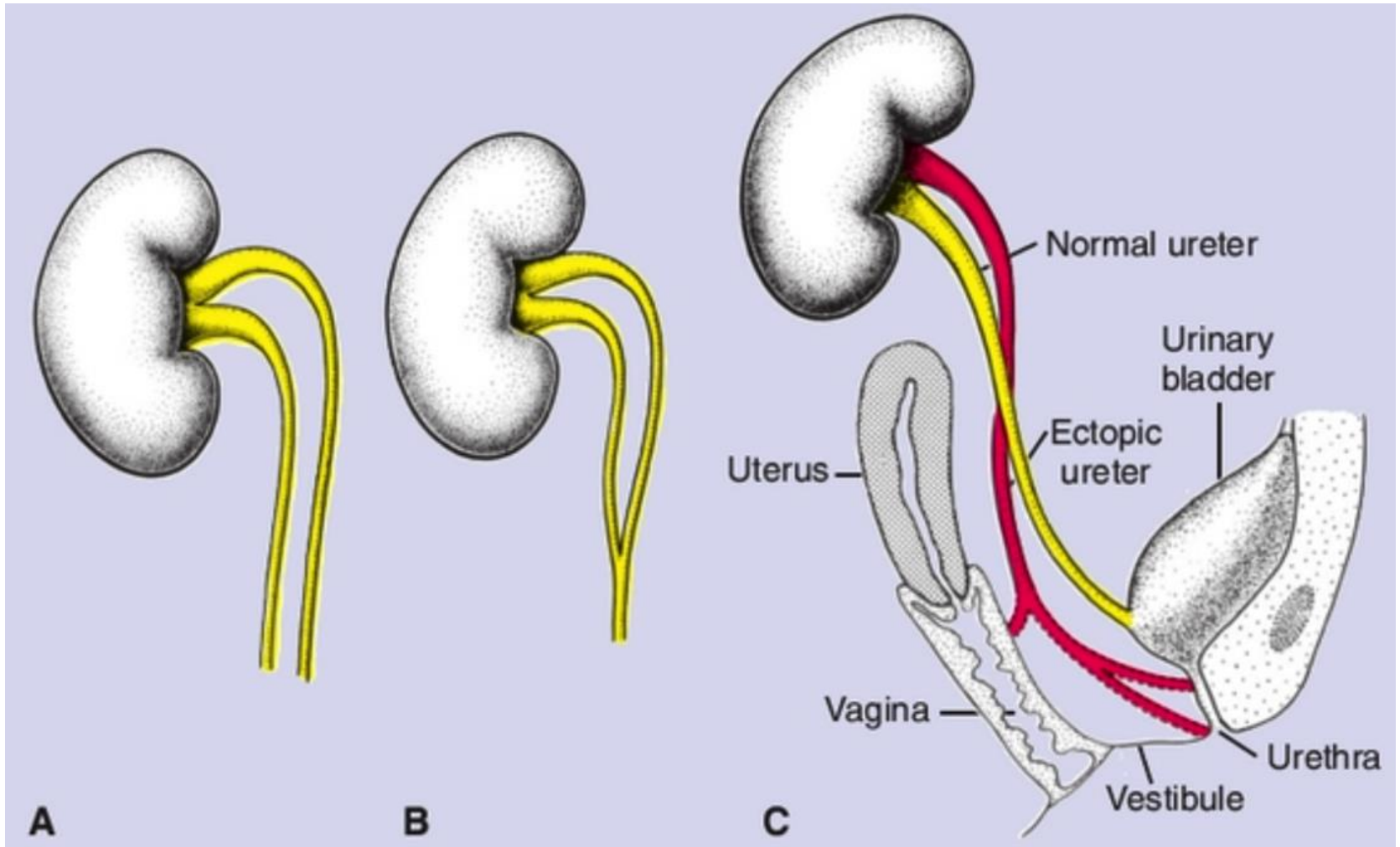
VOIES URINAIRES:

Ectopies urétérales (embouchure dans vagin, rectum, urètre)

Duplications de l'uretère, du bassin

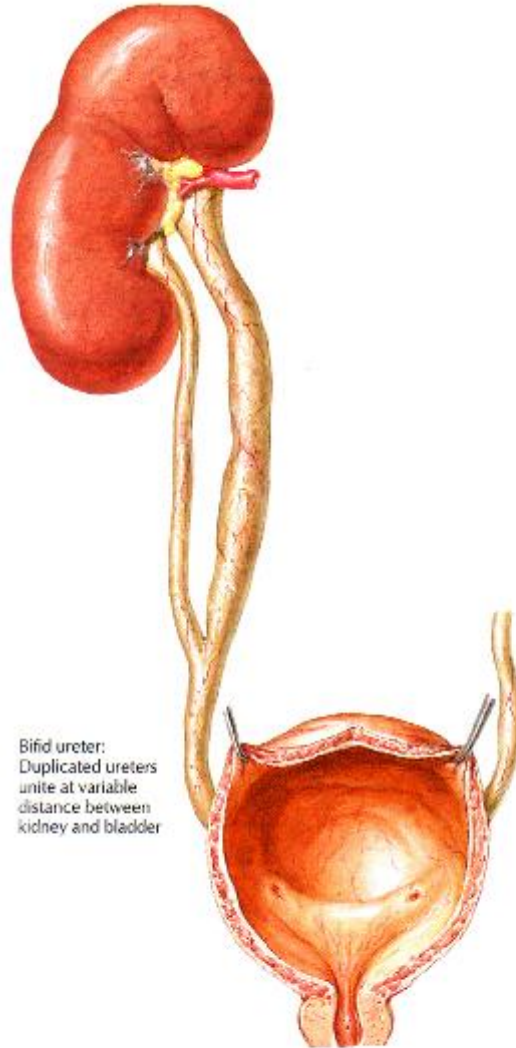
RAPPEL

duplication urétérale;
ectopie urétérale (souvent avec embouchure anormale)



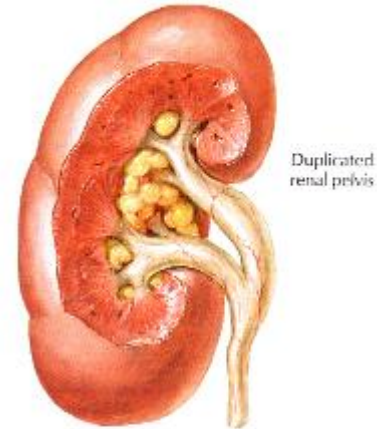
Duplications de l'uretère, du bassinet, du rein

Incomplete duplication of ureter



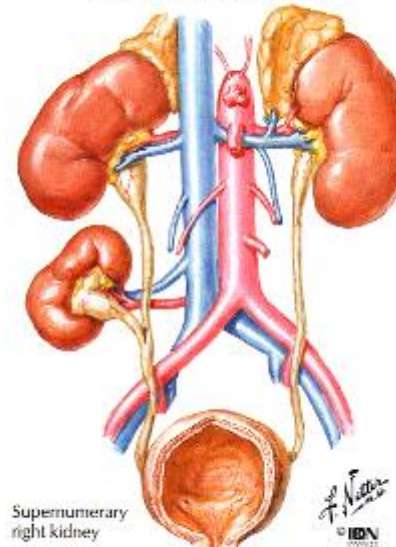
Bifid ureter:
Duplicated ureters
unite at variable
distance between
kidney and bladder

Anomalies of renal pelvis and calyces



Duplicated
renal pelvis

Anomalies in number of kidneys



Supernumerary
right kidney

MALFORMATIONS CONGÉNITALES DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Anomalies des reins et des uretères, observées chez 3-4% des nouveaux-nés, souvent : anomalies de forme ou de position (peuvent être asymptomatiques)

REIN:

Parenchyme:

Agénésies, dysplasies

Tumeur de Wilms' (mutation du gène WT1)(néphroblastome)

Maladies polykystiques

Vascularisation: artères ou veines surnuméraires

Ectopies: rein pelvien, rein en fer à cheval (1/600)

VOIES URINAIRES:

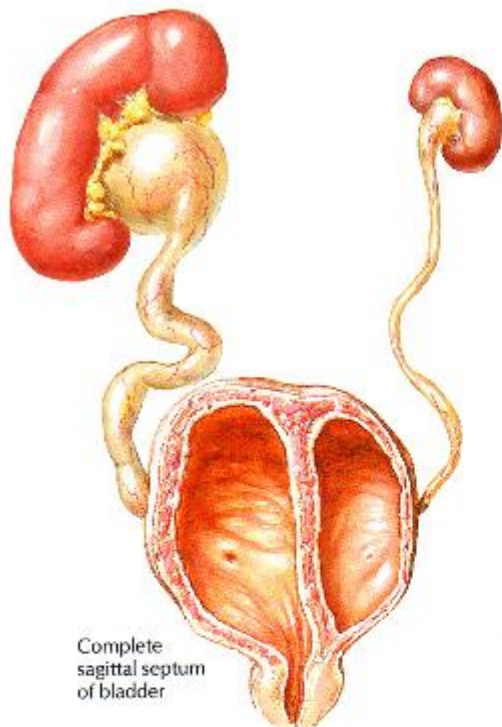
Ectopies urétérales (embouchure dans vagin, rectum, urètre)

Duplications de l'uretère, du bassinet; persistance du cloaque

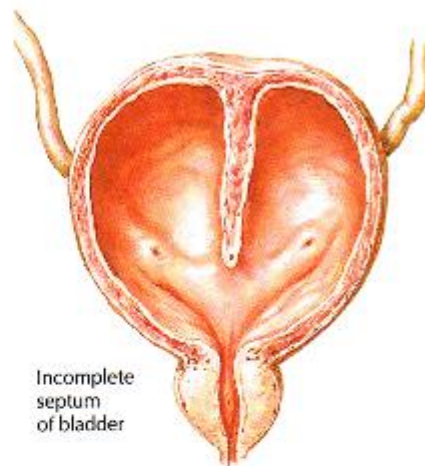
Vessie : duplications, kystes, fistules, sinus de l'ouraque

Ectopies urétrales: hypospadias, épispadias

Vessie: kystes, duplications



Complete sagittal septum of bladder



Incomplete septum of bladder



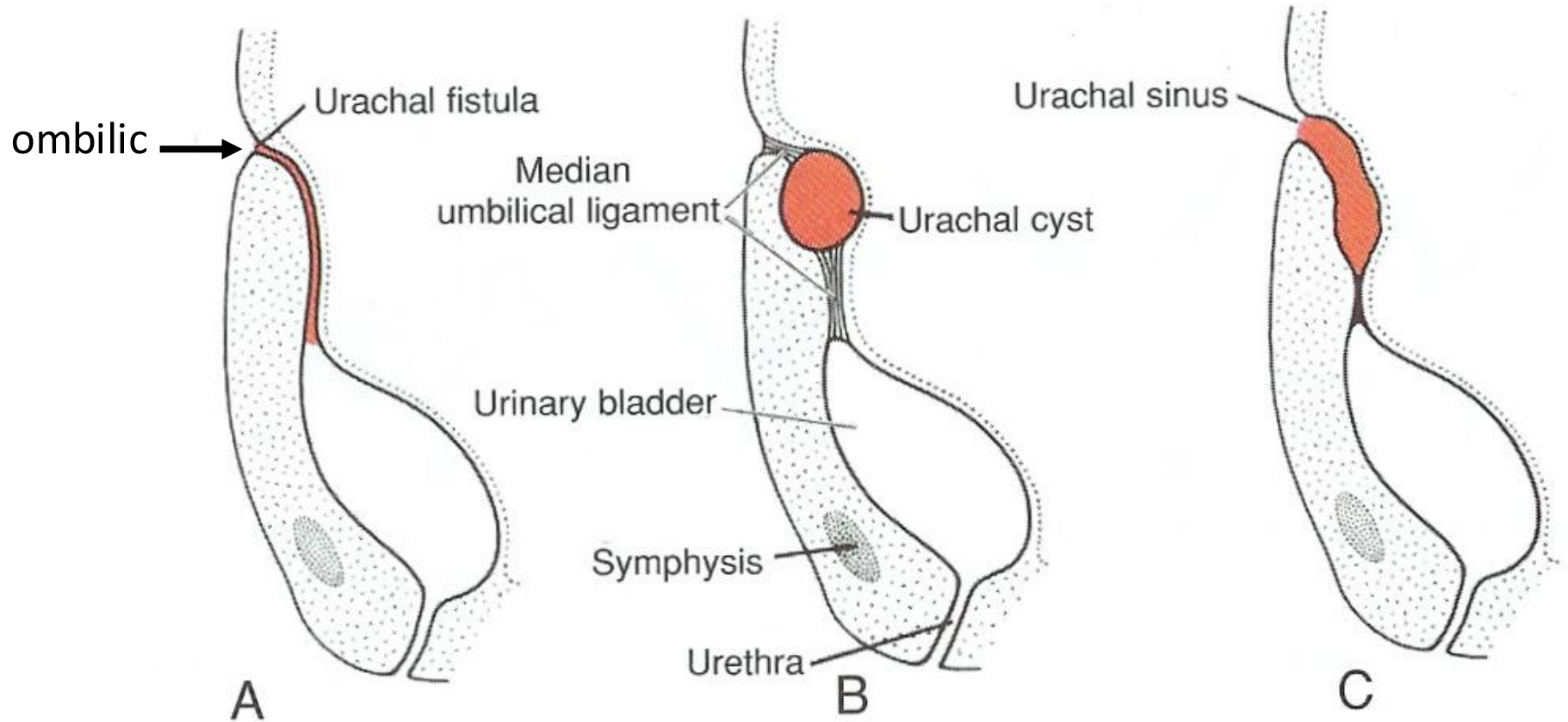
Incomplete duplication of bladder



Hourglass bladder (ureters may enter either upper or lower segment)

F. Netter
© 1984

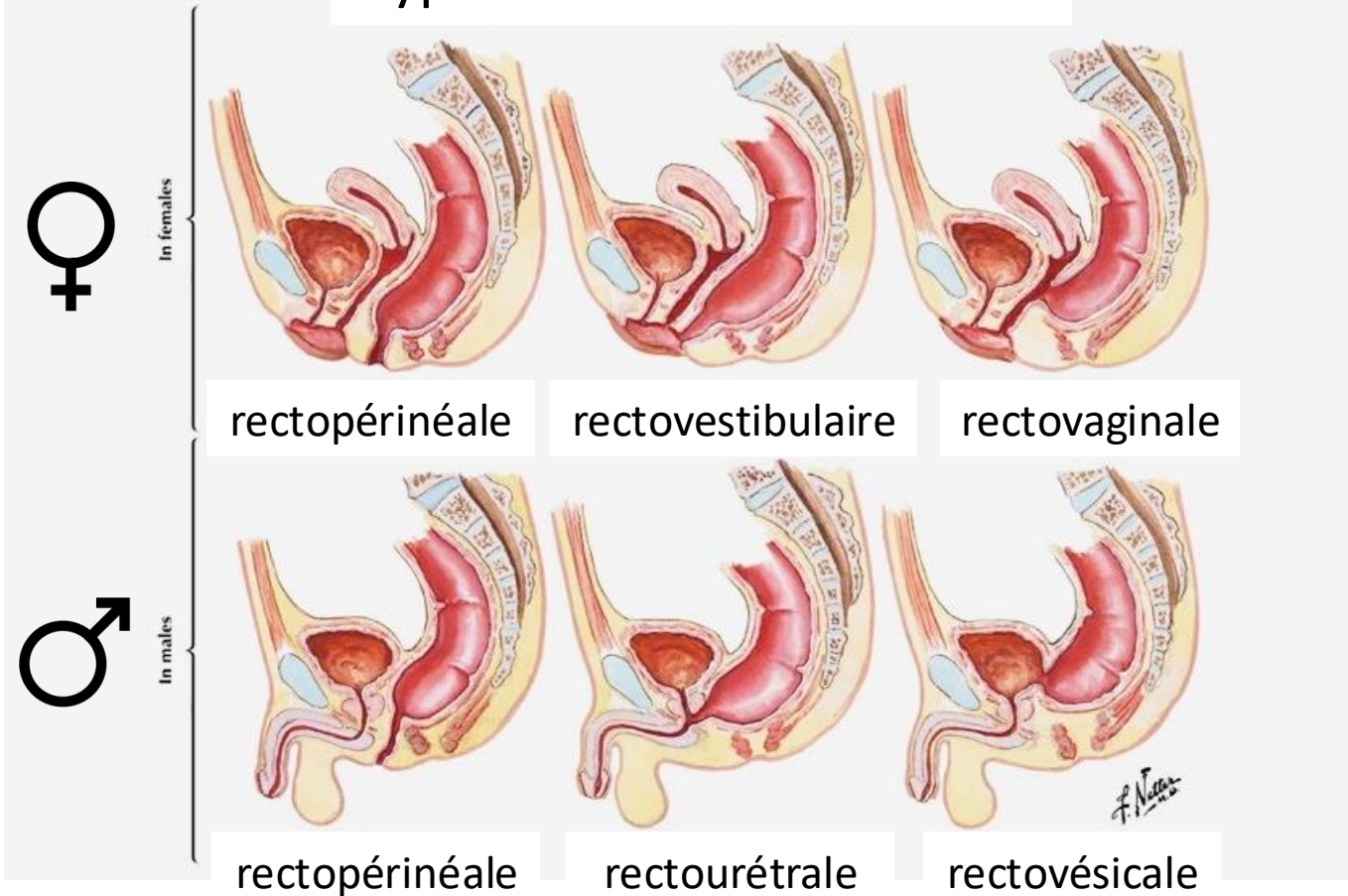
FISTULE, KYSTE, SINUS DE L'OURAQUE



Ce sont des vestiges de l'allantoïde

RAPPEL

types de fistules cloacales



Si la cloison urorectale ne divise pas complètement le cloaque, le rectum se connectera aux structures urinaires (♂) ou génitales (♀) dérivées du sinus urogénital. Les fistules qui en résultent sont toutes associées à un anus imperforé. Une fistule recto-périnéale s'ouvre à la surface, mais il s'agit d'une connexion anormale en avant du sphincter anal externe (et de l'anus) à travers le tendon central du périnée.

développement du système urinaire

les deux premiers mois

