EMBRYOLOGIE : Le développement du tube digestif

Mise en place de l'endoderme :
Première population mise en place= endoderme primitif par délamination de la masse cellulaire interne, le tissu superficiel s'appelant l'épiblaste. Une partie de l'endoderme primitif migre sur le trophoblaste pour former l'endoderme pariétal, celui qui reste au contact de l'épiblaste prend le nom d'endoderme viscéral. Cet endoderme primitif est une structure extra- embryonnaire remplacée par l'endoderme définitif

Origine de l'endoderme :
Toutes les cellules endodermiques proviennent de l'épiblaste (région antérieure de la ligne primitive et nœud de Hensen)

- Poulet : ingression lorsque la ligne primitive est complète
- Souris : début d'ingression alors que la ligne primitive débutante

Le tube endodermique est séparé en région antérieure, moyenne et postérieure :
La région antérieure dépend du tronc coeliaque et l'intestin antérieur donne naissance à l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le foie, les voies biliaires et le pancréas.
La région moyenne dépend du tronc mésentérique supérieur et l'intestin moyen donne naissance à l'intestin grêle et le colon.
La région postérieure dépend du tronc mésentérique inférieur et l'intestin postérieur donne naissance au colon, au rectum et au canal anal.

Exemple du gène *Pdx1* (animal) / *PDX1* (homme) :
Pdx1 exprimé par région du pancréas, marqueur de cette future région
Si l'on empêche l'expression de ce gène ➔ anomalie de la formation du pancréas
Chez la souris mutée ➔ tout petit pancréas dorsal mais pas de pancréas ventral
Chez l'homme : délétion ponctuelle (entraînant un décalage du cadre de lecture) d'un nucléotide du gène codant PDX1 chez un fille nouveau-né avec agénésie pancréatique

⇨ PDX1 impliqué dans la mise en place de l'ébauche pancréatique

Il existe une régionalisation des gènes dans l'endoderme ainsi que dans le mésoderme ainsi qu'une double interaction entre les deux. Si on met du mésoderme splanchnique du colon au niveau de l'œsophage : colon remplace œsophage

⇨ métaplasies chez l'homme

Embryologie du foie
Foie vient de l'endoderme et est soumis à une règle pour les glandes exocrines: Le lieu d'origine embryologique de la glande correspond à la région d'abouchement du canal excréteur. Pour le foie (qui se draine dans le duodénum) : le foie se forme aux alentours du cœur au niveau de l'endoderme du futur duodénum

Les hépatocytes se développent à partir de l'endoderme ventral, les précurseurs pénètrent dans le septum transversum avant même la délimitation.

Comment se forme le bourgeon hépatique ? Selon un phénomène d'induction
Inducteur le plus logique = cœur (à proximité) : le cœur synthétise des facteurs sur l'endoderme pour qu'il prolifère :
FGF : sécrété par le mésoderme cardiaque, ils agissent sur l'endoderme pour promouvoir la différenciation et la croissance hépatique
BMP4 agit sur bourgeon hépatique, s'il est inhibé ➔ l'endoderme reste unicellulaire, pas de prolifération.
Le mésoderme cardiaque produit BMP et FGF et induit à ce niveau formation du bourgeon du foie qui va proliférer et pénétrer dans le septum transversum.
Conséquences ➔ formation de travées d'hépatoblaste qui vont se mélanger a des cellules du septum transversum ➔ foie= mélange de cellules de l'endoderme et du septum transversum

On peut grâce aux filaments intermédiaires de cytokératine faire la différence entre les hépatocytes et les cholangiocytes (= cellules épithéliales des canaux biliaires) :
Les **hépatocytes** adultes expriment les cytokératines 8 et 18
Les **cholangiocytes** adultes expriment les cytokératines 8, 18 mais aussi 7 et 19
Ils ont au profil différent au cours du développement.
Les hépatoblastes expriment des marqueurs d'hépatocytes mais aussi de cholangiocytes (cytokératines 8, 18 et 19) ➔ Hypothèse d'une origine embryonnaire commune en 1988

Du 24e jour à la 8e semaine de développement, le bourgeon hépatique contient des hépatoblastes.
A partir de la 8e semaine de développement : apparition de la plaque ductale (autour de la veine porte).
A partir de la 12e semaine de développement : remodelage de la plaque ductale après sa mise en place en commençant par les régions les plus proches du hile hépatique.

Les lignages hépatiques
- Hépatocytes=endoderme
- Cellules épithéliales des canaux biliaires = endoderme
- Cellules endothéliales = septum transversum
- Tissu conjonctif=septum transversum
- Cellules de Küppfer (=macrophages) = cellules hématopoïétiques
- Cellules de Ito = cellules du septum transversum via les cellules mésothéliales et submésothéliales

Cause génétique du syndrome d'Alagille
Enfant avec ictère sévère (=cholestase= défaut d'élimination de la bille) due à défaut des canaux biliaires intra hépatique car mutation du gène codant Jagged 1 (un des R de NOTCH).

La régénération hépatique
Décrite en 1931 pour la première foie : hépatectomie des 2/3 chez rat ➔ récupération en 7 jours.
Sur **foie sain**, les hépatocytes se divisent 1 à 2 fois jusqu'à restauration de la masse hépatique puis arrêt de la prolifération des hépatocytes (dut à des facteurs extrinsèques au foie)
Mais si **foie malade** (cirrhose), pas de régénération des hépatocytes mais seulement des cellules des canaux de Hering (= cellules ovales faisant le lien entre hépatocytes et voie biliaires de l'espace porte) ➔ régénération incomplète. En France, les anomalies hépatiques sont dues à virus et alcool principalement

Les cellules du système nerveux entérique (mini système nerveux très complexe dans tube digestif)
2 couches de neurones : le **plexus sous muqueux** et le **plexus myentérique** (entre les couches musculaires)
On retrouve des **neurones entéri**ques (très nombreux phénotypes), des **cellules de la glie entérique** (cellules de soutien dans les ganglions entériques) et des **cellules de Cajal** (pace-maker du péristaltisme intestinal)
Les cellules de la crête neurale donnent naissance aux neurones et aux cellules de la glie entérique mais ne génèrent pas les cellules de Cajal.

Exemple d'une pathologie rare (mais fréquente parmi les rares) de la crête neurale entérique : Le Syndrome de Hirschsprung
Clinique : Constipation et ballonnement dès la naissance
Il en existe 9, on connaît les gènes des 4 premiers : maladies différentes mais manifestations similaires
GDNF et END3 sont des molécules sécrétées
RET et ENDRB sont des récepteurs
GDNF se lie à RET
END3 se lie à EDNRB
➔ action sur la prolifération, la migration et la survie des cellules
- ⇨ cellules les plus caudales disparaissent ➔ zone sans ganglions ➔ immobile et sténosée
- ⇨ l'autre zone est dilatée et fonctionnelle

Syndrome de Hirschsprung donne plusieurs maladies dont :
- Waardenburg-Shah
- Mowat-Wilson
- Goldberg-Sphrintzen
- Ondine (= anomalie des crêtes neurales au niveau du tube digestif : patients arrêtent de respirer lorsqu'ils dorment ➔ nécessité d'un respirateur la nuit)

Waardenburg-Shah
Signes de Hirschsprung + signes de Waardenburg = Surdité neurosensorielle + Dépigmentation (cheveux= piebaldisme , œil, peau)