

Préambule

L'embryologie humaine est une science particulière, qui a toujours fasciné les scientifiques, les chercheurs, les anatomistes et les médecins.

Sa particularité c'est qu'elle décrit les différentes phases du développement embryonnaire, a longtemps était descriptive, par la suite elle est devenue expérimentale et avec la découverte de l'ADN en 1950, l'étude du génome humain, a permis de comprendre des mécanismes qui étaient jusqu'à présent méconnus.

Ce qui est extraordinaire, c'est que dans le coran, Dieu a déjà tout décrit depuis plus de 14 siècles. Il a fallu combien d'années pour que la science puisse déchiffrer ces énigmes, et jusqu'à présent que partiellement.

La meilleure façon d'apprendre est d'enseigner. Cette nouvelle expérience, le fait d'enseigner l'embryologie humaine depuis maintenant trois ans, m'a permis de la comprendre encore mieux chaque année puisqu'au fur et à mesure de faire le cours, de lire et de relire, les phénomènes qui étaient au départ difficiles à comprendre s'éclaircissent.

Je vous invite chers étudiants à faire un petit voyage, pour essayer de comprendre le déroulement des 4 premières semaines du développement embryonnaire.

Bonne lecture et bon courage.

Le vrai secret de la réussite est l'amour et la sincérité.

Première semaine du développement embryonnaire

Introduction

- Le développement embryonnaire se déroule pendant les 2 premiers mois de grossesse.
- Il passe par 8 stades Carnegie ou 8 semaines résumées dans le tableau 1.
- La première semaine du développement embryonnaire débute par la fécondation et se termine par l'implantation de l'œuf.

Objectifs du cours

- Définir la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire
- Énumérer les étapes de la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire
- Connaître les caractéristiques de la période préimplantatoire
- Reconnaître quelques exemples d'anomalies de la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire

I. Les étapes de la première semaine du développement embryonnaire

- Elles regroupent quatre phases :
- La fécondation, la segmentation, la migration tubaire et l'implantation de l'œuf.
- L'implantation de l'œuf sera détaillée dans le cours suivant.

1 .La fécondation :

- Elle est définie par la formation d'un zygote c'est-à-dire la fusion des deux pronucléus mâle et femelle.
- Elle se déroule en deux étapes :
- La migration du spermatozoïde et la pénétration de la zone pellucide
- La fusion de la membrane cellulaire du spermatozoïde avec celle de l'ovocyte et la reprise de la méiose
- a. La migration du spermatozoïde et la pénétration de la zone pellucide : Figure 1 .
- Les spermatozoïdes viables arrivent jusqu'à l'ovocyte au niveau de l'ampoule de l'oviducte
- Les SPZ entourent l'ovocyte
- *Un seul SPZ réussit à franchir la zone pellucide*
- *Pourquoi ?*
- Le follicule possède un **facteur chimiotactique** pour le SPZ
- Seuls les **SPZ capotés** sont capables de répondre à ce facteur
- Le SPZ se lie de façon spécifique à la zone pellucide de l'ovocyte grâce à l'interaction entre la protéine de surface du SPZ SED1 avec la molécule glycoprotéique ZP3 de la zone pellucide (**une interaction spécifique à l'espèce humaine**)
- Cette liaison induit à **la libération des enzymes cataboliques** par l'acrosome du SPZ qui permettent de franchir la zone pellucide de l'ovocyte.
- **La rupture de la zone pellucide induit la fusion des membranes cellulaires du SPZ et de l'ovocyte.**

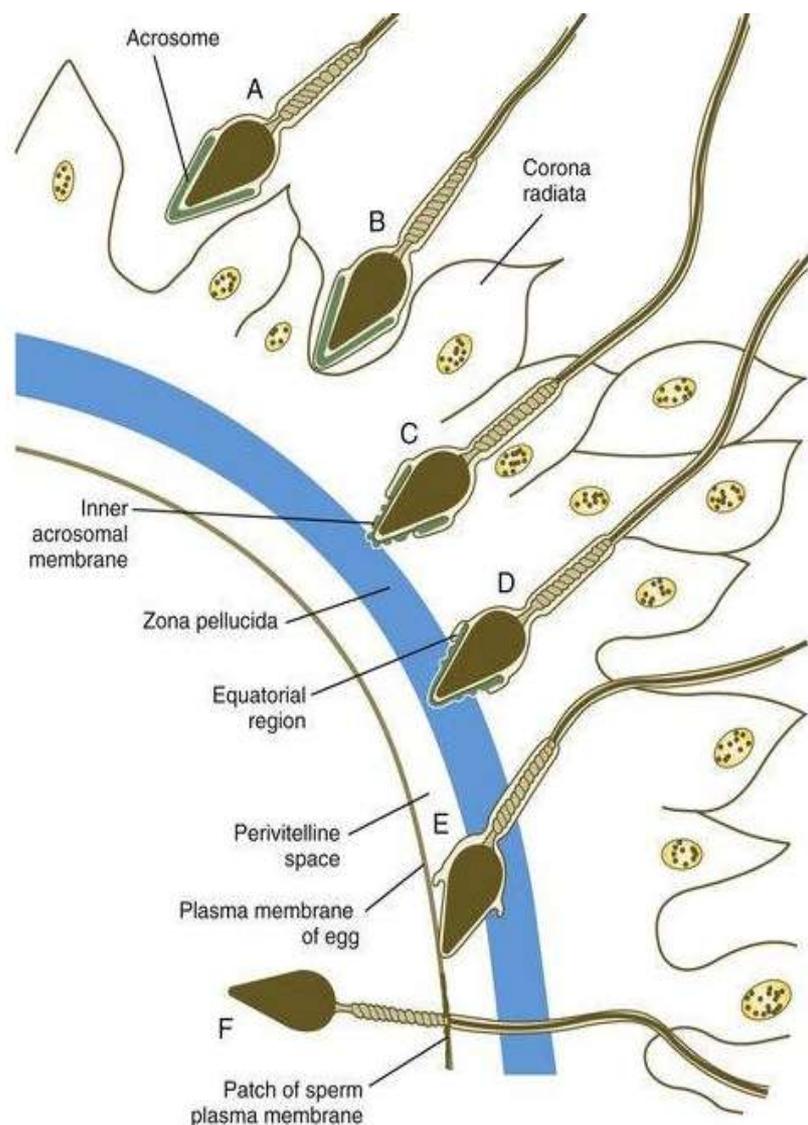


Figure 1. Human Embryology and Developmental Biology 2014

The sequence of events in penetration of the coverings and plasma membrane of the egg. A and B, Penetration of the corona radiata. C and D, Attachment to the zona pellucida, the acrosomal reaction, and penetration of the zona. E and F, Binding to plasma membrane and entry into the egg

A.B : Pénétration de la corona radiata, C.D : Attachement à la zone pellucide, réaction acrosomale, et pénétration de de la zone, E.F : attachement à la membrane et entrée dans l'oeuf

b. La fusion de la membrane cellulaire du spermatozoïde avec celle de l'ovocyte et la reprise de la méiose . Figures 2-6

- Cette fusion est assurée par un certain nombre de molécules :
- La tétraspanine CD9 de l'œuf : une protéine spécifique du SPZ
- Des membres de la famille ADAM
- La fusion des membranes cellulaires est à l'origine de 2 phénomènes :
- La libération de calcium depuis l'endroit du contact du SPZ à la surface de l'œuf supposant trois hypothèses pour expliquer la provenance du calcium dont la plus probable est le modèle de récepteur membranaire au niveau du spermatozoïde. **Figure 3** .
- La libération du contenu des granules corticaux, situés dans l'espace périvitellin, entre l'ovocyte et la zone pellucide.
- Ce dernier phénomène libère un liquide périovulatoire sous la zone pellucide qui : sépare l'ovocyte de la zone pellucide et bloque les SPZ en périphérie pour empêcher la polyspermie.
- La fusion des membranes cellulaires induit : la reprise de la méiose et l'achèvement de la seconde métaphase méiotique avec expulsion du deuxième globule polaire.
- Ainsi se forme le Zygote qui contient un complément diploïde de chromosomes et une quantité $2n$ ADN.
- Le zygote est formé de deux pronucléus qui sont les noyaux de l'ovocyte et du SPZ qui se dilatent dans le zygote, ce phénomène est appelé caryogamie ou amphimixie.
- Ainsi s'achève la fécondation et débute la première division cellulaire qui fait partie de l'étape suivante : segmentation ou clivage.

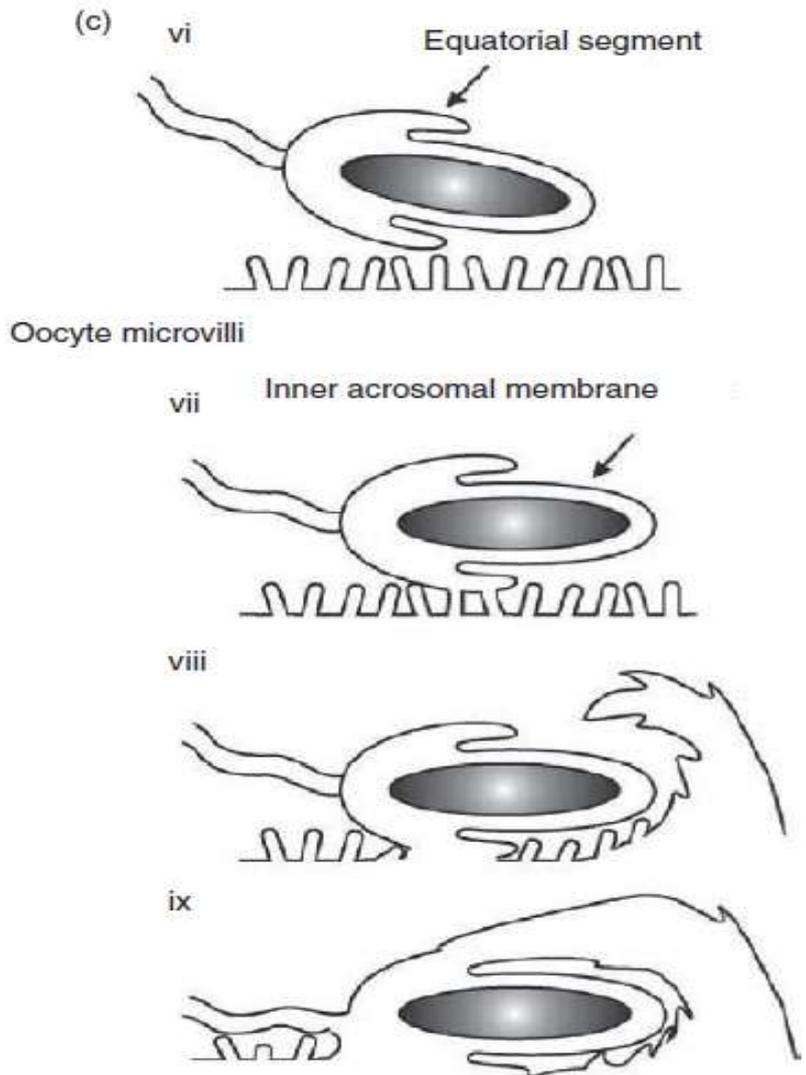


Figure 2. Textbook of Clinical Embryology 2013
Fusion entre les membranes du spermatozoïde et de l'ovocyte

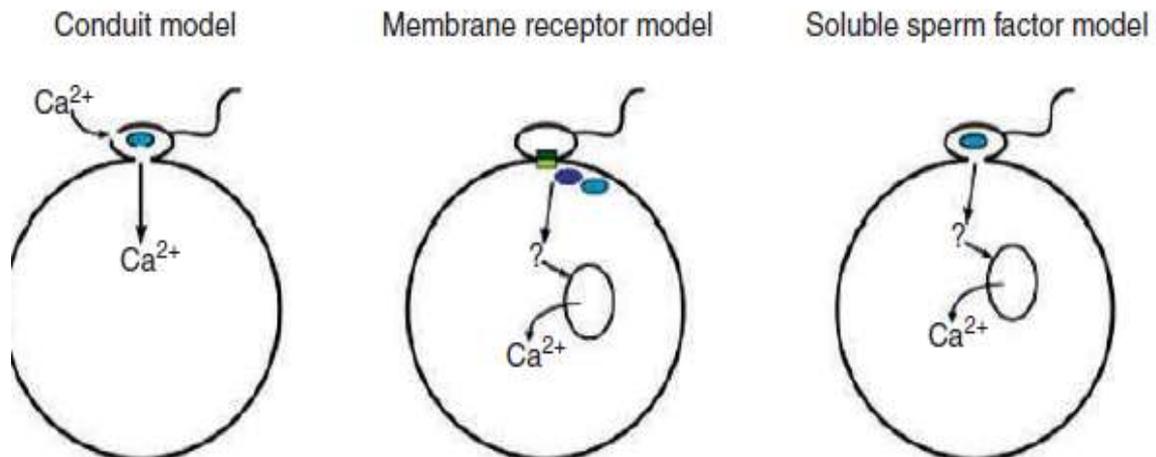


Figure 3. Textbook of Clinical Embryology 2013

The three major models of egg activation : les trois modèles d'activation de l'ovocyte

Le modèle de conduit de calcium : Le spermatozoïde assure le passage d'un bolus de calcium suite à la fusion des membranes du SPZ et ovocyte

Le modèle du récepteur membranaire : présence d'un récepteur au calcium présent au niveau du spermatozoïde et son ligand au niveau de l'ovocyte via l'activation d'une phospholipase PLC

Le modèle de calcium sous forme d'un facteur soluble au niveau du sperme

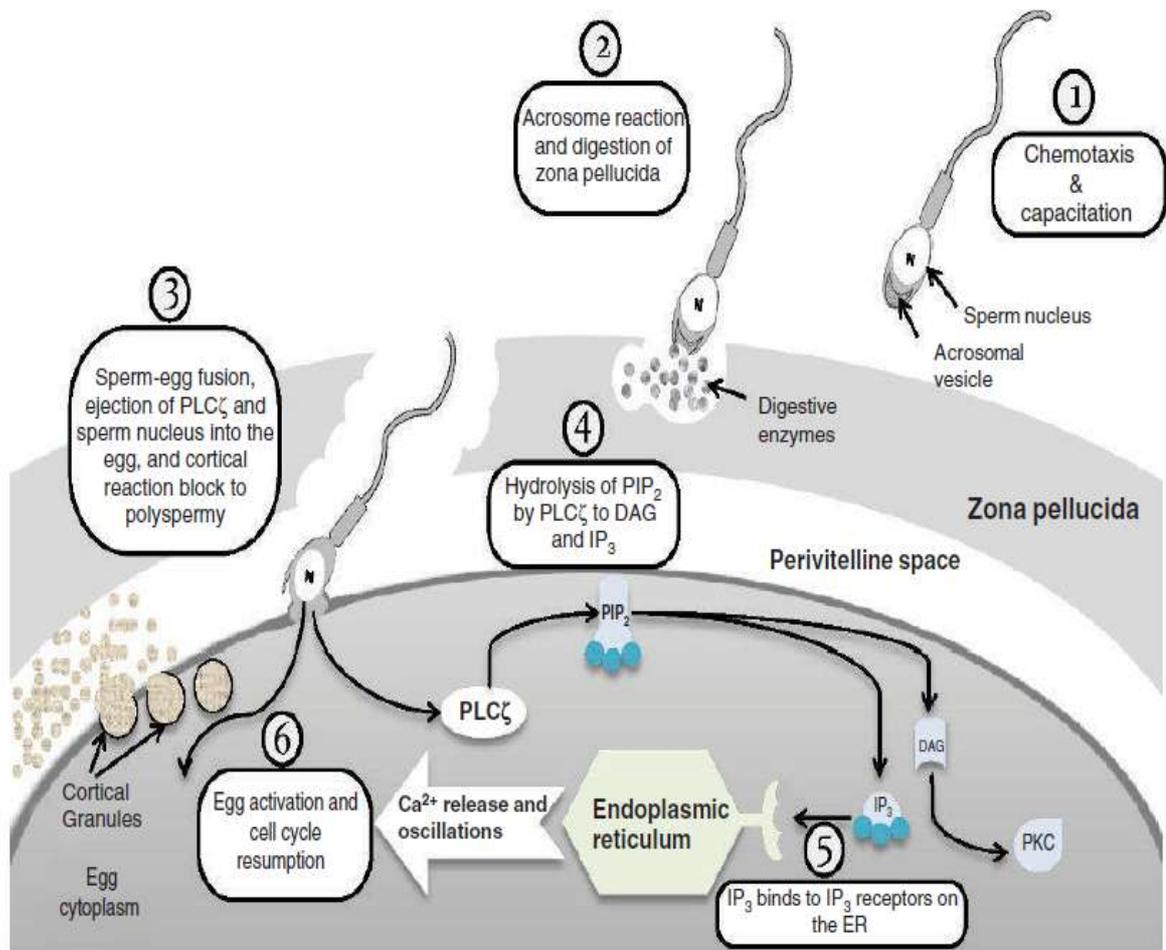


Figure 4. Textbook of Clinical Embryology 2013

Signalling pathway of PLC ζ :phospholipase

Les différentes phases d'activation de l'ovocyte

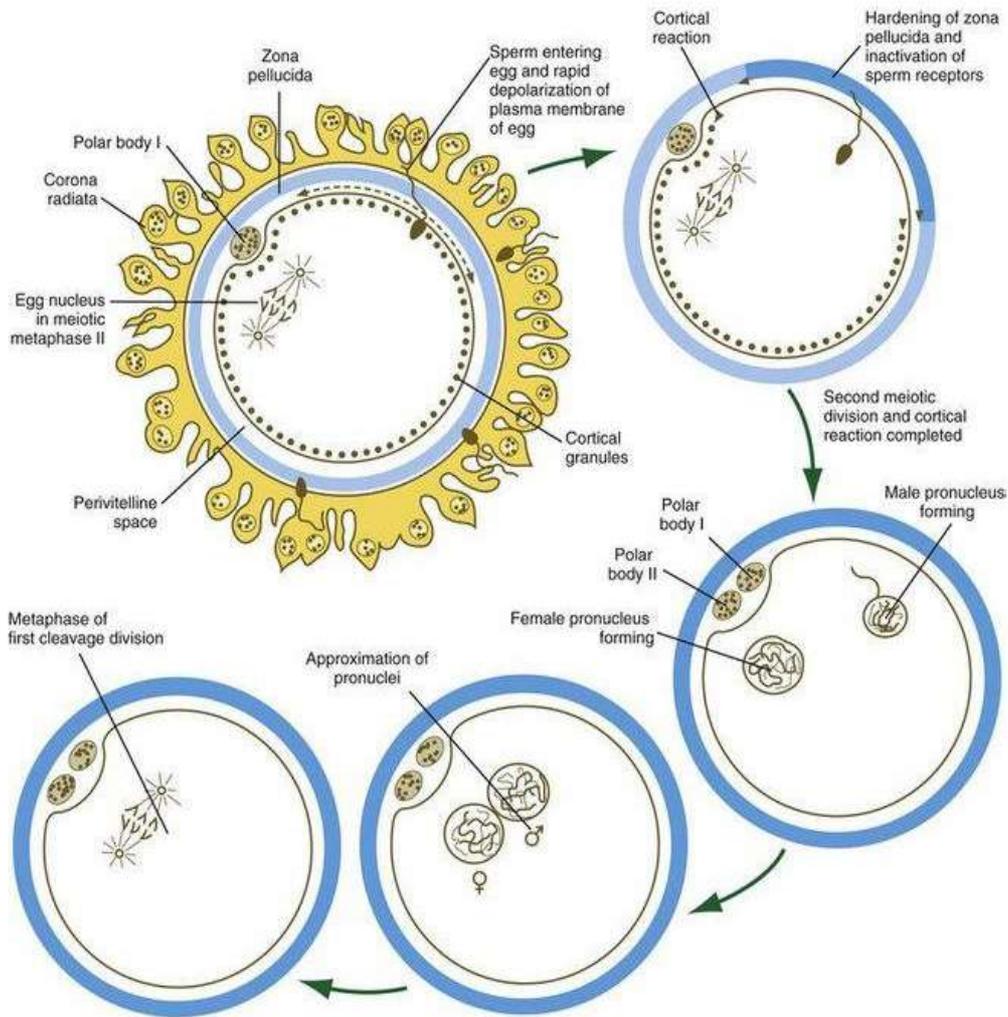


Figure 5. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Summary of the main events involved in fertilization.

Les événements majeurs de la Fécondation

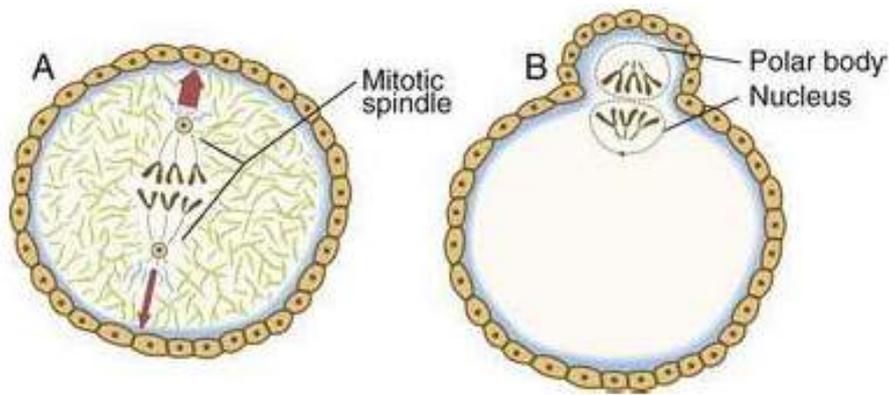


Figure 6. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Schematic representation showing how the dividing nucleus of the oocyte becomes translocated to the cortex of the egg and how that determines where the polar body forms.

A, The mitotic spindle is situated within a meshwork of cytoplasmic actin filaments (green). Powered by myosin molecules (blue), contractions of the actin-myosin complex pull on either end of the mitotic spindle (red arrow). On the end of the spindle closest to the cell surface, the intensity of the pull is greater (thick red arrow), and the entire spindle apparatus moves toward that surface. B, As the mitotic process nears completion, one daughter nucleus buds off from the oocyte as a polar body. The nucleus remaining in the oocyte then divides again after fertilization and produces a second polar body in the same location as the first, because the nucleus of the oocyte is already near the cortex in that area

2. La segmentation (clivage) : Figure 7, Tableau 2

- Le clivage est une série de divisions cellulaires mitotiques rapides, qui ne sont pas accompagnées de croissance cellulaire.
- Le résultat de ce clivage est la formation de blastomères, qui sont des cellules filles de petite taille, transformant le zygote en Morula.
- Chez l'espèce humaine, le clivage est comptabilisé par des jours et non par des heures.

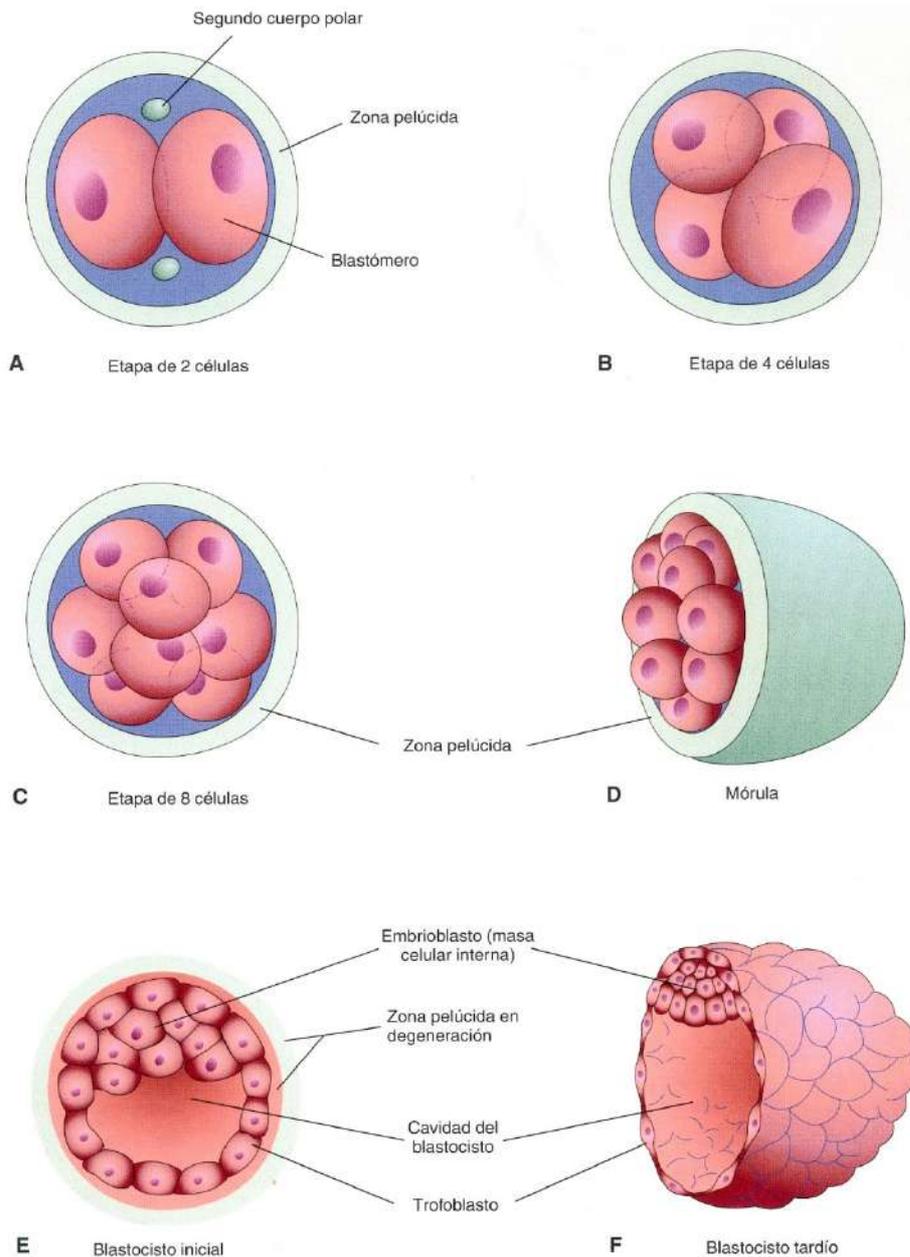


Figure 7. Moore 2012

Les différentes étapes de la segmentation

- **Comment se déroule le clivage ?**
- **À J1 :**
- 24 heures après la fécondation ; le zygote commence une série rapide de divisions cellulaires mitotiques.
- c'est le stade de 2 blastomères.

- **AJ2 :**
- Les divisions cellulaires se poursuivent
- A ce stade, il existe une réduction progressive du volume cellulaire ; c'est le stade de 4 blastomères.
- Il est activé par des facteurs de transition zygotiques, à l'origine du phénomène ; Transition maternelle zygotique (MZT).
- **AJ3 :**
- A ce stade l'embryon comprend 16 blastomères formant une Morula
- Une Morula (latin =mûre) : elle a une forme sphérique, la taille d'un œuf 110 microns environ et est constituée de cellules juxtaposées de taille identique c'est-à-dire des blastomères de même taille, indépendantes les unes des autres (la rupture de la zone pellucide dispersent les blastomères).
- Le clivage se fait de façon synchrone à une migration tubaire
- La Morula arrive au niveau de l'isthme
- La Morula subit une Compaction ; une adhérence différentielle avec une réorganisation cellulaire, les blastomères deviennent solidaires et la forme sphérique disparaît, impliquant des protéines membranaires, à l'origine de jonctions communicantes entre les cellules externes de la Morula qui forment le trophoblaste et les cellules internes qui forment une masse cellulaire interne, ou le bouton embryonnaire.
- Parmi les molécules d'adhérence, existent l'E-Cadhérine qui initie la compaction et la Connexine 43 qui la maintient. La présence de calcium est indispensable ; un milieu sans calcium est la cause d'une dispersion des blastomères.
- L'administration d'anticorps dirigés contre la cadhérine ou l'inactivation du gène la codant, empêche la compaction. L'inactivation du gène de la connexine 43 est à l'origine d'une désagrégation de la Morula.

- **A J4-J5 :**

- Un phénomène particulier commence ; c'est la polarisation
- Elle rejoint le phénomène de la compaction car le résultat est le même
- Cette polarisation implique une différenciation cellulaire, les cellules internes qui sont apolaires et rondes formant la masse cellulaire interne et les cellules externes qui sont polarisées et aplaties formant le trophoblaste.
- La polarisation est déterminée par l'hypothèse interne -externe, qui explique la différenciation des blastomères, via des facteurs de transcription, l'OCT4 et Nanog. Ces derniers sont maintenus dans la masse cellulaire interne et réprimés dans le trophoblaste.

- **A J5-J6 : Figure 9**

- La Morula développe une cavité remplie de liquide et se transforme en Blastocyste : c'est une cavitation
- Ce phénomène est dû à ; un flux sodique actif à travers des canaux sodiques Na^+/K^+ ATPase au niveau du pôle basal des cellules trophoblastiques et un flux hydrique passif à travers des aquaporines (des protéines membranaires formant des canaux hydriques).

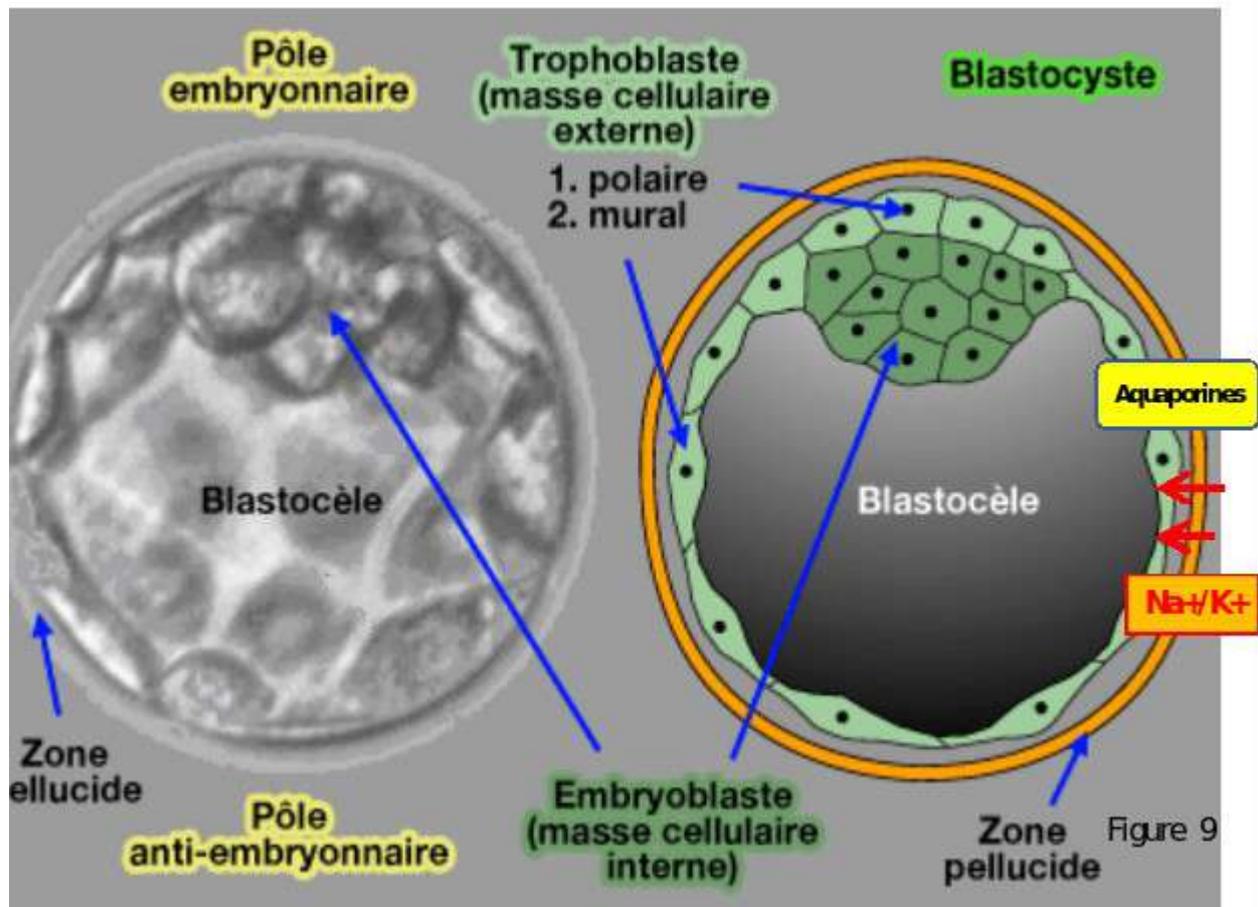


Figure 9. Formation du blastocyste et phénomène de cavitation

- **AJ6:**
- L'embryon se détache ou sort de la zone pellucide : l'éclosion
- Elle est due à une augmentation du volume du zygote (la persistance de la zone pellucide, empêche le contact entre le blastocyste et la muqueuse utérine hors nidation) et la perforation de la zone pellucide grâce à des enzymes telle que la Strypsine qui est une protéase au niveau des cellules du trophoblaste.
- A ce stade, il n'y a pas d'augmentation du nombre des cellules de la masse cellulaire interne, grâce à l'apoptose et non pas à l'arrêt des mitoses.
- Des facteurs sont impliqués notamment l'insuline maternelle absorbée par endocytose par les blastomères et l'EGF/TGF sécrétés par

l'embryon dès la fécondation et le Récepteur R-EGF présent sur la membrane des blastomères dès le stade œuf fécondé.

- **AJ7 :**
- L'implantation du blastocyste se fait au niveau de la portion médiane de la face postérieure de l'utérus. Toute implantation en dehors du site normal est à l'origine d'une grossesse ectopique.
- Le blastocyste arrivé dans l'utérus, s'implante dans l'endomètre utérin.

3. La migration tubaire : Figure 8

- La fécondation se déroule au niveau de l'ampoule tubaire
- Le zygote migre de l'ampoule vers le site de l'implantation au cours de la première semaine du développement embryonnaire.
- Jusqu'au stade Morula, durant les trois premiers jours après la fécondation, l'embryon migre le long de la trompe utérine, pour arriver à l'isthme au stade Morula.
- Cette migration est facilitée par les interactions entre l'embryon et l'appareil génital féminin.
- La migration tubaire dure 3 jours, est passive, dépend de deux facteurs qui fonctionnent de façon synergique ; les mouvements vibratiles de la muqueuse tubaire et les contractions péristaltiques de la musculature tubaire.
- La régulation de ce transit est partiellement élucidée. Les estrogènes augmentent la sécrétion liquide tubaire et la ciliogenèse. La progestérone diminue l'œdème de la paroi isthmique et augmente la contractilité musculaire.
- Early pregnancy factor ou le facteur précoce de grossesse est une molécule détectée dans le sérum de la femme enceinte dès les premières 48 heures après la fécondation. Il est un facteur immunosuppresseur qui assure une protection immunologique de l'embryon.

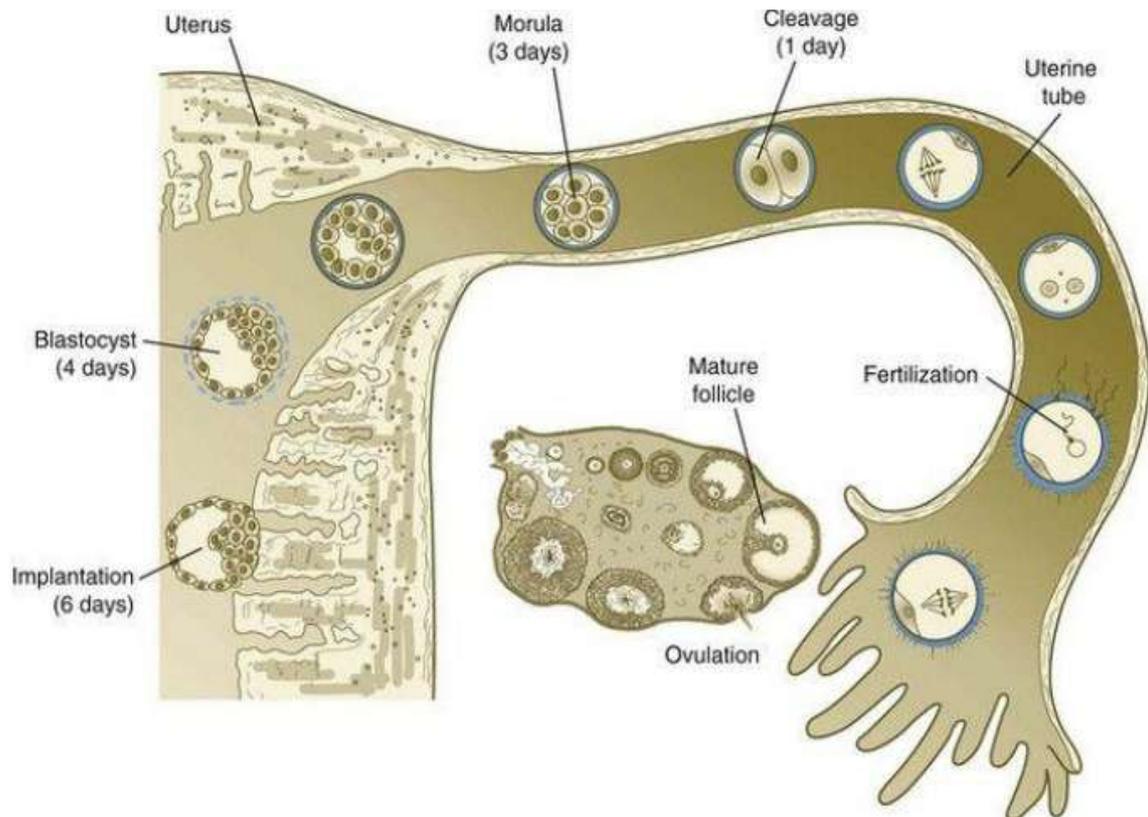


Figure 8. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Les différentes étapes de la segmentation et la migration tubaire

Jours	Développement embryonnaire	Mécanismes
J1	2 blastomères	1 Division cellulaire /24 h
J2	4 blastomères	Transition materno-zygotique
J3	Morula 8 puis 16 blastomères	Compaction
J4	Morula	Polarisation
J5	Blastocyste	Cavitation
J6	Blastocyste	Eclosion
J7	Blastocyste	Implantation

Pr Chraïbi Mariame

Tableau 2 ; Résumé des événements de la première semaine embryonnaire

Tableau 1 : Chronologie du développement humain (de la 1^{re} à la 8^e semaine).

Embryologie humaine. 3^{ème} édition. Larsen 2011

Semaine	jour	Longueur (mm) ^a	Nombre de somites	Stade Carnegie	Caractéristiques (Chapitres dans lesquels ces caractéristiques sont décrites)
1	1	0.1-0.15	-	1	Fécondation (1)
	1.5-3	0.1-0.2	-	2	Premières divisions du clivage (2 à 16 cellules) (1).
	4	0.1-0.2	-	3	Blastocyste libre dans l'utérus (1).
	5-6	0.1-0.2	-	4	Le blastocyste éclot commence à s'implanter (1,2).
2	7-12	0.1-0.2	-	5	Blastocyste complètement implanté (1,2).
	13	0.2	-	6	Formation des premières villosités souches (2) ; la ligne primitive se forme (3).
3	16	0.4	-	7	Début de la gastrulation ; Formation du prolongement céphalique (processus notochordal) (3).
	18	1-1.5	-	8	Formation de la plaque puis de la gouttière neurale (3,4).
	20	1.5-2.5	1-3	9	Formation du bourgeon caudal et des premiers somites (3) ; les neuromères apparaissent dans les vésicules encéphaliques primitives(4,9) ; le tube cardiaque primitif est en cours de formation(12) ; la vascularisation commence à se développer au sein du disque embryonnaire (13) ; formation des cupules optiques(17).
4	22	2-3.5	4-12	10	Les plis neuraux commencent à fusionner ; l'extrémité craniale de l'embryon subit une flexion rapide(4,9) ; les ébauches pulmonaires se forment (11) ; le myocarde se développe et le cœur commence à battre(12) ; formation de la plaque hépatique (14) ; les deux premiers arcs pharyngiens ainsi que les sillons optiques commencent à se former (16).
	24	2.5-4.5	13-20	11	Les gonocytes primordiaux commencent à migrer à partir de la paroi de la vésicule ombilicale (1,15) le neuropore craniale se ferme (4) ; la membrane oro-pharyngienne se rompt (16) ; la vésicule optique développe (17) ; la cupule optique commence à se former (17).
	26	3-5	21-29	12	Le neuropore caudal se forme (4) ; formation du diverticule cystique et du bourgeon pancréatique dorsal (14) ; le septum uro-rectal commence à se former (14,15) ; formation des bourgeons des membres supérieurs (18) ; formation des 3^e et 4^e arcs pharyngiens (16).

	28	4-6	30+	13	Les colonnes dorsales et ventrales commencent à se différencier dans la couche intermédiaire de la moelle épinière et du tronc cérébral(9) ; le septum primum commence à se former dans le cœur (12) ; formation de la rate (14) ; formation des bourgeons urétériques (14,5) ; apparition des bourgeons des membres inférieurs (18) ; formation des otocystes et des placodes cristalliniennes (17) ; formation des noyaux moteurs des nerfs crâniens (9,10).
5	32	5-7	-	14	Les nerfs spinaux commencent à émerger(10) ; les valves semi-lunaires commencent à se former dans le cœur (12) ; formation des vaisseaux lymphatiques et coronaires (13) ; formation des grande et petite courbures de l'estomac et de l'anse intestinale primitive (14) ; le métanéphros commence à se développer (15) ; les cupules cristalliniennes s'invaginent dans les cupules optiques (17) ; l'appendice endolymphatique se forme (17) ; les vésicules encéphaliques secondaires se forment (9) ; les hémisphères cérébraux deviennent visibles(9).
	33	7-9	-	15	Les valves atrio-ventriculaires et la cavité péricardique définitive commencent à se former (12) ; formation des plis cloacaux et du tubercule génitale (14,15) ; la palette du membre supérieur se développe (18) ; formation des vésicules les cristalliniennes (17) ; invagination des gouttières olfactives et formations des bourgeons nasaux médiaux et latéraux (16) ; les ganglions sensitifs et parasympathiques des nerfs crâniens commencent à se développer (10) ; les neurones olfactifs primaires (cellules neuro-sensorielles) envoient leurs axones au sein du télencéphales (10).
6	37	8-11	-	16	La partie musculaire du septum interventriculaire commence à se développer (12) ; la lumière du tube intestinale se ferme (14) ; les calices majeurs des reins commencent à se former et les reins entament leurs ascension (15) ; formation des crêtes génitales (15) ; les plates de bourgeons des membres inférieurs se forment (18) ; du pigment apparait dans les rétines (17) ; des bourgeons auriculaires se développent (17).
	41	11-14	-	17	Formation des ébauches des segments broncho-pulmonaires (11) ; le septum inter medium (atrio-ventriculaire) ; du cœur est complet (12) ; formation du système veineux subcardinal (13) ; formation des calices mineurs des reins (15) ; les rayons digitaux sont distincts (18) ; formation du sillon lacrymo-nasal (16) ; le cervelet commence à se former (9) ; les mélanocytes pénètrent dans l'épiderme (7) ; formation des lames dentaires (7).

7	44	13-17	-	18	Début de l'ossification de squelette (8) ; les cellules de Sertoli commencent à se différencier dans les gonades males (15) ; formation des coudes et des rayons digitaux des bourgeons des membres inférieurs (18) ; formation du bourgeon intermaxillaire et des paupières (16) ; augmentation de volume du thalamus dans le diencéphale (9) ; formation des mamelons et des premiers follicules pileux (7).
	47	16-18	-	19	Le septum primum fusionne avec le septum intermedium du cœur (12) ; rupture de la membrane urogénitale (15) ; le tronc s'allonge et se redresse (8). b
8	50	18-22	-	20	L'anse intestinale les primitives achève sa première rotation antihoraire (14) ; chez le fœtus male, les conduits de Muller commencent à involuer et les conduits différents commencent à se former (15) ; les membres supérieurs se courbent au niveau des coudes (18).
	52	22-24	-	21	Les canaux péricardo-péritonéaux se ferment (11) ; les mains et les pieds s'orientent vers la ligne médiane (18).
	54	23-28	-	22	Les paupières et les auricules sont plus développés (17).
	56	27-31	-	23	La cavité chorionique se ferme à la suite de la croissance du sac amniotique (6) ; la veine cave supérieur définitive et les principales branches de l'arc aortique sont formées (12) ; la lumière du tube intestinale et presque complètement recanalisée (14) ; les dents déciduales sont au stade de la coiffe (7).

II. Caractéristiques de la période préimplantatoire :

- La période ou la phase avant l'implantation de l'œuf est caractérisée par les critères suivants :
- **Activité mitotique :**
- au septième jour embryonnaire, le blastocyste est constitué de 200 cellules dont 40 forment le bouton embryonnaire.
- Les premiers cycles cellulaires sont biphasiques, passent par deux phase Synthèse et Mitose. Ils sont régulés par des protéines ubiquitaires : MPF : mitosis promoting factor.
- La première division cellulaire est longue dure 24h et par la suite les divisions cellulaires deviennent plus rapides.
- **Synthèse protéique :**

- Au début de la segmentation, la synthèse protéique est la traduction d'ARN d'origine maternelle.
- Au stade 4-8 blastomères ; une transition zygotique maternelle se passe, ainsi l'embryon commence à produire ses propres ARN.
- **Autonomie de la cellule œuf :**
- La cellule œuf n'est pas autonome. La femme sécrète des facteurs mitogènes TGF et EGF ainsi que des facteurs morphogénétiques. L'embryon sécrète des peptides qui jouent un rôle important dans la motricité tubaire et les sécrétions ovariennes.
- Ce sont les échanges réciproques entre la mère et l'embryon, qui permettent de préserver la viabilité de l'embryon.
- **Totipotence des cellules :**
- Jusqu'au stade 2-4 blastomères, les cellules embryonnaires sont totipotentes, capables de se différencier en n'importe quel type de cellule.
- Au stade 4 blastomères, les cellules embryonnaires deviennent pluripotentes, sont capables de se différencier en un seul type des trois feuilletts embryonnaires.
- **Empreinte parentale :**
- La présence de 2n ADN est indispensable au développement embryonnaire. Les nADN doivent être complémentaires, provenant à la fois de la mère et du père.

III. Anomalies de la première semaine du développement embryonnaire

- **Altérations du patrimoine génétique :**
- Arrêt du développement et mort de l'œuf fécondé : 50% des cas
- Aberrations chromosomiques
- **Anomalies segmentation :**
- Jumeaux
- **Anomalies migration (Implantations ectopiques) :**

- Grossesse extra-utérine

Deuxième semaine du développement embryonnaire

Au cours de cette deuxième semaine embryonnaire, le blastocyste s'implante complètement dans l'endomètre et se transforme en un embryon didermique : épiblaste et hypoblaste.

Deux vésicules ombilicales se constituent primaire et secondaire.

Deux cavités se forment également : la cavité amniotique et la cavité chorionique.

Le trophoblaste se différencie en deux couches : le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste.

Le mésoderme extra-embryonnaire se scinde aussi en deux couches.

C'est la **semaine du chiffre deux**.

Objectifs du cours

- **Définir et comprendre les étapes de l'implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine**
- **Connaitre les transformations du blastocyste**
- **Connaitre la réaction de l'endomètre**
- **Connaitre quelques anomalies de la 2ème semaine embryonnaire**

1. L'implantation de l'embryon

- Le blastocyste s'implante complètement dans l'endomètre utérin.
- Cette implantation passe par trois événements majeurs :
- **La fixation** à l'endomètre
- **L'invasion** de l'endomètre
- **La réaction** de l'endomètre à la pénétration de l'œuf
- **L'implantation de l'œuf** est un événement majeur et crucial. 75% des grossesses perdues sont dûes à un défaut d'implantation. Dans les fécondations in vitro, 90% des zygotes transférés in utero ne s'implantent pas.
- L'implantation correcte nécessite des échanges réciproques, une coordination parfaite et une synchronisation codifiée dans le temps et dans l'espace entre l'embryon et l'endomètre.
- **Cette implantation fait appel à : des hormones, des molécules assurant une interaction cellulaire étroite.**
- Des hormones surtout la Progestérone qui est indispensable à l'implantation de l'œuf et au maintien de la gestation. C'est une hormone stéroïde sécrétée par le corps jaune jusqu'à la 7-8 ème semaine de gestation et par la suite c'est le placenta qui prend le relai.
- Les œstrogènes jouent aussi un rôle important, en préparant la muqueuse utérine à l'action de la progestérone et aussi en activant le blastocyste.
- Les prostaglandines, sécrétées par l'endomètre, sont très diminuées, ce qui maintient la grossesse. On sait que chez les mammifères, des taux élevés de Prostaglandines, sont à l'origine d'avortements.

- Des molécules sont sécrétées et captées par des récepteurs membranaires ou nucléaires : le chef de file sont les cytokines ; libérées par le trophoblaste ainsi que des cellules de l'endomètre.
- Les principales cytokines sont : LIF, IL-1, CSF-1 et d'autres probablement ; EGF-R, HGF, FGF et IGF.
- Le LIF : Leukemia Inhibitory Factor : une cytokine sécrétée par l'épithélium utérin à partir du 18 ème jour du cycle menstruel et se poursuit durant la phase lutéale. Le récepteur du LIF est exprimé par le blastocyste. Les mécanismes par lesquels le LIF agit sur l'implantation ne sont pas encore élucidés. L'IL-1 stimule la sécrétion du LIF.
- Le CSF Colony Stimulatin Factor, est sécrété par les cellules de l'endomètre. Son récepteur membranaire se trouve sur les cellules du chorion et les cellules du trophoblaste dès la phase préimplantatoire.
- L'EGF-R : Le récepteur de l'Endothelial Growth Factor se lie à de nombreux ligands, comme l'EGF, TGF. L'EGF-R est exprimé dès le 4 ème jour embryonnaire par les cellules de la masse cellulaire interne et le trophoectoderme. A partir du 4 ème jour, son expression est limitée aux cellules de la masse cellulaire interne, et aux cellules du trophoectoderme polaire. Lors de l'implantation, c'est uniquement par le pôle du blastocyste qui est réceptif à l'EGF, contrairement au reste du trophoectoderme.

Les différentes étapes de l'implantation sont citées ci-dessous :

a. La fixation à l'endomètre. Figure 1

- A la fin de la première semaine embryonnaire, l'embryon qui était libre dans la cavité utérine, se fixe à l'endomètre.
- La rupture de la zone pellucide, permet au blastocyste de se fixer par son bouton embryonnaire à l'endomètre.

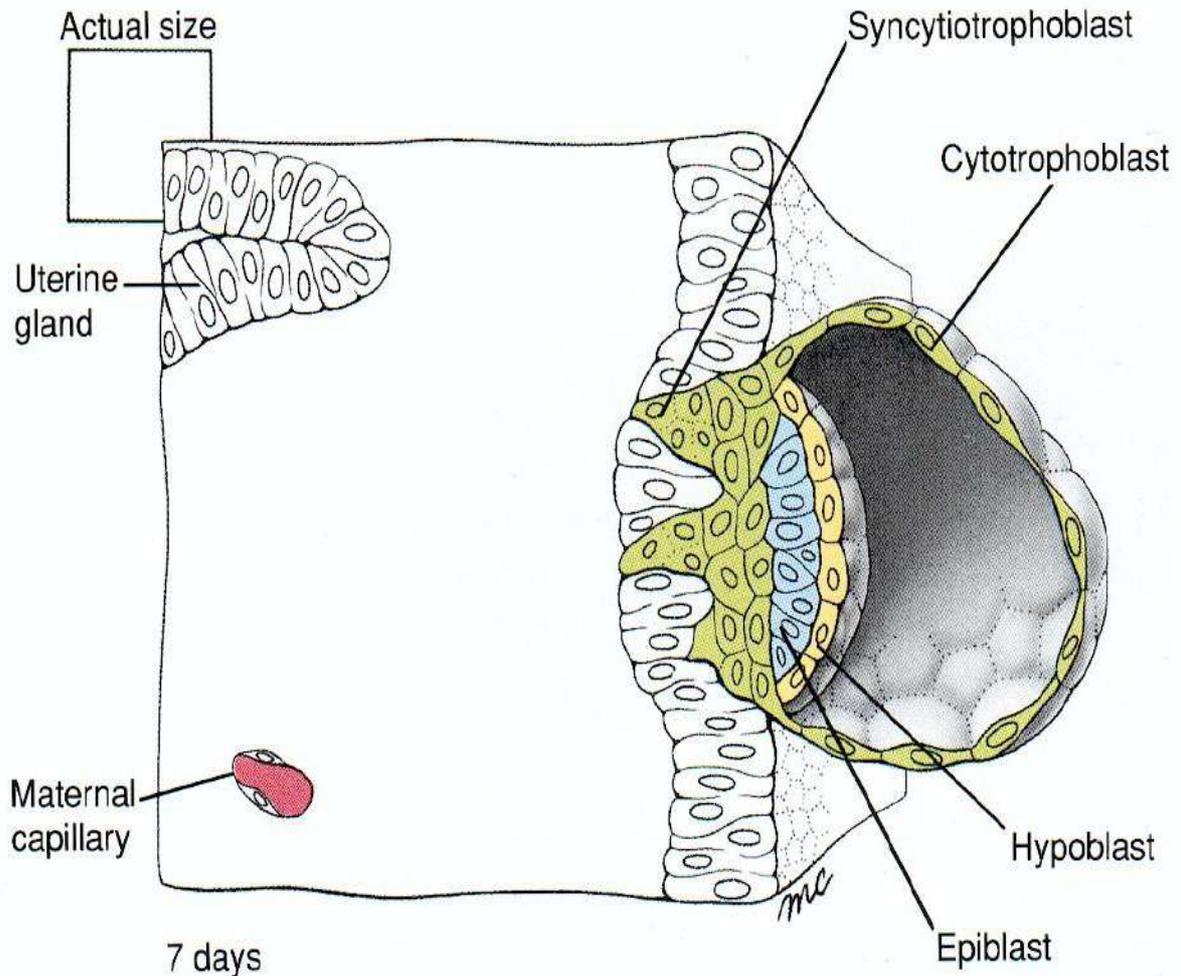


Figure 1. Larsen 2012. Au 7^{ème} jour : Début de l'implantation du blastocyste dans l'endomètre utérin. Le trophoblaste embryonnaire du blastocyste prolifère et donne naissance au syncytiotrophoblaste invasif. Le disque embryonnaire est didermique.

b. L'invasion de l'endomètre . Figure 2

- Le trophoblaste sécrète des enzymes qui dégradent les cellules épithéliales de l'endomètre, provoquant la rupture de la membrane basale et la prolifération des cellules trophoblastiques.
- Le trophoblaste se différencie en deux couches : le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste.

- Le syncytiotrophoblaste est au contact direct avec l'endomètre (c'est un amas cytoplasmique contenant de nombreux noyaux dispersés) alors que le cytotrophoblaste est fait de cellules trophoblastiques délimitant la paroi du blastocyste, qui conservent leurs membranes.
- Entre le 6 et 9^{ème} jour, l'embryon s'implante complètement dans l'endomètre. Le cytotrophoblaste sécrète des enzymes notamment des métalloprotéinases, qui dégradent la matrice extracellulaire et séparent les cellules endométriales.
- Le syncytiotrophoblaste émet des digitations, qui pénètrent entre les cellules endométriales disloquées, et attirent complètement l'embryon dans l'endomètre. L'embryon au cours de cette 2^{ème} semaine embryonnaire, s'enveloppe entièrement par le syncytiotrophoblaste sauf au niveau d'une région ; le bouchon de coagulation, qui ferme le trou par lequel l'embryon s'est implanté.

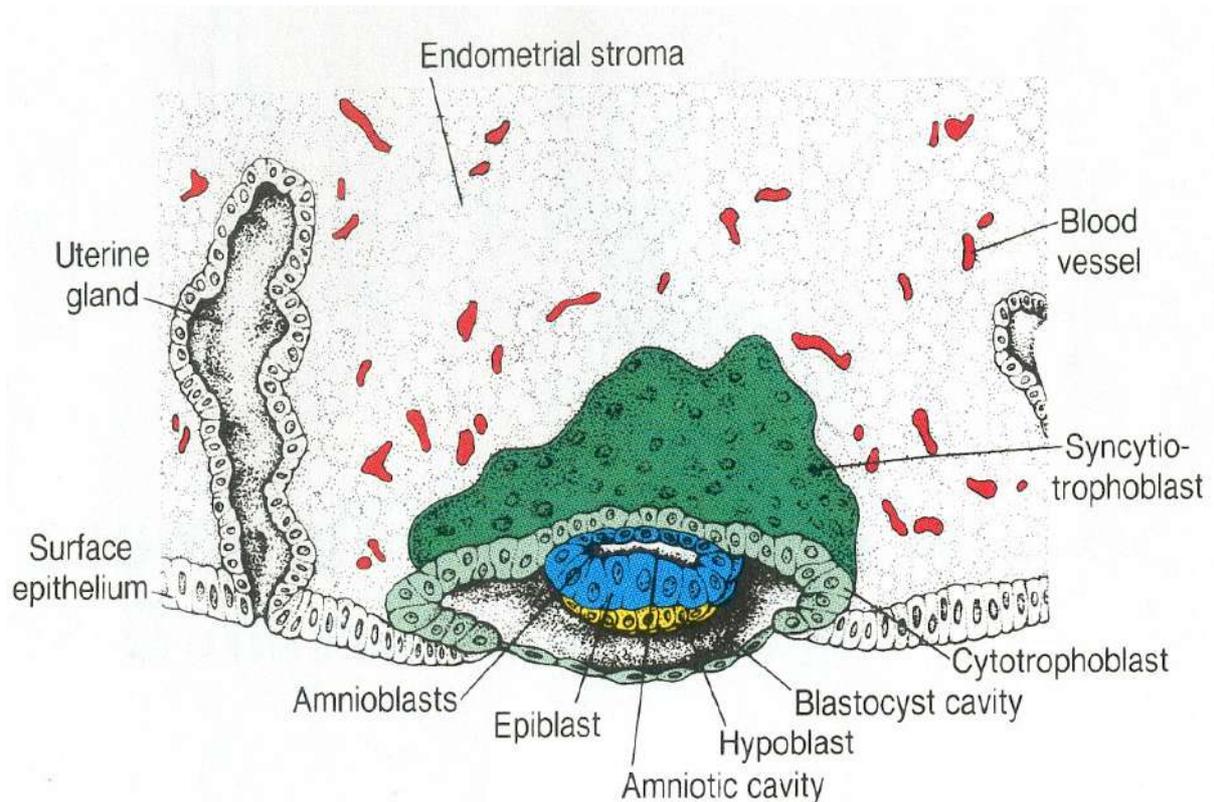


Figure 2. Langman 2012. 8^{ème} jour : Invasion de l'endomètre ; l'implantation se poursuit, le syncytiotrophoblaste en voie d'accroissement. Formation de la cavité amniotique.

c. La réaction de l'endomètre à la pénétration de l'œuf . Figure 3

- Deux phénomènes se passent au cours de cette semaine : une réaction déciduale et une réaction immunologique.
- La réaction déciduale signifie la transformation des cellules endométriales en cellules déciduales, qui se chargent en lipides et en glycogène. Cette réaction débute au niveau de la zone d'implantation de l'embryon et se poursuit de proche en proche, pour s'étendre à la totalité de l'endomètre. A la fin de cette 2^{ème} semaine embryonnaire, l'endomètre est formé par 3 zones appelées décidues ou caduques : la caduque basilaire, ovulaire et pariétale.
- La réaction immunologique soulève le concept de l'embryon qui n'est pas rejeté par la mère. Ce concept est expliqué par trois hypothèses en 1953

par Medawar ; les cellules fœtales et maternelles sont physiquement séparées, l'embryon est antigéniquement immature, ou le système immunitaire maternel est inhibé ou devient tolérant au cours de la grossesse.

- Il se peut que ce soit la combinaison de ces trois hypothèses qui expliquent le phénomène tolérogène maternel. Cela reste énigmatique puisque les études ont prouvé que les cellules fœtales et maternelles ne sont pas totalement séparées, le système immunitaire maternel n'est pas inhibé au cours de la grossesse. Par contre l'embryon est antigéniquement immature. Ce phénomène tolérogène et l'absence de rejet de l'embryon au cours de la grossesse reste difficile à élucider.

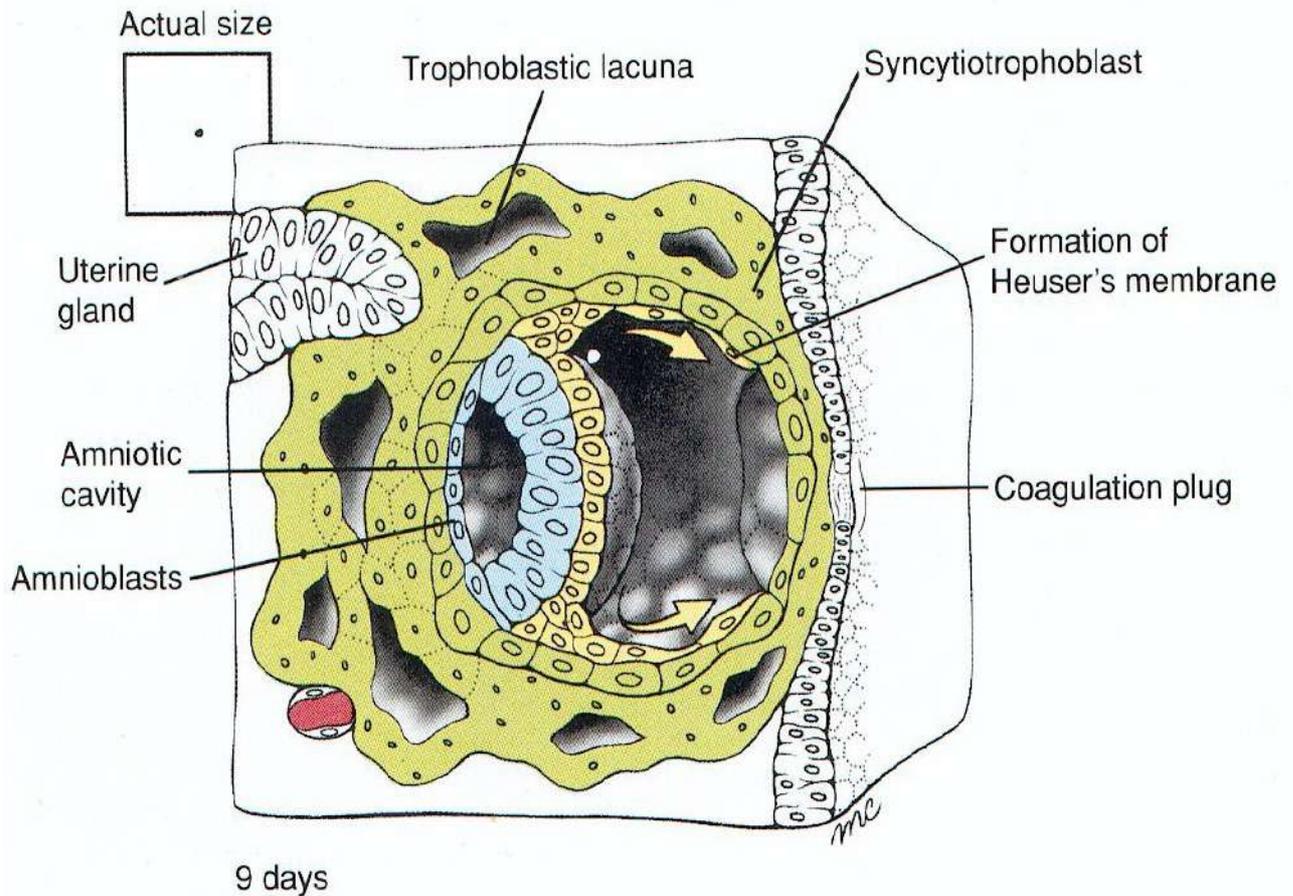


Figure 3. Larsen 2012. 9^{ème} jour, l'embryon complètement implanté dans l'endomètre utérin. La cavité amniotique se dilate et des cellules de l'épiblaste commencent à migrer pour former la membrane de Heuser. Des lacunes trophoblastiques apparaissent dans le syncytiotrophoblaste. Un bouchon de fibrine marque transitoirement le site d'implantation à la surface de l'endomètre

2. Transformation du blastocyste

a. Transformation du bouton embryonnaire en disque embryonnaire

Figure 4

- Dès que l'implantation débute, les cellules de l'embryoblaste se différencient en deux couches épithéliales.
- Au 8^{ème} jour, l'embryoblaste est formé par une couche externe ou supérieure, faite de cellules cylindriques appelées épiblaste et une couche interne ou inférieure faite de cellules cubiques appelée hypoblaste.

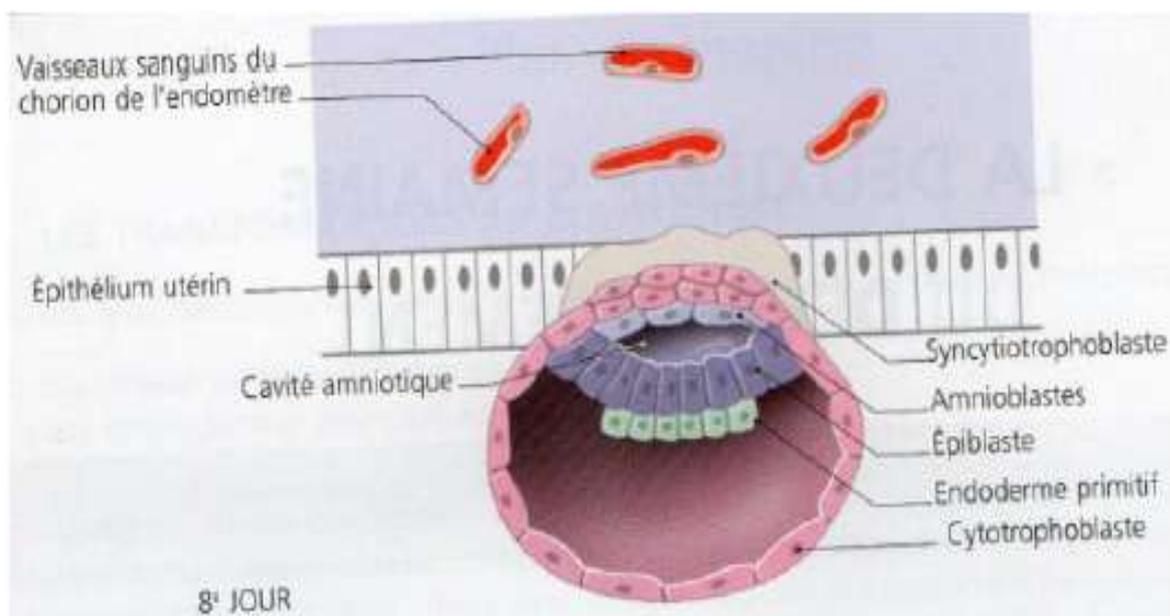


Figure 4. Poirier 4^{ème} édition

L'embryoblaste forme un disque embryonnaire didermique fait d'épiblaste et d'hypoblaste

b. Transformation du mésenchyme extra-embryonnaire Figure 5

- Entre 9-10 ème jours, la surface interne du cytotrophoblaste donne naissance au mésenchyme extraembryonnaire ; un tissu conjonctif lâche qui continue à proliférer et se creuse de cavités entre 11-12^{ème} jour, rapidement confluentes en une cavité unique : le cœlome externe ou extra-embryonnaire.
- Les cellules internes aplaties du mésenchyme extra-embryonnaire, forment une couche continue : la membrane de Heuser. Cette dernière se creuse d'une cavité ; le lécithocèle primaire, qui se transforme en lécithocèle secondaire.

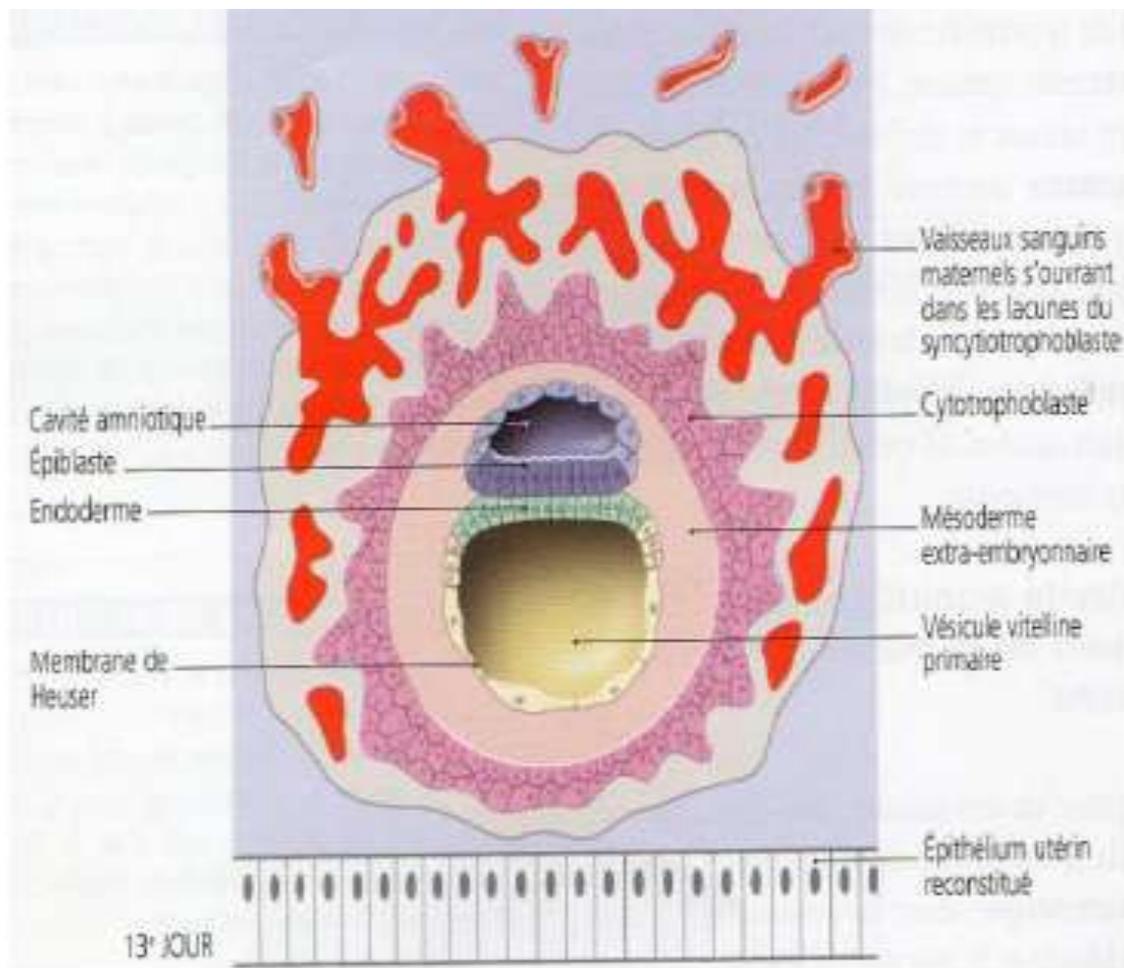


Figure 5. Poirier. 4^{ème} édition. Formation du mésenchyme extraembryonnaire à partir du cytotrophoblaste

- **Formation de la cavité amniotique :**

- Au 8^{ème} jour, entre les cellules de l'épiblaste et du trophoblaste sus jacent, du liquide commence à s'accumuler et une cavité se forme ; c'est la cavité amniotique. Cette dernière se forme grâce à l'apoptose des cellules constituant la masse cellulaire interne. Cette apoptose est déclenchée par la sécrétion de BMP2 et BMP4 par les cellules de l'endoderme primitif.
- Une couche de cellules épiblastiques se différencie en une mince membrane formant des amnioblastes, qui séparent la nouvelle cavité amniotique du cytotrophoblaste.
- Initialement cette cavité est petite. Dès la 8^{ème} semaine embryonnaire, elle s'accroît et l'amnios entoure complètement l'embryon.
- **La cavité amniotique contient le liquide amniotique qui a au moins 7 rôles importants pour l'embryon, atteint 1,5 litres au 7^{ème} mois de grossesse :**
 - Un premier **rôle nourricier**, le fœtus déglutit ce liquide tout au long de la grossesse, ce liquide nourrit le fœtus puisqu'il comporte des protéines, des glucides, des sels non organiques.
 - Un deuxième **rôle protecteur** ; il protège le fœtus des chocs, des chutes, des mouvements dangereux qui peuvent toucher la femme enceinte : à chaque coup, le choc est absorbé par ce liquide, ainsi le choc est propagé sur toute la surface du fœtus de manière à éviter qu'il en soit affecté.
 - Un troisième **rôle mécanique**, il permet au fœtus d'avoir un mouvement libre, léger et simple. Les corps présents

dans un liquide peuvent avoir un mouvement plus simple qu'en absence de liquide.

- Un quatrième **rôle de ventilation** ; ce liquide contient un système de ventilation, dont la température reste stable à quelques dixièmes de degré près, quelque soit la température extérieure, permettant au fœtus un développement optimal.
 - Un cinquième **rôle de liberté**, le liquide assure une liberté du fœtus, sinon il sera collé aux membranes amniotiques, ce qui engendre des malformations congénitales.
 - Un sixième **rôle de facilitateur**, il assure le passage fluide du fœtus durant l'accouchement, via les voies génitales.
 - Un septième **rôle de stérilisateur**, il passe en premier lors de l'accouchement, par rupture des membranes amniotiques, ce qui assure la stérilisation des voies génitales, évitant une septicémie du fœtus.
- **Formation de la vésicule ombilicale et de la cavité chorionique: Figures 8-9**
 - La vésicule ombilicale primaire (ou la vésicule vitelline primaire ou le lécithocèle primaire, yolk sac) est une cavité formée à partir des cellules de l'hypoblaste. **Figure 6.**
 - Entre 8-10 ème **jours embryonnaires**, cette cavité est limitée par le complexe syncytio-cytotrophoblastique.
 - Une première vague de migration cellulaire commence à partir de l'hypoblaste, formant la membrane de Heuser. Simultanément, le mésoderme extra-embryonnaire, se forme et remplit le reste du blastocèle de cellules lâchement réparties.

- Au 12^{ème} jour embryonnaire, une deuxième vague de migration cellulaire hypoblastique se produit, est à l'origine de la vésicule ombilicale secondaire.

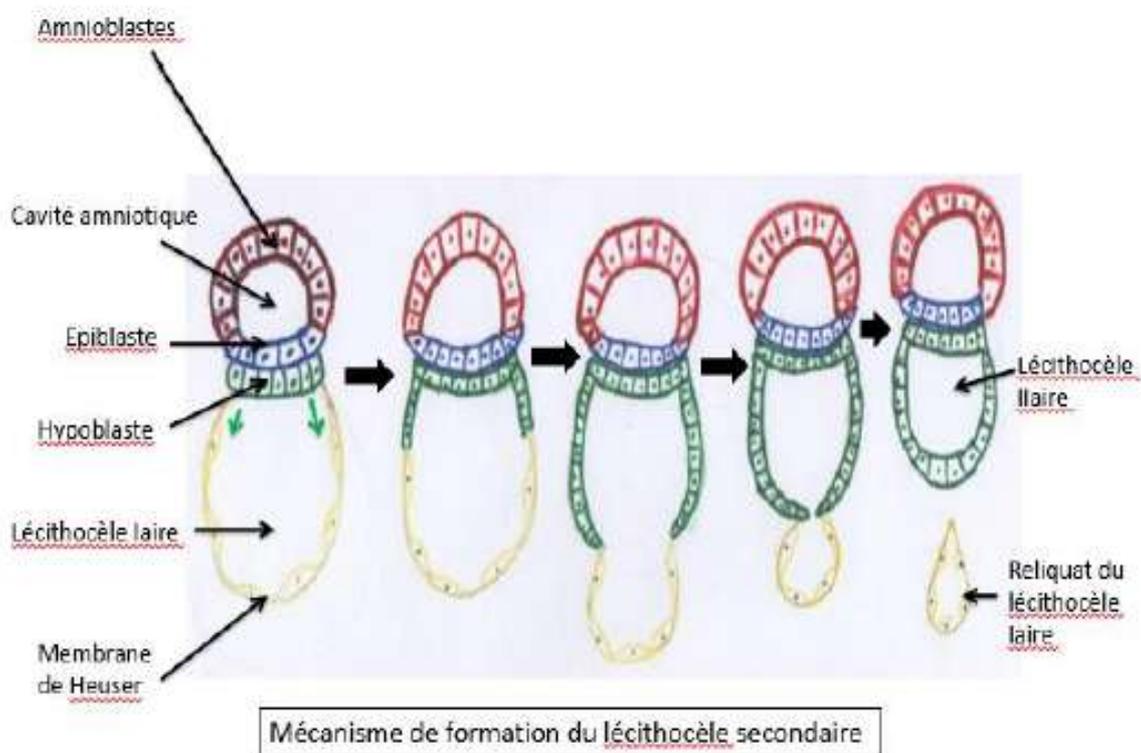


Figure 6. Formation de la vésicule ombilicale secondaire ou lécithocèle secondaire

- **Le rôle de la vésicule ombilicale ;**
- Un rôle dans le transport d'aliments vers l'embryon, au cours de la deuxième et troisième semaine embryonnaire,

pendant que la circulation utéro-placentaire est en train de se former.

- Un rôle d'hématopoïèse qui se fait au niveau de ses parois, entre 3-6^{ème} semaine, jusqu'à relai par le foie à la sixième semaine embryonnaire.
- La partie dorsale du sac vitellin, vers la 4^{ème} semaine, donne un tube entoblastique, à l'origine de l'intestin primitif, qui donne naissance à l'épithélium de la trachée, des bronches, des poumons, et de l'appareil digestif.
- Dans la paroi du sac vitellin, naissent les cellules germinales primitives, vers la 3^{ème} semaine embryonnaire, et migrent vers les gonades où elles seront à l'origine des cellules germinales.
- La vésicule ombilicale sécrète l'alphafoetoprotéine au début de la grossesse, puis le relai est fait par le foie et l'intestin du fœtus.
- Le devenir de la vésicule ombilicale :
- le sac vitellin primaire apparait vers le 10^{ème} jour embryonnaire.
- Il est remplacé par le sac vitellin secondaire vers le 14^{ème} jour embryonnaire.
- Vers la 9^{ème} semaine embryonnaire, il est réduit à un reliquat piriforme de 5mm, qui est relié au cordon ombilical par le pédicule vitellin, qui contient un microvaisseau vitellin.

- Vers la 12^{ème} semaine embryonnaire, le petit sac vitellin est dans la cavité chorale, entre l'amnios et le sac chorial.
- Au cours de la grossesse, il devient très petit et plein et peut persister proche du point d'attache du cordon ombilical.
- Le pédicule vitellin, ou le canal vitellin ou le canal omphalomésentérique ; est une proportion rétrécie de la vésicule ombilicale qui permet à la partie moyenne de l'intestin primitif de communiquer avec la vésicule ombilicale.
- Ce pédicule se détache de l'intestin vers la fin 5^{ème} semaine embryonnaire. Chez 2% des adultes, ce pédicule persiste sous la forme d'un diverticule de l'iléon, qu'on appelle le diverticule de Meckel.
- Entre 12-13^{ème} jours embryonnaires, le mésoderme extra-embryonnaire se scinde en deux couches : une couche qui revêt extérieurement la membrane de Heuser et une autre couche qui tapisse intérieurement le cytotrophoblaste. L'espace séparant les deux couches est à l'origine de la cavité chorionique (ou chorale) Figure 11, dans laquelle se trouve l'embryon, son amnios et son sac vitellin, suspendus par le pédicule embryonnaire, ce pédicule qui permet la fixation entre l'amnios et le trophoblaste et qui se développe plus tard pour donner le cordon ombilical.

c . Le rôle du mésoderme extra-embryonnaire :
Figures 8-9

- Le mésoderme extra-embryonnaire : est un tissu mésenchymateux qui naît à partir du cytotrophoblaste, et aussi un site essentiel d'hématopoïèse pour l'embryon.
- Ce mésoderme se creuse d'une cavité : le coelome extra-embryonnaire. **Figure 7.**
- La formation du mésoderme extra-embryonnaire et l'individualisation des deux cavités ; amniotique et vésicule vitelline secondaire, est à l'origine d'une condensation du mésoderme extra-embryonnaire ce qui donne :
 - Le chorion : à la surface interne du cytotrophoblaste.
 - La splanchnopleure extra-embryonnaire, à la surface externe de la vésicule vitelline secondaire.
 - La somatopleure extra-embryonnaire, à la surface externe de la cavité amniotique.
 - Le pédicule embryonnaire entre le cytotrophoblaste et la cavité amniotique, qui permet la connexion entre l'embryon et la mère, c'est le futur cordon ombilical.

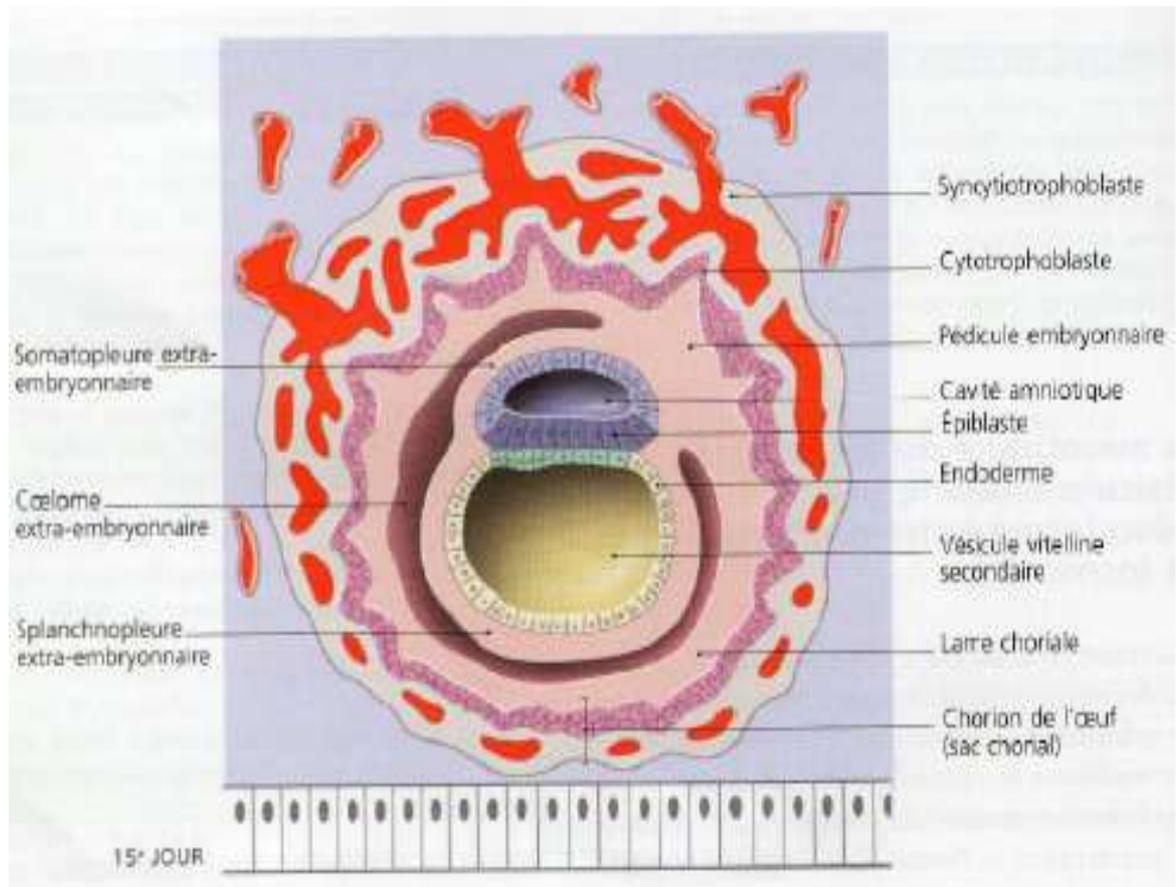


Figure 7. Poirier 4^{ème} édition. Fin de la deuxième semaine embryonnaire
Le mésenchyme extraembryonnaire se creuse d'une cavité le coelome extraembryonnaire

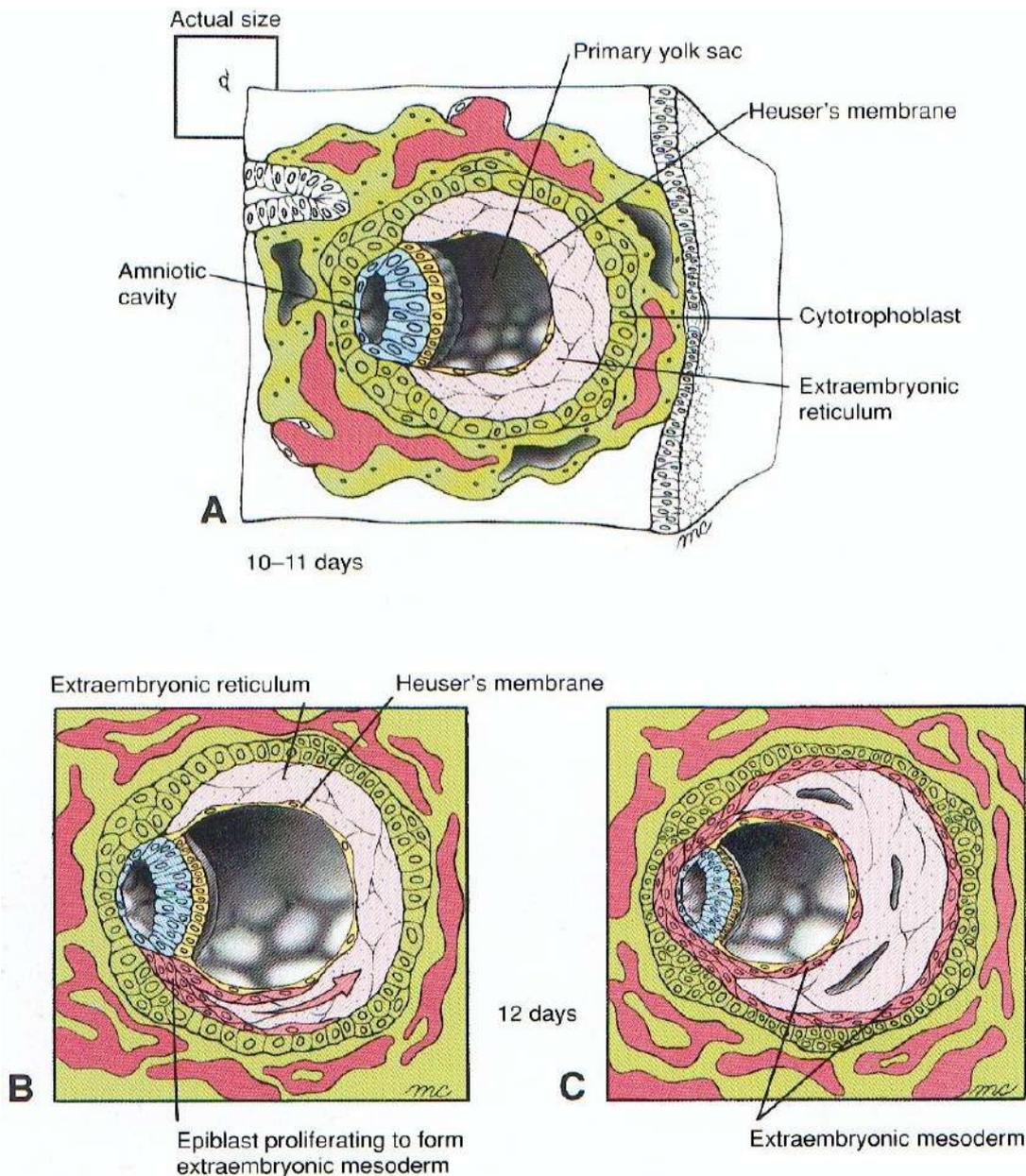


Figure 8. Larsen 2012. A 10-11 ème jour : l'espace entre l'épiblaste et la membrane de Heuser se remplit de cellules mésodermiques extraembryonnaires au même temps les lacunes trophoblastiques commencent à s'ouvrir dans les capillaires maternels. B. 11-12^{ème} jour ; le mésoderme extraembryonnaire se répand entre l'amnios et le cytotrophoblaste. C. 12-13 ème jour : le mésoderme extraembryonnaire se scinde en deux couches : l'une qui revêt la membrane de Heuser et l'autre qui tapisse intérieurement le cytotrophoblaste. L'espace entre les deux forme la cavité chorionique.

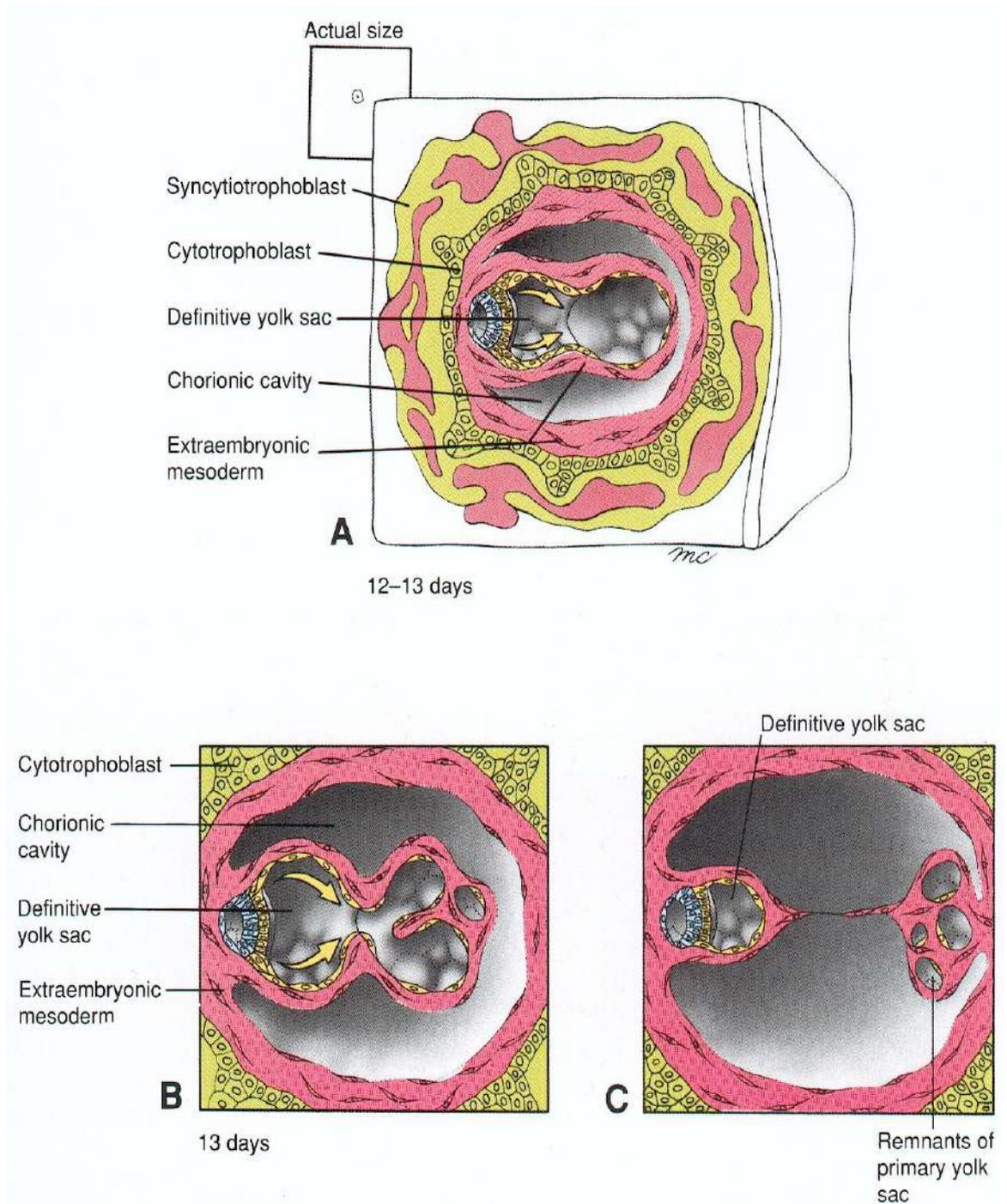


Figure 9. Larsen 2012. 12-13^{ème} jour : une seconde vague migratoire de cellules hypoblastiques produit une nouvelle membrane qui migre sur la face interne du mésoderme extraembryonnaire tout en refoulant la vésicule ombilicale primaire en avant d'elle. Cette nouvelle couche devient le revêtement endodermique de la vésicule ombilicale secondaire. B,C : le 13^{ème} jour : pendant que la vésicule

secondaire se forme, la vésicule ombilicale primaire se fragmente et se réduit en amas de petites vésicules au pôle embryonnaire de la cavité chorionique.

• **d . La circulation utéro-placentaire :**

- Cette circulation débute vers le 9^{ème} jour du développement embryonnaire, permettant des échanges de gaz et de métabolites entre le sang maternel et embryonnaire
- Elle commence par la formation de lacunes trophoblastiques qui s'accroissent progressivement. Les capillaires sanguins maternels se dilatent et forment des sinusoides maternels qui s'ouvrent dans les lacunes trophoblastiques.
- Entre 11-13^{ème} jours embryonnaires, alors que ces anastomoses continuent à se développer, le cytotrophoblaste forme des extensions qui pénètrent au sein du syncytiotrophoblaste sus jacent, à l'origine des villosités chorioniques primaires.

Troisième semaine du développement embryonnaire

La troisième semaine du développement embryonnaire est caractérisée par un phénomène majeur : la gastrulation, à l'origine d'un embryon tridermique.

Au cours de cette semaine, trois feuillets embryonnaires se forment, trois axes du corps s'individualisent et trois structures embryonnaires apparaissent : la ligne primitive, la notochorde et la plaque neurale.

Objectifs du cours

- Définir la gastrulation
- Connaître le principe de formation de la ligne primitive
- Reconnaître les trois feuillets embryonnaires et les mécanismes de leur formation
- Préciser les étapes de la formation de la Notochorde
- Enumérer les étapes de la Neurulation

A . La gastrulation :

- la gastrulation est un événement majeur dans le développement embryonnaire, aboutit à l'individualisation à partir de l'épiblaste de trois feuilletts embryonnaires, l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme.
- Elle est caractérisée par des mouvements morphogénétiques spécifiques et des gènes inducteurs primordiaux
- Le but final est la mise en place des trois axes du corps.
- La gastrulation commence d'abord par la mise en place de la ligne primitive.

1. La formation de la ligne primitive :

a. Définition et formation de la ligne primitive :

- La ligne primitive marque le début de la gastrulation.
- **A J15** du développement embryonnaire, le long du plan médio-sagittal du disque embryonnaire, apparaît **un épaississement creusé d'un sillon médian** : appelé la ligne primitive. **Figure 1.**
- **A J16** du développement embryonnaire, la ligne primitive s'allonge, occupe la moitié de la longueur du disque embryonnaire, devient plus profonde et plus saillante, formant **la gouttière primitive. Figure 2-3.**
- L'extrémité crâniale de la ligne primitive s'élargit et forme le nœud primitif ou le nœud de Hensen, qui est considéré comme l'organisateur du corps humain. **Figure 2-3.**

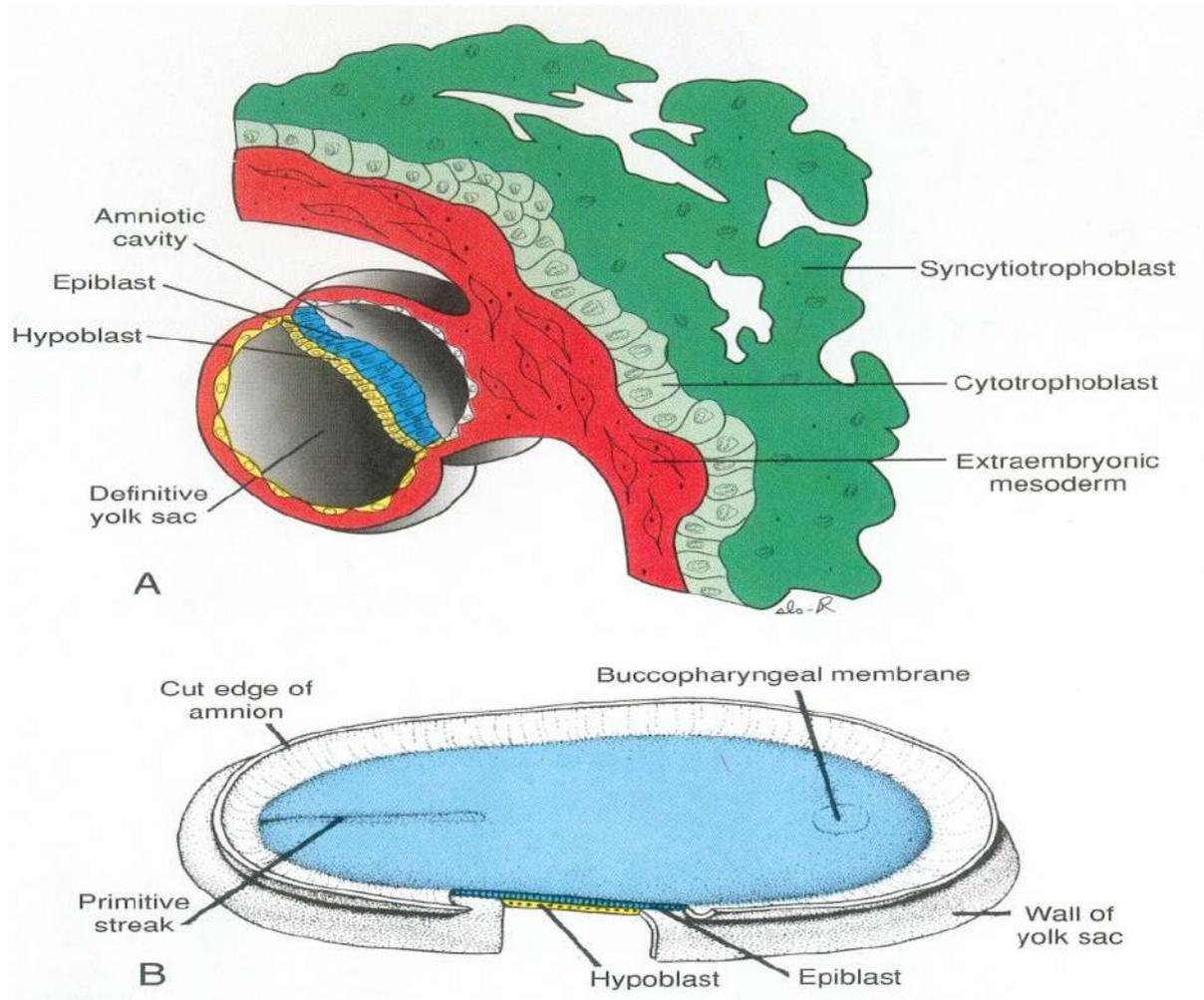


Figure 1 : Langman 2012 : la ligne primitive apparait sous la forme d'un épaissement creusé d'un sillon médian, le long du plan médio-sagittal du disque embryonnaire didermique.

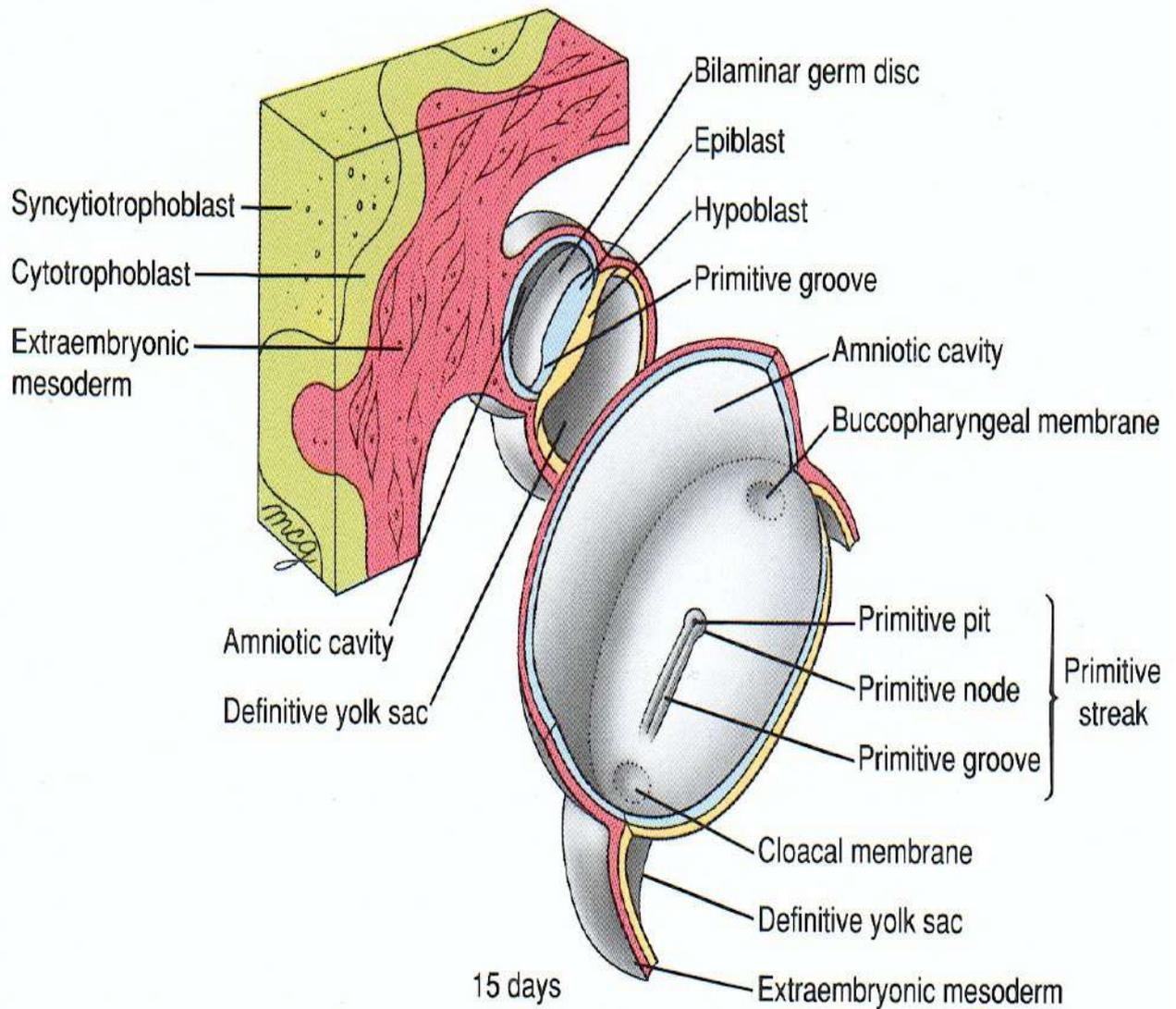


Figure 2 : Larsen 2012 : la ligne primitive occupe la moitié de la longueur du disque embryonnaire, évolue en gouttière primitive.

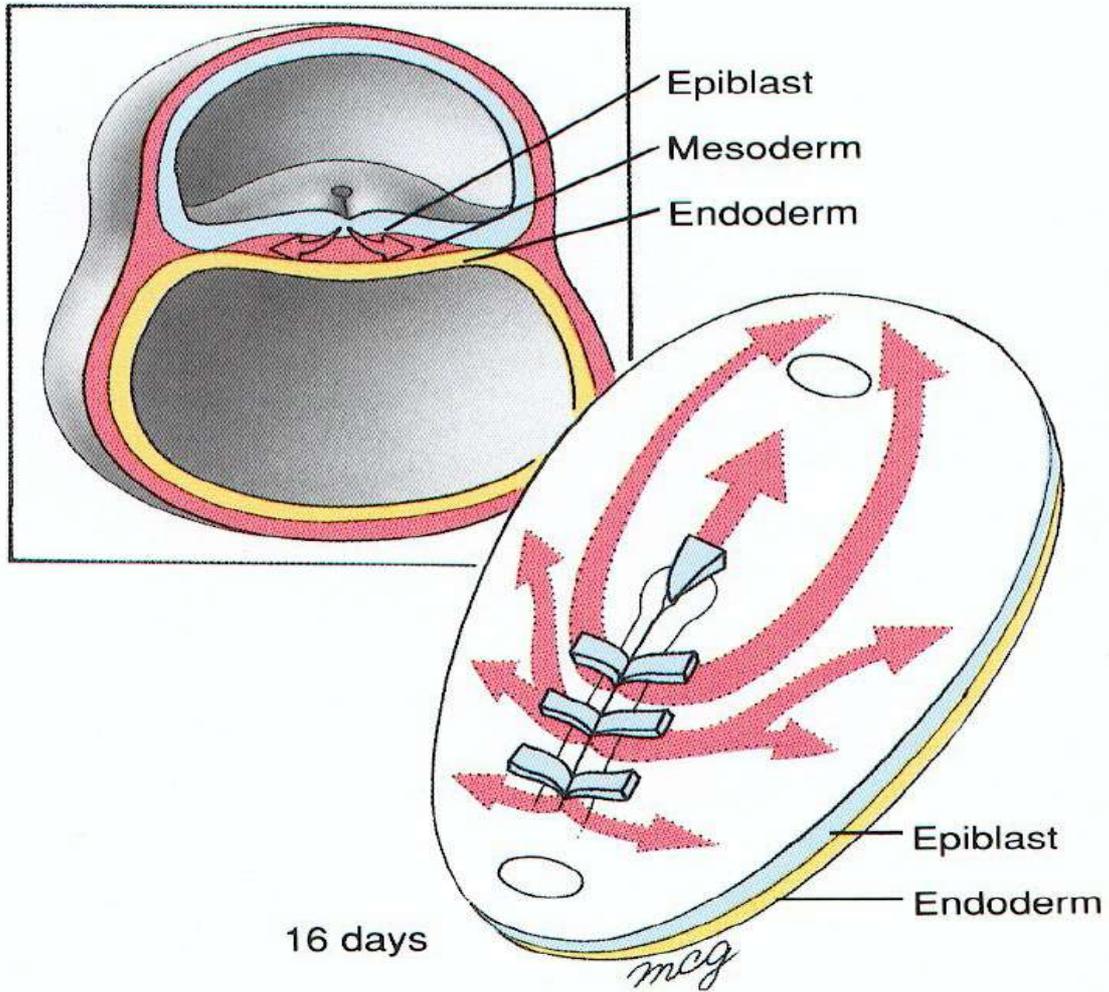


Figure 3 : Larsen 2012 : La ligne primitive s'élargit et forme le nœud primitif considéré comme organisateur du corps humain.

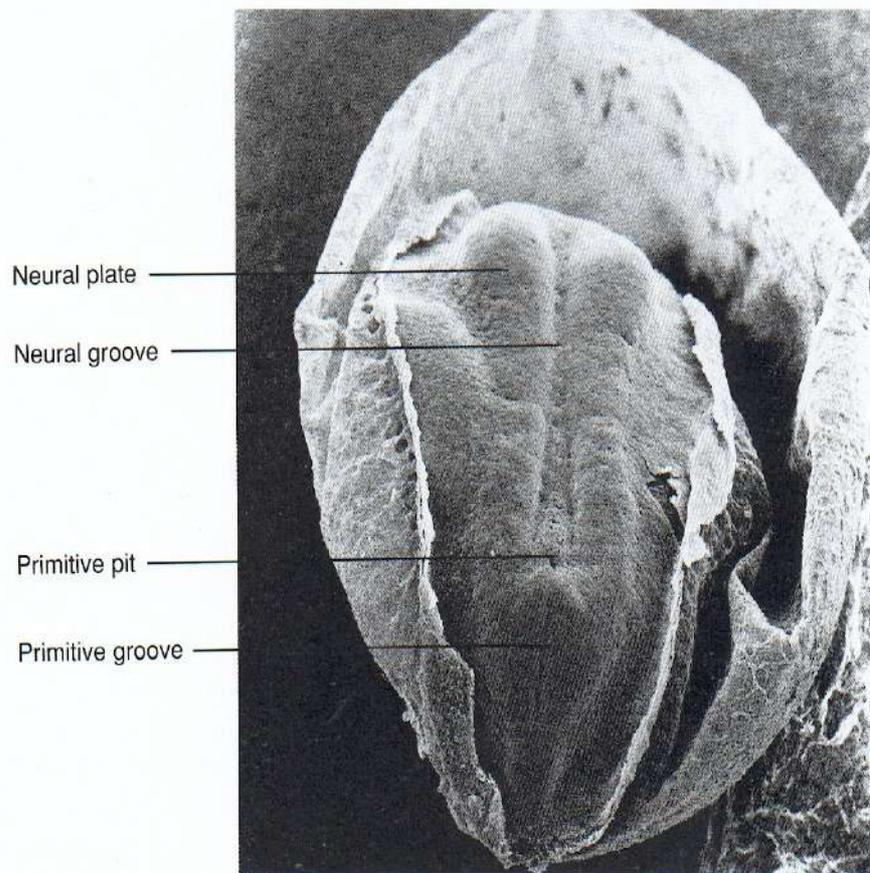


Figure 4 : Larsen 2012 : Micrographie en microscopie électronique à balayage d'un embryon de Macaque comparable à un embryon humain, montrant le nœud primitif (Primitive pit), la gouttière primitive (Primitive groove), la ligne primitive en voie de régression avec apparition de la plaque neurale.

b. Mécanismes impliqués dans la formation de la ligne primitive :

- La formation de la ligne primitive implique des gènes inducteurs, qui sont capables d'activer la formation et l'évolution de la ligne primitive.
- Le gène Nodal est un gène majeur dans l'induction de la ligne primitive. Les études expérimentales chez les souris prouvent que l'absence d'expression du gène Nodal ou de son cofacteur Cripto, induit l'absence de formation de la ligne primitive.
- D'autres gènes sont notamment impliqués : les gènes Wnt, Brachyury et FGF. **Figure 5.**

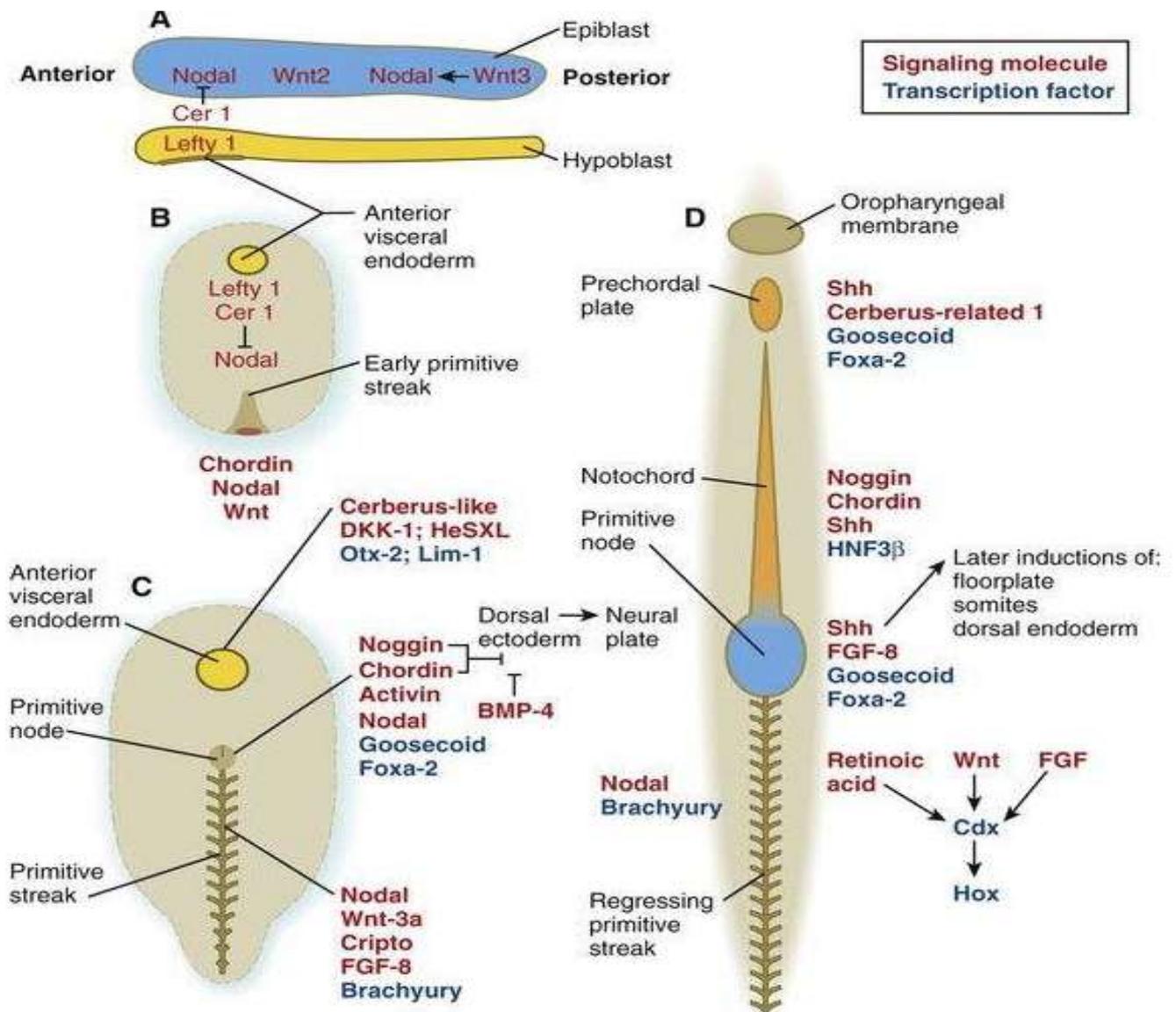


Figure 5 : Human Embryology and Developmental Biology 2014 :

Summary of major genes involved in various stages of early embryonic development. A, Preprimitive streak (sagittal section). B, Early formation of the primitive streak. C, Gastrulation (period of germ layer formation). D, Late gastrulation and neural induction. The molecules in red are signaling molecules, and the molecules in blue are transcription factors. Names of specific molecules (bold) are placed by the structures in which they are expressed.

Les gènes impliqués dans les stades du développement embryonnaire précoce. A ; préligne primitive B. formation de la ligne primitive, C ; Gastrulation D : Gastrulation tardive et induction neurale

c. Rôle de la ligne primitive dans le développement embryonnaire :

- **Le rôle de la ligne primitive est : l'ingression et la formation des axes du corps. Figure 3-Figure 6.**
- La ligne primitive est indispensable pour le phénomène d'ingression.
- Cette ingression est l'ensemble des mouvements de migration cellulaire qui se font à partir de la ligne primitive.
- Les cellules de l'épiblaste se déplacent vers la ligne primitive, entrent dans celle-ci, puis s'écartent d'elle sous forme de cellules individuelles ; ceci définit l'ingression.
- La ligne primitive est à l'origine de la formation des trois feuilletts embryonnaires.
- La ligne primitive est semblable aux rails du train. Elle dirige le mouvement des cellules à l'origine des feuilletts embryonnaires.
- La ligne primitive définit également les trois axes du corps. Elle se forme sur la ligne médiane caudale du disque embryonnaire, définit l'axe crânio-caudal, l'axe médio-latéral et également l'axe gauche droite.
- Ces axes seront mieux définis avec le soulèvement embryonnaire et la formation d'un plan corporel en un tube dans un tube.

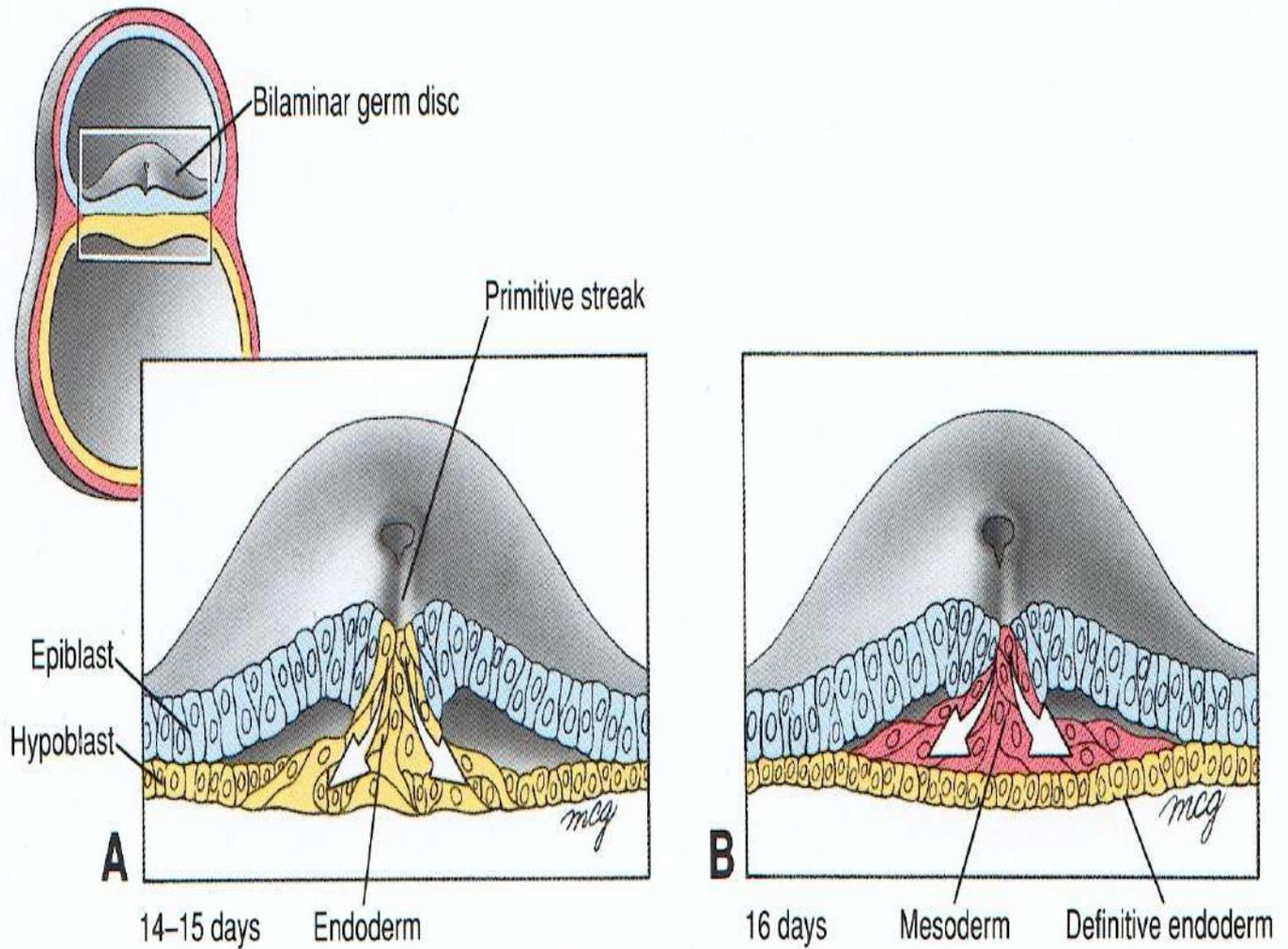


Figure 6 : Larsen 2012 :

Disques embryonnaires sectionnés dans la région de la ligne primitive. A . L'ingression des cellules épiblastiques au cours de la gastrulation, déplacent les cellules de l'hypoblaste et forment l'endoderme définitif. B. Formation du mésoderme à partir de l'ingression des cellules épiblastiques, entre l'épiblaste et l'endoderme.

d. Anomalie de la ligne primitive :

- Une des anomalies de la ligne primitive est la sirénomélie.

Figure 7.

- c'est une pathologie rare, touche 1/70000 naissances.
- Elle est définie par des membres inférieurs fusionnés, des anomalies vertébrales, lombaires et sacrales, une agénésie des reins et du tractus urinaire, une agénésie des organes génitaux internes à l'exception des gonades.
- La plupart des bébés atteints de sirénomélie meurent quelques jours en post natal.

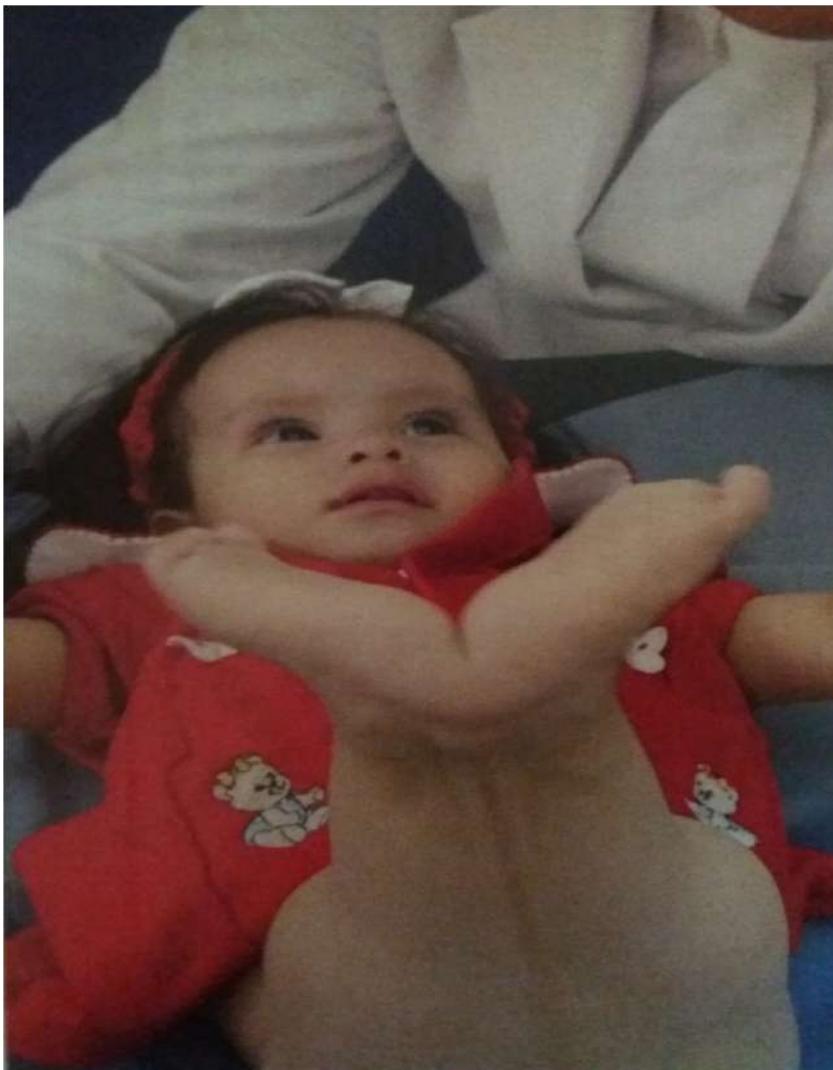


Figure 7. Larsen 2012. Sirénomélie.

2. La formation des trois feuillets embryonnaires :

a. Formation de l'endoderme :

- Entre J15-J16 : les cellules de l'épiblaste, subissent une transition épithélio-mésenchymateuse TEM. **Figure 8**
- Cette TEM est une transformation des cellules épithéliales aux formes régulières et interconnectées entre elles par les faces latérales en cellules mésenchymateuses, irrégulières et lâchement connectées.
- Après cette TEM, les cellules nouvellement formées, constituent un nouveau feuillet embryonnaire ; l'endoderme, qui remplace les cellules de l'hypoblaste. **Figure 6.**
- L'endoderme est à l'origine de la différenciation de l'intestin et ses dérivés.

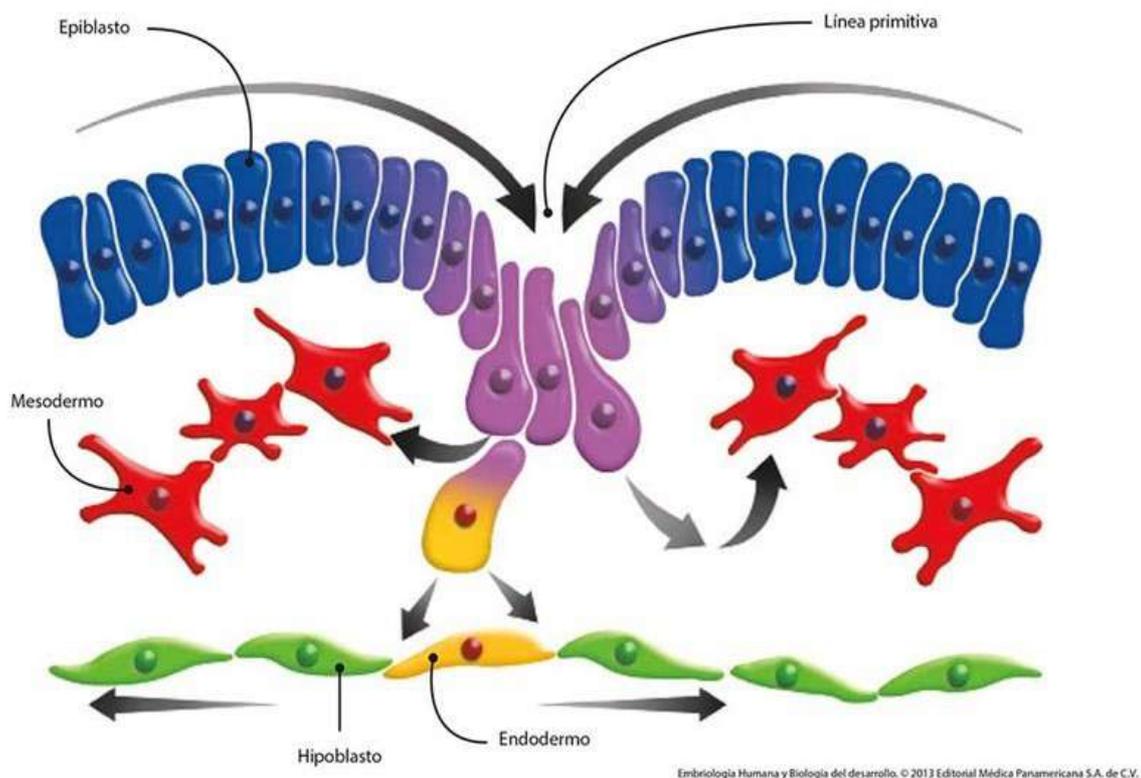


Figure 8 : Artega 2013. Transition épithélio-mésenchymateuse.

b. Formation du mésoderme intra-embryonnaire : Figures 6-9-10

- A partir de J16, quelques cellules de l'épiblaste, migrent dans l'espace entre l'épiblaste et l'endoderme définitif, forment un troisième feuillet embryonnaire appelé le mésoderme intra-embryonnaire. **Figure 6.**
- Ces cellules migrent initialement à partir de la ligne primitive, de façon bilatérale, forme un tapis cellulaire lâche, qui va s'organiser pour former 4 subdivisions du mésoderme intra-embryonnaire **Figure 9** :
 - Le mésoderme cardiogénique
 - Le mésoderme paraxial
 - Le mésoderme intermédiaire
 - Le mésoderme de la lame latérale
 - Une 5^{ème} population cellulaire mésodermique, migre à partir du nœud primitif en direction crâniale, formant un tube médian appelé le processus notochordal (sera développé dans un chapitre à part).
- Le mésoderme paraxial : A J18 il est à l'origine du mésoderme céphalique et des somites. **Figure 10.**
- Le mésoderme de la lame latérale : est à l'origine du mésoderme somatique et splanchnique, les deux séparés par le cœlome intraembryonnaire. **Figure 9.**
- Le mésoderme intermédiaire est à l'origine des reins et des gonades.

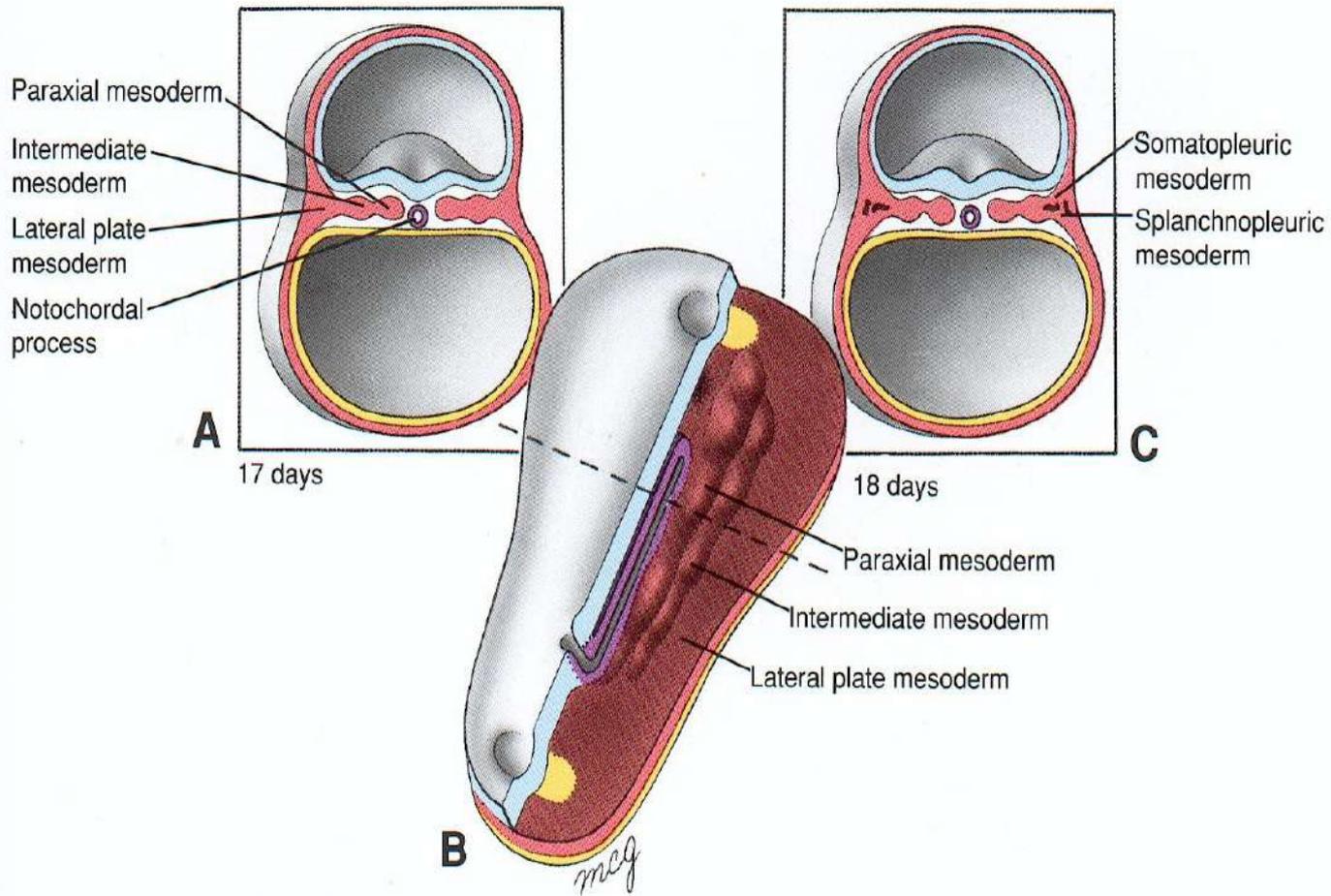


Figure 9 : Larsen 2012.

A, B : J17 ; Subdivision du mésoderme en mésoderme paraxial, intermédiaire et latéral.

C : J18 ; Subdivision du mésoderme de la lame latérale en somatopleure et splanchnopleure

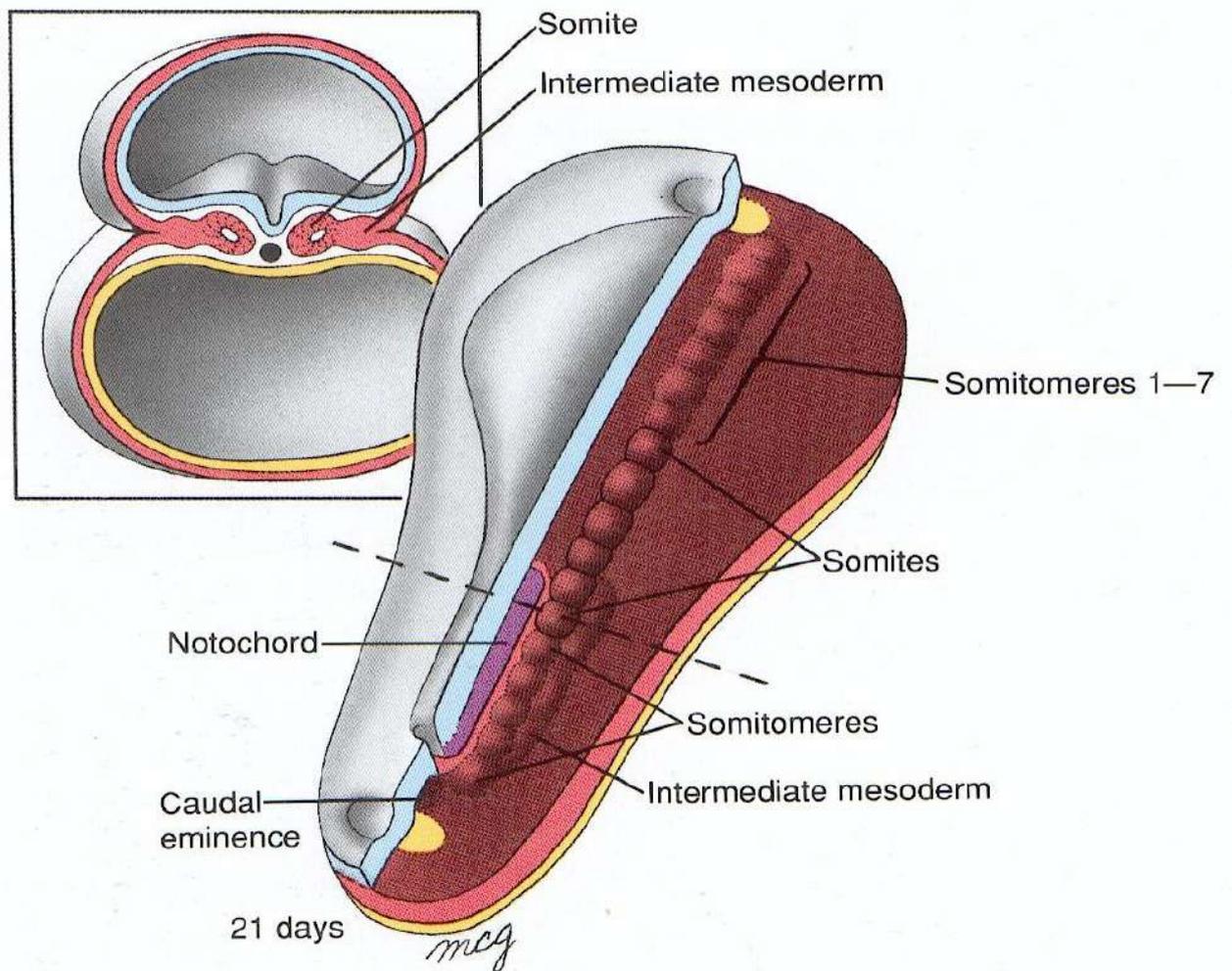


Figure 10. Larsen 2012.

Subdivision du mésoderme paraxial en mésoderme céphalique et somites

c. Formation de l'ectoderme :

- Une fois l'endoderme et le mésoderme sont formés, les cellules de l'épiblaste ne se mobilisent plus pour entrer dans la ligne primitive.
- Les cellules de l'épiblaste restant constituent l'ectoderme qui se divise rapidement pour former la plaque neurale centrale et l'ectoderme de surface périphérique.
- La gastrulation est terminée à ce stade, fin troisième semaine embryonnaire. L'embryon est constitué de trois feuillets embryonnaires, l'organogenèse commence à partir de deux feuillets embryonnaires ou trois feuillets embryonnaires rarement d'un seul feuillet embryonnaire. Grâce à des modifications morphogénétiques et l'élaboration du plan corporel de tube en tube, des rudiments d'organes se forment à partir des feuillets embryonnaires : ce phénomène est l'organogenèse.

3. Formation des membranes oro-pharyngée et cloacale : Figure 11.

- Deux dépressions se forment à la troisième semaine embryonnaire, ce sont deux membranes bilaminaires, formées par la fusion des deux feuillets embryonnaires ectoderme et endoderme en excluant le mésoderme. Elles forment la membrane oropharyngée en antérieur et la membrane cloacale en postérieur qui restent fermées, elles définissent les extrémités aveugles du tube digestif. La membrane oro-pharyngée, s'ouvre à la quatrième semaine alors que la membrane cloacale s'ouvre jusqu'à la septième semaine embryonnaire, pour former les ouvertures de l'anus et les tractus urinaire génital.

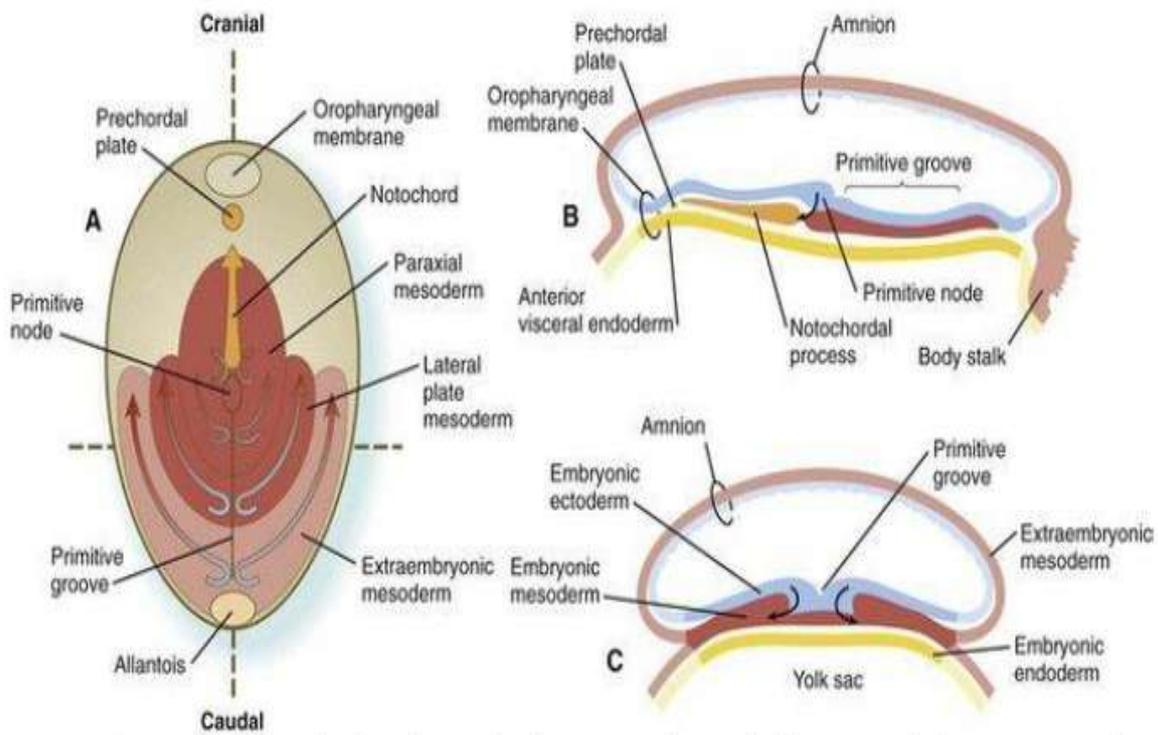


Figure 11. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Formation des deux membranes oropharyngée et cloacale par la fusion des deux feuillets ectoderme et endoderme

B. Formation de la Notochorde : Figures 12-13 :

- A partir du nœud primitif vers le 20^{ème} jour embryonnaire, suite à des modifications morphogénétiques, naît un tube creux, le processus notochordal, qui croît en longueur. A mesure que les cellules du nœud primitif s'ajoutent à son extrémité proximale, la ligne primitive régresse.
- Un tube creux se forme, se transforme en plaque aplatie : la plaque notochordale. Les deux bords fusionnent entre l'ectoderme et l'endoderme et forment une tige pleine qui est la Notochorde.
- Le rôle de la notochorde ; elle est un inducteur des stades précoces du développement embryonnaire, et inducteur de la formation des corps vertébraux (elle n'agit pas dans la formation des éléments osseux vertébraux).

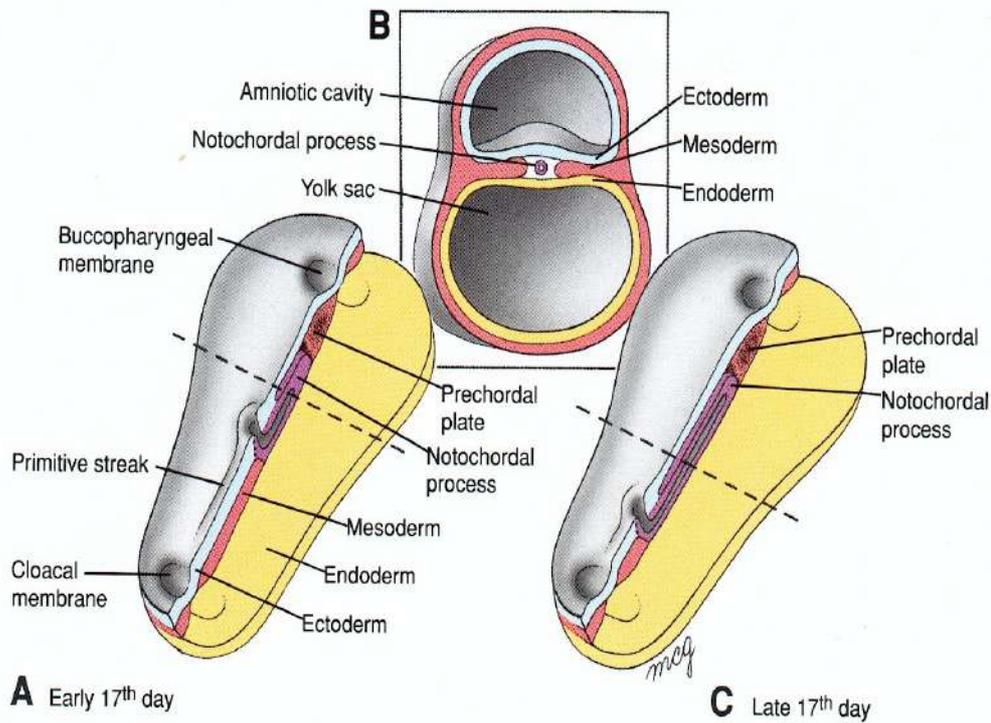


Figure 12. Larsen 2012. Formation du processus notochordal creux, s'accroissant crânialement depuis le nœud primitif.

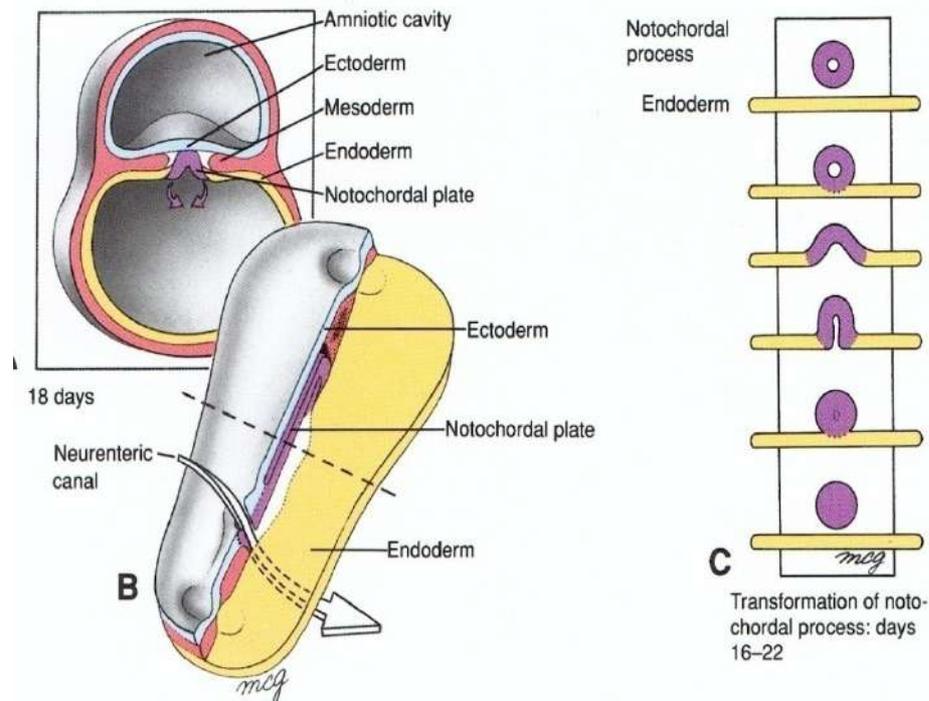


Figure 13. Larsen 2012. Un tube creux se forme, se transforme en plaque aplatie : la plaque notochordale. Les deux bords fusionnent entre l'ectoderme et l'endoderme et forment une tige pleine qui est la Notochorde.

C. Formation de la plaque neurale ; Figure 14

- La formation de la plaque neurale signe le début du développement du système nerveux central. Vers le 18^{ème} jour embryonnaire, des signaux à partir de la notochorde induisent la formation de la plaque neurale à partir de l'ectoderme.
- Suite à une induction neurale, des cellules de l'ectoderme, se différencient en une plaque épaisse pseudostratifiée de cellules cylindriques, formant des cellules neuroépithéliales, neuroectoderme.
- La plaque neurale se forme à l'extrémité crâniale de l'embryon puis s'allonge dans le sens crânio-caudal.
- La partie large de la plaque neurale est à l'origine de l'encéphale et la partie étroite est à l'origine de la moelle épinière.
- Il existe un processus extension convergence qui explique la formation de la plaque neurale.
- Les cellules ectodermiques migrent au milieu, deviennent plus longues dans l'axe crânio-caudal. Grâce à la polarité cellulaire, la plaque neurale se rétrécit transversalement et s'allonge longitudinalement. La plaque neurale est initialement plus large dans sa partie crâniale que dans sa partie caudale.

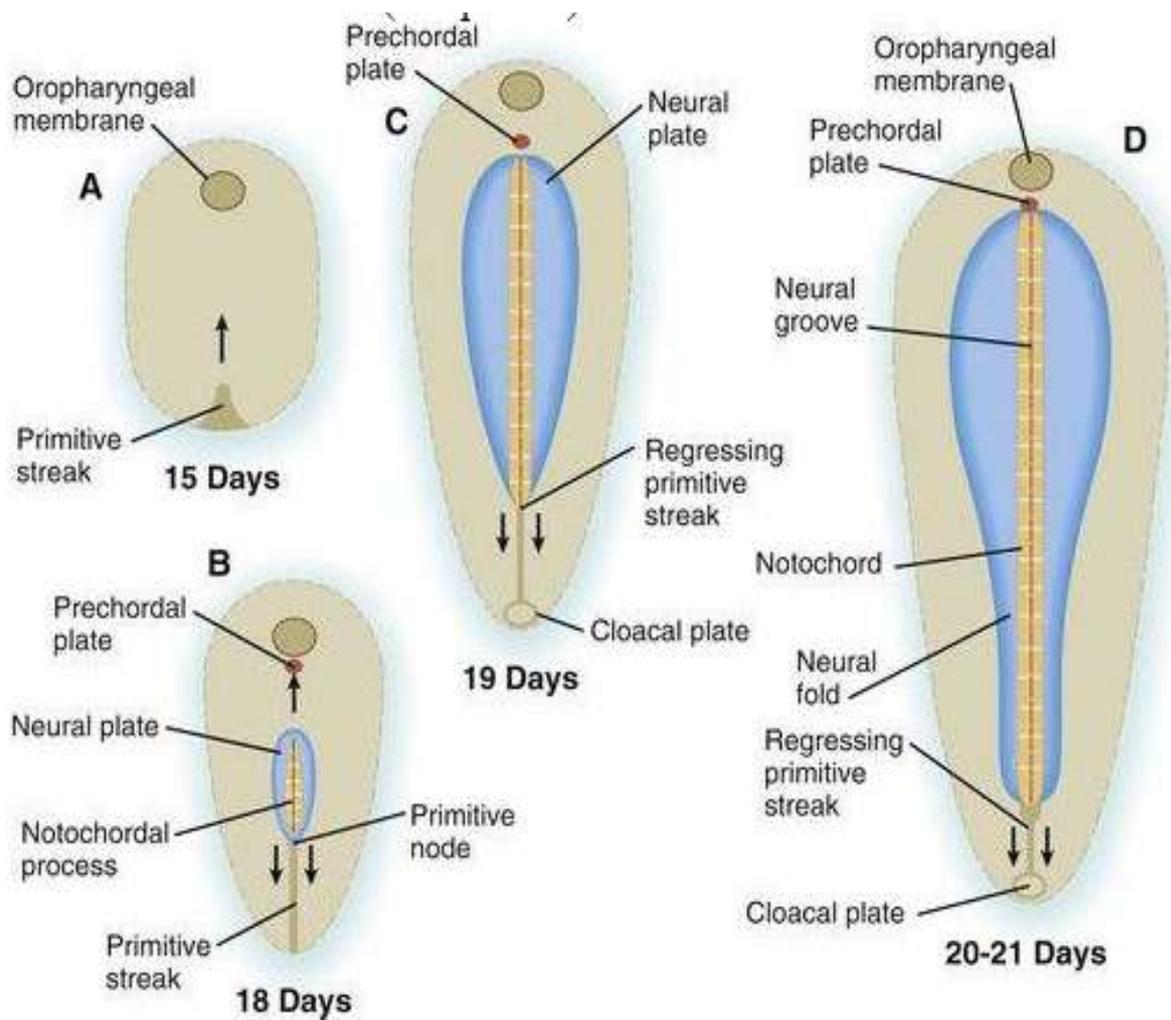


Figure 14. Human Embryology and Developmental Biology 2014.

J18 : Formation de la plaque neurale à partir de l'ectoderme avec un allongement dans le sens crânio-caudal

Quatrième semaine du développement embryonnaire

- La quatrième semaine du développement embryonnaire, est caractérisée par le début de l'organogenèse, la délimitation de l'embryon, le processus de plissement ou de soulèvement responsable de la formation de tube dans un tube, le phénomène de Neurulation ainsi que la métamérisation du mésoderme
- Au cours de cette semaine, l'embryon passe de la forme d'un disque embryonnaire tridermique en un embryon avec une forme corporelle tridimensionnelle.
- **Objectifs du cours :**
 - Comprendre les mécanismes de la délimitation de l'embryon
 - Préciser les étapes de la Neurulation
 - Connaître la segmentation de l'endoderme
 - Connaître la métamérisation du mésoderme
 - Connaître quelques anomalies de la Neurulation

A. Délimitation de l'embryon :

1. Définition de la délimitation de l'embryon :

- La délimitation de l'embryon est l'isolement de l'embryon des annexes extra-embryonnaires notamment de la cavité amniotique et de la cavité vitelline secondaire.
- La délimitation de l'embryon est un phénomène complexe, qui regroupe deux types de délimitation ; une délimitation longitudinale et une délimitation transversale. Les deux se font de façon synchrone.

2. Déroulement de la délimitation :

a. La délimitation longitudinale :

- Elle se fait selon l'axe antéro-postérieur ; il s'agit d'un enroulement ventral de 180 degré, des extrémités céphalique et caudale. **Figure 1.**
- C'est un soulèvement de l'embryon par rapport à deux points fixes :
 - Un point antérieur : le septum transversum en avant de l'aire cardiogénique. Le septum transversum apparait au 22 ème jour embryonnaire, proche de l'aire cardiogénique, sous la forme d'une épaisse couche mésodermique. Il amorce la séparation du coelome en cavités thoracique et abdominale. Il est à l'origine d'une partie du diaphragme, du mésogastre ventral et du mésoduodénum ventral.
 - Un point postérieur : le pédicule embryonnaire.

**Inflexion selon un
axe longitudinal**

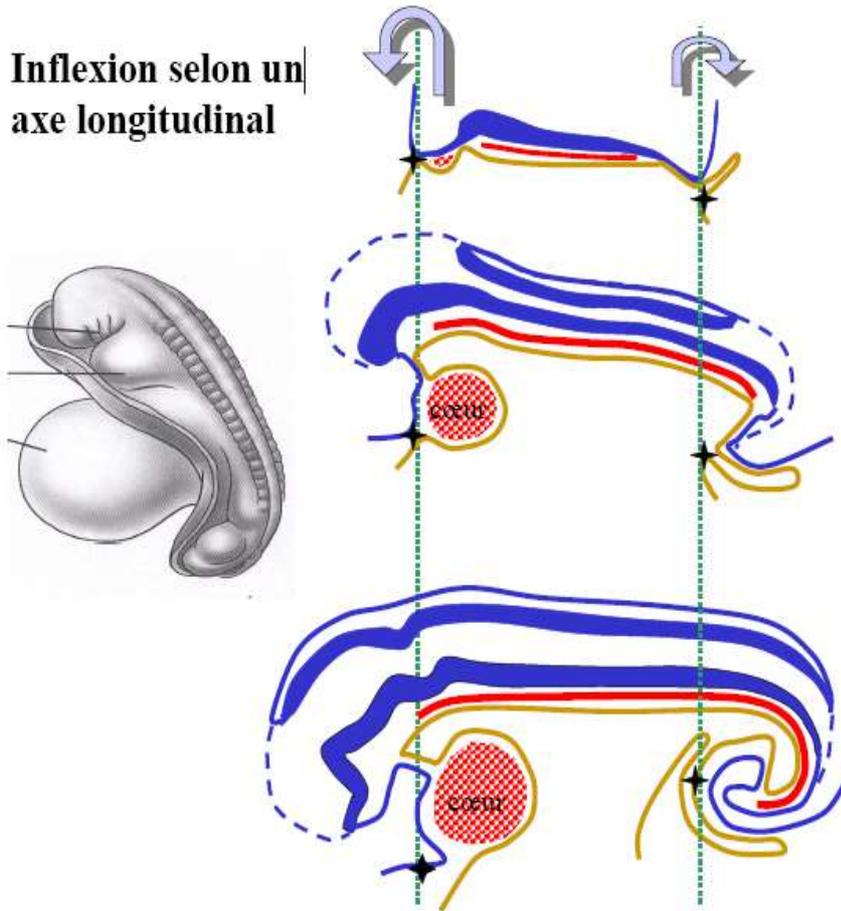


Figure 1. Inflexion de l'embryon selon un axe longitudinal : enroulement ventral de l'embryon de 180 degré, des extrémités céphalique et caudale

- Ce soulèvement modifie la position de la membrane oro-pharyngienne (future bouche) qui était initialement plane, devient verticale. **Figure 2.**
- Le septum transversum qui était en position ventrale, se retrouve en arrière de la membrane pharyngienne, sera placé à l'intérieur de l'embryon.

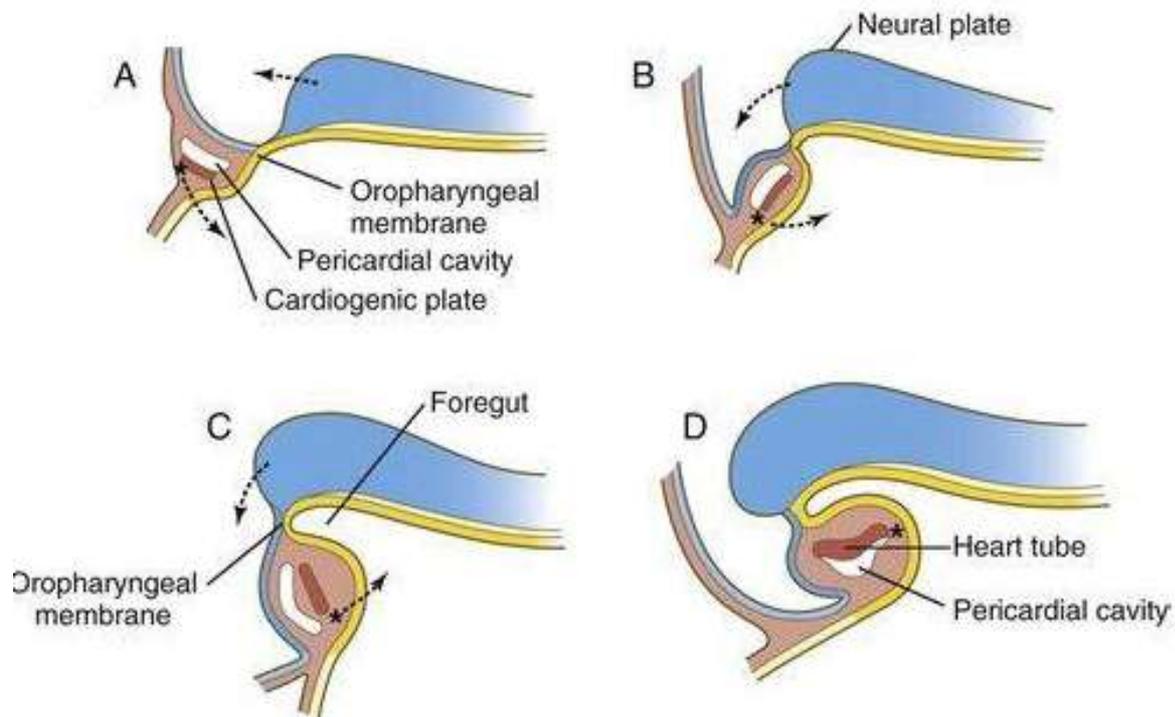


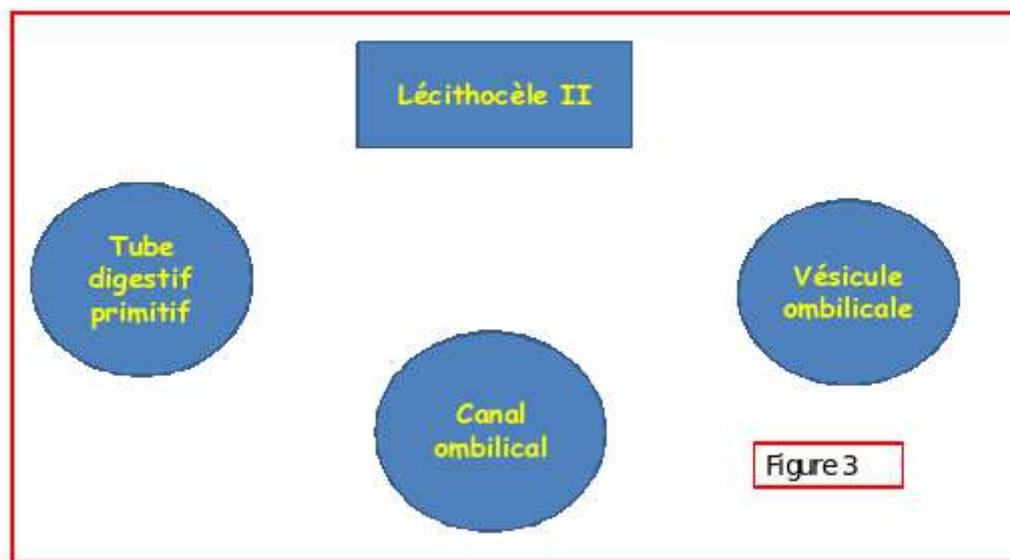
Figure 2. Human Embryology and Developmental Biology 2014.

La délimitation longitudinale modifie la position de la membrane oro-pharyngienne qui était initialement plane, devient verticale.

- La membrane cloacale bascule et l'allantoïde (future vessie), arrive en avant de l'extrémité caudale.
- Le lécthocèle secondaire subit suite à ce soulèvement, un rétrécissement ou un étranglement selon un axe antéro-postérieur. Il est à l'origine d'une cavité incluse dans l'embryon ; qui est une ébauche du tube digestif : le tube

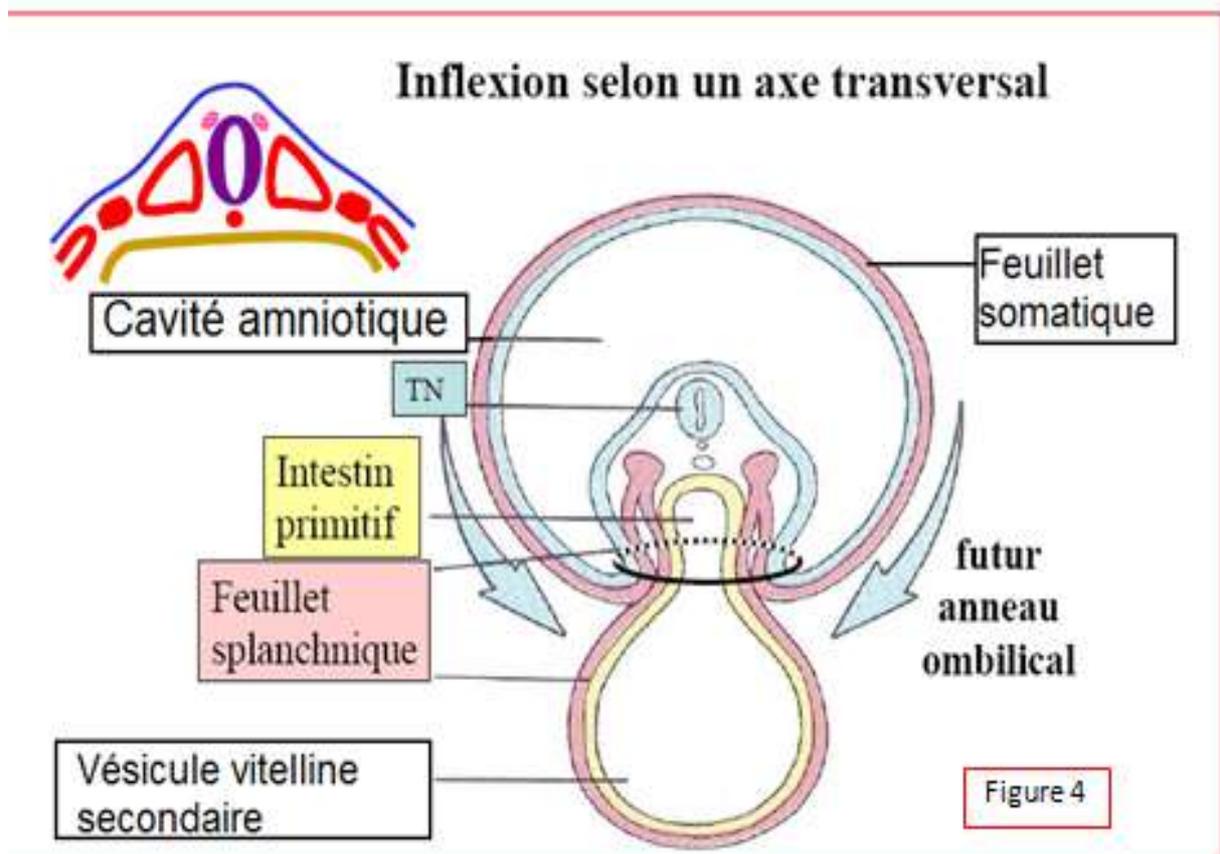
digestif primaire, une autre cavité extérieure par rapport à l'embryon : la vésicule ombilicale et un canal qui communique entre les deux qui est le canal ombilical ou le canal vitellin. **Figure 3.**

Délimitation longitudinale



- **b. La délimitation transversale : Figures 4-7**
 - La délimitation transversale est une incurvation transversale de l'embryon selon un axe dorso-ventral. Elle se fait simultanément à la délimitation longitudinale.
 - Les deux bords du disque embryonnaire sont repoussés vers la face ventrale de l'embryon, jusqu'à se rejoindre vers la ligne médiane.

- L'accentuation de la convexité dorsale de l'embryon est accentuée par le développement axial et paraxial des organes notamment la notochorde, le tube neural et les somites.
- En conséquence, l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme de chaque côté fusionnent entre eux, l'ectoderme recouvre ainsi la surface de l'embryon tridimensionnel, sauf au niveau de la future région ombilicale où émerge la vésicule ombilicale et le pédicule de connexion.



Pr Oualbi Mariame

Figure 4. Les deux bords du disque embryonnaire sont repoussés vers la face ventrale de l'embryon.

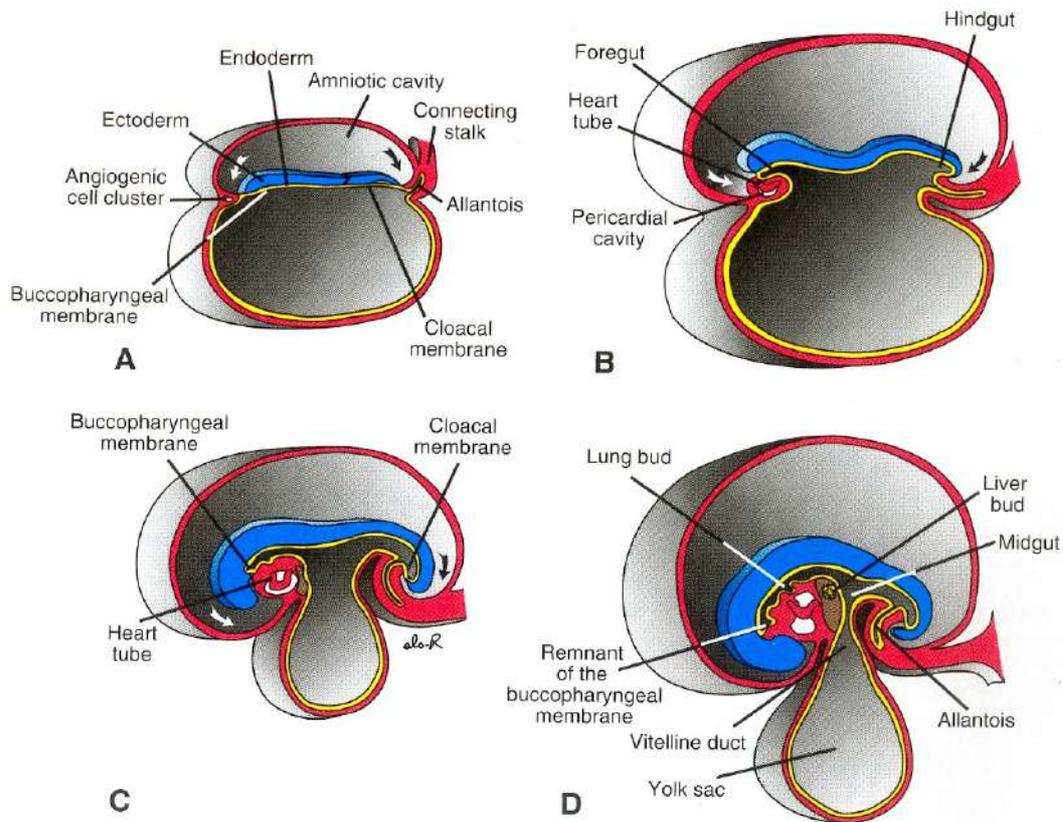


Figure 5. Langman 2012. Un soulèvement crânio-caudal et latéral transforme le disque embryonnaire aplati en embryon tridimensionnel doté d'un plan corporel en forme de tube dans tube. Le septum transversum se forme au côté crânial de la zone cardiogénique. Tous deux transférés dans la future région thoracique grâce au soulèvement de l'extrémité crâniale de l'embryon. Le soulèvement de la région caudale de l'embryon amène l'allantoïde et le pédicule de connexion à se joindre à la vésicule ombilicale et au conduit vitellin.

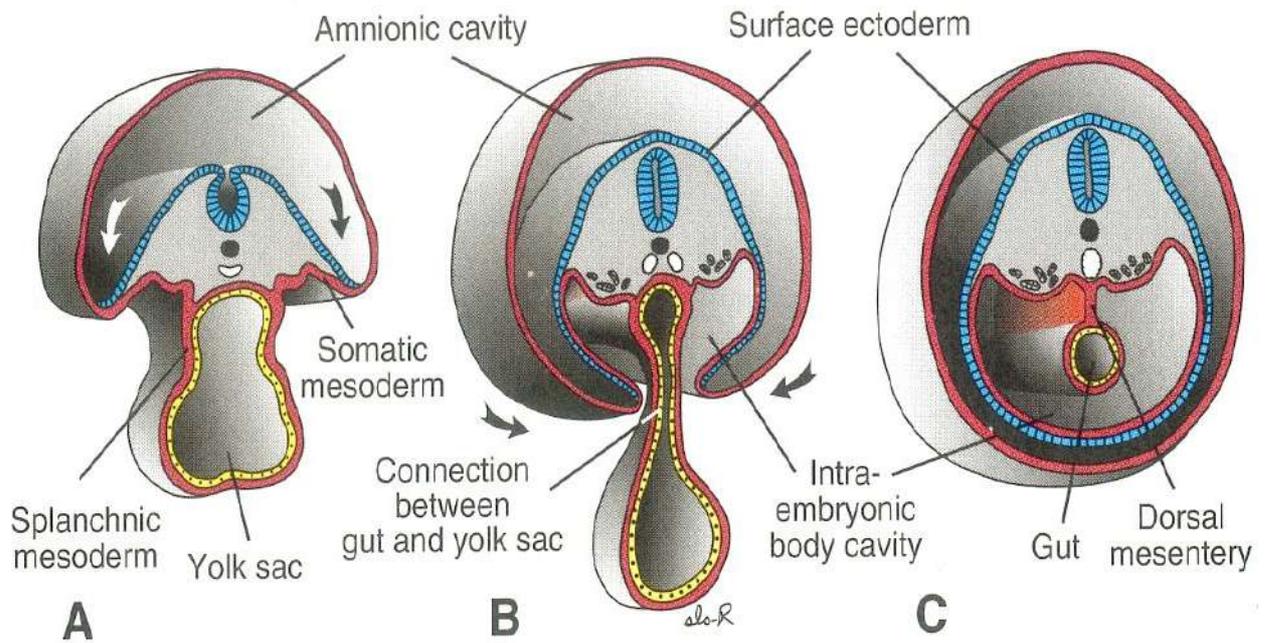


Figure 6. Langman 2012. Délimitation transversale de l'embryon. Les bords qui se rejoignent sur la face ventrale et l'ectoderme qui couvre l'embryon complètement.

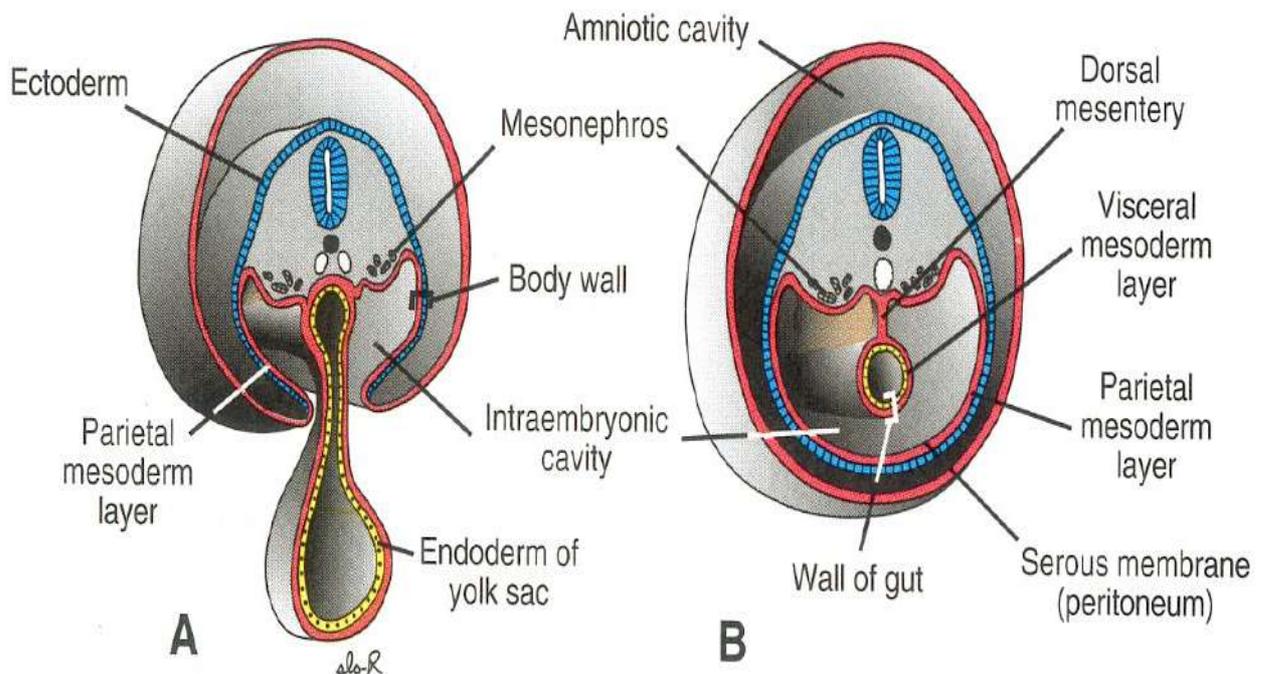


Figure 7. Langman 2012. Délimitation transversale de l'embryon et formation de tube dans un tube ; des tubes ectodermiques externes (peau), des tubes endodermiques internes (intestin) grâce aux plissements produits par le soulèvement du corps.

B- La Neurulation : Figures 8-9-10-11

1. Déroulement de la Neurulation :

- Elle représente un phénomène important qui débute à la troisième semaine embryonnaire et se continue jusqu'à la quatrième semaine embryonnaire.
- La neurulation passe par quatre étapes : **Figure 8**

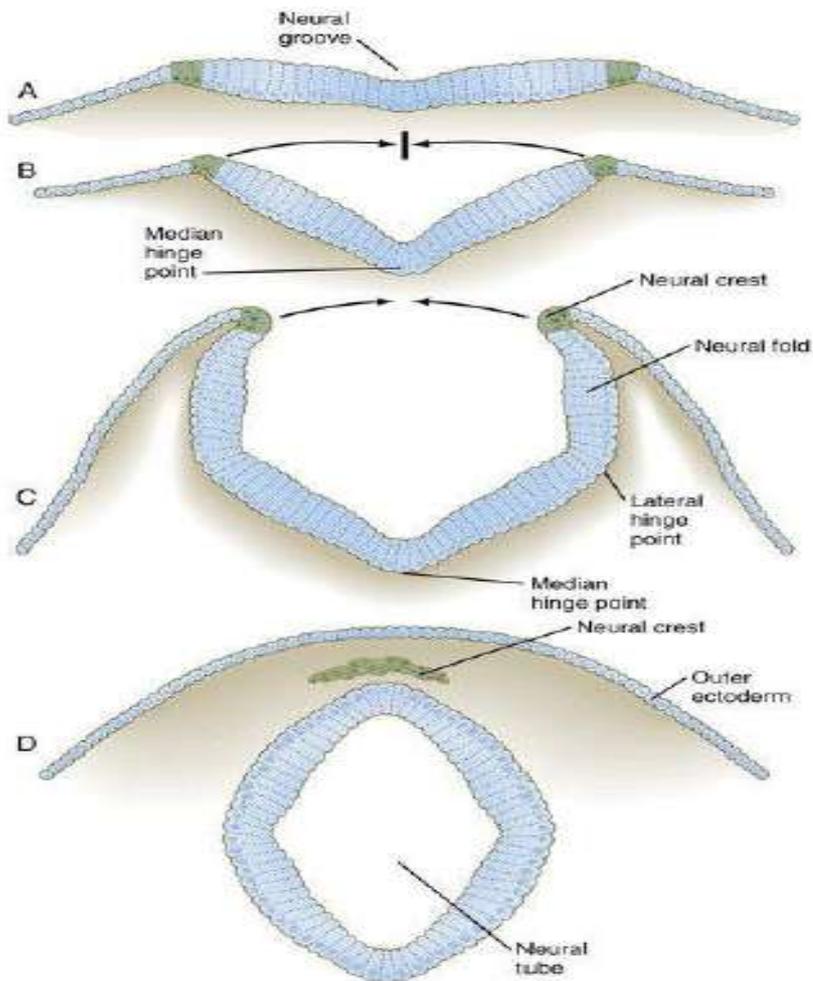


Figure 8 . Human Embryology and Developmental Biology 2014

Différentes étapes de la formation du tube neural. A, Neural plate. Plaque neurale B, Neural fold. Gouttière neurale C, Neural folds apposing. Bords de la gouttière neurale D, Neural tube complete. Tube neural complet (Neural crest before and after its exit from the neural epithelium is shown in green)

- **A J20 : La formation de la plaque neurale :**
- Elle naît à partir des cellules de l'ectoderme, détaillée dans le chapitre avant.
- **AJ21 : La formation de la gouttière neurale :**
- La formation des plis neuraux au niveau des bords latéraux de la plaque neurale, faits de neuroépithélium et d'ectoderme superficiel adjacent. Les plis neuraux se soulèvent dorsalement autour d'un pivot central surmontant la notochorde, appelé point charnière médian.
- **A J22 : La formation du tube neural :**
- La fermeture de la gouttière neurale implique la fusion des plis neuraux entre eux, et une réorganisation des cellules au sein des plis ainsi deux couches épithéliales séparées se constituent : la plaque dorsale du tube neural et l'ectoderme superficiel sus jacent.
- L'interface entre ces deux dernières couches entraîne la formation des cellules de la crête neurale. Figure 11. Elles prennent leur origine dans les plis neuraux suite à une transition épithélio-mésenchymateuse.
- **Entre J24-J26 : La fermeture des neuropores antérieurs et postérieurs :**
- Les extrémités antérieure et postérieure du tube neural, c'est-à-dire les neuropores antérieurs et postérieurs vont se fermer respectivement au 24 et 26^{ème} jour embryonnaire.

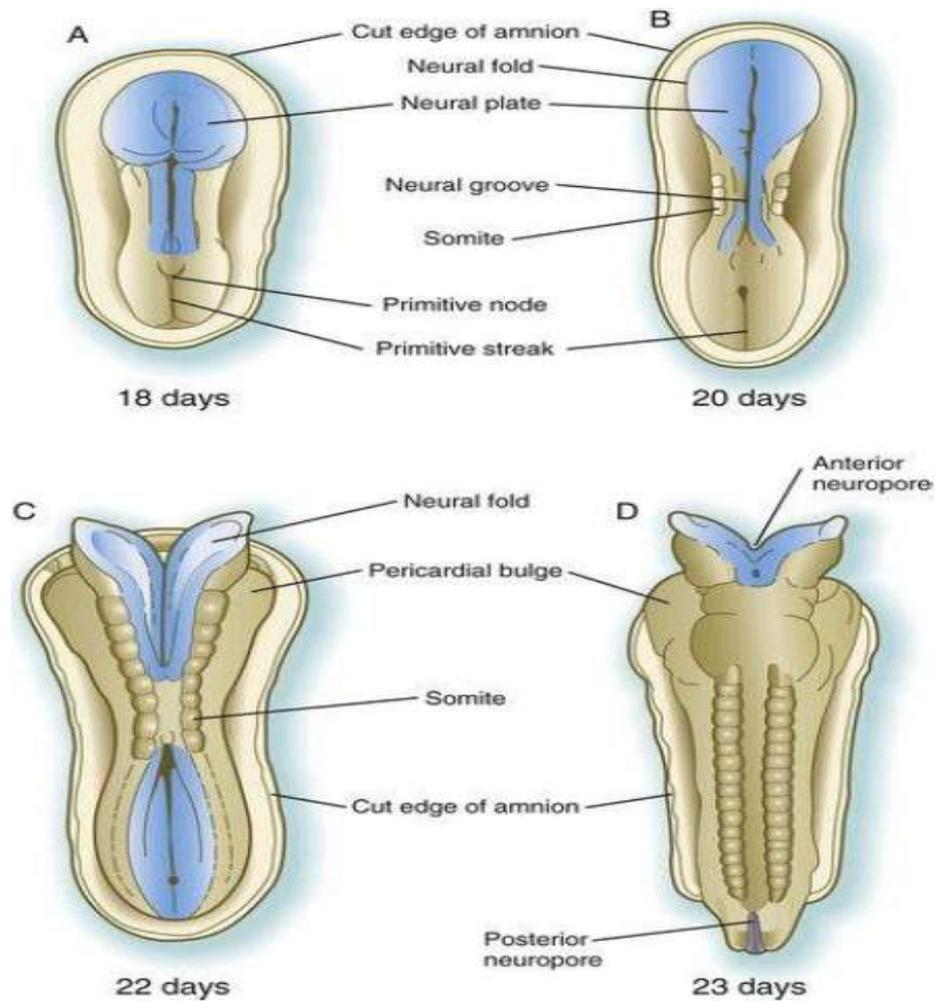


Figure 9. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Stades précoces de formation du système nerveux central

A, At 18 days. B, At 20 days. C, At 22 days. D, At 23 days.

Neurulation

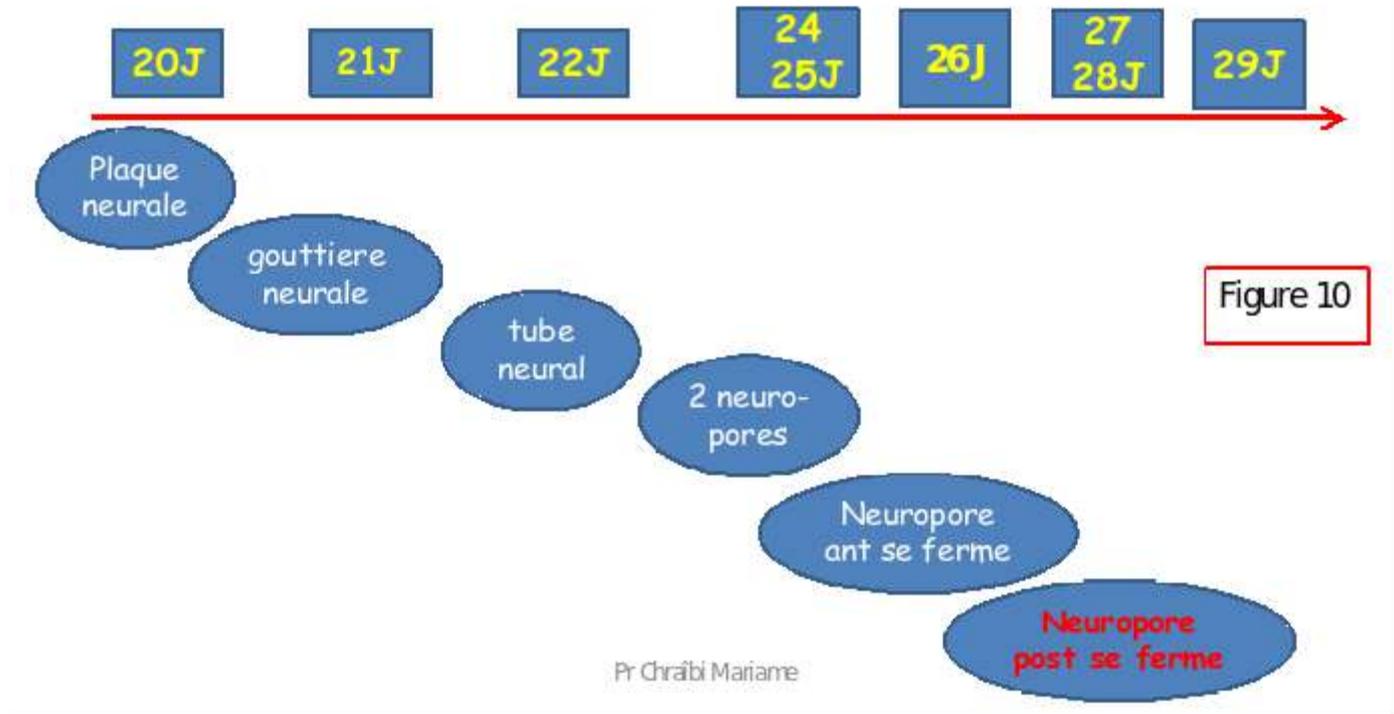


Figure 10. Schéma résumé des différentes étapes de la Neurulation

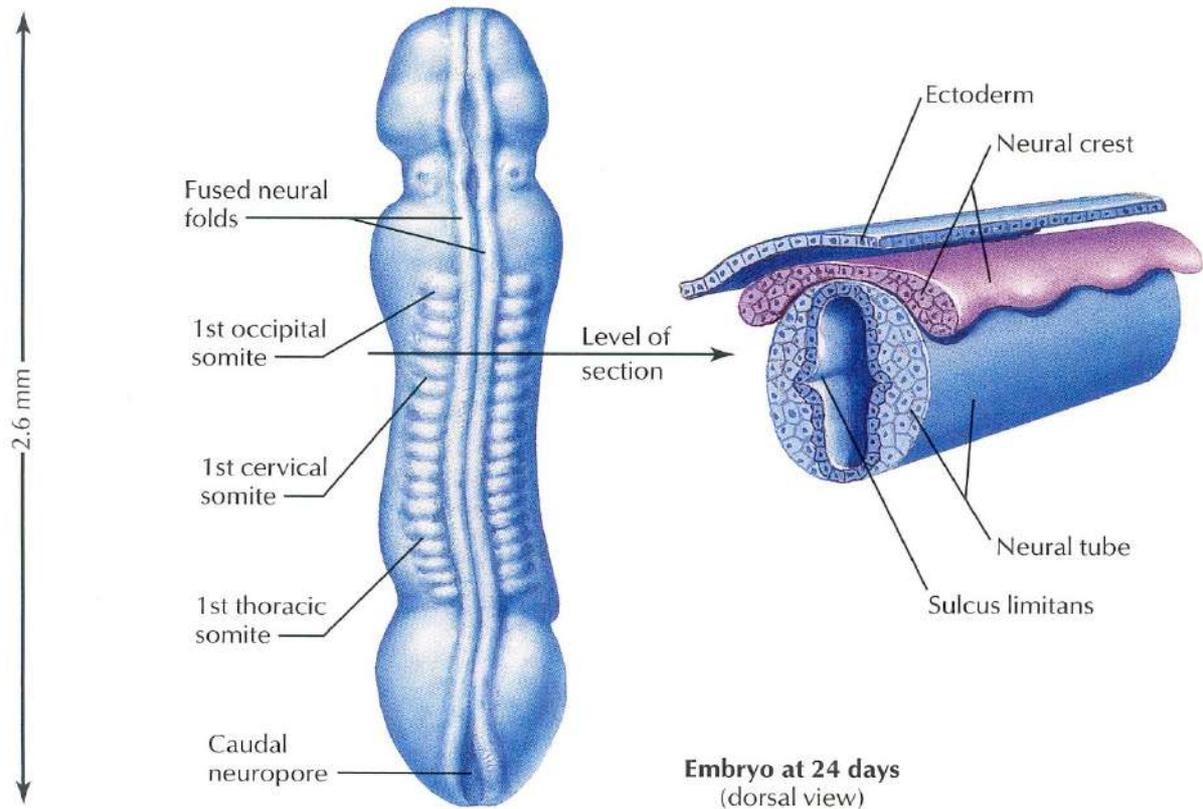


Figure 11. Netter 2012 . Embryon à 24 jour.

Le tube neural va former le cerveau et la moelle, les deux composants du système nerveux central SNC . Les crêtes neurales vont générer tous les neurones dont les corps cellulaires sont en dehors du SNC, dans le système nerveux périphérique SNP, formé de nerfs, de ganglions et de plexus

2. Régionalisation crânio-caudale du tube neural : Figures 12-13

- Le tube neural, juste après sa formation, se subdivise le long de l'axe crânio-caudal en prosencéphale, mésencéphale, rhombencéphale et moelle épinière. Simultanément, l'embryon prend une forme en C après les mouvements de plissement et de courbure du tube neural.
- A la fin du premier mois, l'embryon est bien formé, les parties du cerveau sont bien établies : le cerveau antérieur ; prosencéphale, le cerveau moyen ; mésencéphale, le cerveau postérieur ; rhombencéphale.

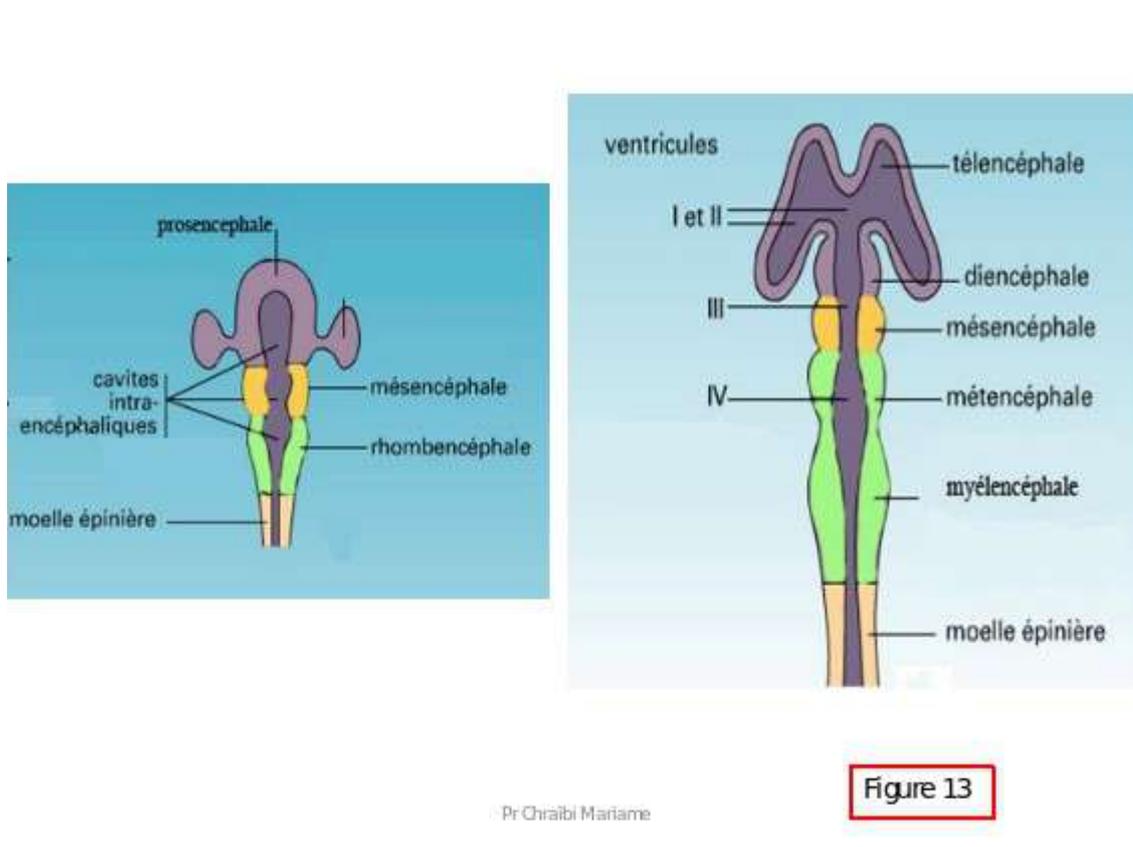


Figure 12-13. Le cerveau qui se divise en prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale.

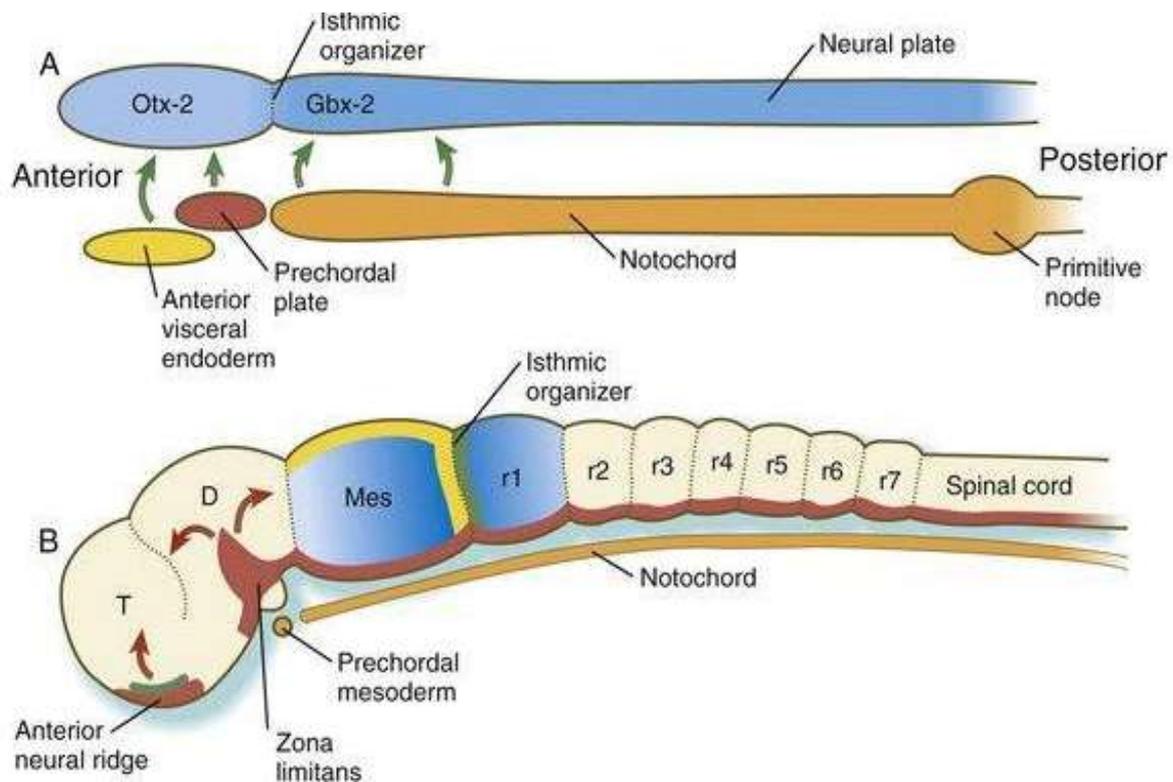


Figure 14. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Schematic representation of signaling centers acting on and within the early embryonic brain. A, In response to signals (green arrows) from the anterior visceral endoderm, the prechordal plate, and the notochord, the neural tube expresses Otx-2 in the future forebrain and midbrain regions and Gbx-2 in the hindbrain and spinal cord.

A. En réponse aux signaux (flèches vertes) provenant de l'endoderme viscéral, la plaque préchordale, la notochorde, le tube neural exprime Otx2 dans le cerveau antérieur et Gbx2 dans le cerveau moyen et la moelle épinière

B, Later in development, signals (fibroblast growth factor-8 [FGF-8] [green] and Wnt-1 [yellow]) from the isthmus induce decreasing gradients of En-1 and En-2 (blue) on either side. Another organizer—the anterior neural ridge—secretes sonic hedgehog (red) and FGF-8 (green), and both the zona limitans and the ventral part (floor plate) of the neural tube secrete sonic hedgehog. D, diencephalon; Mes, mesencephalon; r, rhombomere; T, telencephalon.

3. Devenir des cellules des crêtes neurales :

- Les cellules de la crête neurale, naissent à partir de la partie dorsale du tube neural, au cours de la quatrième semaine embryonnaire.
- Elles subissent une transition épithélio-mésenchymateuse, et migrent de façon extensive selon des voies de migration bien précises, et se différencient en un grand nombre de types cellulaires différents.
- Les cellules des crêtes neurales sont regroupées en quatre groupes bien différenciés, qui migrent selon un axe crânio-caudal, selon leur contribution régionale spécifique.
- Les quatre groupes sont les suivants ;
- **Les cellules des crêtes neurales crânielles** : elles donnent naissance à plusieurs structures par exemple ; ganglion parasympathique d nerf crânien III, à une partie du tissu conjonctif entourant les ébauches des yeux et des nerfs optiques, aux muscles du corps ciliaire et une partie de la cornée , des os dermiques du crâne, du cartilage des arcs pharyngiens, des odontoblastes ...
- **Les cellules des crêtes neurales troncales** : elles donnent naissance aux ganglions préaortiques, aux ganglions des racines dorsales ainsi que la médullosurrénale.
- **Les cellules des crêtes neurales vagues** : elles participent à la formation du septum aortico-pulmonaire qui divise le bulbe cardiaque, forment les neurones du système nerveux entérique, participent à la formation des cellules parafolliculaires de la glande thyroïde.
- **Les cellules des crêtes neurales sacrales et lombo-sacrées** : elles donnent naissances aux neurones entériques, assurent l'innervation de l'intestin inférieur qui à une double origine, les crêtes neurales vagues et sacrales. L'exemple type est la Maladie de Hirschprung dû à un défaut d'innervation du colon par les cellules des crêtes neurales lombo-sacrées.

- **NB :** certaines cellules naissent d'une double origine des cellules des crêtes neurales qui peut être à la fois crâniale et troncale, comme le cas des mélanocytes, les cellules de Schwann, les ganglions entériques, les cellules gliales des ganglions périphériques ainsi que la leptoméninge de l'encéphale et de la moelle épinière.

4. Anomalies de la Neurulation :

a. Anomalies du tube neural :

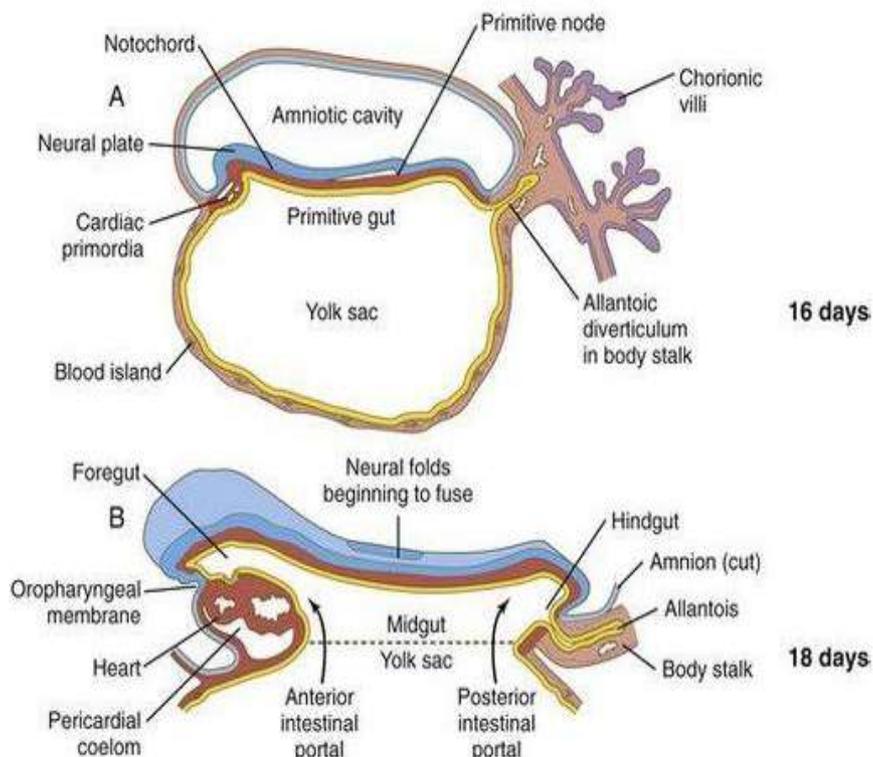
- Elles prennent origine entre 3 et 4 ème semaine embryonnaire
- Elles peuvent prendre différentes formes :
- Dysraphie : ou crânioschisis : le tube neural reste ouvert de la tête jusqu'au dos.
- Myéloschisis : ou spina bifida aperta ; est une dysraphie localisée, la partie la plus basse de la moelle épinière reste ouverte, ouverture de la moelle épinière à la surface du corps (Contrairement au spina bifida occulta où la moelle épinière est recouverte de peau).
- Anencéphalie : dysraphie totale de l'encéphale avec une moelle épinière normale.

b. Anomalies des crêtes neurales :

- Les maladies des crêtes neurales sont connues sous le terme de Neurocristopathies.
- Les crêtes neurales donnent naissance à une grande diversité de structures ainsi les maladies qui l'affectent touchent plusieurs systèmes d'organes différents, car elles affectent les dérivés des cellules des crêtes neurales : appelées Neurocristopathies.
- **A titre d'exemples :**
- Les neurofibromatoses : Maladie de Von Recklinghausen, l'albinisme, la maladie de Hirschsprung, le phéochromocytome, certains syndromes que le syndrome CHRAGE ou le syndrome de DiGeorges.

C. Segmentation de l'endoderme : Figure 15 :

- L'endoderme dès la délimitation sera à l'origine de 3 régions de l'intestin ;
- L'intestin moyen qui est relié à la vésicule ombilicale par le canal vitellin.
- L'intestin antérieur qui est à l'origine de l'intestin primitif et qui s'ouvre à la cavité amniotique grâce à la résorption de la membrane pharyngienne. A son niveau, se forment les poches branchiales endodermiques, le tractus thyroïdienne, les ébauches linguales, la gouttière laryngo-trachéale, les bourgeons pulmonaires, l'oesophage, l'estomac, le bourgeon hépatique, le bourgeon pancréatique dorsal.
- L'intestin postérieur dans lequel s'abouche le diverticule allantoïdien, constitue le cloaque, fermé en arrière par la membrane cloacale.



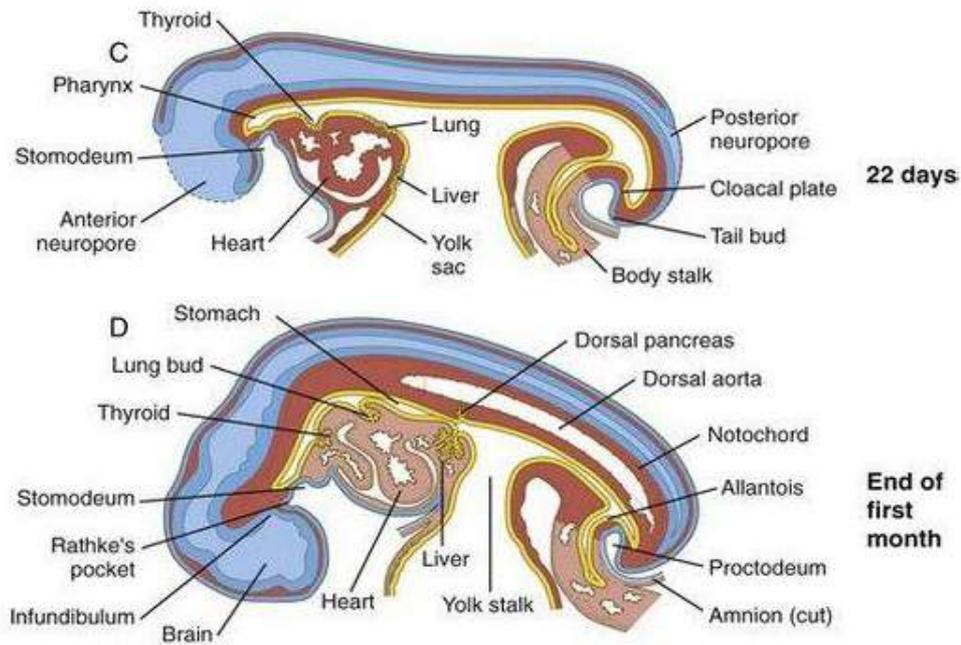


Figure 15. Human Embryology and Developmental Biology 2014. Sagittal sections through human embryos showing the early establishment of the digestive system. Développement embryonnaire précoce du système digestif. A, At 16 days. B, At 18 days. C, At 22 days. D, At the end of the first month

D. Segmentation du mésoderme : Figures 16,17, tableau 1 :

a. le mésoderme paraxial :

- Le mésoderme se différencie en trois parties : paraxial, intermédiaire et latéral.
- Le mésoderme paraxial se segmente en somites, qui se différencient entre J20 et J30.
- La segmentation du mésoderme commence à la troisième semaine et s'achève à la quatrième semaine embryonnaire.
- Des condensations des blocs de mésoderme, donnent naissance à des somites. Ces somites se développent par paires, selon une progression crânio-caudale, de 3 à 4 par jour.
- La première paire débute au 20^{ème} jour et se termine au 30^{ème} jour.
- Au final, 42 à 44 paires de somites se forment, flanquant la notochorde depuis la région occipitale jusqu'à la pointe de la queue de l'embryon.

- Quelques somites caudaux disparaissent et laissent place à 37 paires.
 - Le nombre des somites permet de dater l'embryon.
 - Les somites sont à l'origine de la grande partie du squelette axial, notamment la colonne vertébrale, une partie de l'os occipital du crâne, la musculature volontaire du cou, de la paroi du corps et des membres ainsi que du derme du cou.
 - Au cours de la quatrième semaine embryonnaire, le mésoderme paraxial se segmente en deux régions, le dermatome et le sclérotome. C'est un autre exemple de la transition épithélio-mésenchymateuse. Figure 16.
 - Par la suite, les sclérotomes se transforment en vertèbres et disques intervertébraux.
-
- Les cellules mésenchymateuses du dermatome se divisent en dermatome aboutissant à la formation du derme cutané dans toute l'étendue du tronc et en myotome qui forme la musculature dorsale et ventro-latérale de la paroi corporelle.
 - De plus après la formation des bourgeons des membres, des cellules des myotomes participent à la formation de la musculature des membres.
 - Cette segmentation est bien organisée et codifiée par l'expression de gènes particuliers. Les gènes Wnt sécrétés par le tube neural et l'ectoderme superficiel, stimulent les somites, qui se différencient en dermatome et en sclérotome. Par la suite, les cellules du dermatome expriment les gènes Pax3, Pax7 et paraxis.
 - Ce qui aboutit à la différenciation en dermatome. La différenciation en myotome nécessite l'activation des gènes de différenciation musculaire notamment les gènes MyD, Myf5 et Myf2. Par la suite, les cellules du sclérotome expriment d'autres gènes notamment le Pax 1 et le Pax 9.

b. Le mésoderme intermédiaire :

- Le mésoderme intermédiaire est à l'origine de la formation des reins et des gonades.
- **c. Le mésoderme latéral :**
- Le mésoderme latéral est à l'origine de la somatopleure et la splanchnopleure. Les deux séparés par le coelome intra-embyonnaire.
- La somatopleure donne naissance au feuillet pariétal, les parois du corps et les membres.
- La splanchnopleure donne naissance au feuillet viscéral, au tissu conjonctif et aux muscles des organes internes.
- Le coelome interne donne les deux cavités pleurale et péritonéale.

Mésoderme paraxial	Somites <ul style="list-style-type: none"> - myotome - dermatome - sclérotome
Mésoderme intermédiaire	Pronephros : dégénère Mésonephros : rein provisoire Méтанéphros : rein définitif Gonades
Mésoderme latéral	Somatopleure : feuillet pariétal parois du corps membres Coelome interne : cavité pleurale et péritonéale Splanchnopleure : feuillet viscéral tissu conjonctif muscles des organes internes

Tableau 1 ; Segmentation du mésoderme

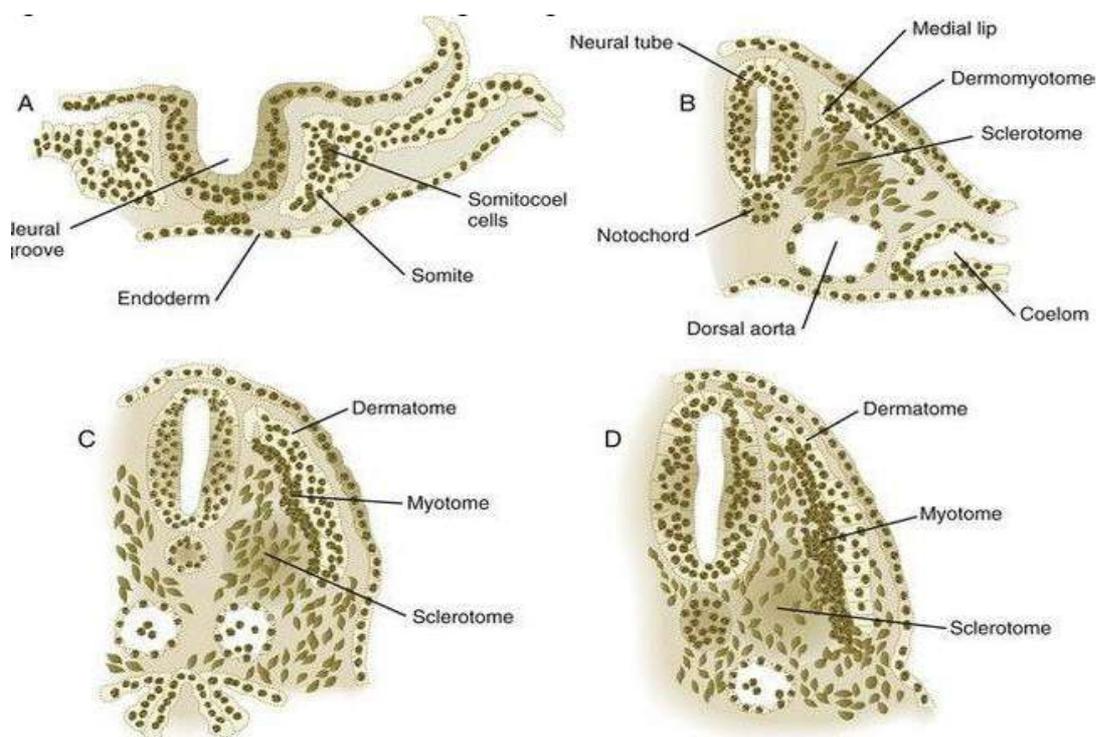


Figure 16. Human Embryology and Developmental Biology 2014 . Stages in the life history of a somite in a human embryo. A, Epithelial stage of a somite in the preneural tube stage. B, Epitheliomesenchymal transformation of the ventromedial portion into the sclerotome. C, Appearance of a separate myotome from the original dermatomyotome. D, Early stage of breakup of the epithelial dermatome into dermal fibroblasts.

Stades de formation des somites. A stade épithélial du somite dans la région préneurale

B ; transition épithéliomésenchymateuse de la portion ventromédiale en sclérotome

C ; séparation du myotome du dermatome

D ; stade de formation du dermatome

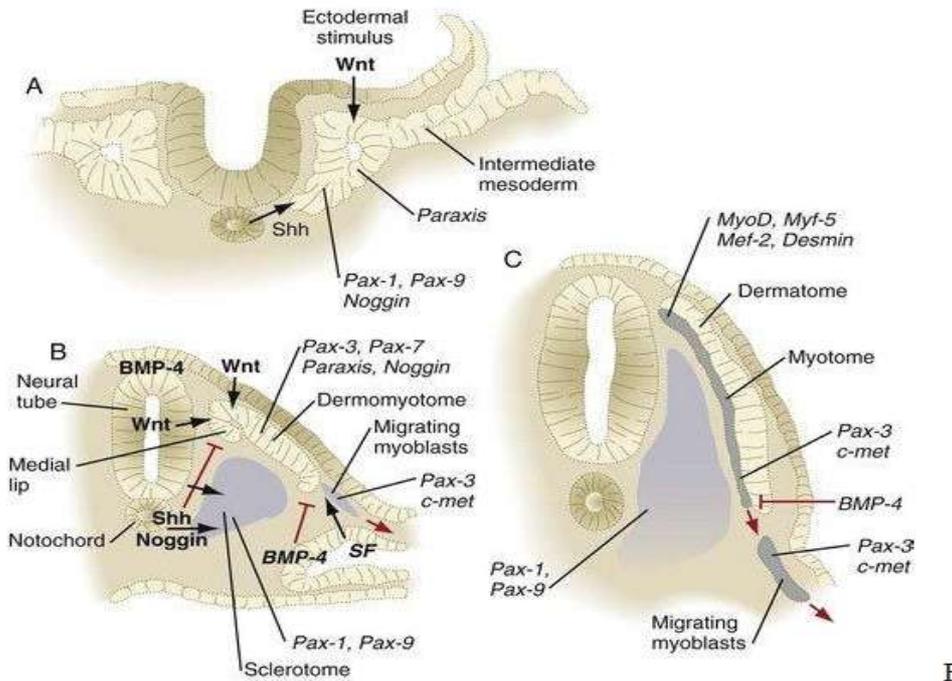


Figure 17. Human Embryology and Developmental Biology 2014

Molecular events involved in the differentiation of somites. Signaling molecules are represented by black arrows. Inhibitory signals are represented by red lines. Genes expressed in responding tissues are indicated in italics. BMP, bone morphogenetic protein; SF, scatter factor; Shh, sonic hedgehog. (Adapted from Brand-Saberi B and others: *Int J Dev Biol* 40:411-420, 1996.) Under the influence of secreted products of Wnt genes produced by the dorsal neural tube and the surface ectoderm, the dorsal half of the epithelial somite becomes transformed into the dermatomyotome (see Fig. 6.10B) and expresses its own characteristic genes (*Pax3*, *Pax7*, *paraxis*). Mesenchymal cells arising from the dorsomedial and ventrolateral borders of the dermatomyotome form a separate layer, the myotome, beneath the remaining somitic epithelium, which is now called the dermatome (see Fig. 6.10C). As their names imply, cells of the myotome produce muscle, and cells of the dermatome contribute to the dermis

E. Formation des bourgeons d'organes (début d'organogenèse) :

- En fin de quatrième semaine embryonnaire, l'embryon a une longueur de 5mm, avec une forme en demi-sphère.
- La majorité des rudiments de systèmes d'organes sont présents à l'exception des extrémités (sont toujours absentes) et du système urogénital (dont uniquement les reins sont développés).
- Sur le plan externe, l'embryon possède des somites disposés autour du tube neural.
- Concernant les organes de sens, les deux qui apparaissent les premiers sont les placodes d'abord auditive puis optique. **Figure 18.**
- Les rudiments des oreilles et des yeux ainsi que la membrane oropharyngée, subissent une désintégration ou une ouverture mais la tête n'a pas encore à ce stade des traits bien développés.
- Dans la région cervicale, les arcs pharyngiaux, sont proéminents.
- Les bourgeons des membres supérieurs et inférieurs commencent à se développer. Celui du membre supérieur apparaît vers le 26^{ème} jour et celui du membre inférieur apparaît vers le 28^{ème} jour, sous l'influence de gènes particuliers, le FGF8 pour les deux, TBX5 pour le membre supérieur et TBX4 pour le membre inférieur. **Figure 19.**
- La tête et la queue de l'embryon, occupent une grande partie de l'embryon.
- Dans la paroi ventrale, le cœur et le foie commencent à avoir des contours bien dessinés.
- Dans la partie postérieure, la queue a une forme en spirale, bien marquée chez l'embryon à ce stade.

- NB : les placodes sont d'origine ectodermique, s'individualisent dans la région proche de la plaque neurale, durant la gastrulation et la neurulation précoce. Ces placodes se forment suite à une interaction entre les cellules neurales, les cellules mésenchymateuses et ectodermiques. Par la suite une interaction entre les cellules des placodes et les cellules des crêtes neurales, forment des ganglions sensoriels des nerfs crâniens.

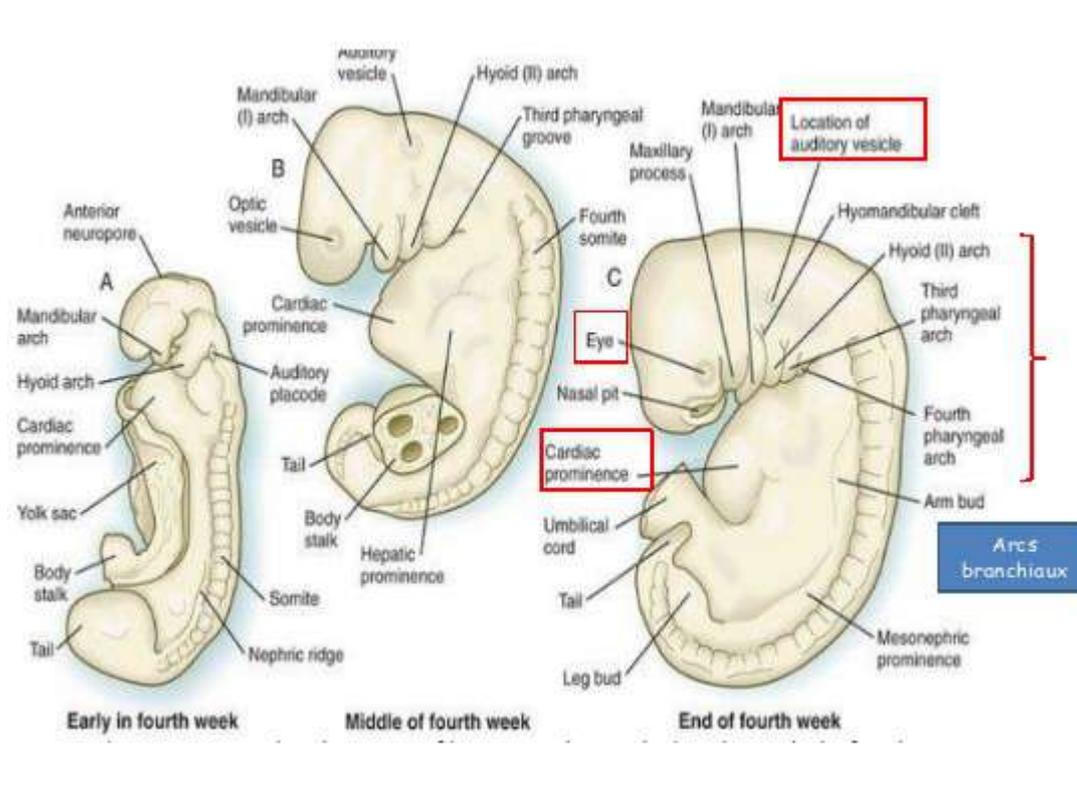


Figure 18. Human Embryology and Developmental Biology 2014 . Gross development of human embryos during the period of early organogenesis. A, Early in the fourth week. B, Middle of the fourth week. C, End of the fourth week.

Développement embryonnaire durant la quatrième semaine embryonnaire.

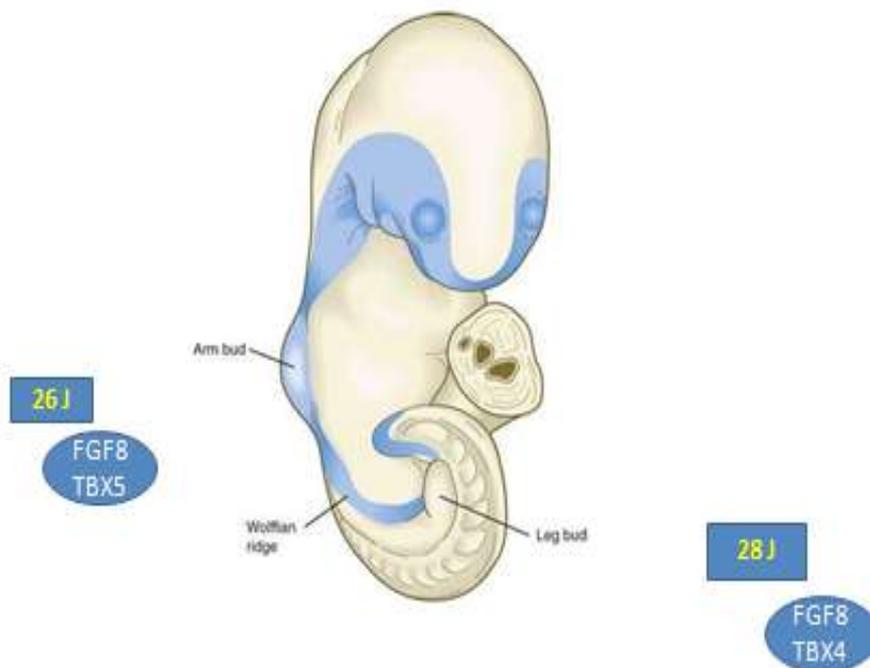


Figure 19. Ventrolateral view of a 30-somite (4.2-mm) human embryo showing the thickened ectodermal ring (blue). The portion of the ring between the upper and lower limb buds is the wolffian ridge. Développement des bourgeons des membres supérieurs et inférieurs au cours de la quatrième semaine mebryonnaire.

Circulation utéro-placentaire

Plan

- Introduction
- Etapes de Formation du placenta
- Caduques
- Villosités choriales
- Cordon ombilical
- Circulation foeto-maternelle
- Membranes
- Conclusion

Objectifs du cours

- Reconnaître les différentes étapes de la formation du placenta
- Reconnaître les différentes annexes embryonnaires
- Définir la circulation foeto-maternelle
- Définir les membranes

Introduction

- Le Placenta humain est un organe transitoire, médiateur des échanges physiologiques entre la mère et le fœtus.
- Il est génétiquement programmé pour une durée de vie de 9 mois.
- Il comporte deux parties : la partie maternelle et fœtale, à l'origine de 2 génotypes distincts.
- Le Complexe foeto-placentaire est considéré comme une allogreffe naturelle, résistante au rejet
- Le placenta fonctionne de manière temporaire comme poumon, rein et intestin foetal
- Il a un rôle de glande endocrine avec une autonomie fonctionnelle
- Le placenta a un rôle régulateur durant la grossesse

Les étapes de la formation du placenta : Figure 1

- la particularité de la vie embryonnaire est la mise en place d'une étroite connexion entre la mère et l'embryon.
- Cette relation est assurée par la formation du placenta et des annexes extra-embryonnaires.
- Le placenta provient du trophoblaste.
- Dès l'implantation de l'embryon au 7^{ème} jour embryonnaire, le trophoblaste au contact de l'endomètre, commence à se diviser en deux couches ; le cytotrophoblaste en interne et le syncytiotrophoblaste en externe au contact direct de l'endomètre.

1. Formation des villosités placentaires Figures 1,2

- La formation des villosités placentaires débute tôt dans la vie embryonnaire, dès la deuxième semaine du développement embryonnaire.

Les villosités placentaires primaires commencent à se former grâce à la prolifération du cytotrophoblaste, qui forme des digitations dans

l'endomètre. Par la suite, le mésenchyme extra-embryonnaire occupe l'axe des villosités, à l'origine des **villosités placentaires secondaires**. Ces villosités sont bordées en interne par le cytotrophoblaste, entouré par le syncytiotrophoblaste et l'axe est occupé par le mésenchyme extra-embryonnaire. Vers la fin de la troisième semaine embryonnaire, l'axe des villosités est occupé par de nouveaux vaisseaux sanguins, formant les **villosités placentaires tertiaires**. Voir **Figure 1**.

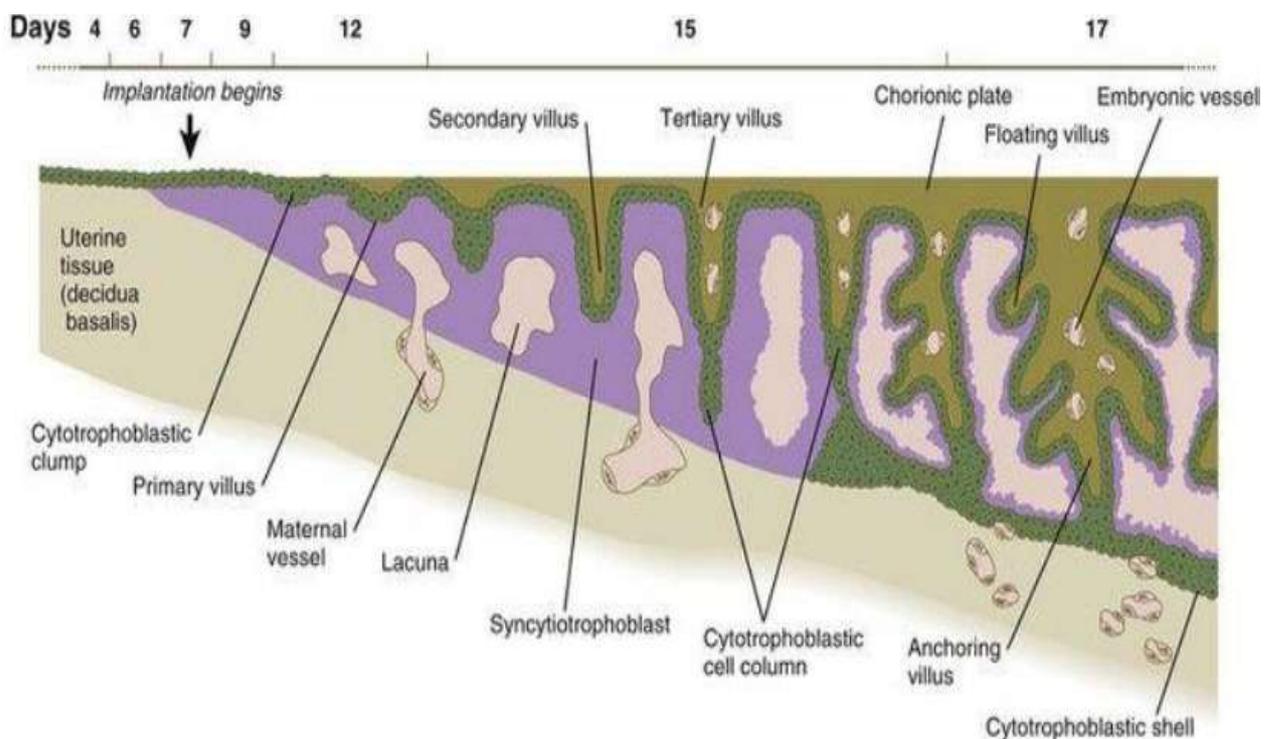
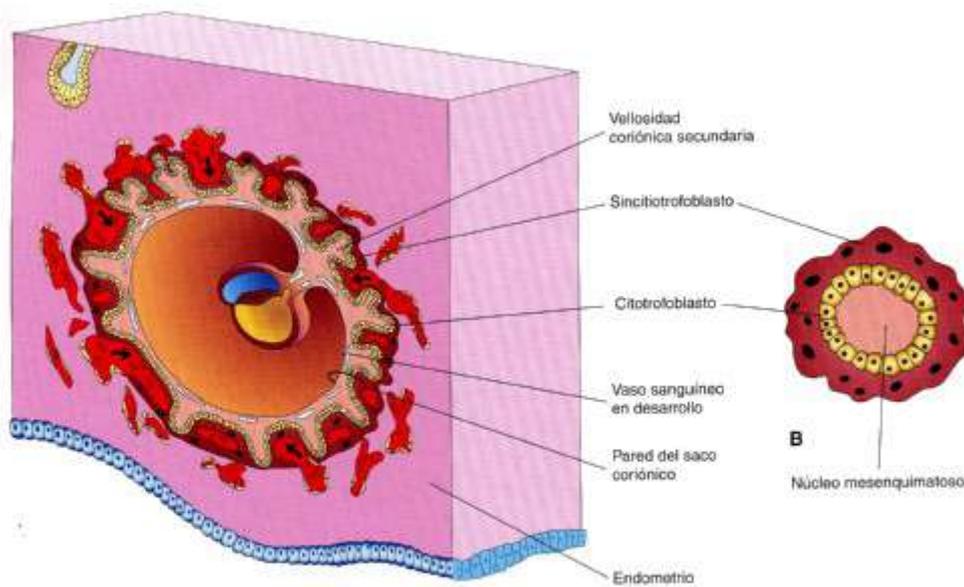
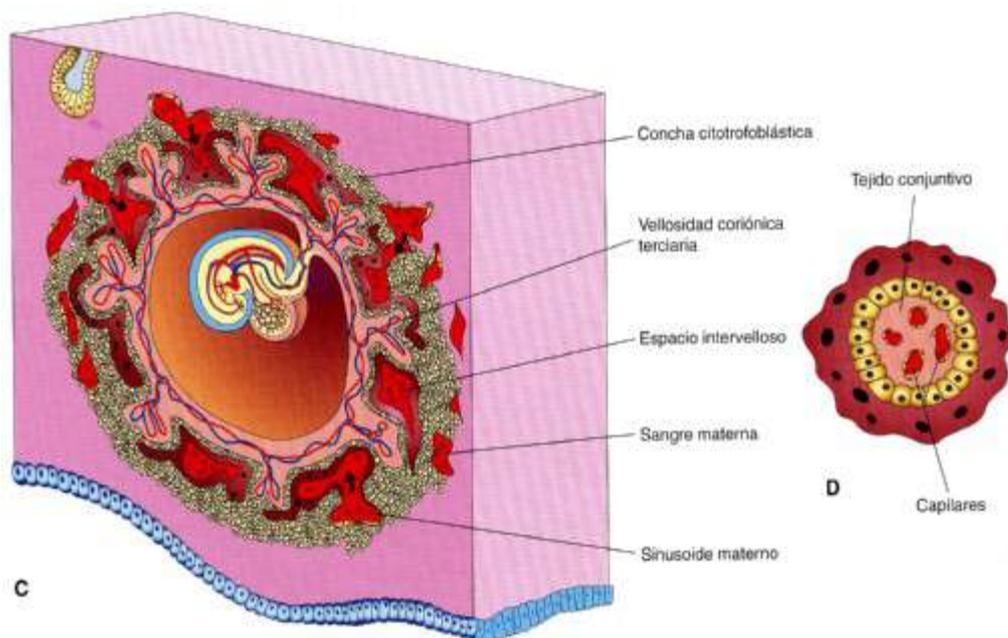


Figure 1. Human Embryology and Development Pathology 2014 Stages in the formation of a chorionic villus, starting with a cytotrophoblastic clump at the far left and progressing over time to an anchoring villus at right. Stades de formation des villosités choriales , commençant par la formation du cytotrophoblaste à gauche.



Moore 2012



Moore 2012

Figure 2. Moore 2012 ; coupes transversales des villosités placentaires secondaires B et tertiaires D

2. Formation des annexes extra-embryonnaires

- Les annexes extra-embryonnaires sont représentées par :
- La cavité amniotique, la vésicule vitelline, l'allantoïde et le chorion.

a. La cavité amniotique : Figure 3

- Voir le chapitre sur le cours de la deuxième semaine embryonnaire.

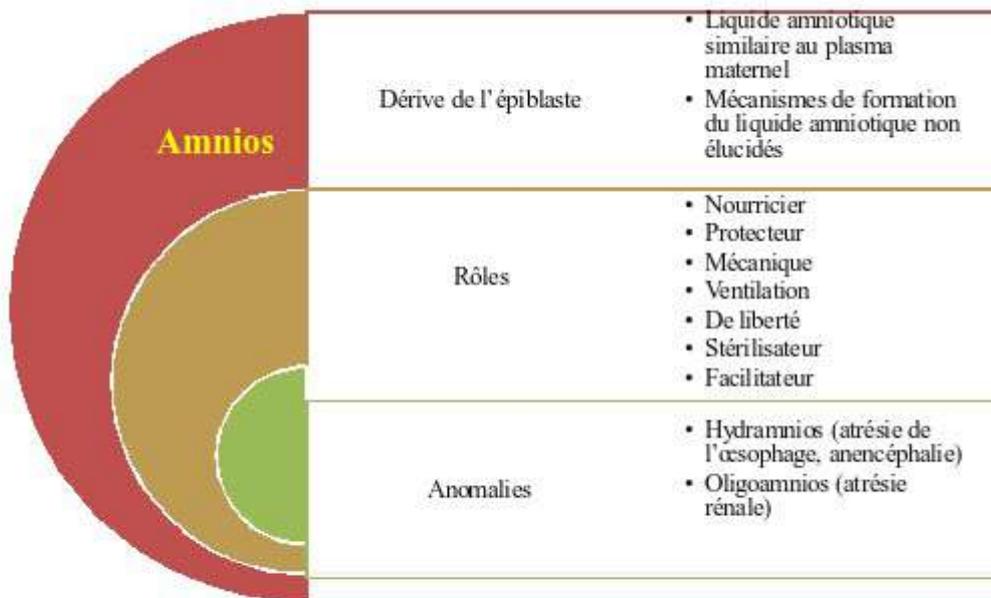


Figure 3 : Origine, rôles et anomalies de l'amnios.

- La cavité amniotique, se forme à partir de l'épiblaste, se remplit de liquide amniotique. Elle est de taille petite au début de la grossesse puis s'accroît progressivement, pour entourer l'embryon et occuper presque 1,5 l vers le 7^{ème} mois de grossesse.

b. Vésicule vitelline ; Figure 4, Figure 5

- Voir chapitre vésicule vitelline deuxième semaine embryonnaire.

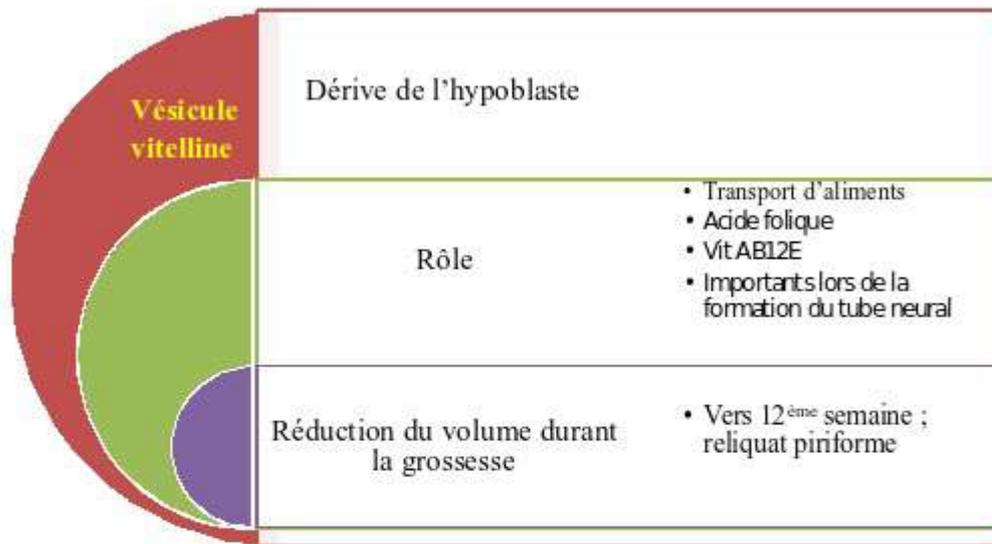


Figure 4. Origine, rôle et évolution de la cavité vitelline.

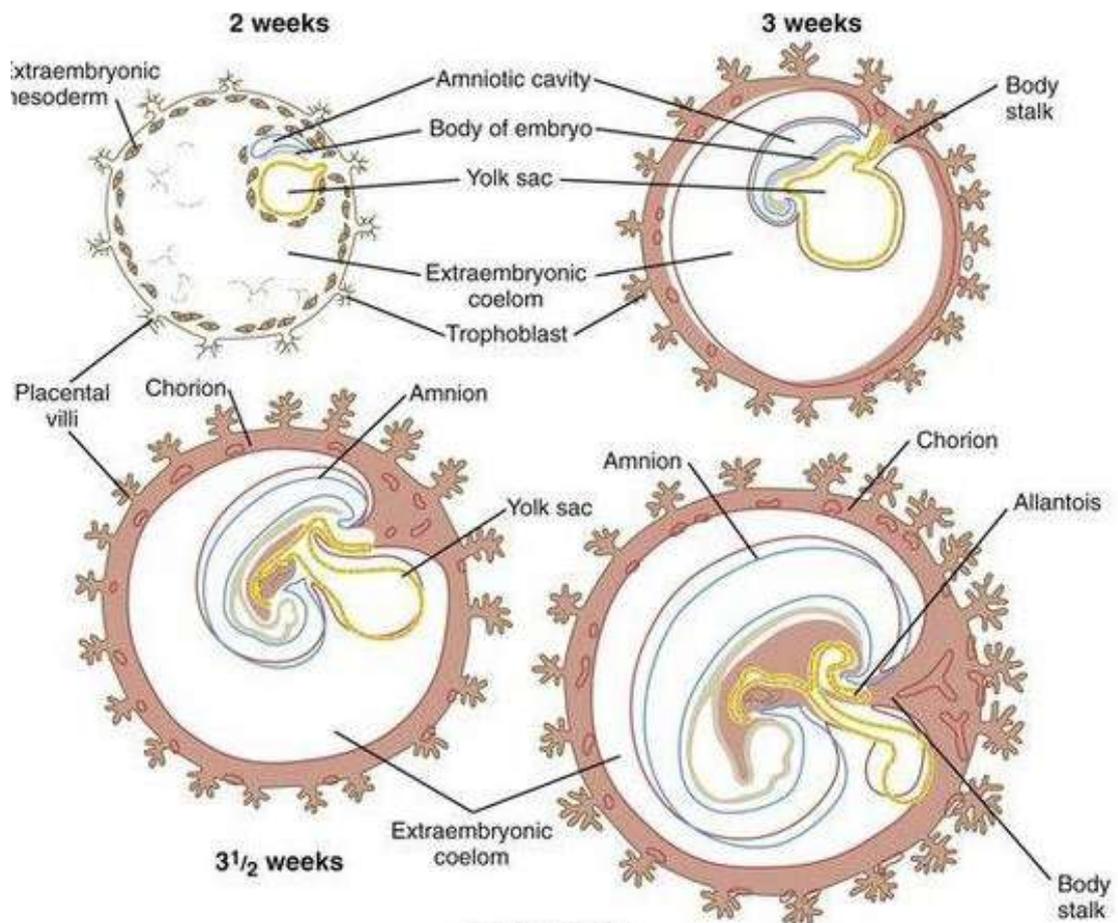


Figure 5. Human Embryology and Development Pathology 2014

Human embryos showing the relationships of the chorion and other extraembryonic membranes. Embryon humain montrant la relation entre le chorion et les membranes extra-embryonnaires

c. Allantoïde

- L'allantoïde dérive de l'endoderme. Il a une fonction secondaire chez l'embryon, surtout la respiration assurée par les vaisseaux sanguins qui dérivent de la paroi du mésoderme. Ces vaisseaux sont à l'origine d'artères et de veines formant une circulation ombilicale qui est une circulation supplantant la circulation placentaire.
- La vraie allantoïde est comprise dans le cordon ombilical, par la suite la partie proximale sera à l'origine de la vessie

3. Formation des caduques : Figure 6

- Concernant l'endomètre au contact du trophoblaste lors de l'invasion de l'endomètre, les cellules endométriales se chargent de glycogène et de lipides, formant des caduques ou décidues.
- Ces caduques seront éliminées lors de l'accouchement.

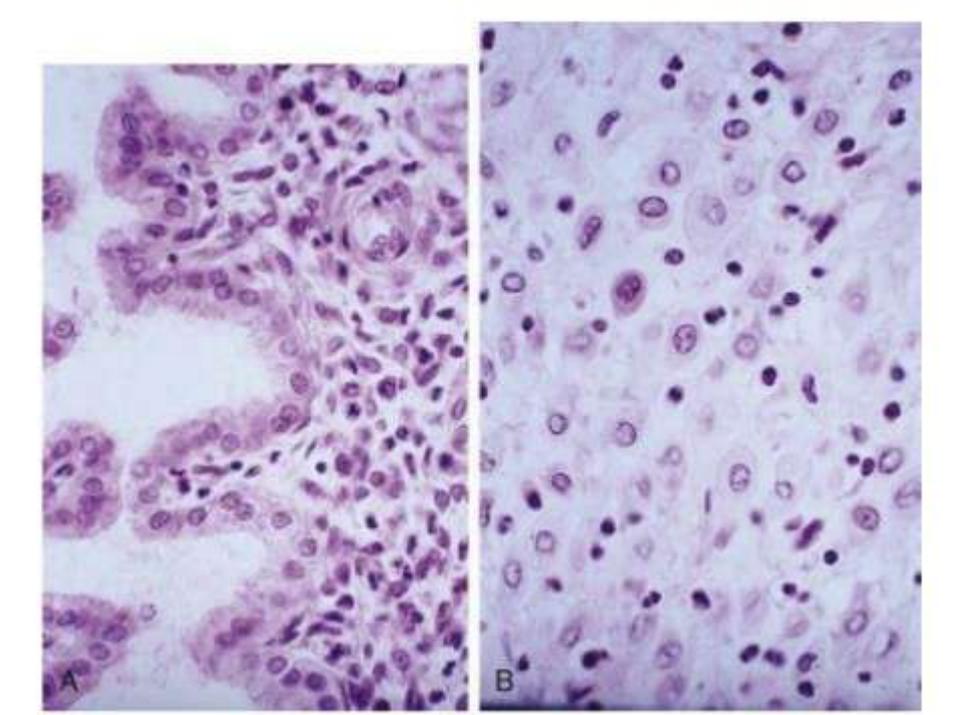


Figure 6 : Aspect histologique des cellules déciduales de l'endomètre

- Au départ, les cellules déciduales forment les caduques basilaire, pariétale et réfléchie et par la suite les caduques pariétale et réfléchie fusionnent. **Figure 7.**

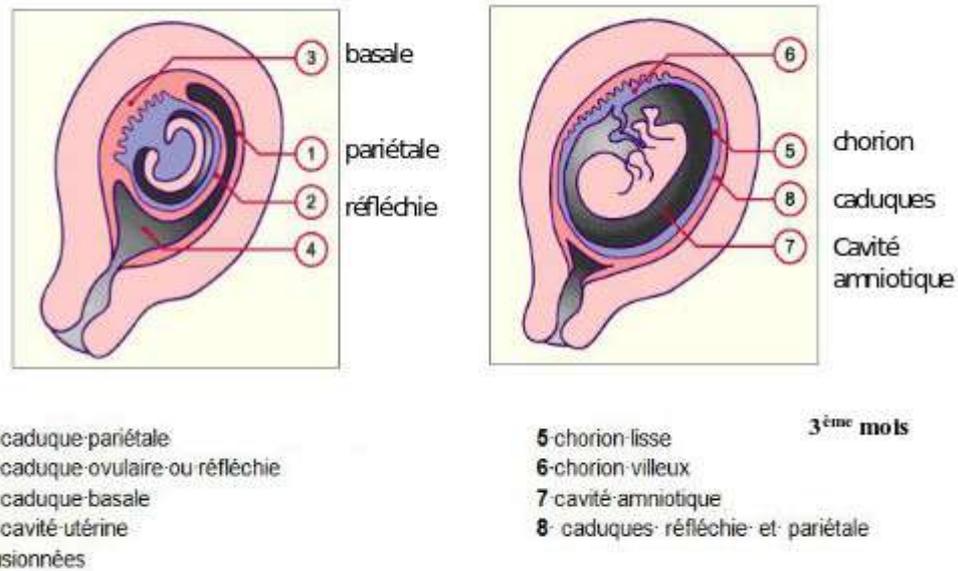


Figure 7. Evolution des caduques entre 1 et 3^{ème} mois de grossesse.

4. Formation du cordon ombilical : Figure 8.

- Le cordon ombilical est formé par deux artères et une veine ombilicales.
- Il prend origine à partir du pédicule embryonnaire formé par condensation du mésenchyme extra-embryonnaire.
- Il assure la connexion entre le placenta et l'embryon.

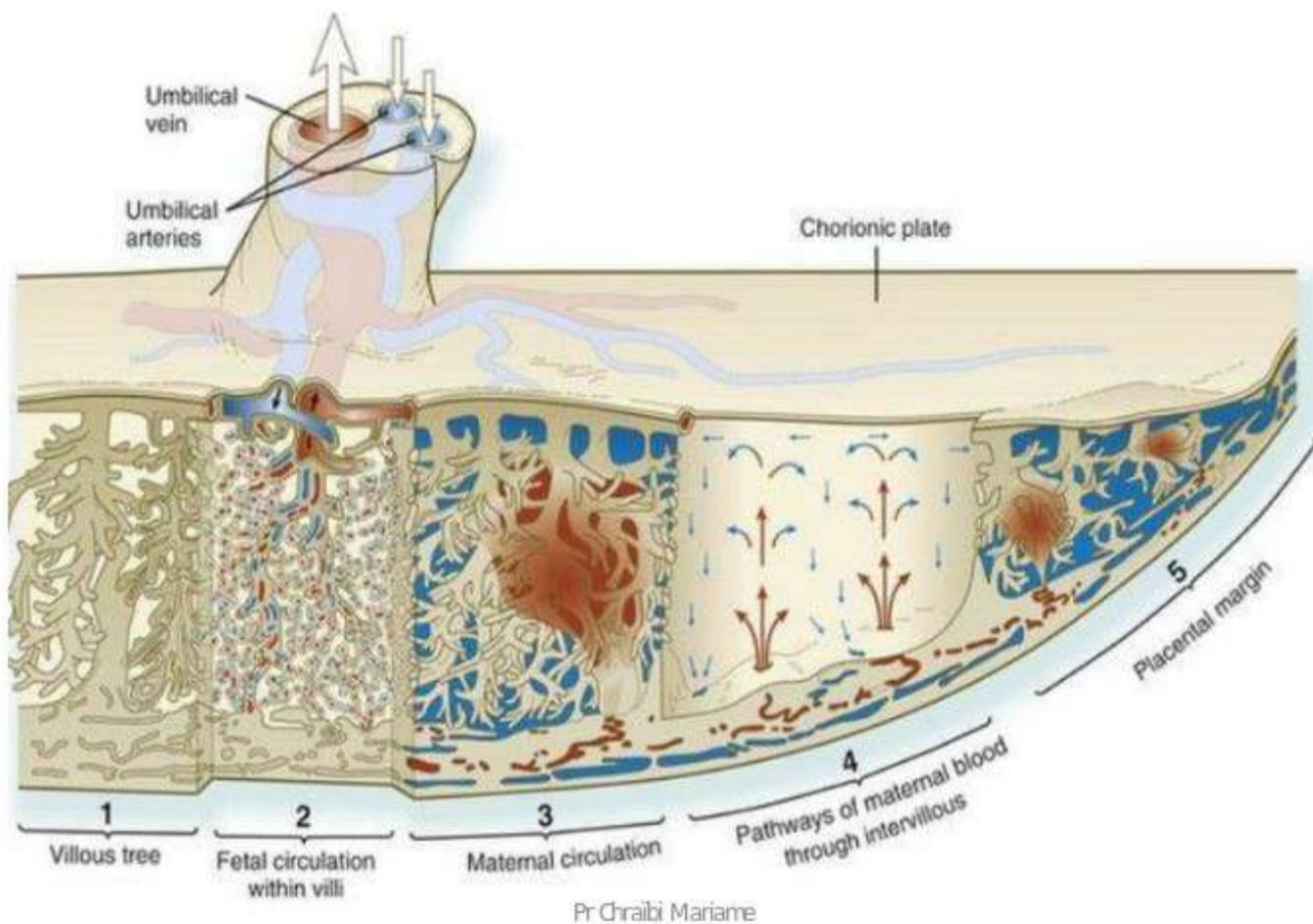


Figure 8. Human Embryology and Development Pathology 2014

Structure du cordon ombilical et description de la circulation utéro-placentaire

5. Circulation utéro-placentaire : Figure 8

- La circulation utéro-placentaire est indispensable pour assurer les échanges de gaz et métabolites entre le sang maternel et fœtal.
- Elle comprend une circulation fœtale et une circulation maternelle.
- La circulation maternelle alimente les villosités chorales, à travers des artères utéro-placentaires spiralées de l'endomètre. Ces dernières s'ouvrent directement dans les espaces intervilloux, et alimentent les villosités chorales avec une quantité de 150 ml de sang maternel échangé 3 à 4 fois chaque minute.
- Dans les espaces intervilloux, le sang maternel se retrouve dans les lacunes trophoblastiques formées suite à l'invasion trophoblastique, dépourvues de paroi vasculaire, ainsi la pression sanguine est basse à ce niveau. Le sang passe de la basse pression vers la haute pression, récupéré par les capillaires veineux fœtaux, situés dans les villosités chorales.
- Les capillaires veineux fœtaux, convergent vers la plaque chorale, pour passer dans la veine ombilicale apportant du sang oxygéné pour le fœtus.
- Les deux artères ombilicales passent à travers le cordon ombilical, traversent la plaque chorale, donnent des capillaires artériels fœtaux, apportant du sang non oxygéné dans les villosités chorales, qui sera par la suite récupéré par les veines endométriales.

Références

- **Embryologie humaine. Larsen. 3 ème édition**

- **Leçons d'embryologie humaine. Poirier. 4^{ème} édition**
- **Embryologie. Développement précoce chez l'humain. Catala. 3^{ème} édition**
- **Human Embryology and Developmental Biology. 5^{ème} édition**
- **Textbook of Clinical Embryology. 2013**