

UE7 Gynécologie Endocrinologie

Pr. Fabien Guimiot

Le 13/10/16 de 15h30 à 17h30

Ronéotypeur : Jennifer Quashie

Ronéoficheur : Hong Qin

Cours 4 : Embryologie de l'appareil urinaire

Il y aura normalement une relecture éventuelle de ce cours par le professeur.

L'adresse mail du professeur est : fabien.guimiot@aphp.fr

I/ Origine des reins

II/ Le développement embryonnaire des reins

A) Le pronephros

B) Le mésonephros

C) Le métanephros

1- Les facteurs génétiques impliqués dans la croissance du bourgeon urétéral

2- Développement des néphrons et des glomérules

3- Datation gestationnel de l'âge gestationnel : compte des glomérules

4- Structure anatomique d'un néphron

III/ La migration rénale

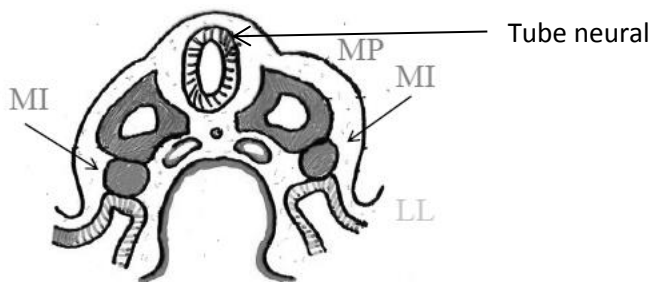
IV/ Cloisonnement du cloaque

V/ La croissance des uretères et des gonades

I/ Origine des reins

Les reins se développent au cours de la délimitation de l'embryon pendant laquelle on peut observer les 3 feuillets embryonnaires:

- l'ectoblaste ou l'ectoderme, en surface
- le mésoblaste ou le mésoderme, de part et d'autre du tube neural. Ce mésoderme intra-embryonnaire se compose de 3 régions :
 - * la lame para-axiale (MP), lieu de la métamérisation des somites qui vont donner les vertèbres, la musculature du tronc et des membres, le derme et l'hypoderme
 - * le mésoblaste intermédiaire (MI), lieu du développement des reins à partir des cordons néphrogènes
 - * les lames latérales (LL), la lame latérale du côté de la cavité amniotique, au-dessus de l'embryon est la somatopleure intra-embryonnaire et celle du côté de la vésicule vitelline est la splanchnopleure intra-embryonnaire
- l'endoblaste ou l'endoderme



Les reins vont se développer sous la forme de 3 structures primitives qui apparaissent de manière décalée au fur et à mesure du développement:

- le pronéphros qui apparaît entre la 3^{ème} et 4^{ème} semaine qui est une structure transitoire qui persiste entre 24 et 48h
- le mésonephros qui apparaît autour de la 4^{ème} semaine et peut persister jusqu'à la 8^{ème} semaine
- le métanéphros qui apparaît à la 5^{ème} semaine dans la région du futur pelvis

Comme dit précédemment, c'est au sein du mésoblaste intermédiaire que vont se développer les reins. Au début, le mésoblaste intermédiaire est constitué de mésenchyme ce qui est plutôt compact et condensé puis vont apparaître les structures tubulaires des futurs tubules rénaux qui sont en lien avec l'aorte : une pelote vasculaire va entrer en contact avec ce mésoblaste intra-embryonnaire pour former la partie vasculaire du glomérule.

A noter que le toit de la vésicule vitelline va s'invaginer au cours de la délimitation pour former l'intestin primitif. Il existe une relation entre la partie postérieure de l'intestin primitif et la formation des reins. L'intestin primitif est composé de 3 régions :

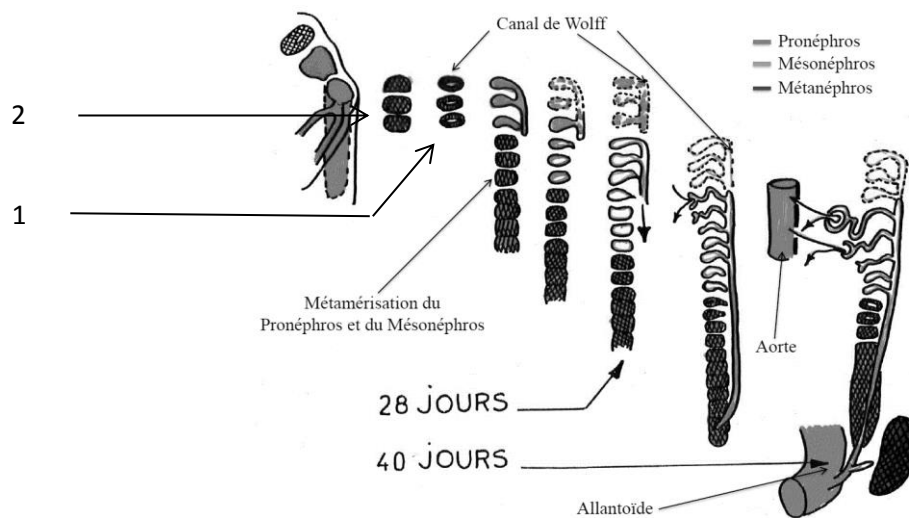
- intestin antérieur : qui va s'étendre jusqu'au duodénum (D2)
- intestin moyen : colon ascendant et 2/3 du colon transverse
- intestin postérieur : fin du tube digestif. L'intestin postérieur comprend le cloaque qui est nécessaire pour le développement normal des voies urinaires notamment au travers du phénomène de cloisonnement.

II/ Le développement embryonnaire des reins

Au sein du mésoblaste intermédiaire (m.i), il y a 2 types de condensation de cellules :

- structures arrondies qui vont fusionner pour former un canal : canal de Wolff, tuyau sur lequel vont se connecter les futurs néphrons (1)
- sur la face interne du m.i, apparition d'amas cellulaires qui vont proliférer et se différencier en tubules rénaux, petites unités du néphron qui se connectent par le canal de wolff pour former une structure primitive du rein. (2)

Le pronephros et le mesonephros se segmentent : c'est le processus de métamérisation. Au fur et à mesure de la métamérisation, ces blocs de structures primitives apparaissent et viennent se connecter au canal de wolff qui lui, pousse et se met en place à côté de ces structures.

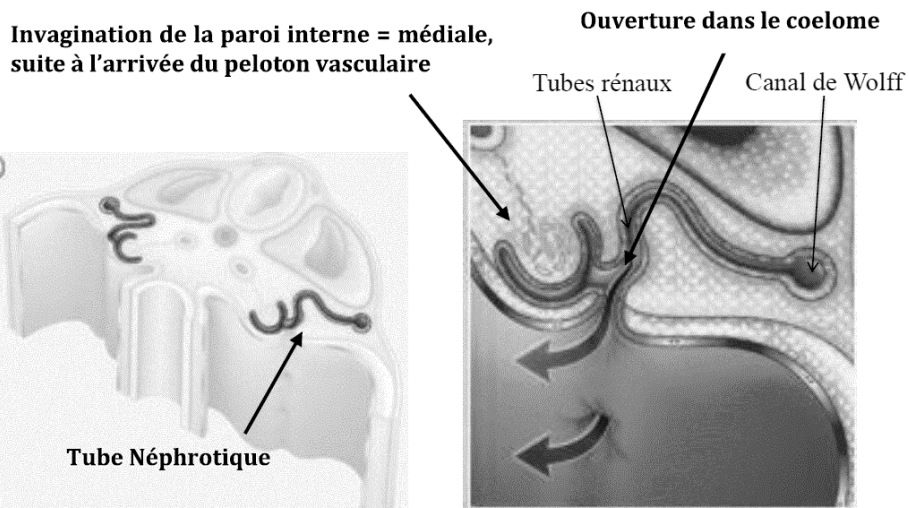


A) Le pronephros

Le pronephros va donner naissance à 7 ou 8 néphros primitifs et il va rapidement disparaître. Il n'est pas fonctionnellement actif contrairement au mésonéphros. En effet, dès la 4^{ème} semaine, le mésonéphros est capable de filtrer le sang de l'embryon. Après la délimitation, le coeur bascule en position ventrale et les réseaux vasculaires extra et intra-embryonnaires sont mis en place et connectés : le coeur bat donc le sang circule dans l'embryon. Et ce sang au fur et à mesure du développement va se charger de déchets et donc va être filtré au niveau du mésonéphros.

Le pronephros est issu d'une invagination de la paroi issue de la splanchnopleure (du mésoblaste) qui va rapidement se déconnecter de l'épithélium coelomique. Ensuite, on aura uniquement une structure tubulaire qui va s'allonger progressivement et qui va venir se connecter au canal de wolff en périphérie.

Parallèlement à cela, différentes cellules mésoblastiques de la splanchnopleure vont se différencier en cellules endothéliales et qui vont se connecter les unes aux autres jusqu'à l'aorte dorsale. Un peloton vasculaire commence ainsi à se mettre en place.

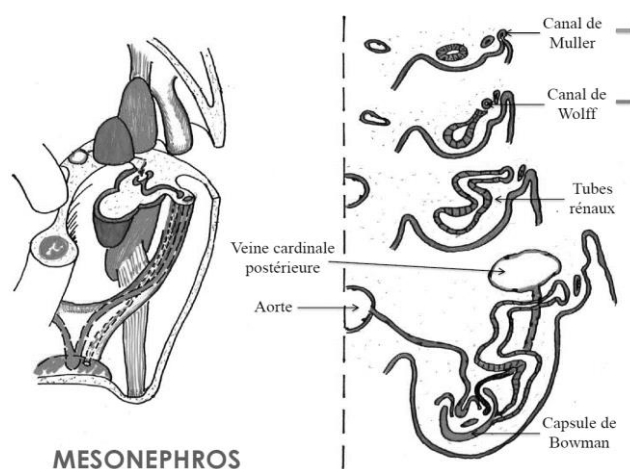


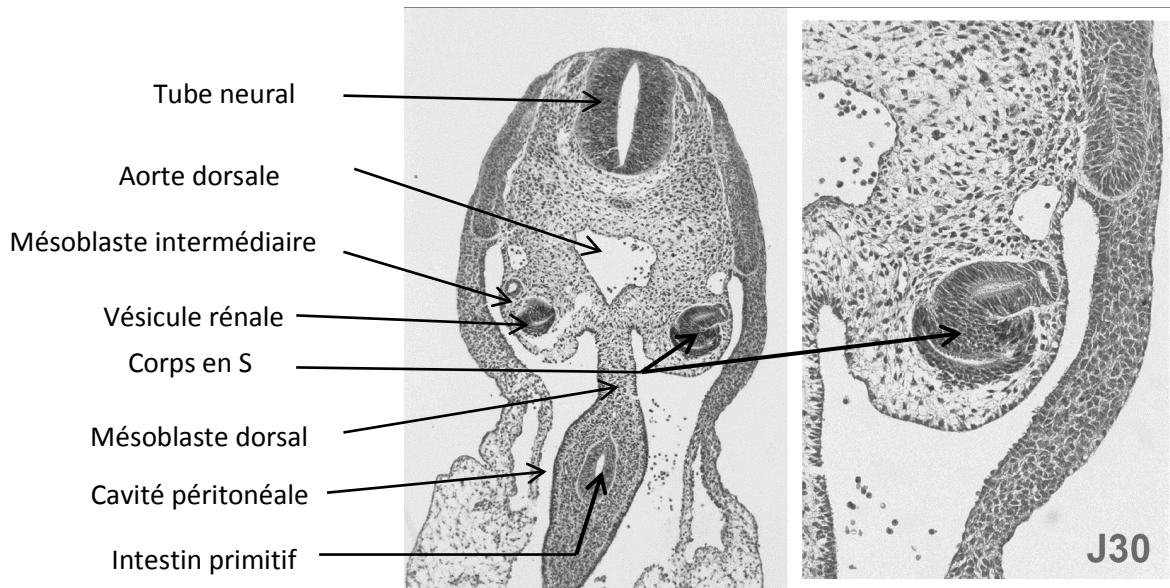
B) Le mésonephros

De part et d'autre de l'intestin, on a la cavité péritonéale. L'intestin est retenu à la paroi postérieure du corps de l'embryon par du mésoblaste dorsal. Dans ce mésoblaste dorsal, il y a du mésoblaste intermédiaire. Initialement, l'aorte dorsale est petite et va grossir et une vésicule rénale va se former et avoir une petite lumière. Cette vésicule va prendre plusieurs formes : d'abord une forme dite en virgule puis après un corps en S. En fonction de l'allongement de cette vésicule, la lumière de la vésicule va suivre la forme prise par cette vésicule et celle-ci va finir par se connecter au canal de Wolff. Et la partie proximale va s'invaginer pour former la capsule de Bowman qui va accueillir la colonne vasculaire issue de l'aorte (il y a également une connexion avec la veine cardinale postérieure). Et à l'intérieur les cellules mésoblastiques et endothéliales vont former des capillaires et des structures rénales embryonnaires, les podocytes (=glomérule embryonnaire). Tous ces tissus sont immatures et précoces.

Ceci permet une connexion entre le néphron primitif et le sang vasculaire : la filtration va pouvoir avoir lieu. Donc de l'urine primitive va pouvoir s'écouler dans le tube rénal puis dans le canal de Wolff. Et ultérieurement, le canal de Wolff viendra se connecter à l'allantoïde qui participera à la formation de la vessie en formant le trigone vésical soit la région formée par les 2 uretères et l'urètre.

Pour l'instant, l'embryon est indifférencié sexuellement donc il y a encore une autre structure parasagittale, le canal de Müller.





L'aorte dorsale contient des hématies embryonnaires soit nucléées

C)Le métanephros

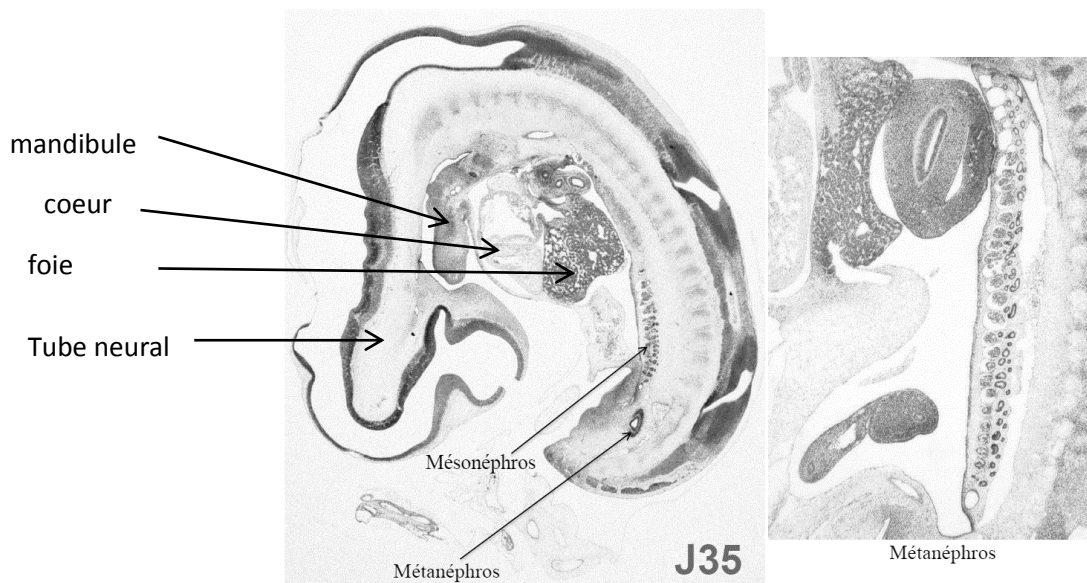
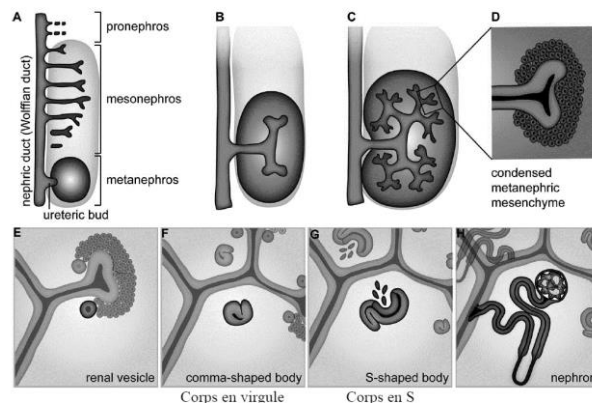
En embryologie, il y a toujours une coopération entre mésoblaste et tissu ectoblastique ou entoblastique, le tissu épithélial. Ici, le tissu épithélial est de l'entoblaste issu de l'allantoïde. Le canal de wolff vient se connecter à l'allantoïde et à partir de ce canal de wolff, on a la formation d'un bourgeon urétéral.

Ce bourgeon va rentrer en contact, pénétrer le mésenchyme du mésoblaste environnant et en fonction de la sécrétion de facteurs de transcription va se condenser et se différencier. A chaque fois, ce sont des divisions dichotomiques, elles sont au nombre de 15 : c'est la morphogénèse.

Au fur et à mesure de la croissance embryonnaire et fœtale, les reins grossissent parce qu'il y a une division du bourgeon urétéral qui se forme. A chaque division, le mésenchyme se condense au pourtour des nouvelles branches formées, ce mésenchyme condensé est la coiffe mésenchymateuse ou métanéphronique du blastème métanéphrogène. Et à chaque condensation de mésenchyme apparaît une vésicule rénale qui se transforme en corps en S puis en tubes rénaux. L'extrémité proximale des tubes rénaux est formée par la capsule de bowman qui va interagir avec le glomérule.

Le mésoblaste environnant va ainsi former les futurs néphrons et le système sécréteur dont font partie les tubes rénaux (TCP, TCD, tube collecteur, anse de Henlé...). Tout ceci se connecte au bourgeon urétéral qui sera à l'origine de la formation du système excréteur du rein (uretère, pyélon, calices).

Architecture du métanéphros



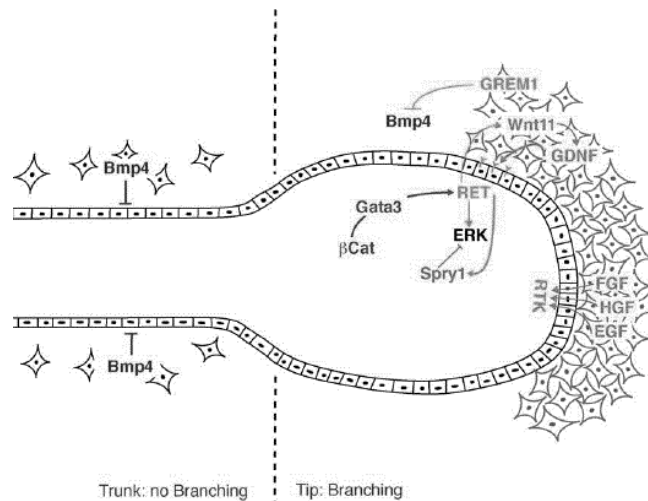
1- Les facteurs génétiques impliqués dans la croissance du bourgeon urétéral

BMP4 est un facteur exprimé au niveau du mésoblaste environnant autour du canal de Wolff qui donne le bourgeon urétéral. Il est important car il permet la croissance du bourgeon urétéral. En effet, il permet au bourgeon de s'allonger et de croître c'est pourquoi, il est exprimé le long des branches, dans les zones de croissance.

GREM1 (GREMLIN 1) est un facteur exprimé au pourtour du bourgeon central au niveau de la coiffe mésoblastique. Mais contrairement à BMP4 il est présent au niveau des zones de division du bourgeon urétéral.

GREM1 a une action antagoniste de BMP4 car elle va bloquer l'action de bmp4.

RET est un récepteur à activité tyrosine/kinase. GDNF (glial derived neutropic factor) est le ligand de ce récepteur, il a été initialement identifié dans le cerveau d'où son nom mais par la suite on a découvert que ce facteur était exprimé dans d'autres organes comme le rein. Quant à GFRA1 c'est un cofacteur qui renforce l'action de de GDNF sur son récepteur. Pour que le système fonctionne, il faut obligatoirement ce cofacteur. GDNF1 est exprimé au niveau du mésoblaste environnant le canal de Wolff. RET et GRFA1 sont exprimés au niveau du bourgeon urétéral. La voie de signalisation RET/GDNF permet l'initiation et la croissance du bourgeon urétéral.



En résumé, GREM1 est exprimé au pourtour des zones qui vont continuer à croître alors qu'elle n'est pas exprimée dans la partie centrale ce qui fait qu'on a un arrêt de prolifération soit une division. De plus, la voie RET/GDNF est une voie importante pour l'initiation du bourgeon urétéral.

2- Développement des néphrons et des glomérules

Une coiffe du blastème métanéphrogène se met en place autour du bourgeon urétéral. Au sein de cette coiffe, plutôt dans la partie basse latérale, des vésicules rénales vont apparaître. Ces vésicules rénales vont se connecter au bourgeon urétéral et s'allonger et prendre différentes formes, d'abord en virgule puis en corps en S pour former l'ensemble des tubes rénaux et la capsule de Bowman qui sera envahi par le lit vasculaire.

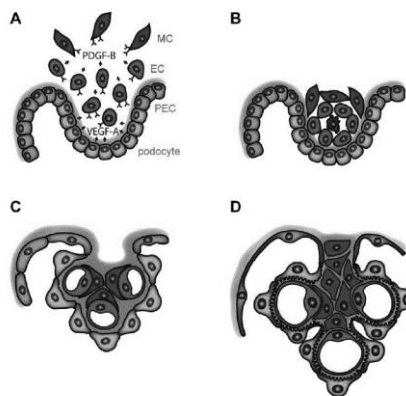
Les premiers néphrons à apparaître seront localisés dans la partie médullaire du rein soit la partie centrale et les derniers dans le cortex rénal soit la partie périphérique du parenchyme rénal : le développement des néphrons est centrifuge (centrifuge signifiant qui fuit le milieu).

Au niveau de la capsule de Bowman, des podocytes (cellules épithéliales qui forment le glomérule) vont permettre la formation du glomérule. Ils vont exprimer une protéine, la VEGF-A qui va être sécrétée dans le mésoblaste environnant. Cela va attirer les cellules endothéliales. Et à leur tour, les cellules endothéliales vont exprimer le facteur PDGF-B qui va être sécrété dans le mésoblaste environnant. Et cela va attirer des progéniteurs des futures cellules mésangiales du glomérule (fibroblastes). L'accolement de ces cellules mésangiales et de cellules endothéliales induit donc la formation de boucles de capillaire au sein du futur glomérule.

Développement des glomérules

Stade corps en S :

1. Sécrétion de VEGF-A par les progéniteurs des podocytes
2. Attraction des cellules endothéliales
3. Expression de PDGF-B par les cellules endothéliales
4. Attraction des progéniteurs des cellules mésangiales
5. Accolement des cellules mésangiales aux cellules endothéliales induisant la formation de boucles des capillaires



3- Datation gestationnel de l'âge gestationnel : compte des glomérules

Une des particularités du fœtus est que son rein est polylobé. Cela est dû au fait que les glomérules ne sont pas tous formés : plus le rein va grossir, plus le nombre de glomérules va augmenter et plus la surface sera lisse. Ainsi, le nombre de glomérules peut être utilisé pour dater l'âge gestationnel du fœtus notamment en cas de pathologies ou de fausses couches tardives. Pour cela on peut compter le nombre de glomérules par rangée. A terme, il possède entre 9 et 10 glomérules matures par rangée.

1 à 2 glomérules : 17-18 SA

2 à 3 glomérules : 20-21 SA

3 à 4 glomérules : 24-25 SA

4 à 5 glomérules : 28-29 SA

6 à 7 glomérules : 32-33 SA

7 à 8 glomérules : 36-37 SA

A la naissance, le nouveau possède un nombre de glomérules défini et il n'y aura pas de production ultérieure. D'un individu à l'autre, le nombre de glomérules peut varier : il se situe entre 900000 et 1,6 millions.

4- Structure anatomique d'un néphron

Les unités glomérulaires et les néphrons sont répartis sur toute la longueur du parenchyme rénale.

Le tube collecteur communique avec le calice. Il est composé de 3 parties :

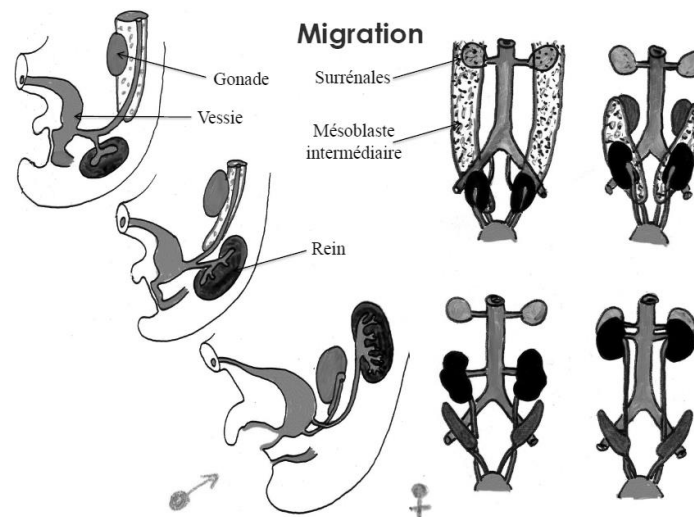
- * l'anse de Henlé qui forme une boucle dans la partie médullaire
- * les tubes contournés proximaux, dans le cortex, plus grands que les tubes contournés distaux
- * les tubes contournés distaux, dans le cortex, qui viennent se connecter au tube collecteur puis au canal collecteur

(Le pyélon (bassin) est réparti sur toute la longueur du parenchyme rénal)

III/ La migration rénale

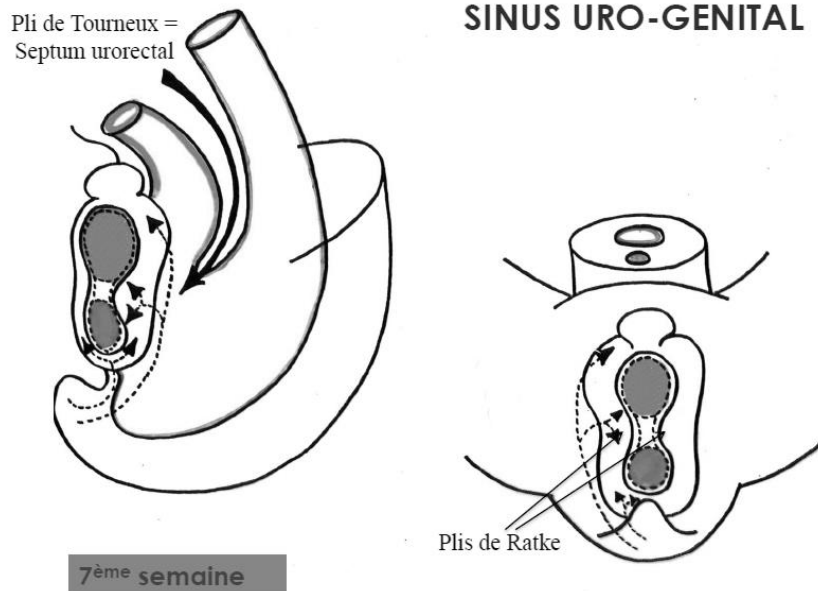
Le métanéphros apparaît dans la région pelvienne or la position du rein définitif n'est pas le pelvis d'où le phénomène de migration. Les gonades naissent au pourtour des reins et vont migrer vers le bas parce qu'elles sont retenues par des ligaments et les reins vont remonter jusqu'à sous les surrénales. Chez l'homme, le mesonephros participe à la formation de canal l'épididyme et du déférent qui vient se connecter au niveau de la vessie et à cela les reins remontent du fait de la croissance des uretères. Chez la femme, les reins remontent et les gonades descendent et en même temps il y a la formation des ovaires. Ici, ce sont les canaux de Müller qui vont participer à la formation de l'utérus. Quant aux surrénales, elles sont fixes et restent à l'endroit où elles se sont développées.

Remarque : les surrénales sont plus grosses que les reins et cela persiste jusqu'à la 19-20^{ème} SA.



IV/ Cloisonnement du cloaque

Après la délimitation, l'intestin postérieur se termine par le cloaque. Le cloaque est une région cloisonnée qui va se séparer en deux au cours de la 8^{ème} semaine pour former le sinus uro-génital et la membrane anale. Cela s'explique par une prolifération du mésoblaste environnant. La séparation du cloaque s'effectue grâce à une progression longitudinale et en arrière de 2 plis, les plis de Tourneux ou septum uro-génital et grâce à une progression latérale de 2 plis, les plis de Rathke.



V/ La croissance des uretères et des gonades

Au pôle supérieur, les uretères vont se séparer et on aura leurs abouchements sur la face postérieure de la future vessie.

Au pôle inférieur, les canaux de Wolff à partir duquel dérive le bourgeon urétéral ne régresse pas chez l'homme et participe à la formation des testicules. Quant à la femme, les canaux de Wolff régressent et ce sont les canaux de Müller qui vont persister et participer à la formation de l'utérus et des 2/3 du vagin grâce à leur fusion.

