

La grossesse et la lactation

Régulation hormonale



Objectifs

Après avoir décrit rapidement les étapes de la fécondation, de l'implantation et de la formation du placenta, nous décrirons les hormones placentaires nécessaires à la grossesse. Vous découvrirez les adaptations physiologiques de la mère à la grossesse et les variations hormonales qui contribuent au déclenchement de la parturition. Nous terminerons par une description des régulations hormonales de la production et de la libération de lait.

XIII-1 De la fécondation à l'implantation

XIII-2 L'implantation

XIII-3 Les fonctions endocrines placentaires spécifiques

XIII-3-a L'hCG

XIII-3-b L'hPL

XIII-3-c La GH placentaire

XIII-3-d Les hormones stéroïdes

XIII-3-e La progestérone

XIII-3-f Les œstrogènes

XIII-4 Les modifications physiologiques

XIII-4-a Modifications cardiovasculaires

XIII-4-b Modifications respiratoires

XIII-4-c Modifications sanguines

XIII-4-d Modifications gastro-intestinales

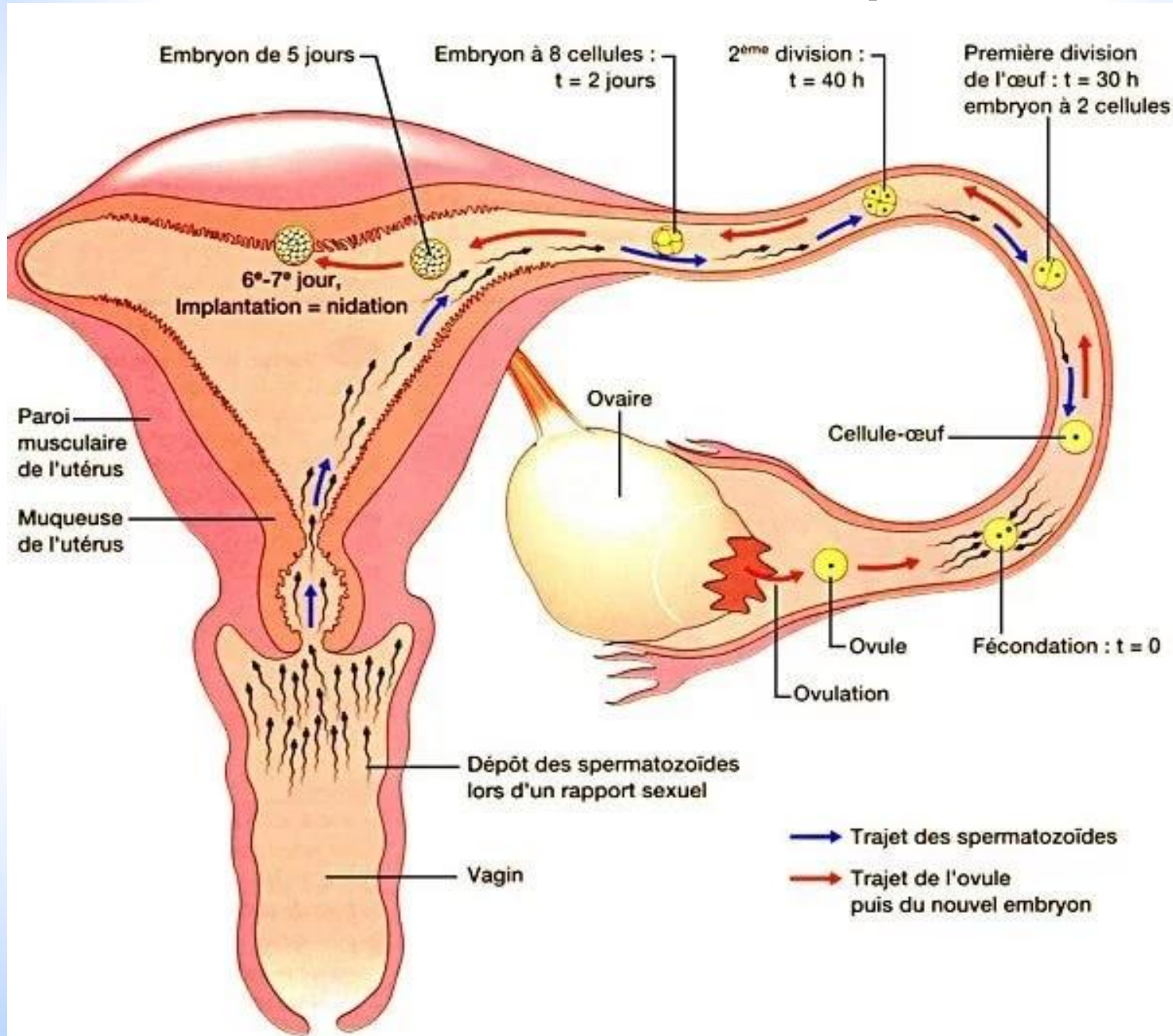
XIII-4-e Modifications rénales

XIII-4-f Modifications cutanées

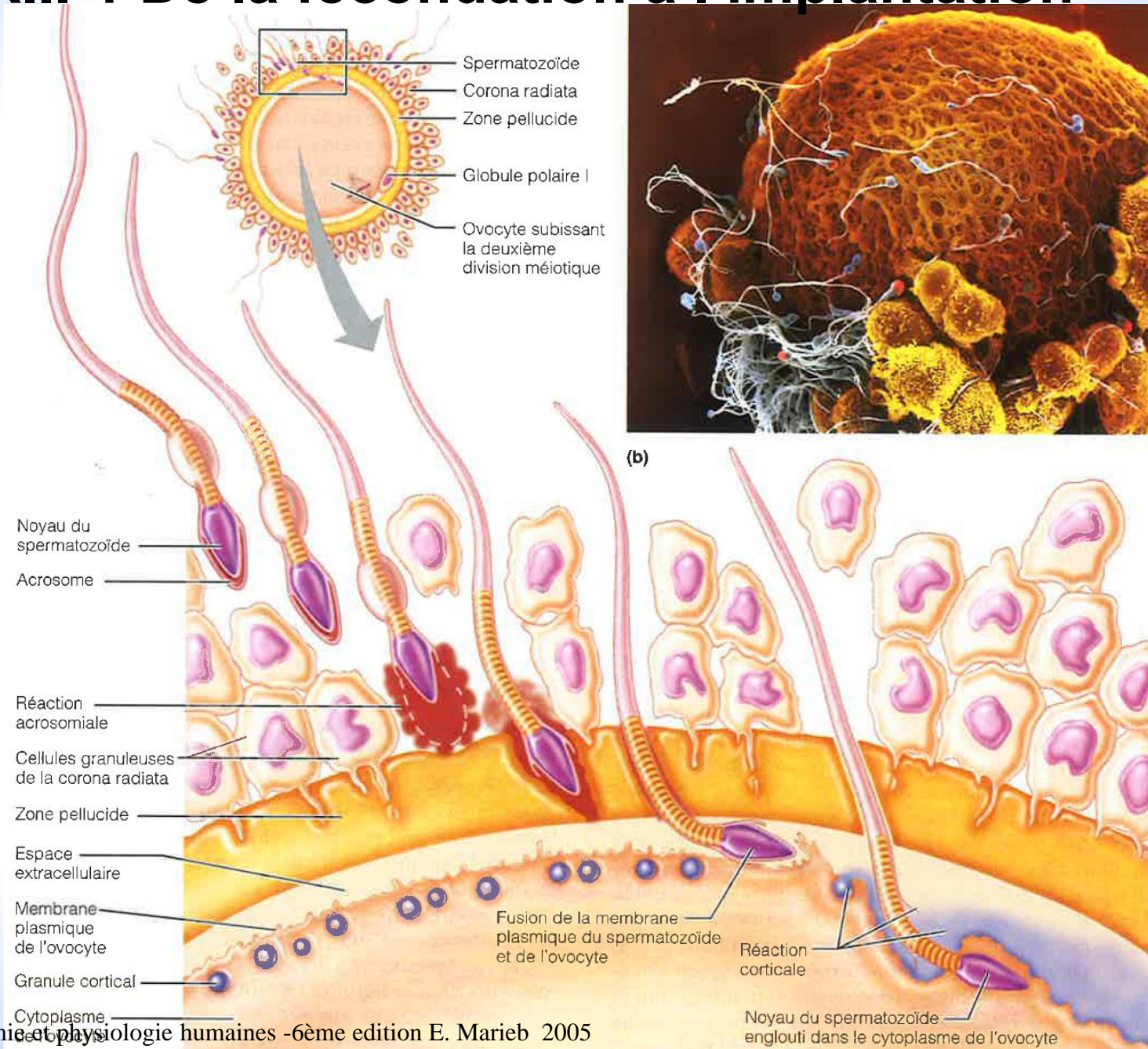
XIII-4-g Modifications anatomiques

XIII-5 L'accouchement

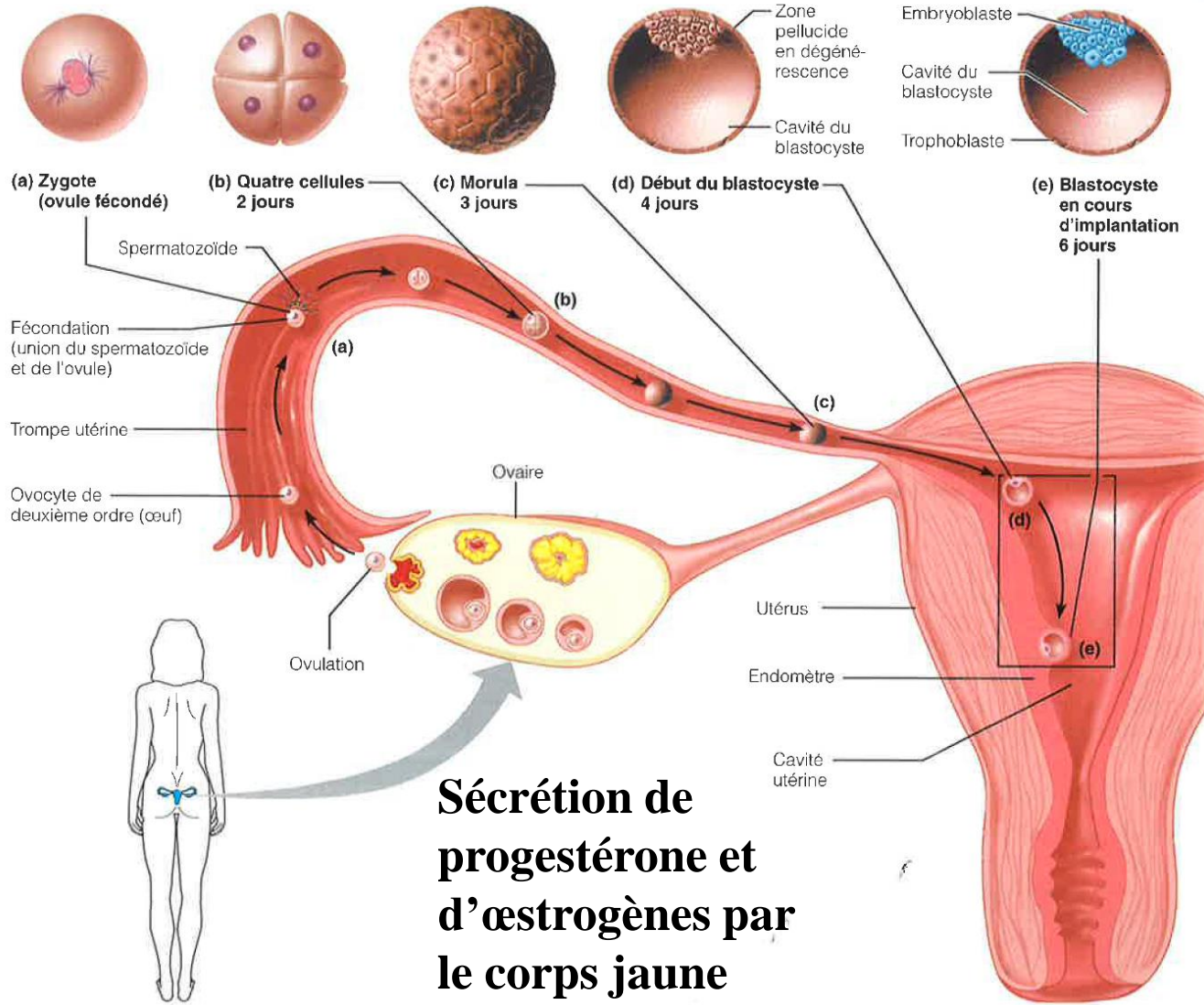
XIII-1 De la fécondation à l'implantation



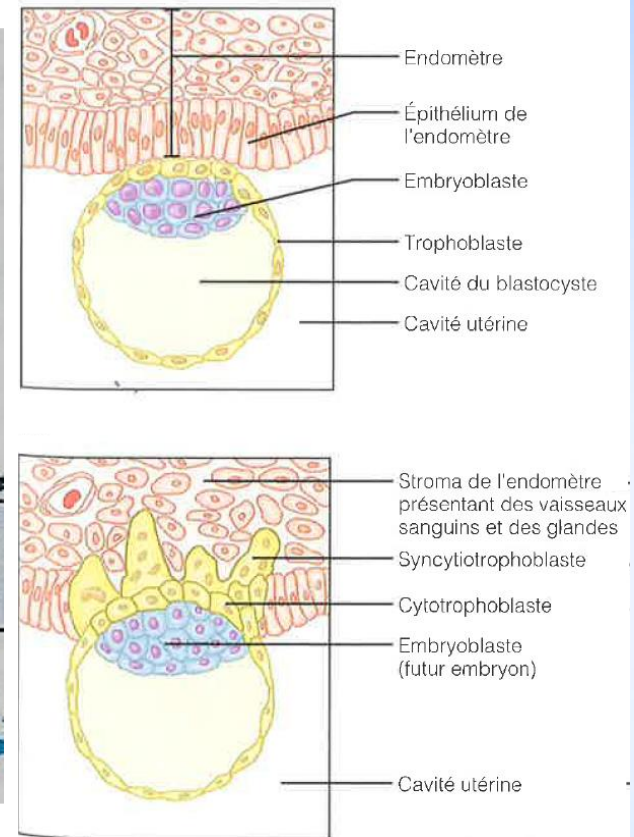
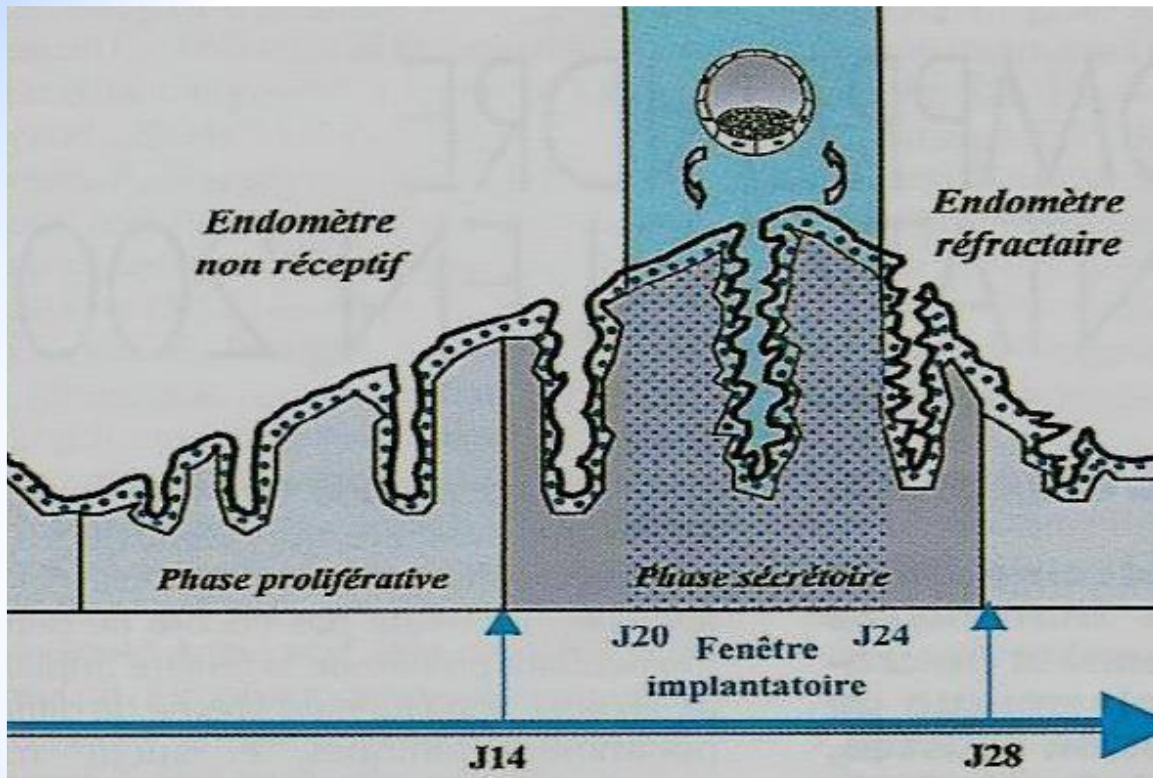
XIII-1 De la fécondation à l'implantation



XIII-1 De la fécondation à l'implantation



XIII-2 L'implantation



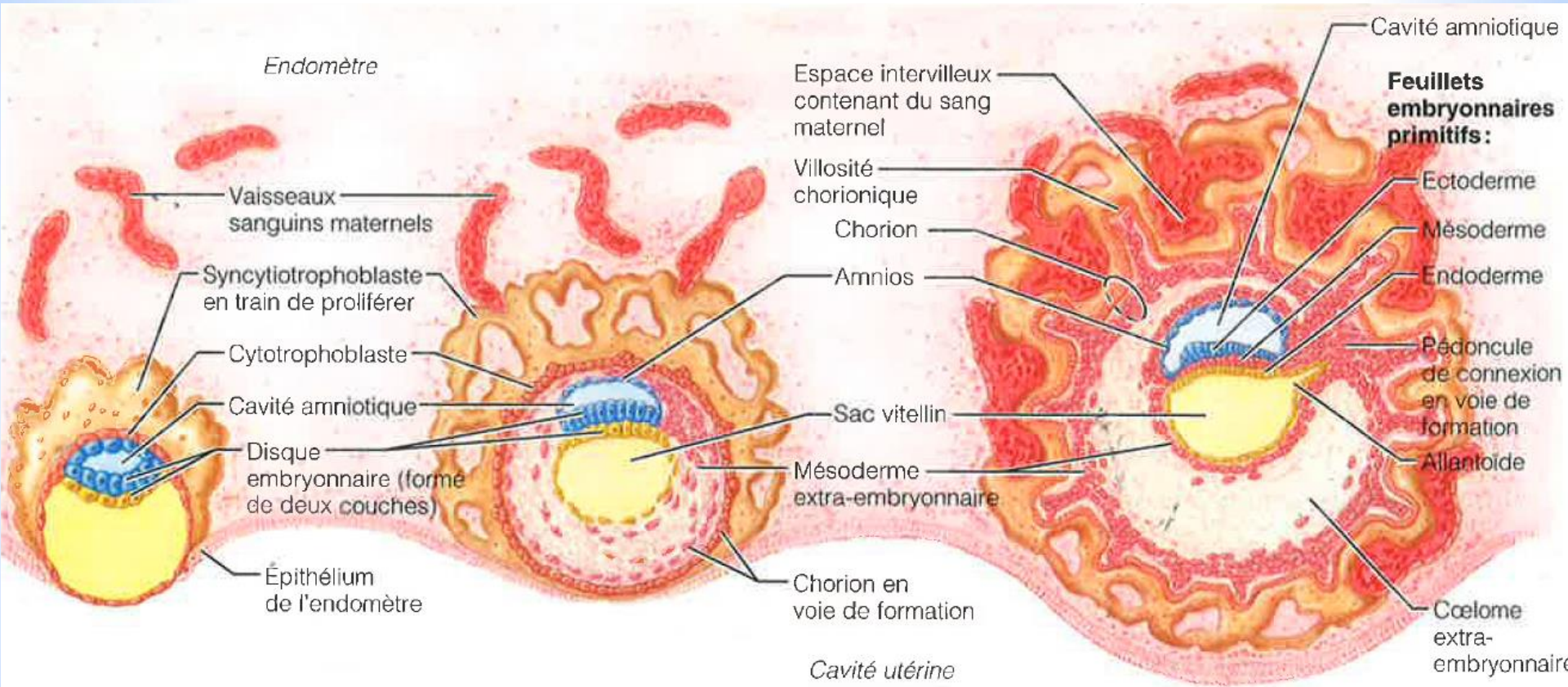
➤ Utérus en phase sécrétoire :

La progestérone agit sur l'endomètre préparé par les œstrogènes pour le convertir en tissu sécréteur : glycogène, vascularisation. Le blastocyste peut s'implanter

XIII-2 L'implantation

Stocks de glycogène limités pour les besoins de l'embryon puis du fœtus

➤ Formation du PLACENTA



(a) Blastocyste de 7 jours et demi en train de s'implanter

(b) Blastocyste de 9 jours implanté

(c) Embryon de 16 jours

En résumé...

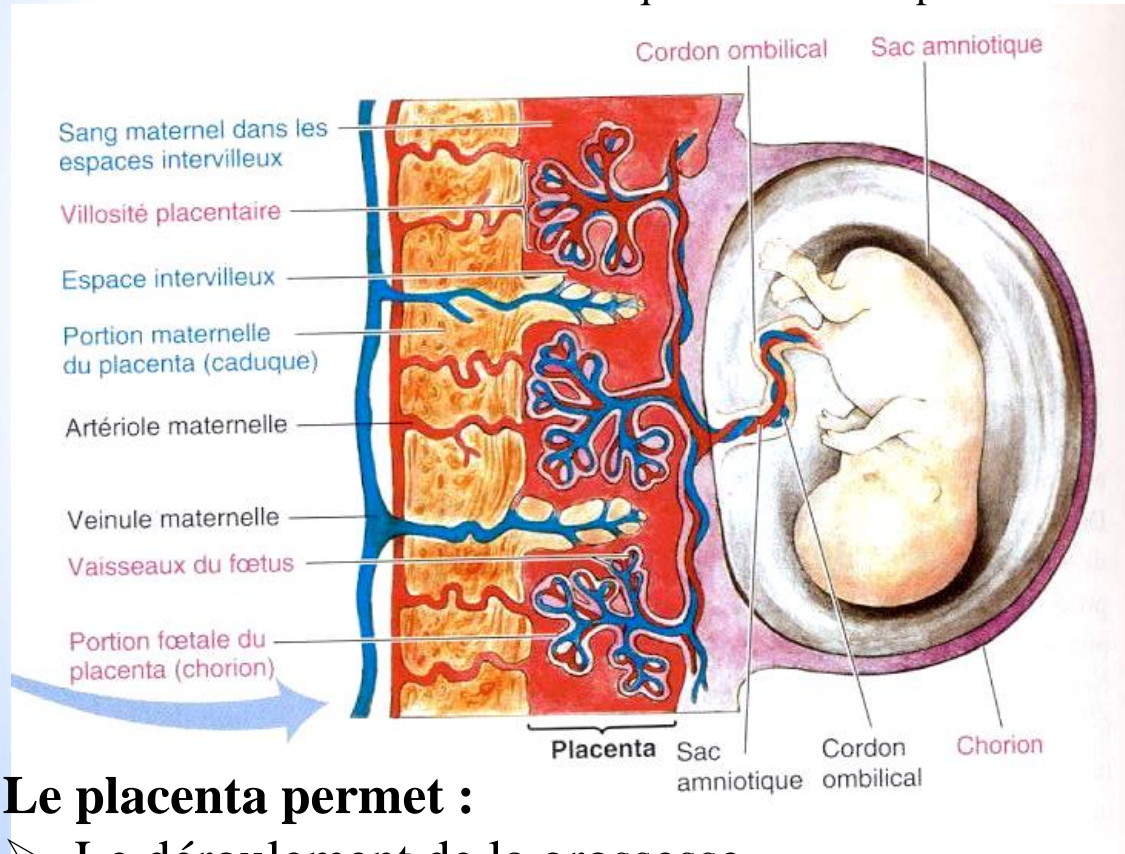
- **Utérus contracté sous l'effet des œstrogènes**
- **Avec l'augmentation de progestérone (+++), le muscle se relâche et l'œuf fécondé passe dans l'utérus**

Jours après pic LH	Evénements	Localisation
1	Ovulation	Ovaire
2	Fécondation	Trompe de Fallope
2-4	Division cellulaire (32)	Trompe de Fallope
5	Blastocyste dans l'utérus	Utérus
6-7	Implantation	Utérus

Le placenta humain

La placentation=formation du placenta (« galette ») qui est un organe unique car il est temporaire et issu à la fois de l'embryon (trophoblaste) et de la mère (endomètre)

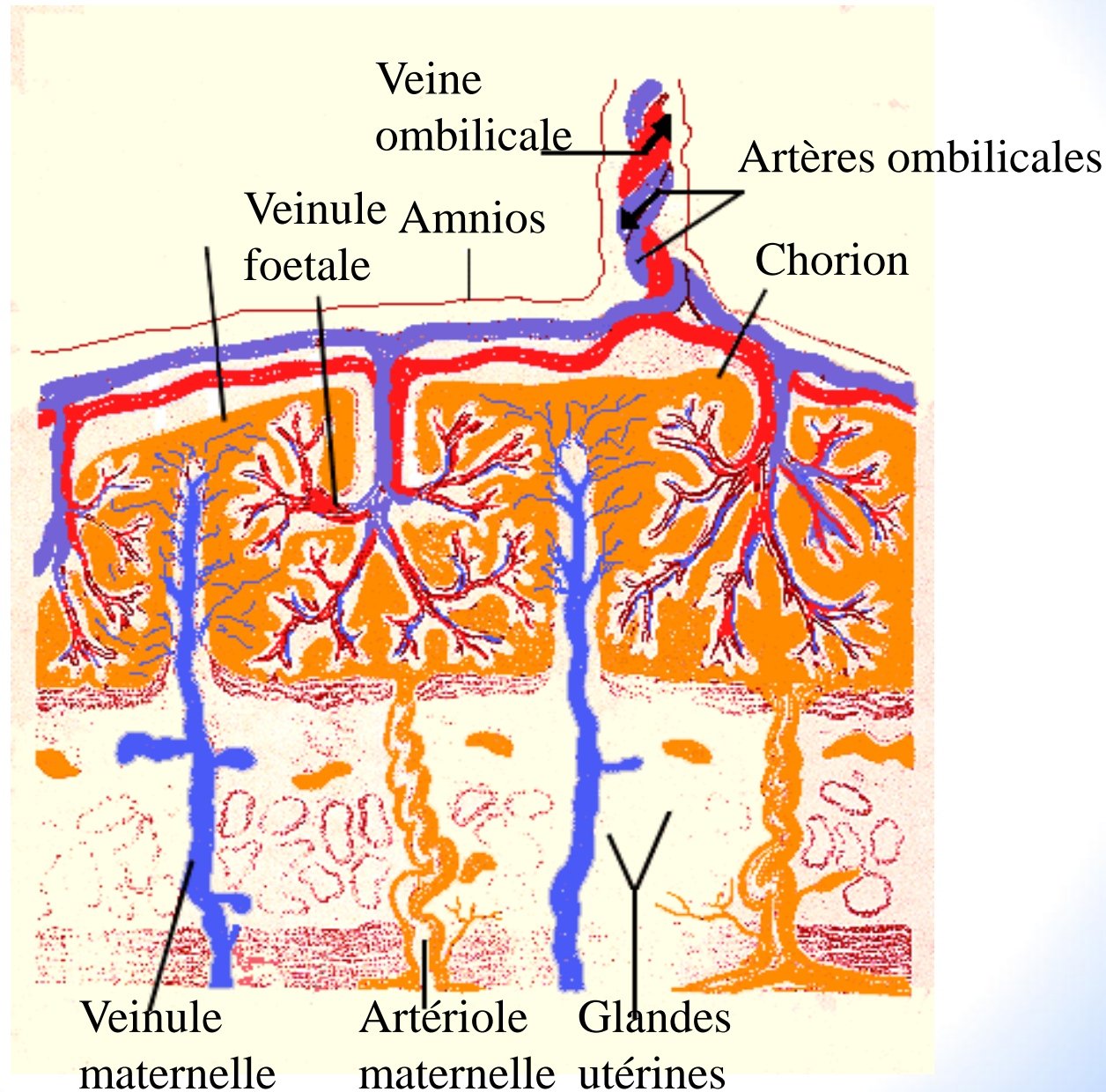
- Le trophoblaste donne naissance à une couche de mésoderme sur sa face interne=>chorion
- Les villosités chorioniques se développent, se vascularisent et entrent en contact avec le sang maternel; les nombreux vaisseaux atteignent l'embryon via la veine et des artères ombilicales.
- Évolution de l'endomètre en caduques basale et capsulaire + villosités chorioniques=placenta



Le placenta permet :

- Le déroulement de la grossesse
- L'adaptation de l'organisme maternel
- Le déclenchement de l'accouchement

Relations entre les tissus foëtaux et les tissus maternels dans la formation du placenta.



La barrière placentaire

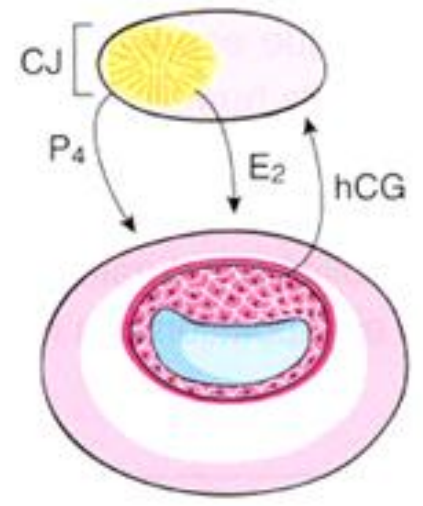
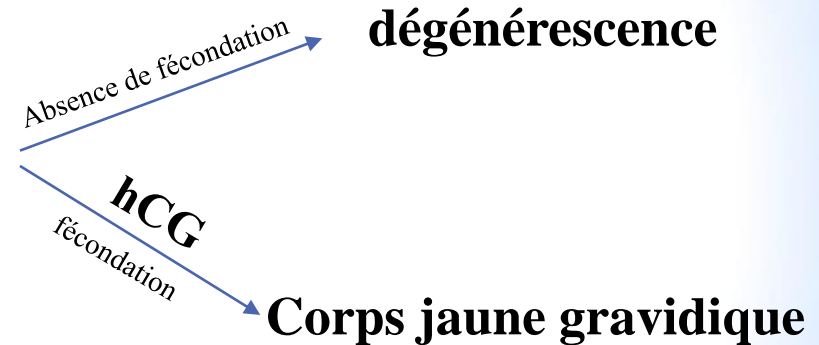
- Le sang foetal et le sang maternel ne sont pas identiques.
- Les anticorps franchissent la barrière par pinocytose.
- De nombreux microbes sont arrêtés mais certains virus (rubéole, varicelle, herpes (cytomégalovirus)), parasite (toxoplasmose), bactéries (tréponème, listériose) peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus.
- Attention à alcool, perturbateurs endocriniens (solvants, bisphénol A...), médicaments (thalidomide)
- Les hormones polypeptidiques, T_3 et T_4 ne traversent pas.
- Les hormones sexuelles passent dans les deux sens.

XIII-3 Les fonctions endocrines placentaires spécifiques:

➤ **Besoin constant de progestérone pour maintenir l'utérus dans un état fonctionnel** (capable de faire séjourner un embryon et de s'y développer normalement)

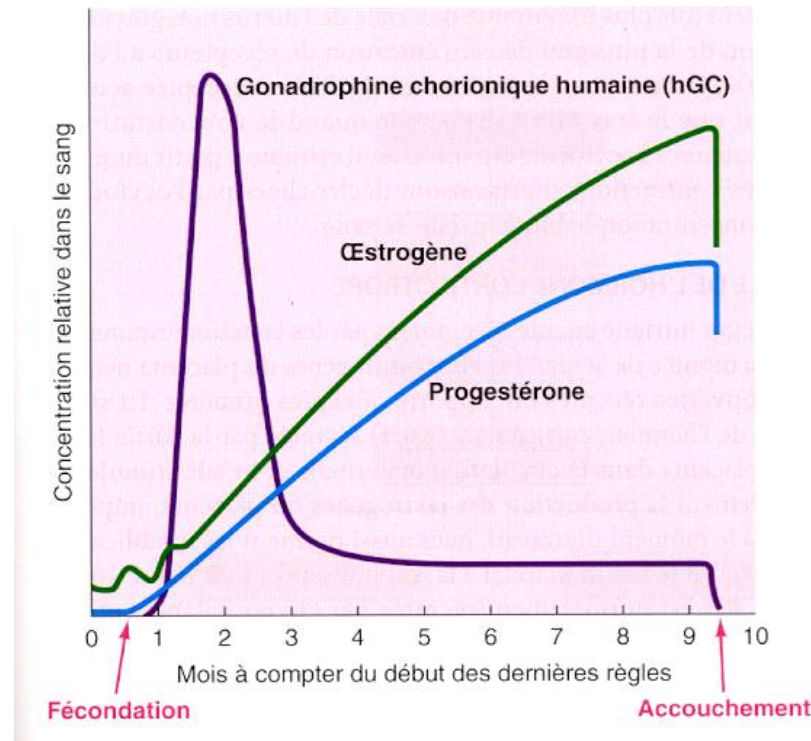
➤ **Origine première de la progestérone : le corps jaune**

➤ **Corps jaune ovarien cyclique (progestatif)**



XIII-a L'hCG (*human Chorionic Gonadotrophin* ou gonadotrophine chorionique humaine).

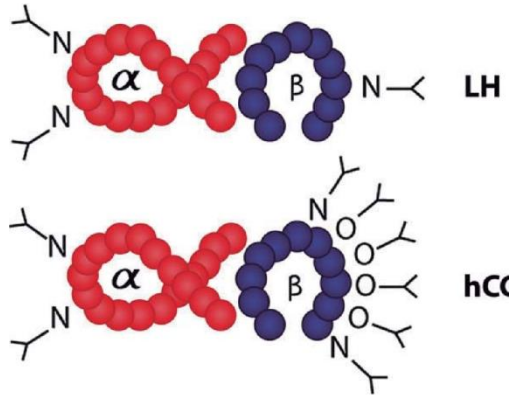
- Sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès le 7^{ème} jour après la fécondation (implantation), similaire à la LH
- Permet le maintien du corps jaune gravidique assurant le maintien de la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes par l'ovaire pendant les 6 premières semaines
- Production de DHEA par les surrénales et testostérone par les cellules de Leydig non matures=>développement des testicules



XIII-a L'hCG (*human Chorionic Gonadotrophin* ou gonadotrophine chorionique humaine).

➤ Glycoprotéine

Dimère: -sous-unité α identique à celle de la LH, de la TSH, de la FSH
-sous-unité β spécifique mais analogue à 80% à celle de la LH



➤ Le taux sanguin et urinaire (β -hCG) est la base du diagnostic précoce de la grossesse



➤ Rôle physiologique:

- maintenir la fonction du corps jaune (récepteur de LH; affinité plus forte)
- stimuler chez le fœtus la synthèse de DHEA par les surrénales et de testostérone par le testicule (formations de organes génitaux masculin)

Les hormones placentaires

- **Les hormones polypeptidiques**

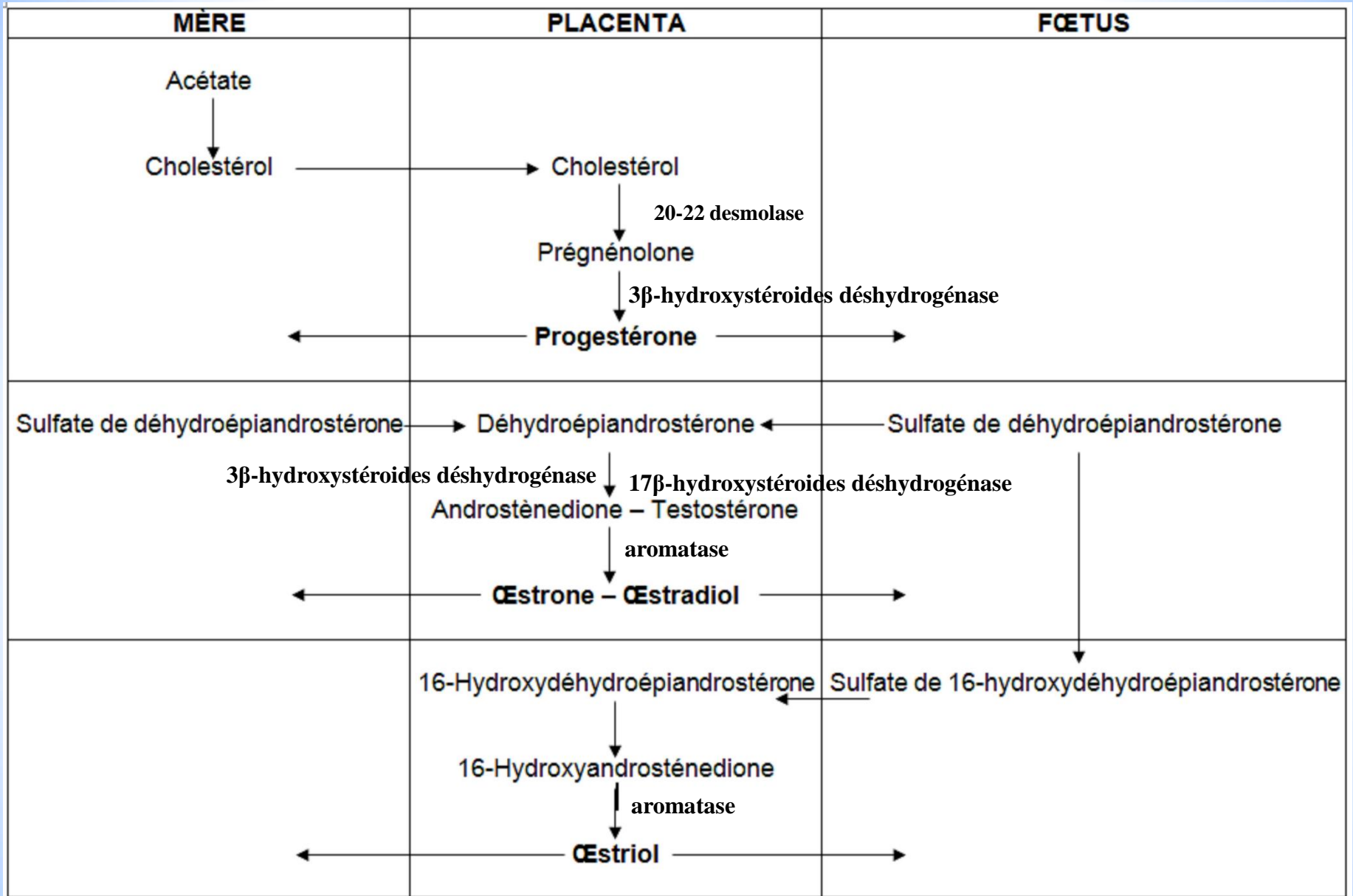
- L'hCG (gonadotrophine chorionique humaine)
- L'hPL (hormone lactogène placentaire)
- La GH placentaire (hormone de croissance placentaire)
- Autres hormones polypeptidiques (relaxine, inhibine, proopiomélanocortine (POMC) ...)

- **Les hormones stéroïdes**

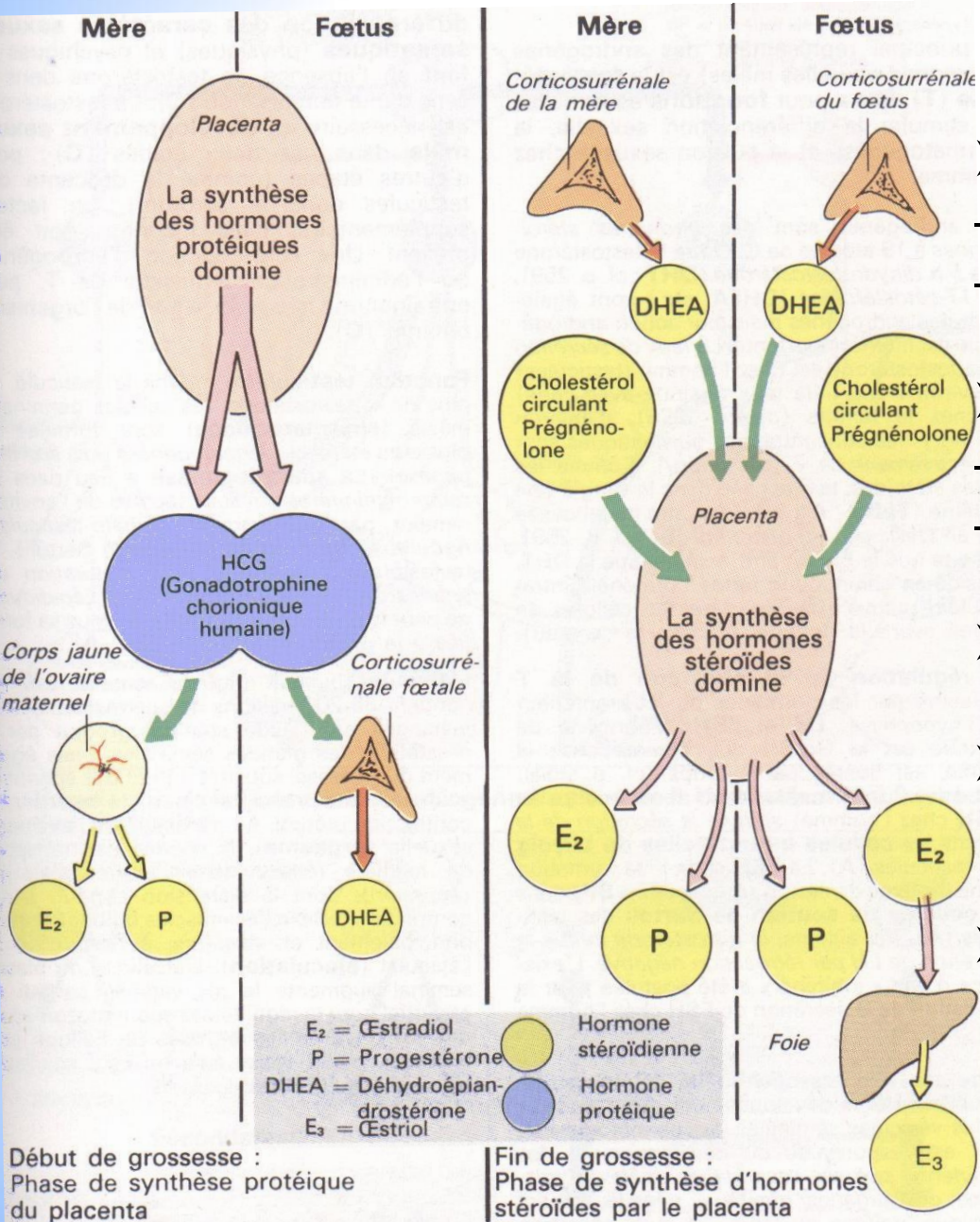
- La progestérone
- Les œstrogènes (œstradiol, œstrone)

Particularités du placenta comme glande endocrine

- Production hormonale indépendante des rétrocontrôles ([H] proportionnelle à la taille du placenta)
- Le placenta produit des hormones stéroïdes et des hormones protéiques (deux types de cellules sécrétrices)
- Le placenta possède les enzymes nécessaires à la synthèse de la progestérone, mais pas celles qui sont nécessaires à la formation des androgènes, qui sont les précurseurs des œstrogènes. Les glandes surrénales fournissent donc ces androgènes au placenta par la circulation fœtale
- Les hormones placentaires parviennent aussi bien dans l'organisme maternel que dans celui de fœtus



Activité endocrinienne du placenta au début et à la fin de la grossesse



➤ **La progestérone:**

- d'origine placentaire;
- augmentation 20-25 fois!!

➤ **Les œstrogènes:**

- d'origine placentaire;
- augmentation 100 fois!!

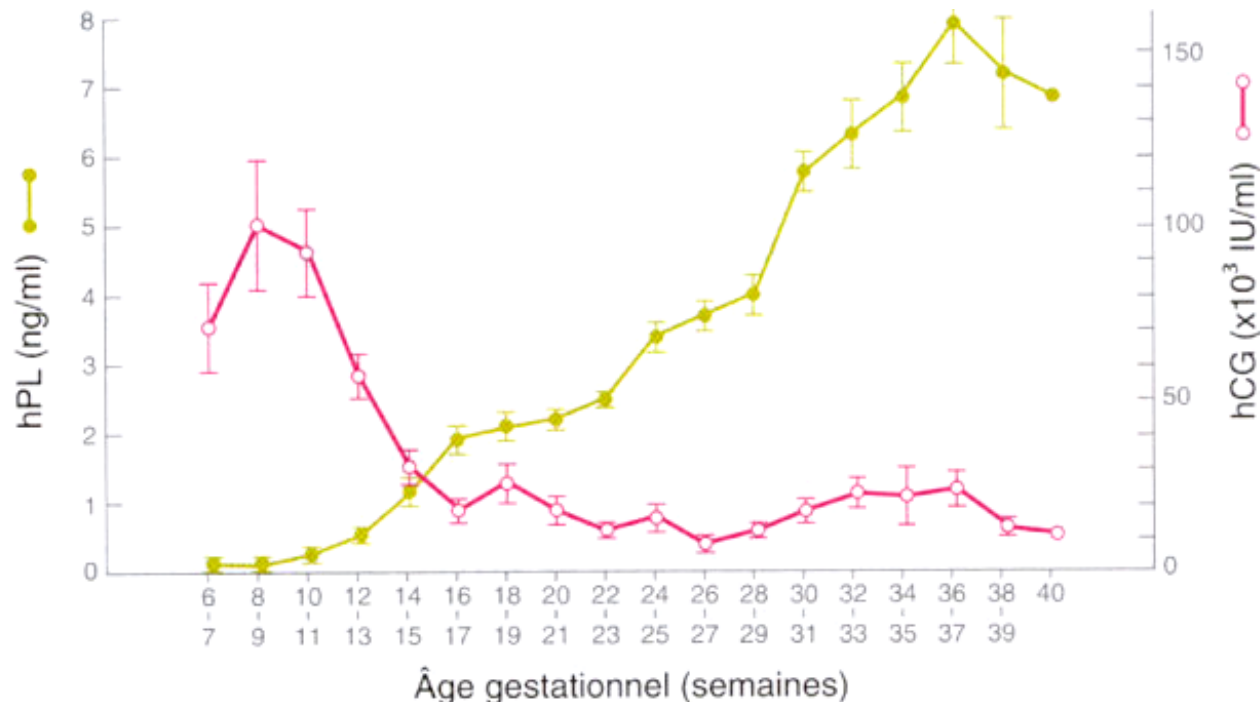
➤ **L'hCG**

- **L'hPL** (hormone lactogène placentaire):
-analogie avec la GH et la prolactine.

➤ **Les inhibines** (rôle peu connu)

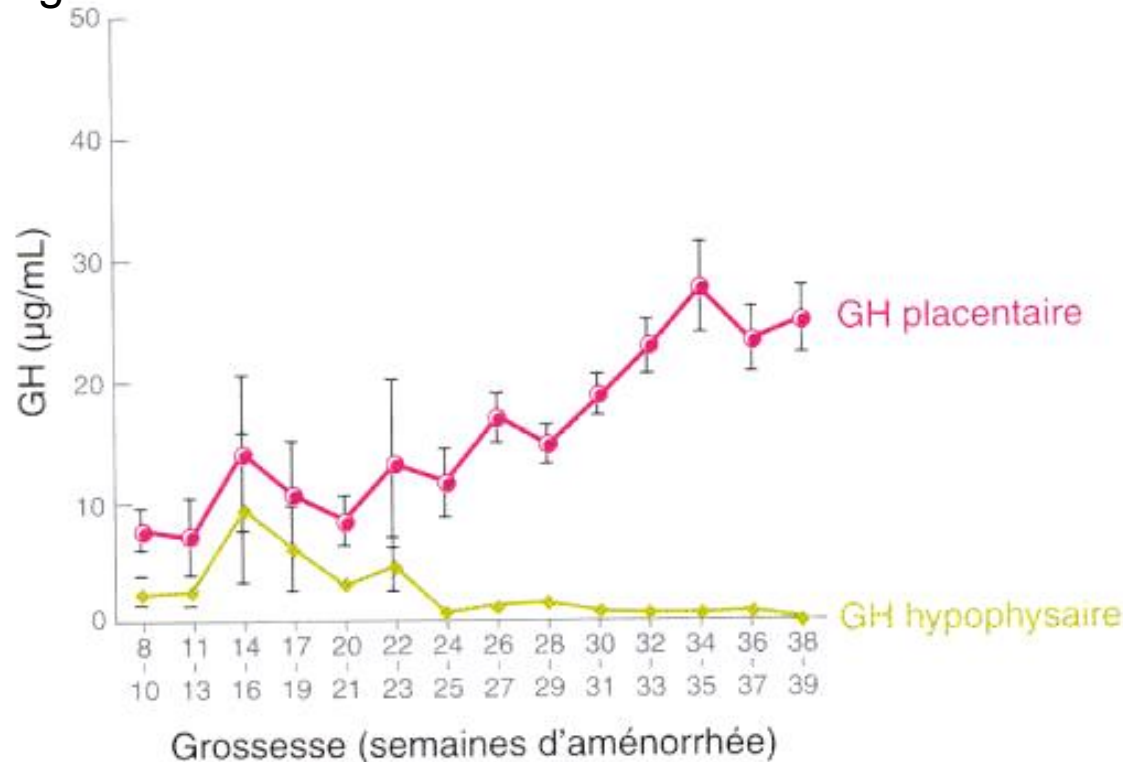
XIII-3-b L'hPL (hormone placentaire lactogène)

- hPL ou hCS (hormone chorionique somato- ou mammotrophique humaine)
- Augmentation proportionnelle à la masse du placenta
- Prépare à la lactation (~PRL=>prolifération et différenciation des cellules de la glande mammaire)
- Similaire à la GH : stimule la synthèse protéique et la lipolyse; diabétogène, s'oppose à l'action de l'insuline → augmente la glycémie



XIII-3-c La GH placentaire

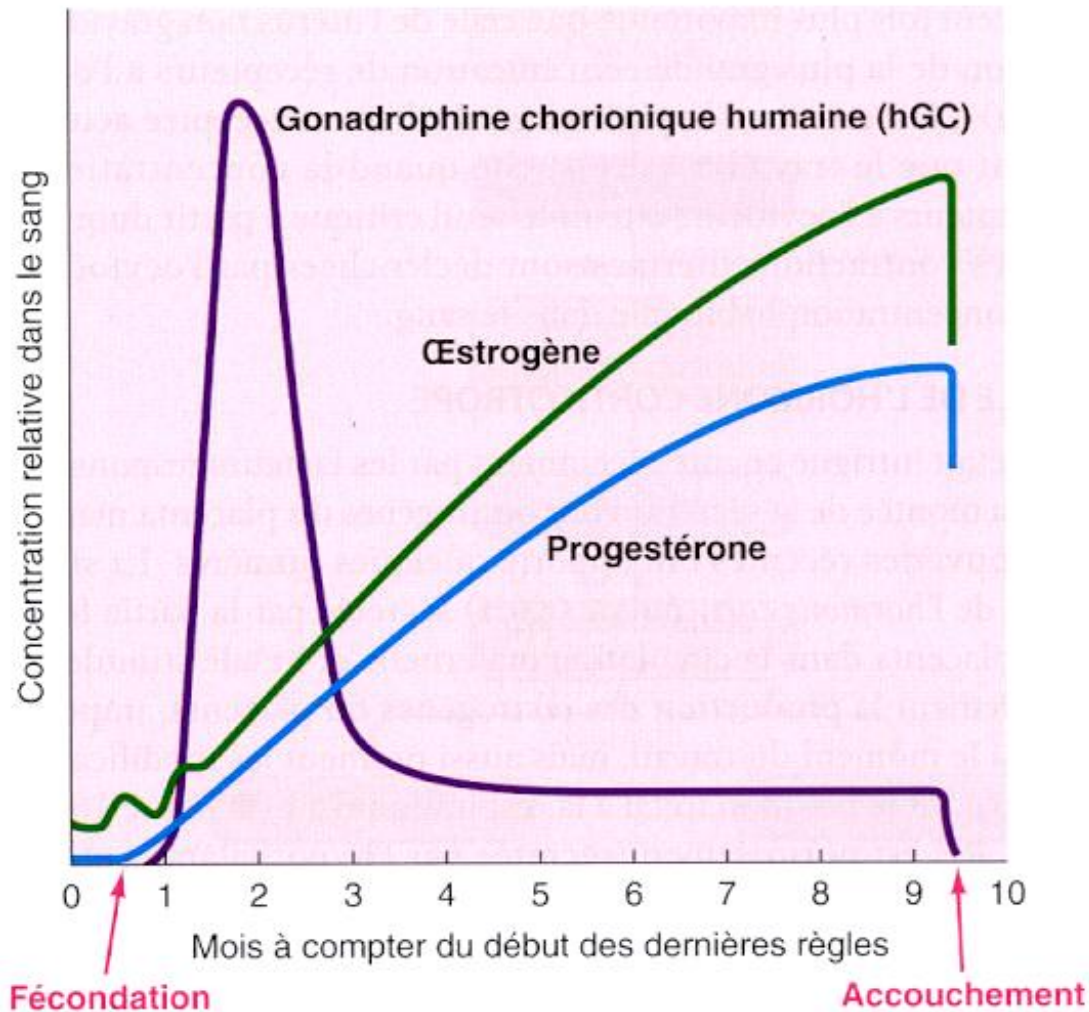
- GH placentaire diffère de la GH hypophysaire par 13 AA
- Vient remplacer progressivement la GH hypophysaire maternelle
- Régule les taux d'IGF1 maternels (prise de poids)
- Diabète gestationnel



Le placenta humain, 2010

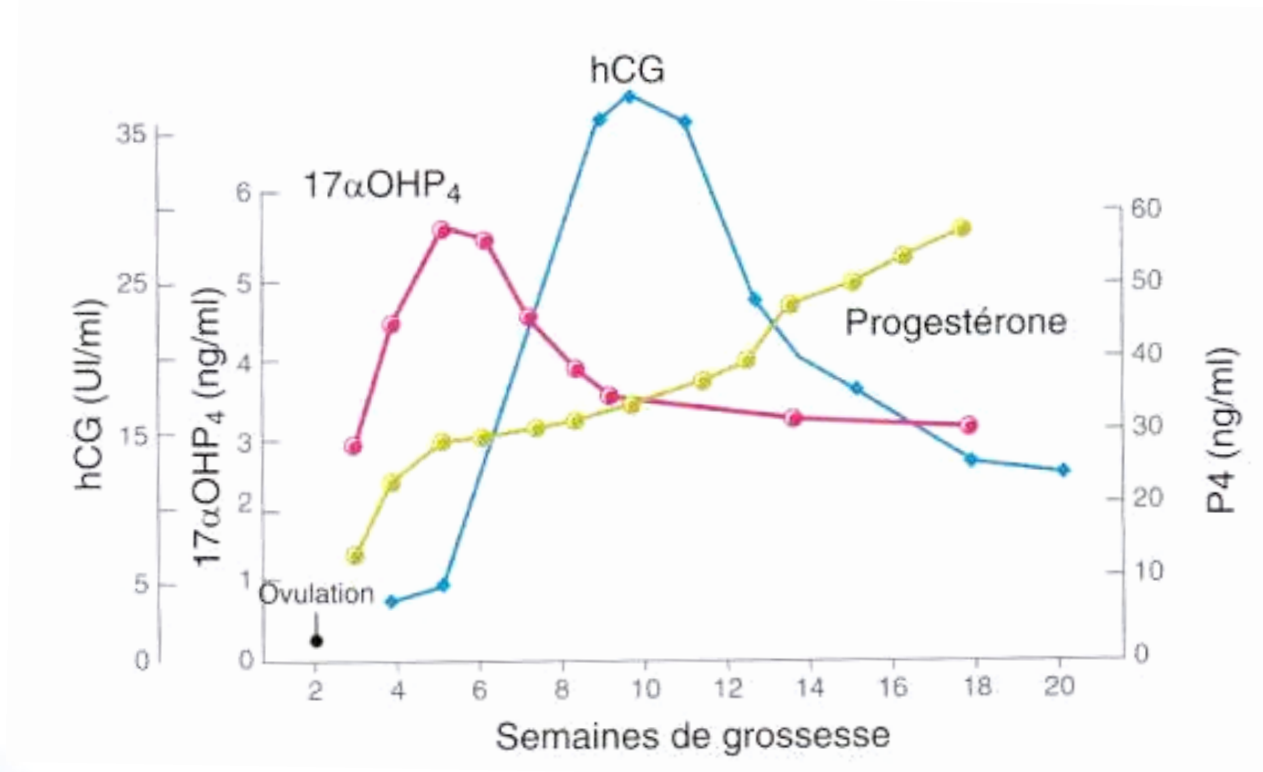
XIII-3-d Les hormones stéroïdes

- Production progressive et considérable de stéroïdes par le placenta dès la 6^{ème} semaine



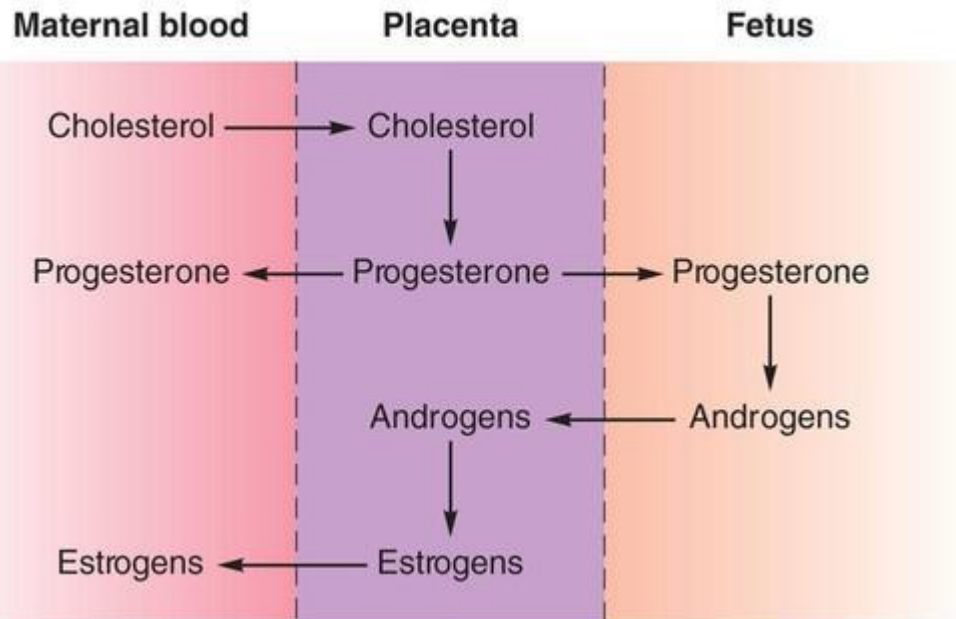
XIII-3-e La progestérone

- **Pendant les 6 premières semaines : production essentiellement effectuée par le corps jaune** (association avec la sécrétion de $17\alpha\text{-OH}$ progestérone d'origine ovarienne)
- **La production placentaire prend le relais**



XIII-3-e La progestérone

Cholestérol d'origine maternelle



-maintient la grossesse

-précurseur des corticostéroïdes (y compris des androgènes) fœtaux

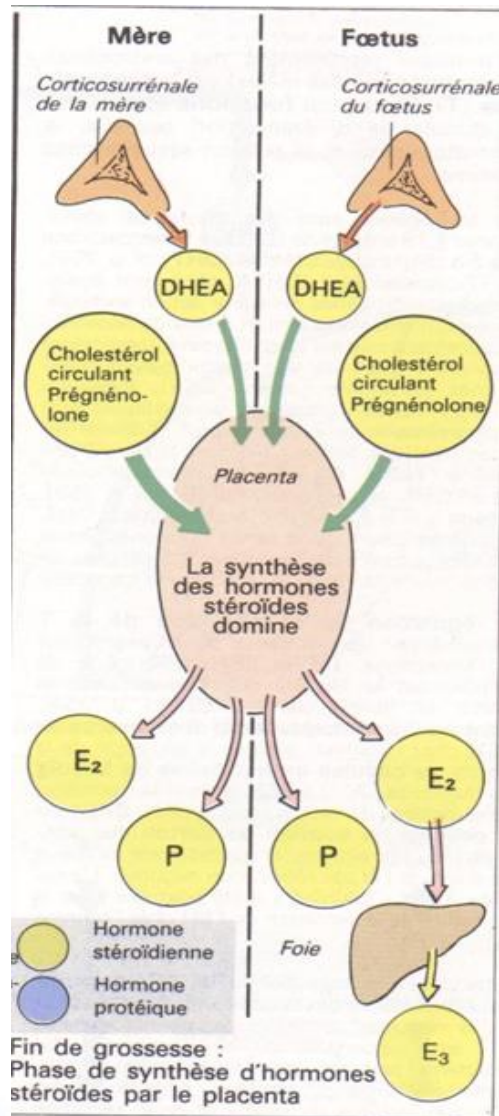
-inhibe les contractions utérines (prévient l'expulsion précoce du fœtus)

-empêche l'action stimulatrice de la prolactine sur la lactogénèse

- inhibe la libération des gonadotropines hypophysaires

XIII-3-f Les œstrogènes

Impossibilité pour le placenta de convertir la prégnénolone et la progestérone en androgènes (substrats des œstrogènes)



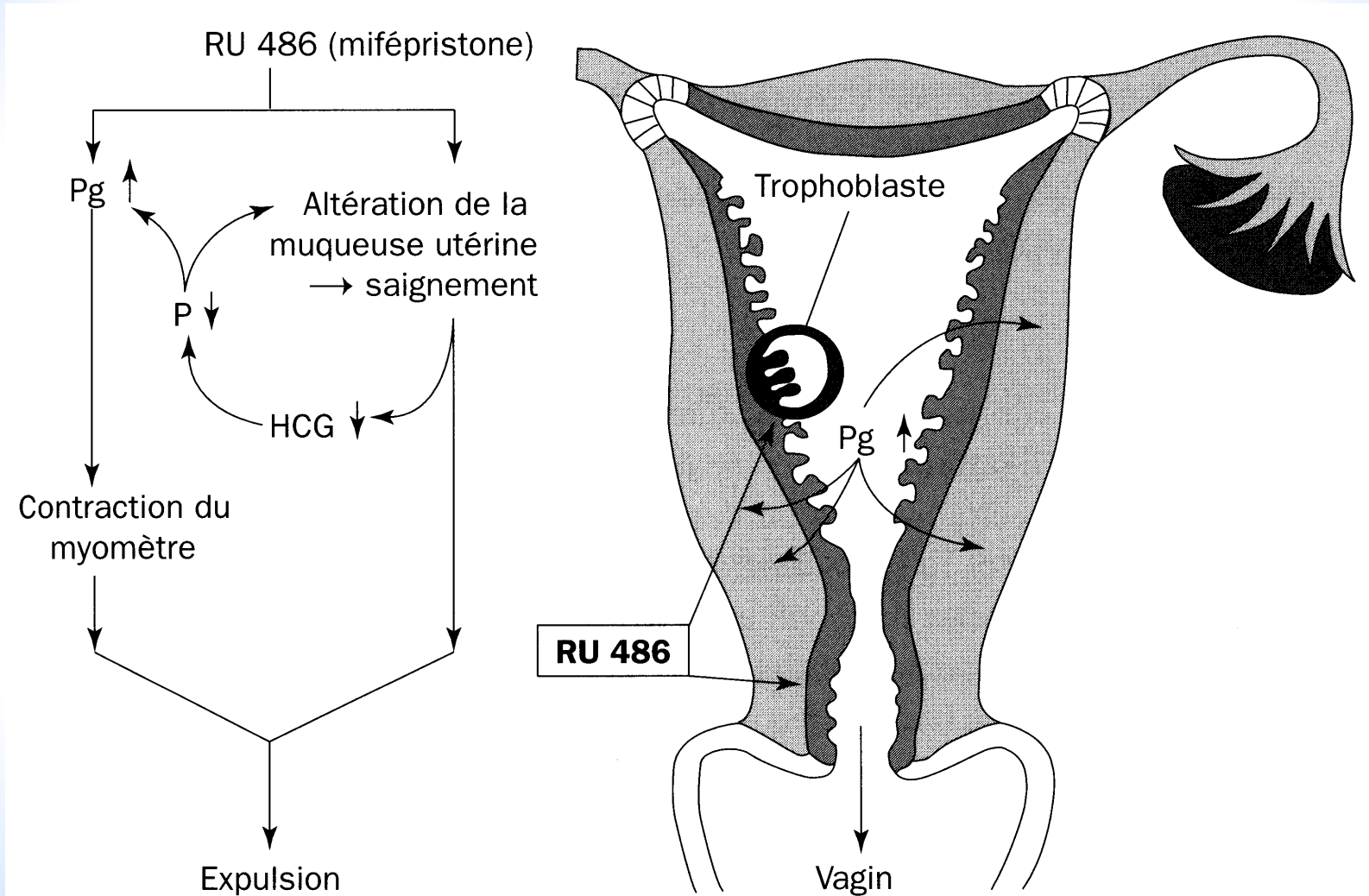
-maintiennent la grossesse

-abaissent le seuil de l'utérus aux stimuli qui le contractent (contrairement à la progestérone)

- favorisent la sécrétion de la prolactine

La pilule "abortive" - antagoniste de la progestérone

RU 486 (mifépristone = antagoniste des récepteurs à la progestérone)



Mécanisme d'action de la mifépristone (RU 486)
(d'après Baulieu et Kelly, 1990)

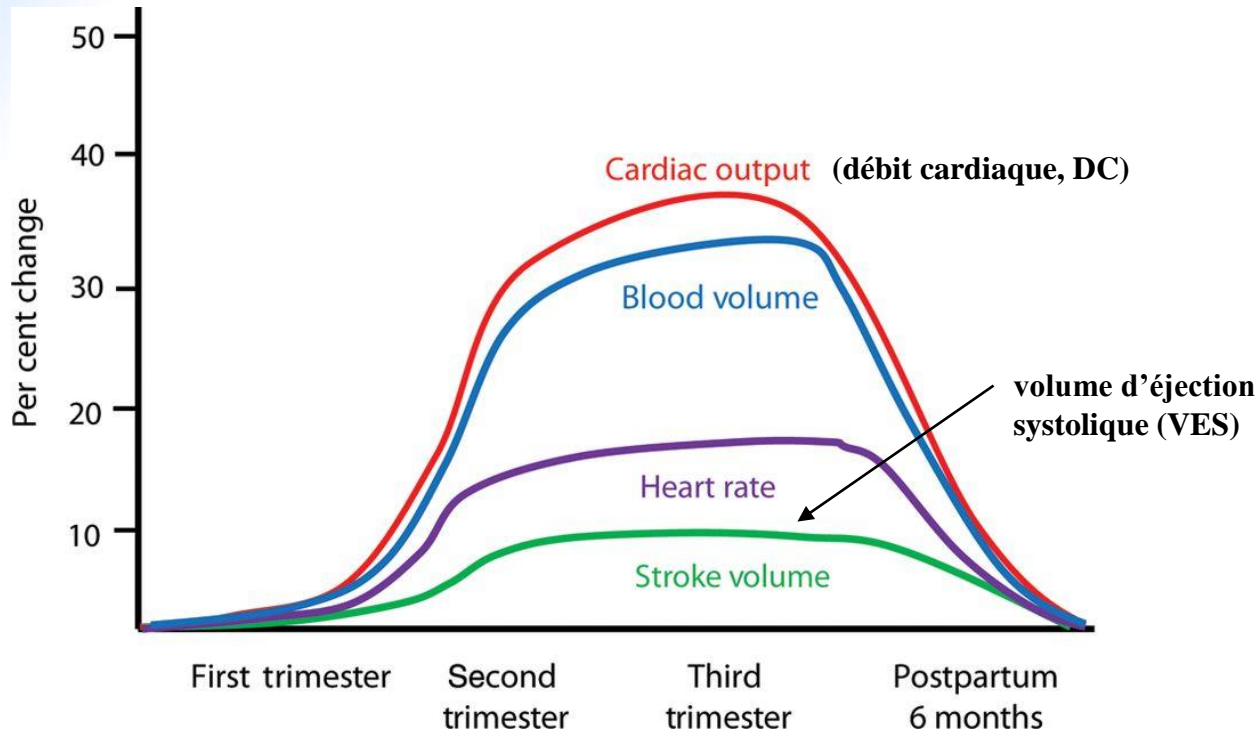
XIII-4 Les modifications physiologiques

- **La grossesse est un événement physiologique**
- **Modifications physiologiques de l'organisme maternel au cours de la grossesse normale**
- **Ces modifications peuvent entraîner des troubles mineurs**
- **Ces modifications peuvent être à l'origine de spécificités pharmacologiques maternelles**

Les modifications physiologiques

- **Elles correspondent à une adaptation de l'organisme maternel**
 - augmentation des besoins métaboliques liés au maintien, à la croissance et au développement de l'embryon puis du fœtus
- **Elles concernent tous les grands systèmes de l'organisme avec des modifications au niveau :**
 - endocrinien
 - cardiovasculaire
 - respiratoire
 - hématologique
 - gastro-intestinal
 - rénal
 - du système nerveux
 - musculo-squelettique
 - cutané

XIII-4-a Modifications cardiovasculaires



1

- **Augmentation du débit cardiaque** (+30-40% à la fin du 1er trimestre jusqu'au terme)

– $DC = \text{fréquence cardiaque} \times VES$

Mécanismes:

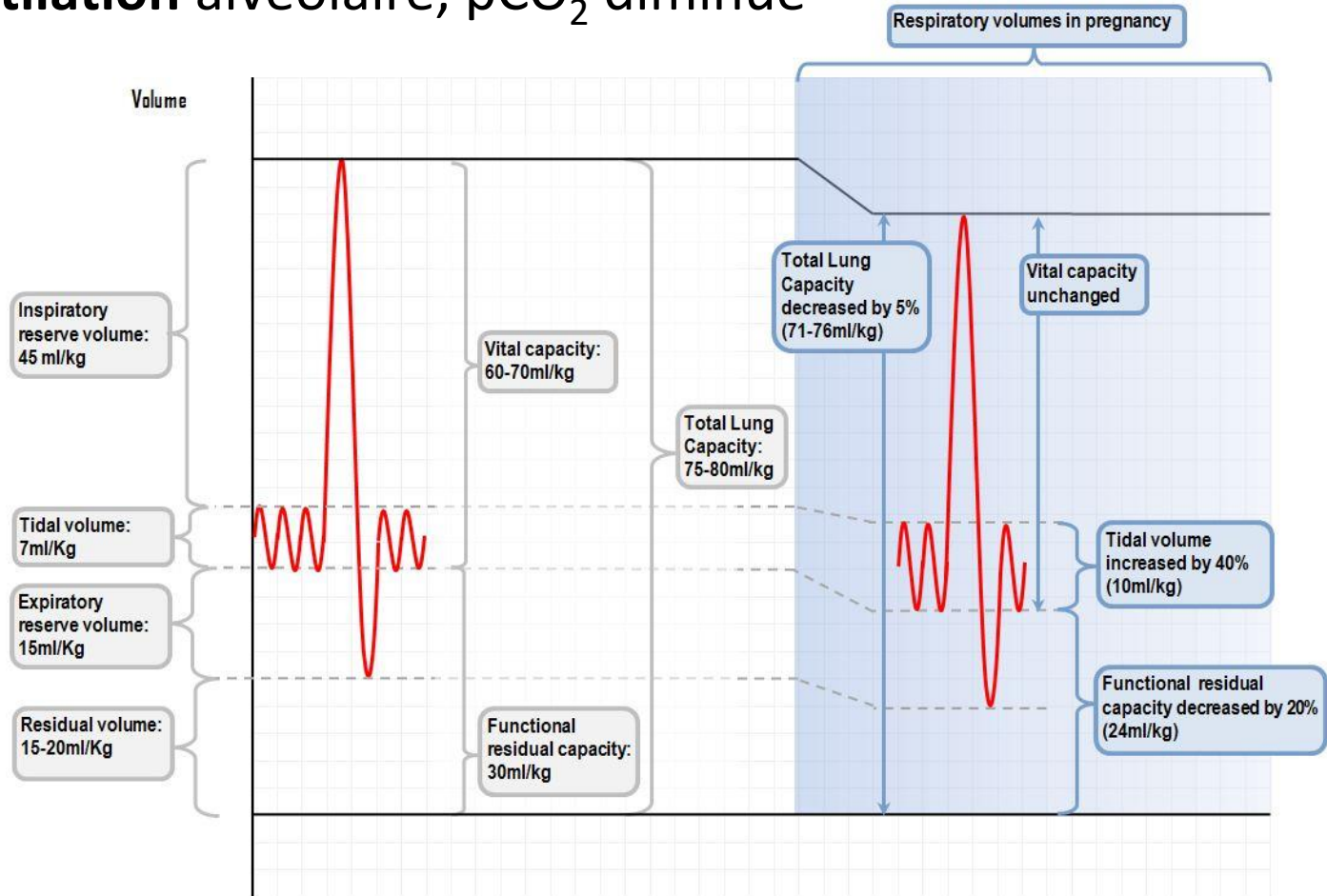
-augmentation de la contractilité myocardique sous l'effet des œstrogènes (effet permissif => catécholamines)

-hypervolémie gravidique

Troubles de la circulation de retour (jambes lourdes, œdèmes, varices) par compression veine cave (utérus)

XIII-4-b Modifications respiratoires

- Augmentation progressive du volume courant V_t (35-50%) et de la fréquence respiratoire (15%) (=>cage thoracique en tonneau)
- Hyperventilation alvéolaire, pCO_2 diminue



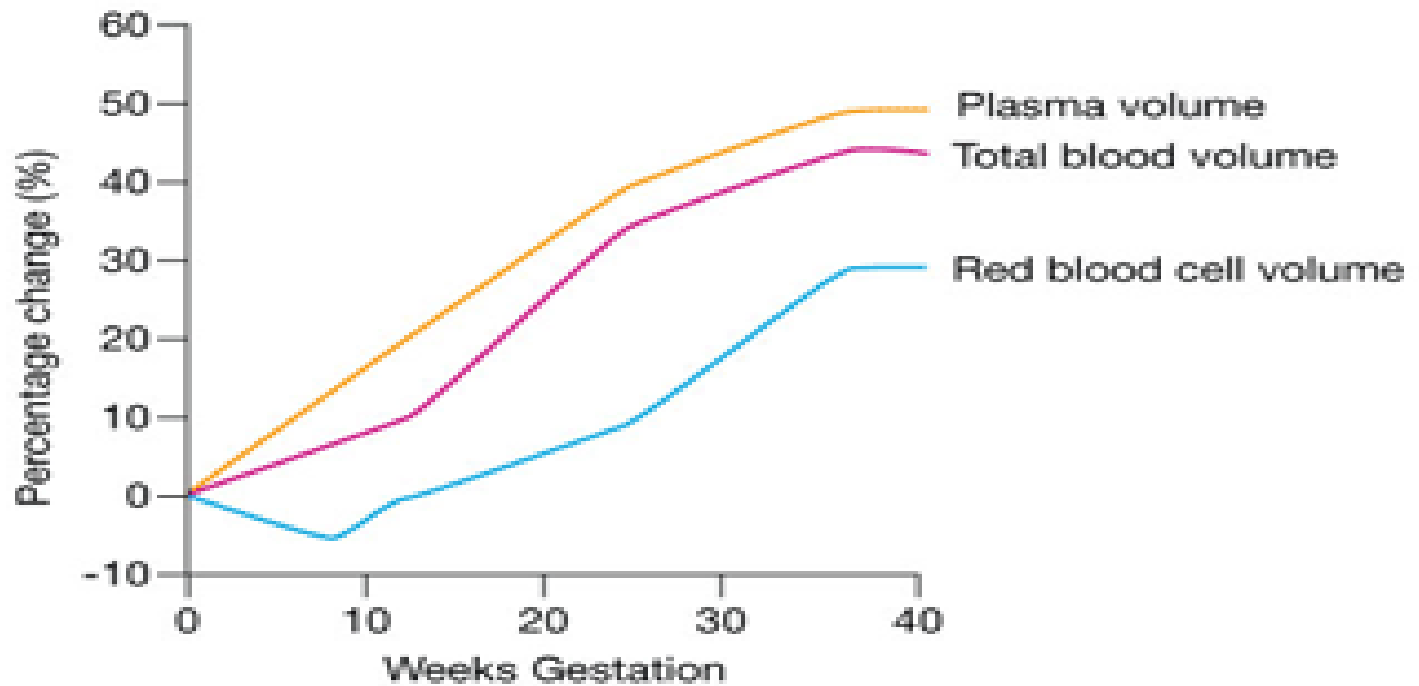
=>Rôle de la **progestérone** qui agirait directement sur les centres respiratoires en réduisant le seuil et en augmentant la sensibilité du centre respiratoire au CO_2

XIII-4-c Modifications sanguines

- **Augmentation précoce (10 SA) du volume plasmatique** par rétention hydrosodée (+50%, soit 1.5 L). Rôle de l'aldostérone et des hormones sexuelles (effet permissif des œstrogènes).
- **Dilution de l'albumine → diminution de la pression oncotique**
→ œdèmes
- **Augmentation du volume globulaire (+20%)**
 - Augmentation moins rapide que plasma
 - Anémie de dilution jusqu'à la fin du 2ème trimestre
- **Hyperleucocytose physiologique**
→ Augmentation régulière ± importante jusqu'au terme : $4000/\text{mm}^3 \rightarrow 10000/\text{mm}^3$

Modifications sanguines (1)

Maternal Intravascular Volume Changes



Modifications de l'hémostase

- **Hypercoagulabilité**

- augmentation de facteurs de la coagulation dès la fin du 1er trimestre

- État d'hypercoagulabilité protégeant contre les hémorragies

- prédisposition aux accidents thrombo-emboliques!

- **Hypofibrinolyse**

=>Rôle des **oestrogènes** : (! Contraception)

XIII-4-d Modifications gastro-intestinales

- **Hypersalivation**
- **Reflux gastro-oesophagien (RGO)** (80% des femmes) par diminution du tonus du sphincter bas oesophage
- **Hypotonie intestinale** (effet progestérone)

XIII-4-e Modifications rénales

- Augmentation légère de la taille du rein, **dilatation et élongation des uretères** (surinfection ascendante des voies urinaires)
- **Augmentation de la filtration glomérulaire et débit de filtration rénal**
- **Rétention hydrosodée** (augmentation volume plasma)
 - Na⁺ retenu : aldostérone, œstrogènes
- **Élévation de la vessie, compression par l'utérus** (pollakiurie)

XIII-4-f Modifications cutanées

- Œstrogènes +++

→ (stimulation des mélanocytes)



- Hyperpigmentation (90%)

- Nez, joues (chloasma : masque de grossesse)
- Peau abdominale (linea nigra)

- Vergetures (60-90 %) à partir du 2ème trimestre

- Seins, hanches, ventre

- Apparition de verrues, érythèmes palmaires, angiomes...



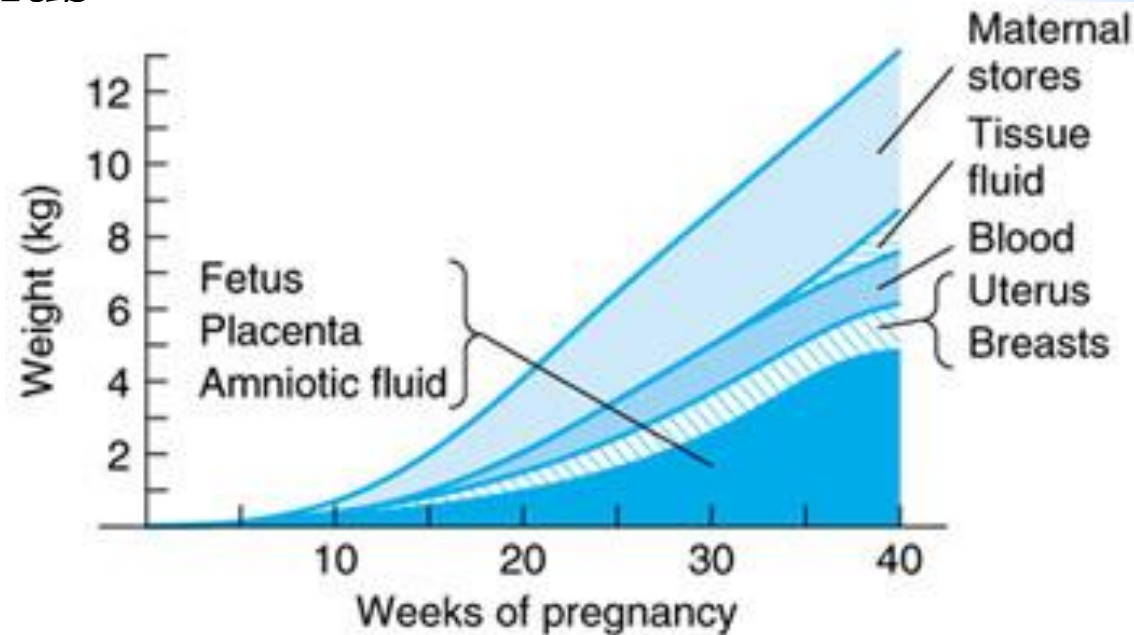
- Modifications de grains de beauté

XIII-4-g Modifications anatomiques

- Augmentation du volume des seins (œstrogènes, hPL, PRL)
- Augmentation du poids

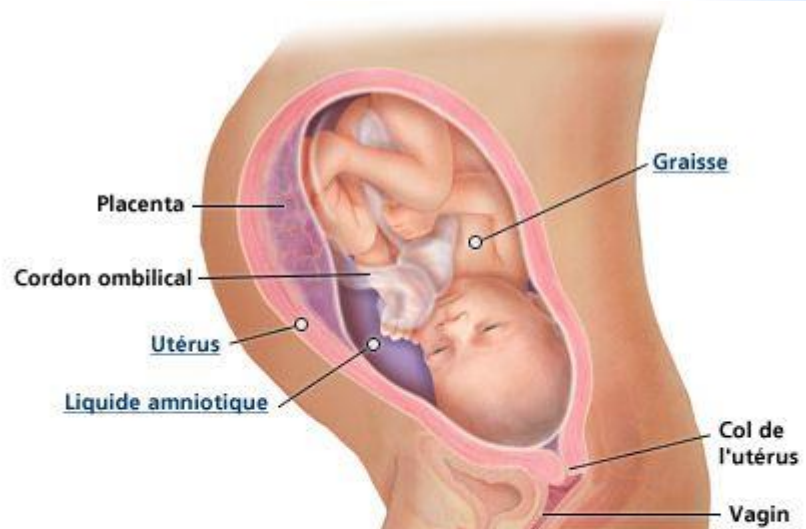
– 12 ± 3 kg

- Fœtus : 3.4 kg
- Placenta : 0.6
- Liq. Amniotique : 0.8
- Utérus : 0.9
- Seins : 0.4
- Sang : 1.3
- Eau : 1.7
- Réserves : 3.4



XIII-5 L'accouchement

- L'accouchement nécessite :
 - La dilatation du canal cervical (rôle de la tête du fœtus)
 - Les contractions de l'utérus suffisamment fortes pour expulser le fœtus

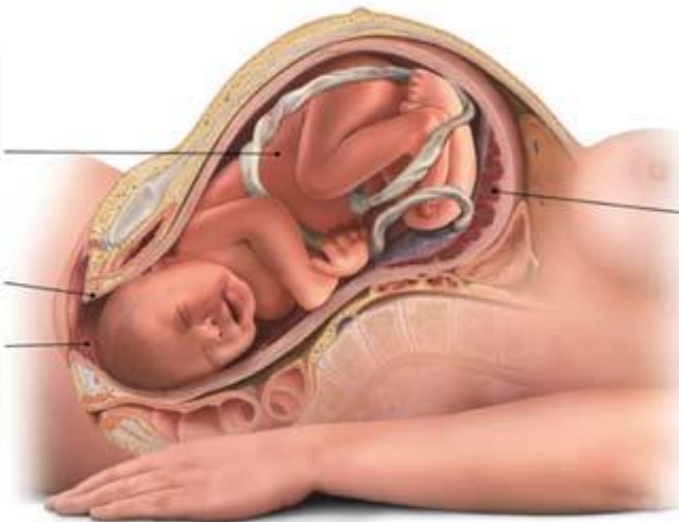


- Rôle des œstrogènes
- Rôle de l'ocytocine
- Rôle du cortisol
- Rôle des prostaglandines

Fœtus
Pour passer dans le vagin, le fœtus doit courber la tête vers l'avant et tourner le dos vers le ventre de sa mère.

Col de l'utérus

Vagin
Au moment de l'expulsion, le vagin et le col de l'utérus ne forment plus qu'un même conduit.



Placenta
L'expulsion du placenta (délivrance) survient généralement dans la demi-heure qui suit la naissance et peut s'accompagner de saignements temporaires. Il ne doit subsister aucun résidu de placenta dans l'utérus afin d'éviter une infection ou une hémorragie.

Expulsion

Le bébé est expulsé lorsque le travail a suffisamment dilaté le col de l'utérus pour lui permettre de passer. L'expulsion, facilitée par les contractions utérines et les contractions abdominales volontaires de la mère, dure en moyenne une demi-heure.

L'accouchement

➤ Facteurs physiques

- **Etirement du myomètre**
 - Croissance du fœtus
 - Augmentation de l'excitabilité (seuil atteint pour une activité contractile spontanée)

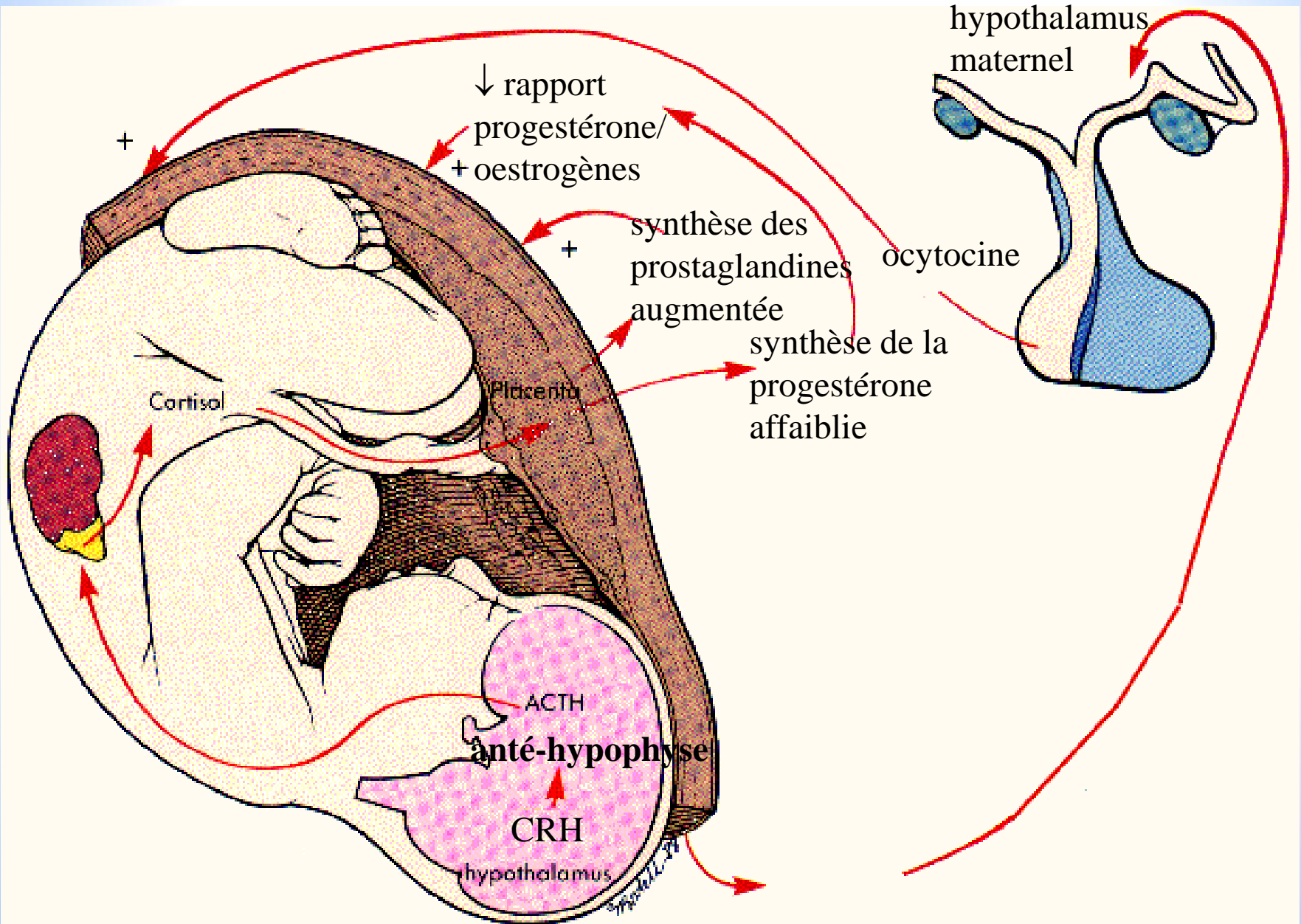
➤ Facteurs hormonaux fœtaux

- **Maturation de la corticosurrénale**
 - Cortisol fœtal augmente peu de temps avant le terme
 - Le cortisol stimule la production des œstrogènes (placenta)
 - Les œstrogènes stimulent la production de prostaglandines PGF2a (placenta)

➤ Facteurs maternels

- **Ocytocine (posthypophyse) : action directe sur le myomètre (nombreux récepteurs)**

La régulation hormonale de l'accouchement



Enfin!!!



XIV La régulation hormonale de la mammogenèse

XIV-1 La régulation hormonale de la lactation

XIV-2 La régulation hormonale de la lactation et de l'éjection du lait

XIV-3 Déterminisme de l'aménorrhée lors de la grossesse et de l'aménorrhée post-partum.

XIV La régulation hormonale de la mammogénèse

➤ Développement des glandes mammaires (4 étapes):

1. Une différenciation embryonnaire an hormonale

Fin de gestation - la prolactine maternelle stimule le développement.

2. Une croissance prépubérale limitée

-la ramification de structures tubulaires et la croissance du tissu conjonctivo-adipeux.

3. Un développement pubertaire

- sous l'influence des œstrogènes, de la progestérone et de la prolactine.

4. Un développement pendant la gestation

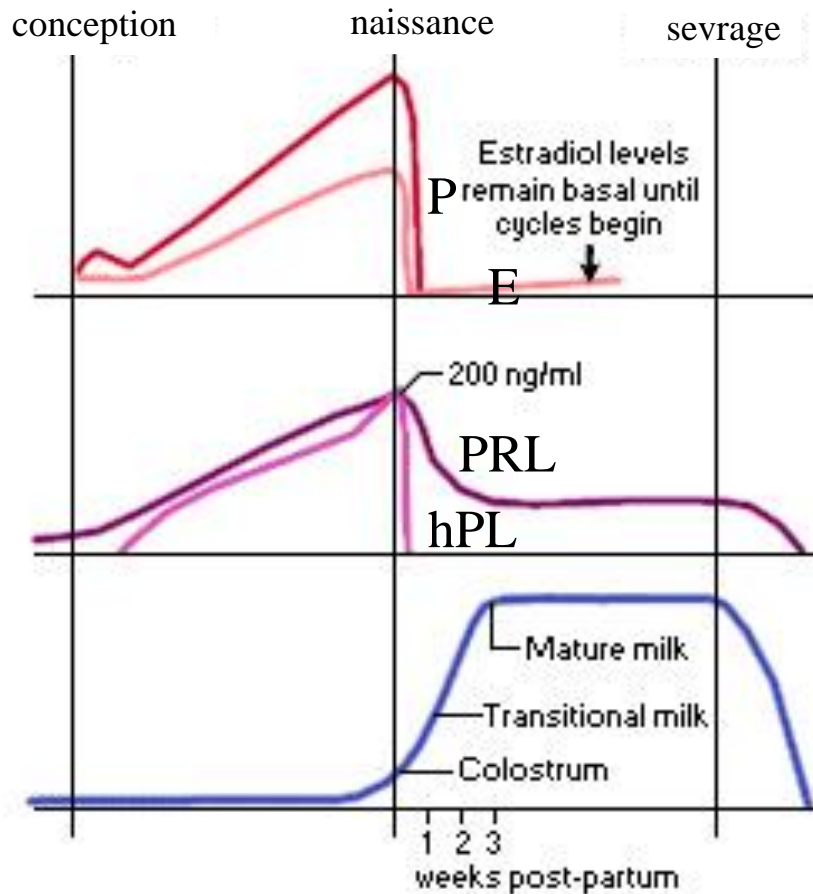
-rôle des stéroïdes sexuelles

-rôle des hormones lactogènes- la prolactine, l'hPL et la GH

XIV-1 La régulation hormonale de la lactation

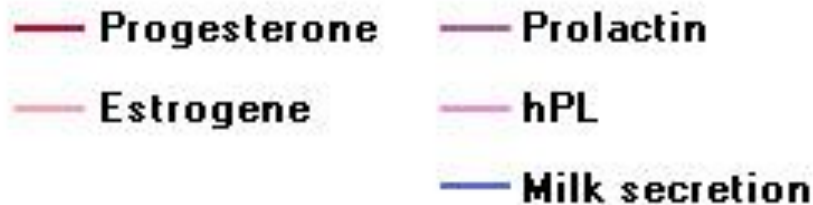
Grossesse

lactation



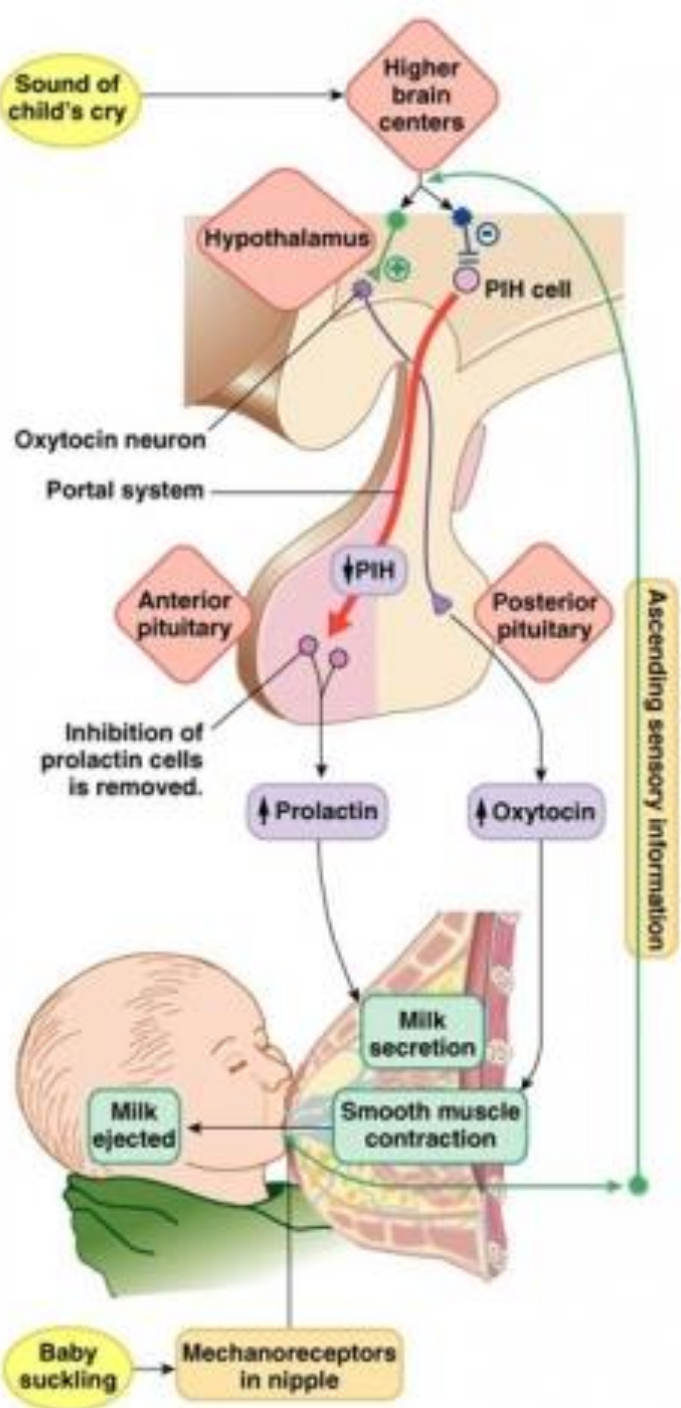
⇒ Colostrum

- Nutrition et immunité



XIV-2 La régulation hormonale de la lactation et de l'éjection du lait

PIH - *prolactin inhibiting factor* (dopamine)



XIV-3 Déterminisme de l'aménorrhée lors de la grossesse et de l'aménorrhée post-partum.

1. Lors de la grossesse, l'hypophyse est sous l'effet du freinage prolongé par les stéroïdes du corps jaune gravidique et du placenta. De plus, l'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion de la GnRH.

2. Après l'accouchement, les influx nerveux du mamelon stimulent les β -endorphines hypothalamiques \rightarrow une inhibition de la GnRH et une stimulation des cellules à prolactine. De plus, l'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion de la GnRH.

La lactation est un agent contraceptif très efficace.

