

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Band:** 34 (1978)

**Artikel:** Facteurs hypothalamiques dans le cerveau du fœtus humain : leur rôle dans l'ontogenèse des fonctions de l'hypophyse fœtale

**Autor:** Aubert, Michel L. / Sizonenko, Pierre C.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-308152>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 13.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Unité d'Endocrinologie, Département de Pédiatrie et Génétique, Faculté de médecine de l'Université de Genève

FACTEURS HYPOTHALAMIQUES DANS LE CERVEAU DU FOETUS HUMAIN: LEUR ROLE DANS L'ONTOGENESE DES FONCTIONS DE L'HYPHYPHSE FOETALE

MICHEL L. AUBERT et PIERRE C. SIZONENKO

Résumé

L'hypophyse foetale antérieure acquiert très tôt la possibilité de synthétiser et de stocker des hormones. De plus, dès 10 semaines de gestation, ces hormones peuvent être détectées dans la circulation foetale. Un maximum de sécrétion d'hormone de croissance (hGH), d'ACTH, de LH et de FSH à mi-gestation est suivi d'une diminution progressive de ces sécrétions à l'approche du terme de la grossesse. Au contraire, les sécrétions de prolactine (PRL) et de TSH sont modestes à mi-gestation et n'augmentent qu'au cours du dernier trimestre de grossesse. Un contrôle effectif par le système nerveux central des sécrétions de l'hypophyse ne semble pas encore exister à mi-gestation. Il est possible de détecter dès 10 semaines de gestation la présence de "releasing factors" dans l'hypothalamus du foetus humain, qui sont certainement en relation avec l'activité sécrétoire de l'hypophyse à ce stade du développement. Les différentes observations faites chez le nouveau-né anencéphale confirment que la présence d'un hypothalamus fonctionnel est indispensable à l'intégrité des sécrétions de toutes les hormones de l'antéhypophyse, à l'exception de la PRL, dont la sécrétion est normale en l'absence d'hypothalamus. S'il est probable que la somatostatine joue un rôle dans la modulation de la sécrétion de hGH au cours de la vie foetale, il apparaît évident que cette régulation nécessite l'existence d'un GRF (Growth Hormone Releasing Factor).

## Abstract

The anterior pituitary gland of the human fetus has the ability of synthesizing, storing and secreting hormones early during gestation. The patterns of change of plasma concentrations of hGH, ACTH, LH and FSH during gestation indicate a maximum of secretion at mid-gestation followed by a progressive decrease of these concentrations until term. In contrast, the secretions of PRL and TSH are moderate at mid-gestation and only increase in the last trimester of gestation. Effective control by the central nervous system (CNS) of the pituitary secretions is still immature at mid-gestation. The presence of releasing factors in the fetal hypothalamus has been established (TRF, LRF, somatostatine) and it was postulated that early in life, relatively autonomous and unrestrained secretion of hypothalamic hypophysiotropic releasing factors occurs and, later in development, there was a maturation of inhibitory or restraining influences mediated via the CNS that modulate the secretion of the fetal adenohypophyseal hormones. Observations made with anencephalic newborns confirm that a functional hypothalamus is necessary for the secretions of each of the hormones of the anterior pituitary gland with the exception of PRL, the secretion of which is normal in anencephaly. Although somatostatin probably participates in the regulation of hGH during fetal life, it appears evident that this regulation can only be fully understood with the existence of a GRF (Growth Hormone Releasing Factor).

## Introduction

Le but de différentes études de l'ontogénèse des systèmes endocriniens du foetus publiées à ce jour a été de déterminer le rôle des sécrétions hormonales du foetus sur son développement et sa croissance. En particulier, l'importance de plusieurs hormones sur la différenciation sexuelle de l'embryon ou le rôle possible des sécrétions foetales sur le déclenchement de l'accouchement ont fait l'objet d'études approfondies. Il faut rappeler cependant que pour chaque paramètre endocrinien chez le foetus, il a fallu tenir compte de la part jouée par les sécrétions placentaires qui s'ajoutent à celles du foetus ou les complètent, formant ce qui a été appelé l'"unité foeto-placentaire", un système qui, par des apports provenant de la mère du foetus et du placenta, produit une grande partie des oestrogènes durant la gestation.

Une seconde raison à l'intérêt que les endocrinologistes ont montré à l'étude du développement du système endocrinien du foetus humain ou animal est liée au fait que le foetus, pour de nombreuses raisons, représente un modèle unique pour la compréhension des interrelations existant entre le système nerveux central (SNC), l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes

endocrines périphériques. Les grandes différences dans la chronologie du développement de ces différents organes de sécrétion ou de régulation de la sécrétion ont permis d'évaluer avec précision l'importance de chacune des composantes des différents axes endocriniens. Dans ce contexte, par le fait même que le système nerveux du fœtus ne se développe que tardivement par rapport aux autres structures somatiques, il était particulièrement intéressant d'étudier la chronologie du développement de la neurorégulation du système endocrinien pendant la gestation; comme la plus grande partie de la transmission des impulsions nerveuses vers le système endocrinien se fait par l'intermédiaire de polypeptides d'origine hypothalamique réglant les sécrétions de l'hypophyse (nommés "releasing factors"), il est apparu très important d'étudier la chronologie d'apparition de ces "releasing factors" chez le fœtus et leurs influences sur la régulation des sécrétions hypophysaires au cours de la vie foetale.

### Endocrinologie foetale et développement du système nerveux central (SNC)

De nombreuses études et revues ont paru sur ce sujet, tant à propos du fœtus humain que pour le cas de modèles expérimentaux chez l'animal. Pour le lecteur, les quelques revues citées ci-après représentent des travaux qui ont marqué ce domaine: JOST (1953, 1965), DICSFALUSY (1969, 1974), GRUMBACH et KAPLAN (1973), KAPLAN, GRUMBACH et AUBERT (1976), JOSSO, PICARD et TRAN (1977).

Les principales hormones de l'antéhypophyse sont synthétisées très tôt au cours de la vie foetale. Elles ont été détectées en quantités variables soit dans l'hypophyse, soit dans le sérum de fœtus obtenus lors d'avortements à des âges gestationnels différents (KAPLAN et coll., 1976). La mise en culture d'hypophyses foetales provenant de différentes périodes de la gestation permet d'apprécier la capacité de sécrétion et de synthèse de l'hypophyse prélevée et a représenté une alternative intéressante pour évaluer la chronologie du développement de l'hypophyse foetale (SILER-KHODR et coll., 1974). L'étude du développement des sécrétions foetales humaines ne peut être qu'assez sommaire, car elle ne se fait que par la juxtaposition de valeurs uniques obtenues chez un certain nombre de fœtus d'âges différents. Bien entendu, une étude fonctionnelle n'est guère possible. A titre d'exemple, la fig. 1 illustre la répartition au cours de la vie foetale de la concentration plasmatique de l'hormone de croissance (hGH) mesurée chez 92 fœtus d'âge gestationnel variant de 92 à 260 jours. Il faut remarquer que les taux plasmatiques mesurés sont très élevés par rapport à ceux connus chez l'enfant ou l'adulte. Il y a en particulier un maximum de sécrétion vers 120 jours de gestation suivi d'une diminution progressive des concentrations plasmatiques jusqu'à la fin de la gestation. Cette diminution peut être interprétée comme un ralentisse-

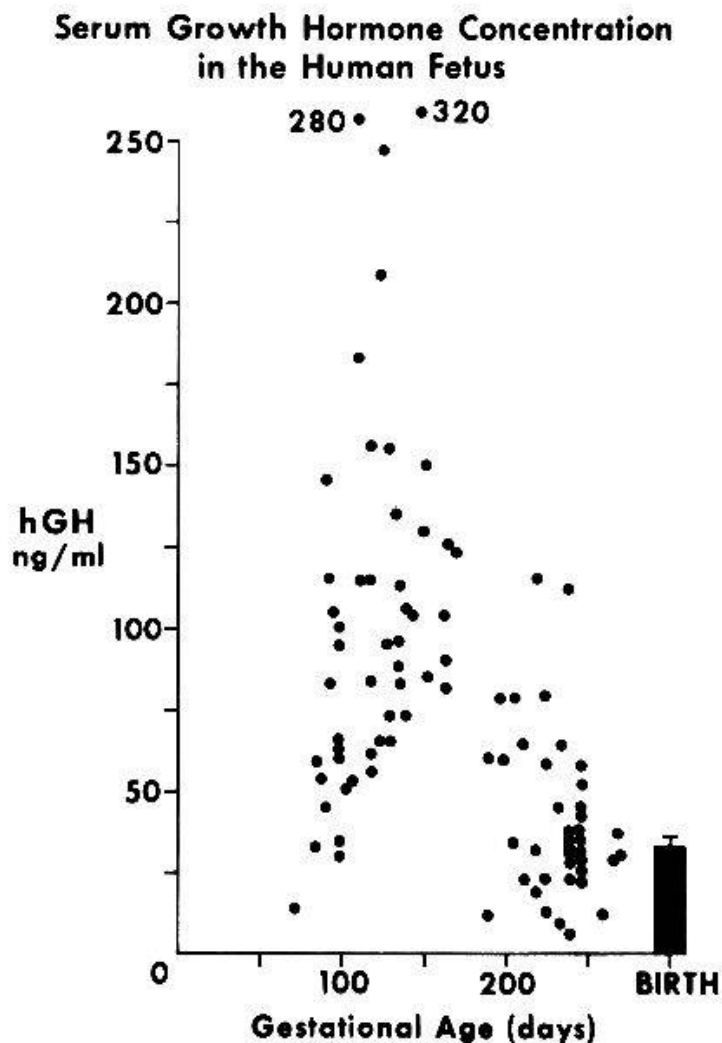


Fig. 1. Concentration de l'hormone de croissance (hGH) (ng/ml) dans le sérum de foetus humains d'âge gestationnel variant de 68 à 260 jours; la barre foncée à droite indique la concentration moyenne de cette hormone mesurée dans le cordon ombilical de 29 nouveau-nés. (Reproduit de KAPLAN et coll., 1976.)

ment du rythme de sécrétion, avec cependant la possibilité que d'autres facteurs interviennent tels la maturation des systèmes de dégradation de cette hormone. Les éléments connus concernant les sécrétions des gonadotrophines (LH et FSH) et de l'ACTH au cours de la vie foetale montrent que ces hormones suivent un profil de sécrétion semblable à celui de la hGH, soit: une apparition précoce de ces hormones dans l'hypophyse et le serum du foetus, des valeurs plasmatiques très élevées à mi-gestation, laissant supposer une intense activité sécrétoire, et, enfin, une normalisation de la sécrétion vers la fin de la gestation (14). Ce profil de sécrétion très particulier implique certainement une nécessité biologique, comme c'est le cas pour les sécrétions de FSH et LH chez le foetus male, qui entretiennent la sécrétion de testostérone nécessaire à la différenciation sexuelle des organes génitaux (JOST,

## CNS-HYPOTHALAMUS-PITUITARY REGULATION OF GROWTH HORMONE SECRETION IN THE HUMAN

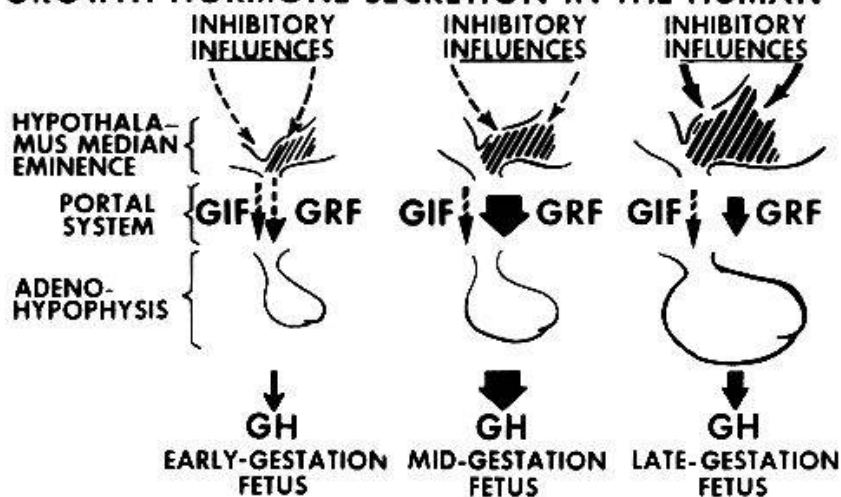


Fig. 2. Le développement des mécanismes de contrôle de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) au cours de la vie foetale est représenté schématiquement. GRF: Growth Hormone Releasing Factor; GIF: Growth Hormone Release Inhibiting Factor ou somatostatine. (Reproduit de KAPLAN et coll., 1976.)

1953, 1965). Il reflète aussi les différentes étapes de développement du système nerveux et en particulier celles de l'hypothalamus et de ses sécrétions. Pour intégrer l'ensemble de ces développements, GRUMBACH et KAPLAN (1973) ont proposé le concept suivant, illustré pour le cas de l'hormone de croissance, par le schéma reproduit dans sa forme originale (fig. 2). Au début de la gestation, l'hypothalamus n'a qu'une sécrétion spontanée de "releasing factors" qui stimulent d'une manière autonome les cellules d'une hypophyse encore de petite taille. A mi-gestation, il est considéré que les fameux mécanismes de "rétro-contrôle" des sécrétions (ou feed-back) de l'hypophyse ne sont pas encore fonctionnels, soit que le cerveau ne reçoive pas encore les signaux métaboliques nécessaires pour leur activation, soit qu'il ne soit pas capable de les interpréter ou encore ne puisse agir sur l'hypothalamus à ce stade du développement. Quelle qu'en soient les raisons, l'hypothalamus, à ce stade du développement, semble encore décharger ses produits de sécrétion de façon autonome, stimulant de manière démesurée l'hypophyse, d'où les taux élevés d'hormones mesurés dans la circulation à mi-gestation. Ce concept implique bien entendu que le facteur hypothalamique dominant qui est sécrété dans cette situation est un "releasing factor" et non pas un facteur inhibant la sécrétion. Pour la hGH, le facteur dominant est un GRF (Growth Hormone Releasing Factor), l'influence du GIF (Growth Hormone Release Inhibiting Factor ou somatostatine) n'étant pas importante. Avec l'avancement de la gestation, les manifestations physiologiques que le SNC interprète comme signal de rétro-contrôle deviennent plus

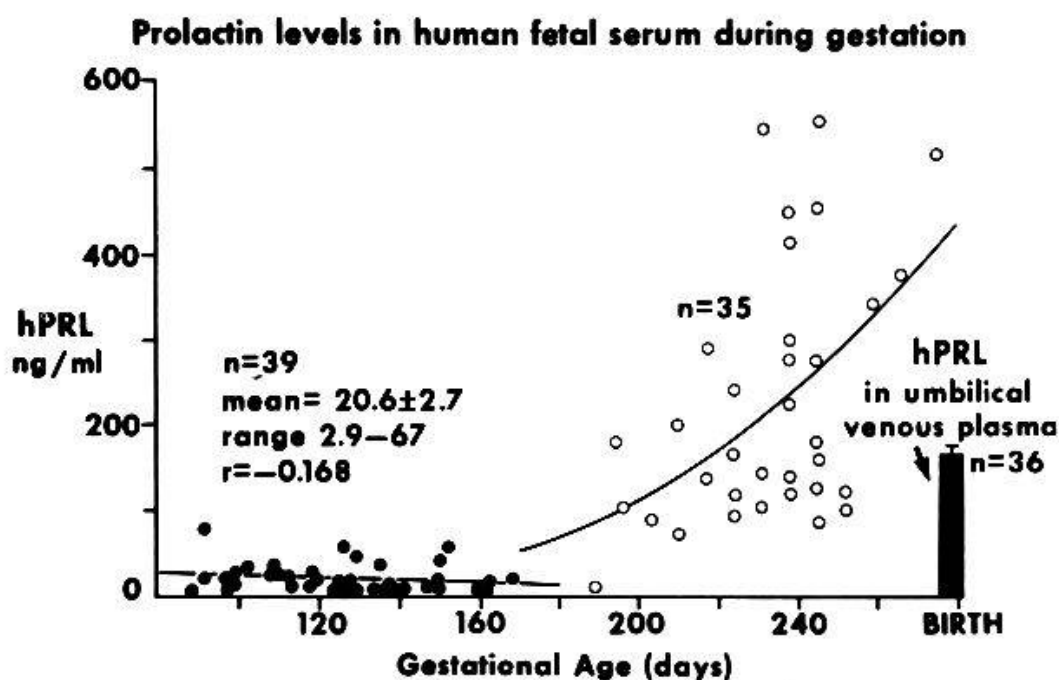


Fig. 3. Distribution de la concentration de prolactine (hPRL) dans le sérum de foetus humains en fonction de l'âge gestationnel exprimé en jours. Une régression linéaire des 39 valeurs mesurées entre 80 et 120 jours (points noirs) indique aucune corrélation avec le temps de gestation. Des 35 valeurs mesurées entre 170 jours et le terme, 6 provenaient de foetus avortés et 29 d'enfants prématurés. A droite, la barre foncée indique la moyenne de la concentration plasmatique en hPRL dans le cordon ombilical de 36 nouveau-nés normaux. (Reproduit de AUBERT et coll., 1975.)

intenses et les relations de l'axe SNC, hypothalamus, hypophyse, plus coordonnées. Les mécanismes dits de rétro-contrôles commencent à influencer les sécrétions de l'hypophyse et à les ramener aux valeurs observées après la naissance. Il est évident que, dans bien des cas, cette maturation n'est achevée que bien après la naissance, en parallèle avec le développement post-natal du SNC.

Le profil de sécrétion de la prolactine (PRL) au cours de la gestation est très différent de celui des autres hormones étudiées, ceci probablement en relation avec le contrôle hypothalamique différent de cette hormone qui se fait par inhibition plutôt que par stimulation (2). La figure 3 illustre le profil de sécrétion de la PRL au cours de la gestation. Les concentrations plasmatiques relativement basses varient peu entre 90 et 160 jours de gestation. Dès 180 jours de gestation, il y a une accélération manifeste de la sécrétion conduisant à des taux plasmatiques très élevés à terme, comparables à ceux détectés dans le cordon ombilical du nouveau-né. Ce profil de sécrétion au cours de la vie foetale est donc fort différent de celui de la hGH et traduit un contrôle hypothalamique différent pour cette hormone. Il semble que l'hypophyse secrète la PRL d'une manière autonome au cours de la gestation et

que le système d'inhibition de la PRL d'origine hypothalamique (Prolactin Release Inhibiting Factor (PIF) ou dopamine), ne vienne à maturité qu'après la naissance (GUYDA et FRIESEN, 1973). L'importante activation de la sécrétion de la PRL chez le fœtus en fin de gestation, très semblable à celle observée dans la circulation maternelle, est interprétée comme étant secondaire à l'augmentation importante des concentrations plasmatiques d'oestrogènes. Il est en effet bien connu que les oestrogènes potentialisent la sécrétion de la PRL directement au niveau de l'hypophyse (YEN et coll., 1974 et AUBERT et coll., 1975).

#### Facteurs hypothalamiques dans le cerveau du fœtus humain

Pour démontrer l'hypothèse de travail énoncée plus haut selon laquelle les sécrétions de l'hypophyse sont stimulées massivement à mi-gestation par une quantité non contrôlée de "releasing factors", il était nécessaire pour le moins de démontrer la présence de ces facteurs dans l'hypothalamus du fœtus. WINTER, ESKAY et PORTER (1974) ont démontré la présence de TRF et de LRF dans des extraits d'hypothalamus de fœtus d'âge gestationnel variant de 4 à 22 semaines. Ces résultats ont été confirmés par AUBERT, GRUMBACH et KAPLAN (1977), qui ont en outre détecté de la somatostatine (GIF) dans l'hypothalamus à mi-gestation.

Le tableau I résume les résultats de la deuxième étude citée plus haut, publiée par l'un d'entre nous. Pour les aspects méthodologiques, le lecteur est renvoyé à la publication originale (3). Cette étude n'apporte des renseignements précis que sur la période habituelle de l'avortement, soit de 8 à 22 semaines de gestation, aucune valeur n'ayant pu être mesurée au delà de la 22ème semaine pour des raisons évidentes d'éthique médicale. L'incertitude qui subsiste quant à une éventuelle dégradation des facteurs hypothalamiques dans le temps séparant la mort du fœtus et le moment de sa dissection représente une autre limitation de ce genre d'étude; ce délai était en général d'une vingtaine de minutes. Le tableau I présente les moyennes des contenus totaux en LRF, TRF ou GIF des hypothalamus prélevés en entier. Les concentrations en pg de facteur hypothalamique par mg de tissu frais sont également données et peuvent être comparées avec celles mesurées dans les fragments de cortex cérébral. Pour les 3 facteurs hypothalamiques, il y a une forte dispersion des valeurs individuelles, et, pour le LRF et le TRF, aucune relation avec l'âge de gestation. Pour la somatostatine, une corrélation positive ( $p < 0.05$ ) avec l'âge de gestation entre 10 et 22 semaines de grossesse est observée (Fig. 4). Cette corrélation est relativement faible et ne prendrait une véritable signification que si elle pouvait être confirmée au delà de la 22ème semaine de gestation. Pour aucun des 3 facteurs hypothalamiques une différence liée au sexe des fœtus



Tableau I. Contenu et concentrations des hypothalamus et du tissu cérébral de foetus agés de 8 à 22 semaines.

	L R F			T R F			G I F			
	HYPOTHALAMUS		CORTEX CEREBRAL	HYPOTHALAMUS		CORTEX CEREBRAL	HYPOTHALAMUS		CORTEX CEREBRAL	
	CONTENU ng	CONC.* pg/mg	CONC.* pg/mg	CONTENU ng	CONC.* pg/mg	CONC.* pg/mg	CONTENU ng	CONC.* pg/mg	CONC.* pg/mg	
FOETUS FEMININS	Moyenne	1.82	1.47	0.19	19.7	13.9	21.0	15.0	15.7	5.3
	ESM**	0.95	0.61	0.09	9.3	5.1	7.3	2.8	2.8	2.0
	N***	21	21	14	22	22	15	22	22	14
	Extrêmes	0-20	0-13	0-0.8	0.5-186	0.5-109	0.3-93	0-40	0.58	0.4-30
FOETUS MASCULINS	Moyenne	1.26	1.44	0.05	15.3	15.3	2.8	14.9	17.9	2.9
	ESM	0.31	0.34	0.02	11.2	9.3	1.2	3.0	3.4	0.7
	N	23	23	13	23	23	13	22	22	13
	Extrêmes	0-5.2	0-6.5	0-0.2	0.2-260	0.3-218	0-16.1	2.5-54	2.8-74	0-7.3
ENSEMBLE DES FOETUS	Moyenne	1.53	1.45	0.12	17.5	14.6	12.5	14.9	16.8	4.2
	ESM	0.48	0.34	0.05	7.2	5.3	4.2	2.0	2.2	1.1
	N	44	44	27	45	45	28	44	44	27

\* Concentration en pg de facteur hypothalamique par mg de tissu cérébral

\*\* ESM = erreur standard de la moyenne

\*\*\* N = nombre d'observations

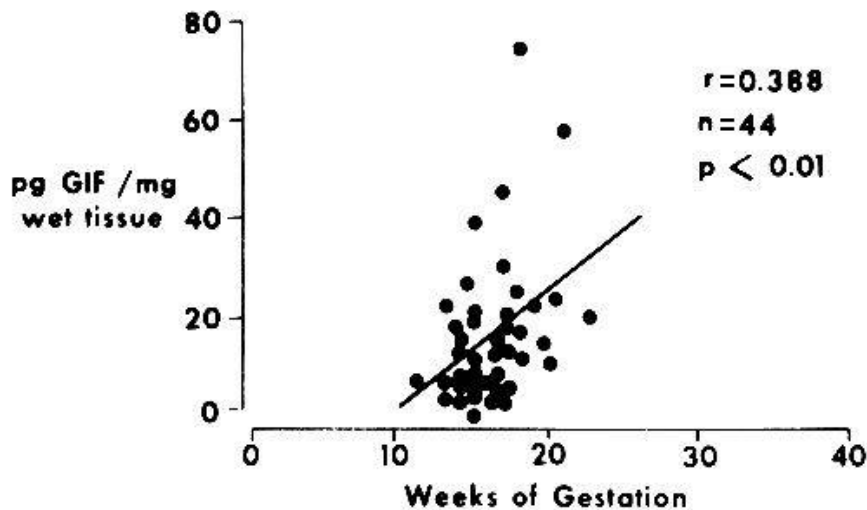


Fig. 4. La concentration de somatostatine (GIF) dans 44 extraits d'hypothalamus de foetus humains en fonction de l'âge gestationel. Il y a une corrélation positive significative entre 10 et 22 semaines de gestation. (Reproduit de AUBERT et coll., 1977.)

n'a été détectée. De très faibles concentrations de LRF ont été mesurées dans le cortex cérébral ( $0.12 \pm 0.05$  pg/mg), en comparaison aux valeurs de l'hypothalamus ( $1.45 \pm 0.34$  pg/mg), confirmant les résultats obtenus chez l'animal (BROWNSTEIN et coll., 1976). Pour la somatostatine et le TRF, par contre, les concentrations mesurées dans le cortex cérébral sont importantes (tableau I) et il est évident que les contenus totaux du cerveau en somatostatine et TRF dépassent largement ceux de l'hypothalamus seul; cette observation chez le foetus humain rejoint celle faite chez le rat dont l'hypothalamus ne contient que le 20 % de la quantité totale de TRF et somatostatine présente dans le cerveau (BROWNSTEIN et coll., 1975).

Ces résultats démontrent indubitablement la présence, dans l'hypothalamus du foetus humain à mi-gestation, de LRF, TRF et GIF, telle qu'elle a pu être déterminée par dosage radioimmunologique. Elle confirme l'hypothèse que ces facteurs jouent un rôle dans cette période de la gestation. Les poids moléculaires du TRF et LRF présents dans les extraits hypothalamiques ont été déterminés par filtration sur gel et trouvés identiques à ceux de préparations standard synthétiques (3). L'analyse quantitative des trois facteurs étudiés est malheureusement trop sommaire pour pouvoir établir un profil de sécrétion dans la période de 10 à 22 semaines; la faible augmentation du GIF pourrait être en relation avec la chute de la hGH plasmatique chez le foetus si elle était confirmée au delà de 22 semaines de gestation.

#### Observations chez le nouveau-né anencéphale

L'anencéphalie représente une malformation congénitale qui affecte avant tout le développement du cerveau et du crâne. Le reste du corps se développe normalement, en particulier, la

taille est normale. Les nouveau-nés anencéphales représentent un modèle fort intéressant pour l'étude des relations existant entre l'hypothalamus et l'hypophyse à la naissance. En effet, l'hypothalamus de l'anencéphale est généralement absent ou très hypoplasique. Par contre, l'antéhypophyse est la plupart du temps présente (ANGEVINE, 1938). Si le poids de l'hypophyse d'un nouveau-né anencéphale est en général inférieur à celui de nouveau-nés normaux, l'intégrité de l'activité sécrétoire de cette glande a été démontrée par techniques histochimiques (SALAZAR et coll., 1969). La littérature contient de nombreux rapports sur le système endocrinien de l'anencéphale (voir KAPLAN et coll., 1976). Le tableau II résume brièvement les différentes observations connues. A l'exception de la PRL, les concentrations plasmatiques des hormones de l'antéhypophyse sont fortement abaissées par rapport aux valeurs mesurées chez le nouveau-né normal. Pour le cas de la PRL, les concentrations plasmatiques très élevées mesurées à la naissance chez le nouveau-né normal sont également retrouvées chez l'anencéphale. C'est une observation qui confirme que l'hypophyse foetale est capable de sécréter la PRL sans contrôle hypothalamique; elle indique également que les facteurs de stimulations qui élèvent la PRL plasmatique chez le fœtus dans le dernier trimestre de la gestation agissent directement sur l'hypophyse et ne sont pas transmis par le système nerveux. Les tests de stimulation de la sécrétion des hormones de l'antéhypophyse entrepris chez des anencéphales peu après leur naissance démontrent des capacités de sécrétions variables selon les cas (tableau II). La signification de ces tests doit être analysée avec prudence. L'absence de test spécifique pour la sécrétion de la hGH, comme le serait l'injection d'un GRF, interdit de tirer des conclusions définitives quant à la capacité de sécrétion des cellules somatotropes de l'anencéphale. Les tests à l'arginine ou à l'arginine vasopressine, qui stimulent indirectement la sécrétion du hGH, ont donné des résultats peu concluants chez plusieurs anencéphales (14). La stimulation de l'antéhypophyse de l'anencéphale par le LRF ne provoque pas de sécrétion de LH et FSH. Le test de stimulation au TRF apporte par contre des renseignements précieux en ce qui concerne la capacité de sécrétion des cellules thyrotropes et lactotropes de l'hypophyse de l'anencéphale. En effet, l'injection intraveineuse de 200 µg de TRF a produit chez deux anencéphales une augmentation importante (43 à 156 et 65 à 404 ng/ml) de la PRL plasmatique. Dans le cas de la TSH, ce test a démontré la présence de réserve de TSH dans l'hypophyse, puisque, malgré l'absence de sécrétion basale constatée dans les premières heures de vie (0.5 µU/ml), le TRF a provoqué une décharge immédiate et massive de TSH (97 à 380 µU/ml) chez les deux anencéphales étudiés (2). Ces faits indiquent la capacité de l'hypophyse de l'anencéphale de pouvoir synthétiser mais non de sécréter de la TSH au cours de la vie foetale.

Tableau II. Sécrétions de l'hypophyse du nouveau-né anencéphale par rapport au nouveau-né normal.

HORMONE	VALEURS BASALES	VALEURS STIMULEES	
		TEST	REPONSE
GH	très abaissées	AVP, ARG	absente
ACTH	très abaissées	---	---
LH	très abaissées	LRF	absente*
FSH	très abaissées	LRF	absente*
TSH	très abaissées	TRF	normale
PRL	normalement hautes	TRF	normale

\* pas différent du nouveau-né normal

AVP = Test à l'arginine-vasopressine

ARG = Test à l'arginine

## Discussion et conclusions

Les observations effectuées chez l'anencéphale complètent avantageusement celles faites au cours de la gestation chez des foetus normaux. La démonstration de la présence de "releasing factors" à mi-gestation dans l'hypothalamus confirme le rôle régulateur de ces polypeptides dans les premières phases de sécrétion des hormones de l'antéhypophyse durant la vie foetale. L'absence d'hypothalamus, par conséquent, l'absence de source directe de la plupart des "releasing factors" chez l'anencéphale est, de toute évidence, responsable des concentrations plasmatiques très abaissées de hGH, d'ACTH, de TSH, LH et FSH à la naissance, confirmant le rôle joué par l'hypothalamus dans la régulation des sécrétions de l'hypophyse au cours de la vie foetale.

La démonstration de la présence de TRF dans l'hypothalamus du foetus humain à mi-gestation concorde avec la sécrétion augmentée de TSH mesurée chez le foetus normal à terme (FISHER et coll., 1970). Chez le nouveau-né anencéphale qui possède une hypophyse fonctionnelle mais pas de tissu hypothalamique, la sécrétion de TSH est nulle, confirmant l'importance du TRF au cours de la gestation. L'évolution de la PRL dans le plasma du foetus n'est pas influencée par le TRF et probablement par aucun autre facteur hypothalamique puisque le nouveau-né anencéphale présente en fin de gestation des taux plasmatiques de PRL aussi élevés que ceux de nouveau-nés normaux. Il semble donc qu'aucun apport hypothalamique ne soit nécessaire pour cette élévation de la PRL. Il faut rappeler d'une part que la sécrétion de la PRL foetale est fortement stimulée en fin de grossesse par les oestrogènes qui agissent au niveau hypophysaire, et d'autre part que le fameux facteur hypothalamique qui inhibe la sécrétion de PRL, que ce soit le PIF ou la dopamine, n'est pas encore fonctionnel à ce stade du développement (2).

Si la sécrétion de PRL est pratiquement normale chez le nouveau-né anencéphale, il n'en va pas de même pour l'hormone de croissance, hormone qui est très abaissée par rapport au nouveau-né normal (tableau II). Cette observation indique clairement que dans le cas de la sécrétion de l'hormone de croissance chez le foetus, la présence d'un hypothalamus fonctionnel est nécessaire: en d'autres termes, la nécessité du GRF, un facteur stimulant la sécrétion d'hormone de croissance, est évidente. En effet, il n'est donc pas possible d'expliquer les fluctuations de la sécrétion de l'hormone de croissance au cours de la gestation par la seule présence du GIF ou somatostatine comme facteur de régulation; l'existence d'un GRF ne fait aucun doute et il est probable que ce facteur sera isolé et caractérisé dans un proche avenir. Le schéma de la figure 2 indique la nécessité d'un GRF responsable de la forte sécrétion d'hormone de croissance à mi-gestation, avec cependant la possibilité, comme l'indiquent

les flèches pointillées, que la somatostatine (GIF), dont la présence dans l'hypothalamus du fœtus a été démontrée, joue un rôle dans la diminution progressive de la sécrétion d'hormone de croissance vers la fin de la gestation. On peut imaginer donc que les facteurs d'inhibition concernant l'hormone de croissance agissent progressivement sur l'hypothalamus du fœtus dans la seconde partie de la gestation, soit en abaissant la production de GRF, soit en augmentant l'activité de la somatostatine, ou alors en agissant sur ces deux facteurs. Ce postulat ne pourra être vérifié que par les mesures simultanées du GRF et du GIF dans l'hypothalamus de fœtus à des périodes différentes de la vie fœtale.

1. Angevine, D.M.: Pathologic anatomy of hypophysis and adrenals in anencephaly. *Arch. Pathol.* 26, 507 (1938).
2. Aubert, M.L., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.: The ontogenesis of human fetal hormones. III. Prolactin. *J. Clin. Invest.* 56, 155-164 (1975).
3. Aubert, M.L., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.: The ontogenesis of human fetal hormones. IV. Somatostatin, luteinizing hormone releasing factor, and thyrotropin releasing factor in hypothalamus and cerebral cortex of human fetuses 10-22 weeks of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44, 1130-1141 (1977).
4. Brownstein, M., Arimura, A., Sato, H., Schally, A.V., Kizer, J.S.: The regional distribution of somatostatin in the rat brain. *Endocrinology* 96, 1456-1461 (1975).
5. Brownstein, M.J., Palkovits, M., Saavedra, J.M., Kizer, J.S.: Distribution of hypothalamic hormones and neurotransmitters within the diencephalon. In "Frontiers in Neuroendocrinology" (L. Martini and W.F. Ganong, Eds.) Raven Press, New York, 1976, vol. 4, p.1.
6. Diczfalusy, E.: Steroid metabolism in the foeto-placental unit. In "The Foeto-Placental Unit" (A. Pecile and C. Finzi, Eds.) Excerpta Medica Foundation, 1969, vol. 183, p. 65.
7. Diczfalusy, E.: Endocrine functions of the human fetus and placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119, 419-433 (1974).
8. Fisher, D.A., Habel, C.J., Garza, R., Pierce, C.A.: Thyroid function in the preterm fetus. *Pediatrics* 46, 208-216 (1970).
9. Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.: Ontogenesis of growth hormone, insulin, prolactin and gonadotropin secretion in the human fetus. In "Foetal and Neonatal Physiology" Cambridge University Press, 1973, pp. 462-487.
10. Guyda, H.J., Friesen, H.G.: Serum prolactin levels in humans from birth to adult life. *Pediatr. Res.* 7, 534-540 (1973).
11. Josso, N., Picard, J.Y., Tran, D.: Antimüllerian hormone. *Recent Progr. Horm. Res.* 33, 117-168 (1977).
12. Jost, A.: Problems of fetal endocrinology: The gonadal and hypophyseal hormone. *Recent Progr. Horm. Res.* 8, 379 (1953).
13. Jost, A.: Gonadal hormones in sex differentiation of the mammalian fetus. In "Organogenesis" (P.L. de Haan and G.H. Vespung, Eds.) Holt, Rinehart and Winston, New York, 1965, p. 611.
14. Kaplan, S.L., Grumbach, M.M., Aubert, M.L.: The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system. Regulation of anterior pituitary function. *Recent Progr. Horm. Res.* 32, 161 (1976).
15. Salazar, H., MacAulay, M.A., Pardo, M.: The human hypophysis in anencephaly. II. Ultrastructure of the pars intermedia. *Arch. Pathol.* 88, 377-389 (1969).

16. Siler-Khodr, T.M., Morgenstern, L.L., Greenwood, F.C.: Hormone synthesis and release from human fetal adenohypophyses in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39, 891-905 (1974).
17. Winters, A.J., Eskay, R.L., Porter, J.C.: Concentration and distribution of TRH and LRH in human fetal brain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39, 960-963 (1974).
18. Yen, S.S.C., Ehara, Y., Siler, T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. *J. Clin. Invest.* 53, 652-655 (1974).

Adresse de l'auteur: Dr M.L. Aubert, p.-d., Unité d'Endocrinologie, Département de Pédiatrie et Génétique, Faculté de médecine de l'Université de Genève, CH-1211 Genève 4 (Suisse)