

UE7- Gynécologie – Endocrinologie
Pr Guimiot
Vendredi 18 Novembre de 14h30 à 16h30
Ronéotypeur : Mathilde PIERROT
Ronéolecteur/ficheur : Margaux PISTIEN

Embryologie biologique du développement : Endocrinologie et croissance Foetales

Plan du cours :

- I) Développement de l'hypophyse et fonctions hypophysaires
- II) Développement de la thyroïde et des parathyroïdes et fonctions
- III) Développement de la surrénale et fonction
- IV) Développement du pancréas et fonction
- V) Croissance foetale

I) Formation embryologique L'hypophyse

L'hypophyse va se former à partir de 2 structures anatomiques distinctes à partir de la 5/6ème semaine :

- le toit du stomodéum

En jaune c'est l'intestin primitif, noir on a la bouche primitive. On sait que c'est en noir et blancs, allez voir les diapos).

- l'ectoblaste qui forme le toit de la bouche primitive

Il y a réunion d'une autre structure qui elle provient du diencephale, qui vient lui même du proencéphale.

Le diencephale va donner en grande partie les noyaux gris centraux du thalamus et de l'hypothalamus. La liaison entre HP (hypophyse) et HT (hypothalamus) est la tige pituitaire.

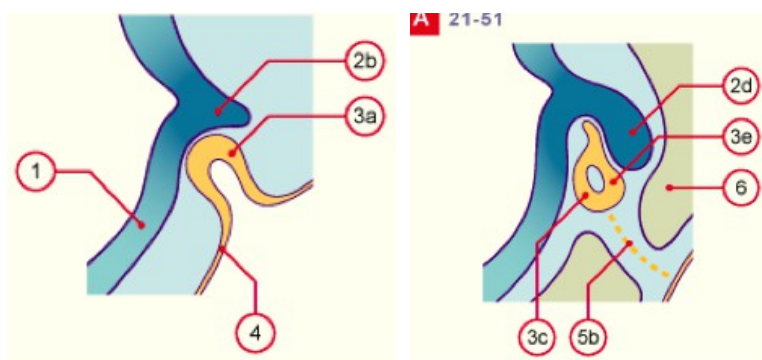
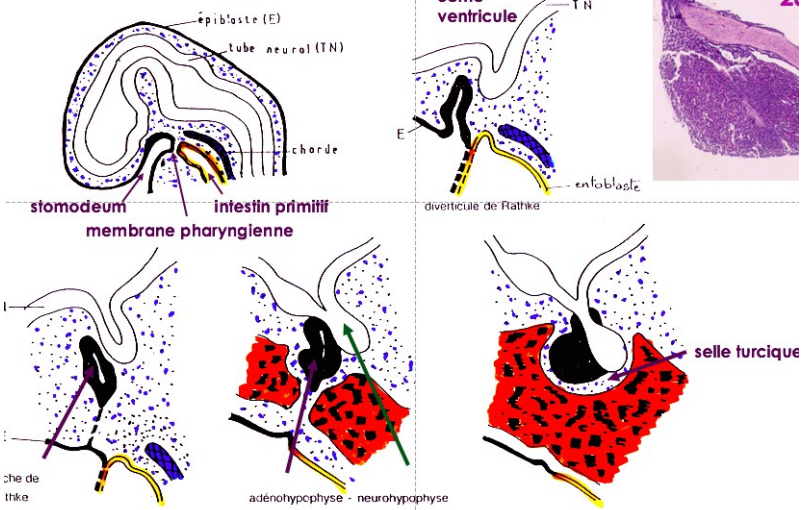
Il y a une invagination de l'épithélium du diencephale dans le mésoblaste sous jacent (en pointillés bleus sur le schéma) et cette languette de diencephale va venir au contact du diverticule issu de l'ectoblaste de la bouche (ou stomodéum).

La partie issue du diencephale va donner la postHP ou neuroHP. Celle issue du stomodéum va donner l'AntéHP (partie endocrine) aussi appelé AdénoHP.

Il y a donc réunion de deux diverticules issus d'origines différentes.

Au bout d'un certain temps l'adénoHP va se séparer du stomodéum et n'aura plus qu'une seule vésicule. Va se former progressivement au sein du mésoblaste, la selle turcique (en rouge), qui va donc inclure l'HP.

HYPOPHYSE



En bleu (1) : invagination du diencephale → post HP
En jaune (3a) : anté HP

Facteurs génétiques impliqués :

BMP4, Shh, ISLET 1 ces gènes vont permettre l'expression d'autres gènes induisant la croissance de l'ectoderme à l'origine de l'adénohypophyse.

BMP4 → Hormones de croissance à l'origine de la neurohypophyse.

Des antagonistes tels que Chordin, inhibiteur de BMP4, régulent la formation de la neurohypophyse.

Répartition des cellules dans l'antéHp :

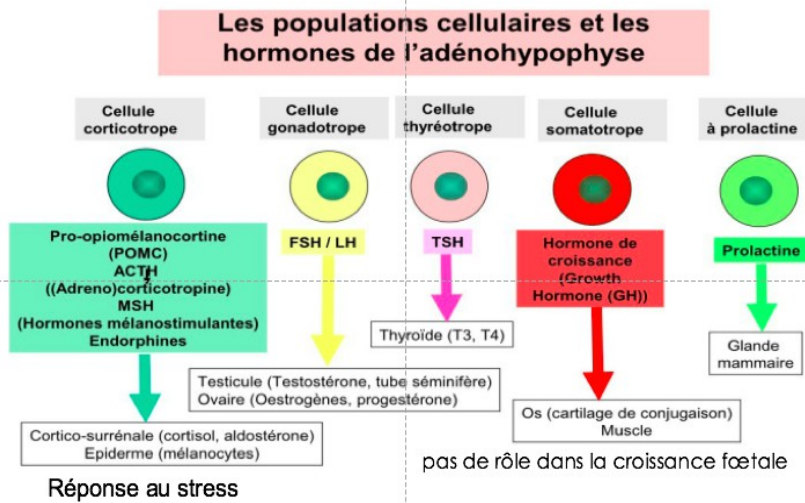
POMC → en portion basale

GH → répartie de manière ubiquitaire mais centrale ++

LH → en périphérie

Cellules souche de l'HP = Sox2 (progéniteur) situées à la jonction entre l'anté et la post HP

Fonctions Hypophysaires



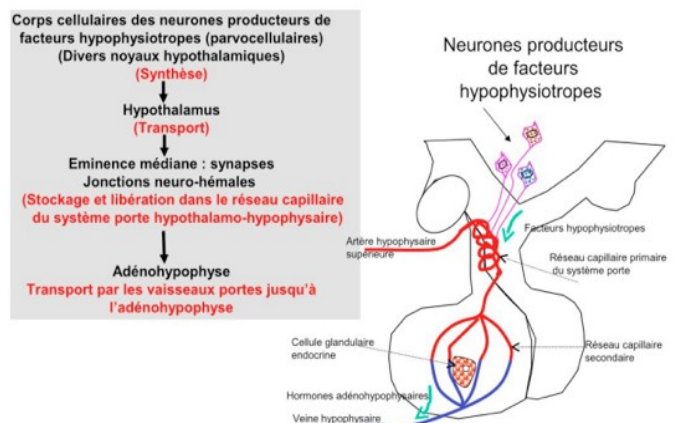
Fonctions

L'HP est régulé par l'HT. Les neurones dont le corps cellulaire est situé dans HT vont émettre des neuropeptides (facteurs hypophysiotropes) pour stimuler des hormones de l'antéHP. Les axones des neurones HT passent par l'éminence médiane. Au niveau de la cette éminence on a soit le stockage, soit la libération de neuropeptides dans le réseau capillaire du système porte hypothalamo-hypophysaire, qui vont stimuler la libération d'hormones de l'adénoHP. Cet axe HT-HP est actif dès le 4eme mois.

Les différentes Hormones :

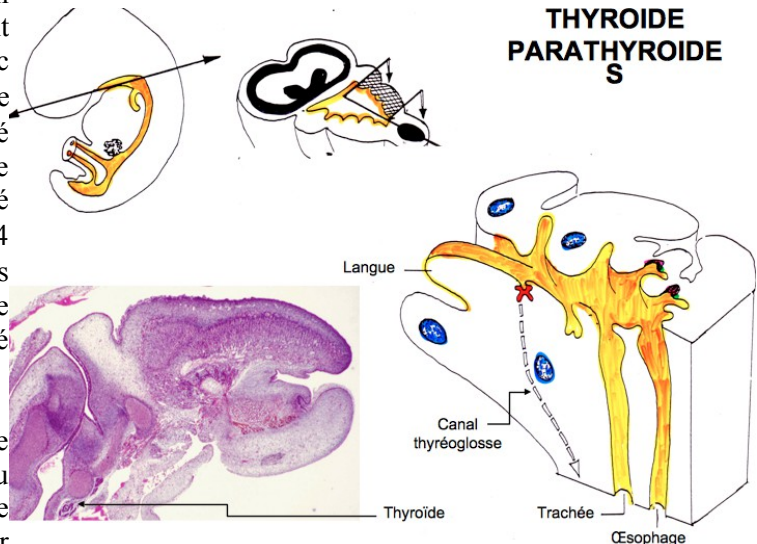
HT	HP	Tissus/ fonctions/ autres hormones produites
CRH	Pro-opiomélanocortine (POMC) ACTH MSH endorphines	Mélanocytes Réponse stress Aldostérone Cortisol
Gn-RH (axe gonadotrope)	FSH LH (gonadotrophines)	Axe reproducteur : maturation des gonades, production de testostérone, estrogène, de progestérone, différenciation des tubes séminifères.
TRH	TSH	Hormones thyroïdienne
GH-RH (axe somatotrope)	GH	Croissance (os et cartilage) Muscle Pas d'influence dans la croissance fœtale.
Dopamine	Prolactine	Glande mammaire

La somatostatine a un effet inhibiteur sur la GH-RH et donc sur la libération de l'Hormone de croissanc



II) Thyroïde et parathyroïde

Au niveau de l'embryon à la fin de la 4ème semaine de développement, des sillons et des bourrelets apparaissent. Ils sont à l'origine d'arc branchiaux constitués d'ectoblaste, d'endoblaste et de mésoblaste. Chaque arc branchial est séparé par un sillon, qui correspond à l'accolement d'ectoblaste et de d'endoblaste (donc disparition du mesoblaste). On parle de poche entoblastique lorsqu'on est du côté interne de l'intestin primitif et de poche ectoblastique lorsqu'on est du côté externe. Il y a 4 arc branchiaux avec 4 poches ectoblastiques et 5 poches endoblastiques (car il y a une petite invagination au niveau de l'extrémité endoblastique).



La thyroïde émerge entre le 1er et le 2ème arc branchial sur un plan médian au niveau de l'oropharynx. Un bourgeon cellulaire (émergeant) de l'endoblaste va proliférer entre le 1er et le 2ème arc branchial. Rapidement ce bourgeon devient bilobé et va migrer pour se positionner en avant de la trachée. Ce trajet est le canal **thyroéglotte**. Il peut laisser un vestige (chez l'adulte) qui donne parfois lieu à des cancer.

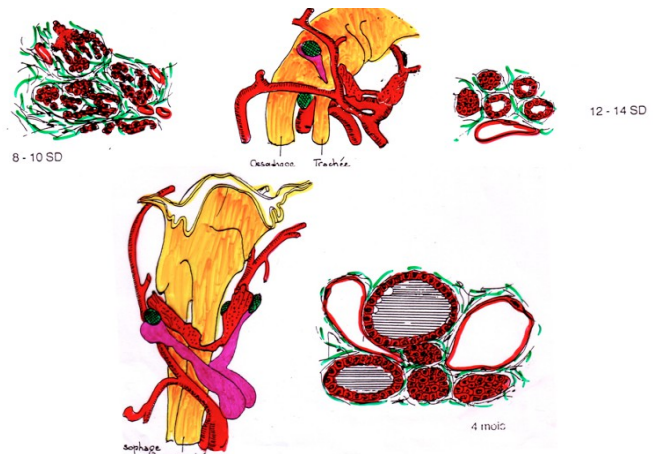
Les parathyroïdes sont issues des 3ème et 4ème poches ectoblastiques sur lesquelles vont naître 2 bourgeons cellulaires : 1 dorsal et 1 ventral. Les deux **bourgeons dorsaux** sont à l'origine des **parathyroïdes** et les deux bourgeons **ventraux** sont à l'origine du **thymus**. Au final on aura 4 ébauches dorsales pour former les parathyroïdes et 4 ventrales pour le thymus (2 de chaque côté). Les bourgeons dorsaux vont migrer jusque la thyroïde. La thyroïde se situe devant la trachée, et la parathyroïde, à côté. Histologiquement les deux sont bien différents (la parathyroïde n'a pas de vésicule).

La 5e poche endoblastique : le bourgeon ventral forme le corps ultimo-branchial, à l'origine des cellules C de la thyroïde ou cellules parafolliculaires. Ces cellules sont à l'origine de la synthèse de la calcitonine et sont souvent localisées au niveau des follicules thyroïdiens (= vésicules thyroïdiennes) et en périphérie.

Au fur et à mesure les cellules qui constituent ce bourgeon commencent à s'agencer et à former les futures vésicules thyroïdiennes entrecassées avec des vaisseaux. La vascularisation du cou se fait grâce aux arcs aortiques.

18SA → on commence à voir des vésicules thyroïdiennes

26SA → Vésicules thyroïdiennes se remplissent de colloïde dans laquelle on a production de la thyroglobuline.



Fonctions de la thyroïde et parathyroïde:

Tout ce que l'on peut doser chez le fœtus ne provient que du fœtus. Ex : T4 et TSH sont forcément foetales puisqu'il n'y a pas de passage placentaire des hormones thyroïdiennes.

Ces hormones participent à la **formation du SNC** en particulier la **vascularisation** (2e trimestre) au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière puis au niveau du cerveau (3e trimestre) et de la **myélinisation**. Ces hormones sont également impliquées dans la **maturation osseuse**, en activant la **sécretion d'IGF1** ainsi que dans la **maturation pulmonaire** en secretant le **surfactant**.

Pathologies :

Hypo/Hyper thyroïdie congénitale (1/3800 naissances)

- **rarement iathrogène** (iode radioactif, traitement hyperthyroïdie maternelle)
- agénésie ou hypoplasie de la thyroïde: mutations de gènes impliqués dans le développement précoce (TTF1, TTF2, PAX 8...)
conséquence de l'hypothyroïdie => troubles de l'hormono-synthèse (déficit en thyroglobuline, récepteur de TSH...) peuvent entrainer myxœdème congénital : retard staturo-pondéral, retard de maturation osseuse, retard mental.

L'hyperthyroïdie congénitale chez le fœtus est souvent due à des anticorps activateurs d'origine maternelle. En cas de suspicion de goitre fœtal on peut les identifier grâce au doppler échographique: en cas de gloître d'hyperthyroïdie, le tissu thyroïdien a une vascularisation très intense et des vaisseaux très dilatés. En revanche, le gloître de l'hypothyroïdie est marqué par une faible vascularisation en central mais une forte vascularisation en périphérie.

Les **cellules C** de la thyroïde secrètent de la **calcitonine** de **manière précoce et élevée** qui intervient dans la **minéralisation de l'os**.

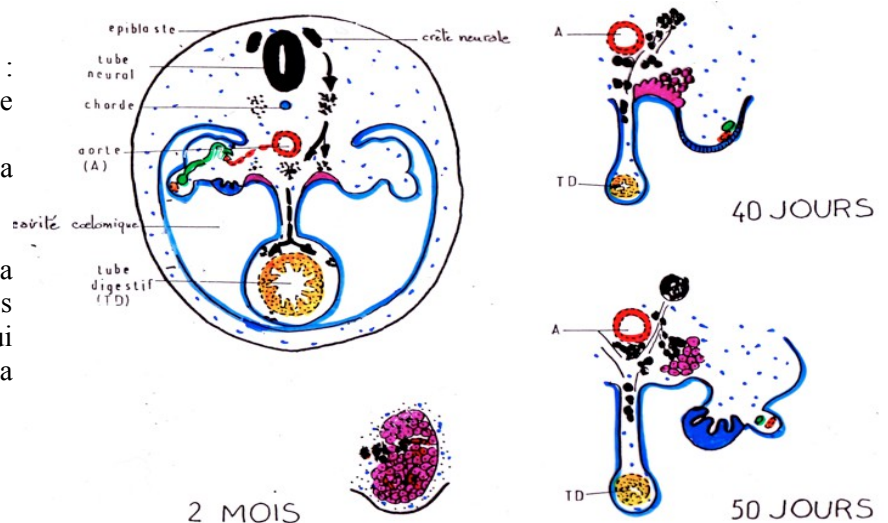
La parathyroïde secrète la **parathormone**, à partir du 3e mois de la vie fœtale. Joue un rôle dans la formation du squelette (les besoins de calcémie sont élevés). Le calcium active ces hormones en s'y fixant puis va être transporté pour entrer dans le métabolisme phosphocalcique.

III) Surrénales

2 origines embryologiques :

- mésoblaste de la splanctopleure : forme la corticosurrénale (pourtour de la surrénale)
- crête neurale : forme la médulosurrénale

La corticosurrénale (= périphérie de la surrénale) va être colonisée par les cellules de la crête neurale, qui formeront ultérieurement la médulosurrénale, au centre.



La corticosurrénale est formée :

- d'un cortex périphérique définitif

- D'un cortex foetal central

Le cortex foetal (rose) commence à régresser à partir du 5e mois de grossesse. À l'inverse le cortex définitif (rouge) augmente et persiste après la naissance. On a apparition, à la naissance, (vert) de la médullosurrénale. Avant la naissance, la médullosurrénale = îlot de neuroblaste. Après la naissance = différenciation en cellules de la médullosurrénale. Enfin, après la naissance, on a une régression totale du cortex foetal.

Le cortex définitif persiste donc après la naissance et va se différencier en trois couches :

- la glomérulée, externe (2 semaines)
- fasciculée, intermédiaire (2 mois)
- réticulée, en interne (+ tardif)

Cette maturation est sous la dépendance de l'ACTH.

NB : cortex définitif = cellules petites, compactées, très denses
cortex foetal = cellules à gros cytoplasme

Fonctions :

La surrénale synthétise, sous la dépendance de l'ACTH :

- l'aldostérone via la couche glomérulée.
- le cortisol via la couche fasciculée: impliquée dans la maturation pulmonaire. Sécrétion augmentée chez les fœtus hypotrophes. Le cortisol participe à la synthèse des œstrogènes (sulfate de DHA → œstrogènes).
- la noradrénaline et l'adrénaline : participent au maintien de la TA foetale.

La taille des surrénales : à 12SA la surrénale est plus grosse que le rein puis à 24SA c'est l'inverse. Elle chaponne le rein anatomiquement. Elle représente 0,2% du poids du corps à la naissance et est encore constituée de 80% de cortex foetal qui va régresser très rapidement jusqu'à disparition.

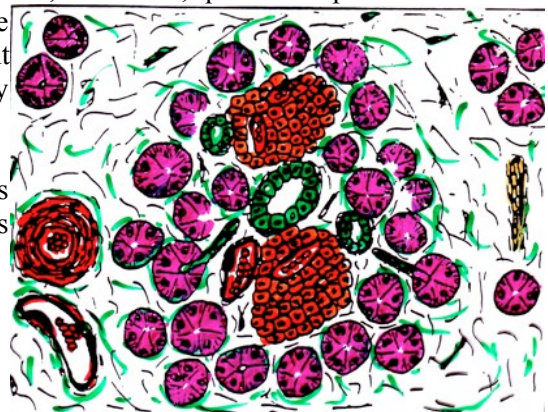
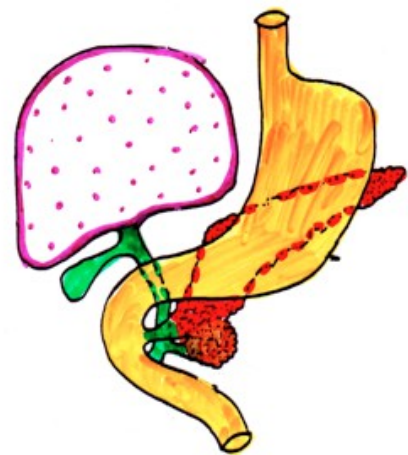
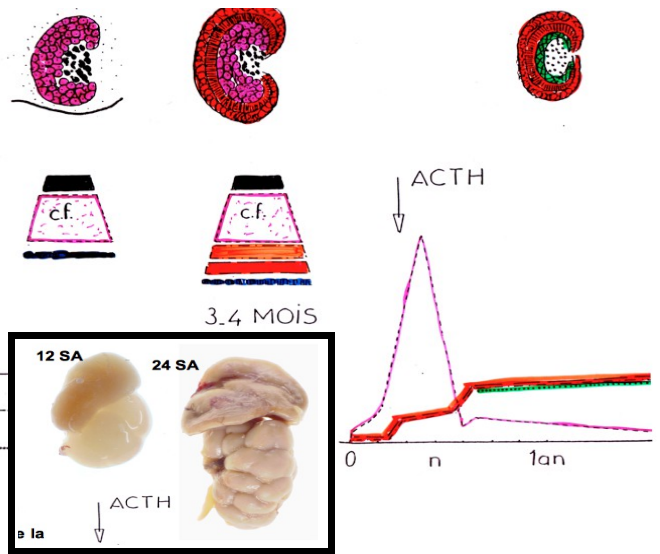
VI) Pancréas

Le prof précise que cette partie n'est pas vraiment au programme de cette année.

Il se forme pendant la 5ème semaine de développement. Il est formé à partir de l'endoblaste de l'intestin primitif au niveau du duodénum, par 2 bourgeons (un ventral et un dorsal). Puis avec la rotation passive de l'estomac, le bourgeon ventral va bouger jusqu'à rejoindre le bourgeon dorsal (qui est fixe et augmente de taille). Ces deux bourgeons vont fusionner pour former un seul organe connecté au duodénum par le canal de Wirsung, qui apparaît juste au dessus du canal cholédoque.

Le pancréas se développe « comme un arbre ». Initialement les 2 bourgeons sont constitués de tubes (= canaux collecteurs). À chaque extrémité se créent des ramifications. À chaque parties distales des ces « branches » vont se différencier, des acinis, qui sont la partie exocrine du pancréas. Enfin dans la partie proximale des ramifications se développent les îlots de langerhans. Les acinis et les îlots sont toujours en contact avec les tubes collecteurs puisqu'il y déversent les enzymes qu'il sécrètent.

A retenir : premier îlots à se former (8-10 SA), sont les îlots dits primaires, qui apparaissent entre les lobules des acinis



mais ils ne sont pas totalement entourés par ces derniers. à partir du 4ème mois, ces îlots vont être totalement entourés d'acinis. Se sont les îlots secondaires (les seuls à persister).

Structure anatomique

- Îlots de langerhans : cellules qui forment une structure sphérique (rouge)
- Acinis : structure épithéliale centrée par une lumière (rose)
- Canal collecteur au centre (vert)

Fonction in utero :

La fonction principale est la régulation de la glycémie fœtale. Très importante au 3ème trimestre puisque c'est le moment où le fœtus va prendre tout son poids. Il y a un apport fœtal de glucose provenant du placenta, proportionnellement à la glycémie maternelle.

La mère apporte 3 molécules de glucose → le fœtus en rend 1 ou 2.

On a donc toujours 1 ou 2 molécules de glucose en plus entre la circulation fœtale par rapport à la circulation maternelle ce qui est nécessaire pour la croissance des organes du fœtus.

Pathologie: diabète maternel

Hyperglycémie maternelle => Hyperglycémie fœtale => hyperplasie des îlots de L (secrétion d'insuline +++)

=> Hyperinsulinisme fœtal :

- macrosomie
- immaturité pulmonaire
- risque d'hypoglycémie néonatale

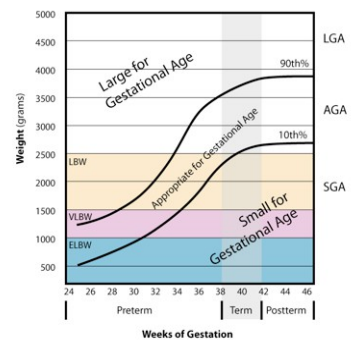
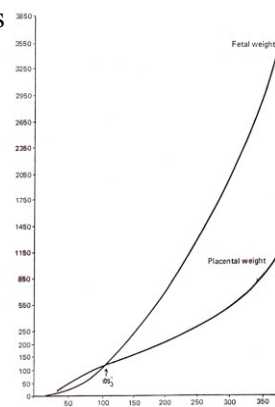
V) croissance fœtale :

Elle est linéaire et proportionnelle à la croissance du placenta. On a des ratios poids placentaire/poids fœtal. A terme ce ratio vaut 1/6 puisque le fœtus pèse 3,3 kg et un placenta pèse 600g.

linéaire proportionnelle à celle du placenta (+++ 2ème moitié de g)

*Croissance exprimée en centile ou pourcentage

- entre le 10e et 90e centile: AGA (normal)
- au dessus du 90e : LGA (« large » trop gros)
- inférieur au 10e : SGA (« small » trop petit)



La croissance fœtale est biphasique. Il y a une première phase de multiplication cellulaire sous l'influence de facteurs de croissance, cette phase est dite mitogène elle est particulièrement précoce (1er Trimestre). Puis, à partir du 2nd Trimestre on a une deuxième phase de remplissage cellulaire avec une sécrétion importante d'insuline. Cette sécrétion est d'autant plus importante au 3ème trimestre. La croissance est indépendante de la GH (Fœtale, Maternelle et Placentaire) qui est une hormone dont on ne connaît pas bien le rôle.

La croissance dépend de plusieurs facteurs :

- les facteurs nutritionnels placentaires (facteur génétique et maternel)
- les hormones (facteur génétique)
- les facteurs de croissance (facteur génétique)

→ facteurs maternels : âge, parité, poids

→ facteurs génétiques: ethnie, taille des parents