

Résumé – Troisième semaine de développement embryonnaire

I. Généralités

S3 = 5^{ème} SA. Apparition des premiers signes biologiques et cliniques chez la mère : aménorrhée, sécrétion d'hCG.

3 événements majeurs :

- **Formation du placenta diffus** tout autour de l'œuf ;
- **Gastrulation** : formation du disque tridermique avec mise en place d'un 3^{ème} feuillet = le **chordo-mésoblaste** ;
- **Détermination des axes corporels** de l'embryon.

Plus de régulation des anomalies à partir de la S3 → la loi du tout ou rien ne s'applique plus.

II. Formation du placenta diffus : période villeuse

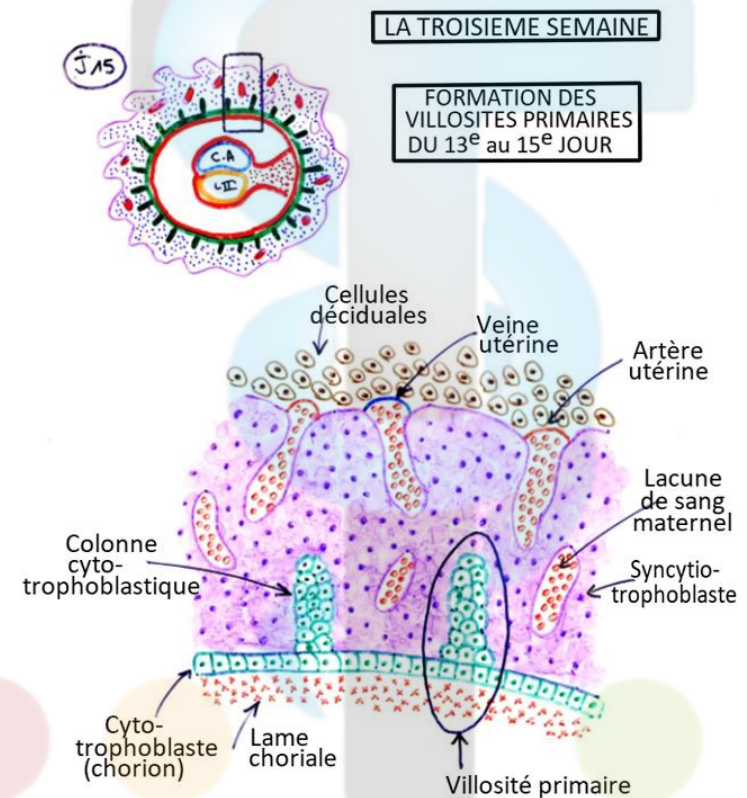
A. Période avilleuse

À partir de la S3, **besoins énergétiques + importants** → formation du placenta qui permet les **échanges** entre la mère et l'œuf et assure les apports nutritifs de l'œuf. Le placenta diffus est constitué de **villosités**.

S1 et S2 sont des périodes avilleuses. On parle de **période villeuse** à partir de S3 jusqu'à la fin du 2^{ème} mois de DE.

B. Formation des villosités primaires (J13 - J15)

Mise en place dans le chorion de l'œuf par expansion des cellules cytotrophoblastiques au sein du syncytiotrophoblaste → formation des **colonnes cytotrophoblastiques**.



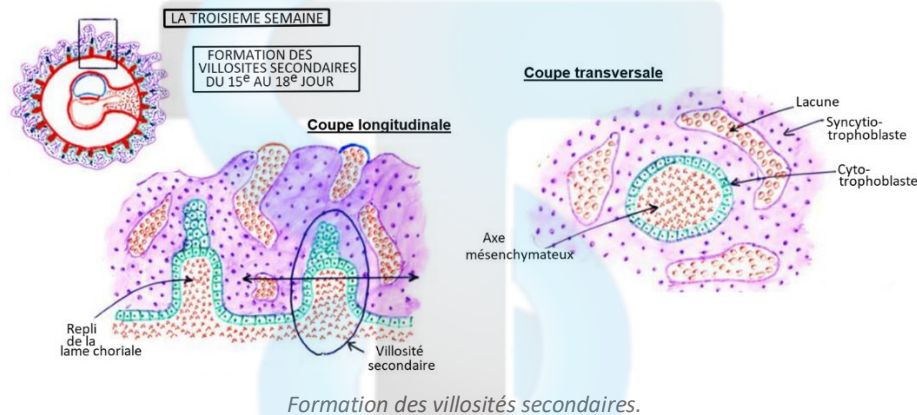
Formation des villosités primaires.

C. Formation des villosités secondaires (J15 - 18)

Formation de villosités secondaires = au milieu de S3.

Le centre des **colonnes cytotrophoblastiques** se creuse. Colonisation par des **cellules mésenchymateuses** (lame chorale).

Prolifération de la lame chorale → repousse les colonnes cytotrophoblastiques.



Formation des villosités secondaires.

Les **villosités secondaires** situées autour de l'œuf vont croître progressivement vers la périphérie du SCT pour tenter de le déborder.

Villosité secondaire = colonne cytotrophoblastique + cytotrophoblaste + axe de cellules mésenchymateuses.

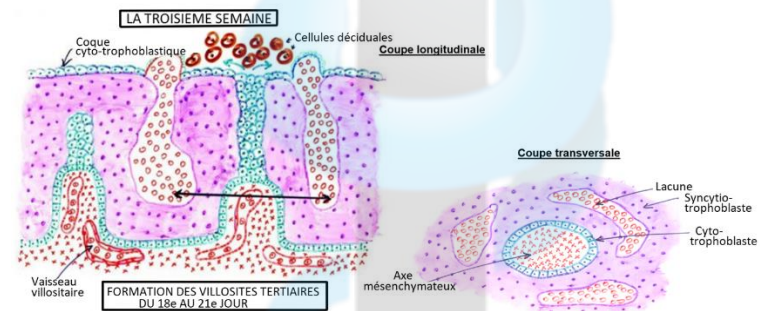
D. Formation des villosités tertiaires et vasculogénèse (J18 – J21)

Différenciation du mésenchyme extra-embryonnaire de la lame chorale → **angioblastes** → **îlots ou blastèmes angiogéniques** → formation de lacunes au sein de ces îlots angiogéniques.

Cellules angioblastiques périphériques → aplatissement et différenciation en **cellules endothéliales**.

Anastomose des îlots angioblastiques → développement des **réseaux vasculaires**, constituant les **vaisseaux villositaires**.

Villosité tertiaire = cytotrophoblaste au sein du syncytiotrophoblaste + axe de cellules mésenchymateuses + vaisseaux villositaires.



Formation des villosités tertiaires.

2 types de villosités tertiaires : **villosités libres** (ne dépassent pas le SCT) et **villosités crampons / liées** (dépassent le SCT).

Jamais de communication directe entre la circulation maternelle et la circulation embryonnaire, **tout se fait par diffusion !**

E. Barrière placentaire et caduques placentaires

1. Barrière placentaire

Formée fin S3, présente durant toute la vie embryonnaire et fœtale. Empêche le contact des sangs embryonnaires et maternels mais permet des échanges vers S4.

La **barrière placentaire** est composée de **4 couches** (de l'embryon vers la mère) :

- L'**endothélium** du vaisseau villositaire ;
- Le **mésenchyme** intra-villositaire ;
- Une couche unique de **cytotrophoblaste** ;
- Une couche de **syncytiotrophoblaste**.

2. Caduques placentaires

En place en même temps que le placenta diffus et expulsées pendant l'accouchement.

L'**endomètre** est constitué de trois couches :

- **Couche compacte/caduque = couche superficielle** : siège de la réaction déciduale ;
- **Couche spongieuse** ;
- **Couche basale** : permet de maintenir l'état de l'endomètre à chaque étape.

La **couche superficielle** forme 3 caduques :

- **Caduque placentaire = caduque basilaire** : réaction déciduale qui est juste sous l'œuf, entre la couche spongieuse et la couche superficielle ;
- **Caduque ovulaire = caduque réfléchie** : partie qui est en communication avec la cavité utérine (virtuelle = avec ses 2 parois accolées) ;
- **Caduque pariétale = caduque vraie**.

III. Gastrulation

Gastrulation = période décisive pour le développement de l'organisme, toutes les anomalies ayant lieu **avant cette gastrulation** conduisent à la mort de l'« embryon », c'est une **réaction dite en « tout ou rien »**.

Gastrulation → mise en place des **tissus fondamentaux** de l'embryon = les **feuillet**s. Par migration cellulaire, avec la **différenciation d'un troisième feuillet cellulaire** : le **chordo-mésoblaste**.

Nouvelle mise en place d'une polarisation : une partie ventrale et une partie dorsale, une partie interne et une partie externe. On a ainsi la mise en place d'un embryon tridermique, avec :




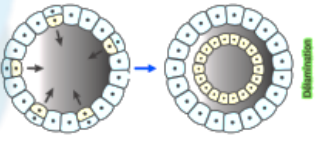
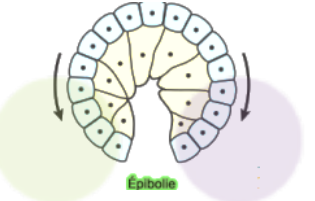
- **Feuillet externe** : ectoderme = ectoblaste ;
- **Feuillet moyen** : mésoderme = mésoblaste ;
- **Feuillet interne** : endoderme = entoblaste.

A. Terminologie

La gastrulation des vertébrés nécessite différents types de mouvements tissulaires.

Remarque – Tous ces processus *morphogénétiques* se déroulent pendant tout le développement embryonnaire et sont également utilisés chez l'adulte : *excicatrisation, renouvellement de la peau, etc.*

Un problème de développement à cette période engendre un défaut sur tous les éléments de S3.

<p><u>Ingression = embolie</u></p>	<p>Migration individuelle de cellules vers l'intérieur de l'embryon → gastrulation des mammifères +++.</p>	 <p>Ingression (embolie)</p>
<p><u>Invagination</u></p>	<p>Mouvement d'un groupe de cellules vers l'intérieur. <i>Exemple – Mise en place organes génitaux.</i></p>	 <p>Invagination</p>
<p><u>Évagination</u></p>	<p>Mouvement d'un groupe de cellules vers l'extérieur. <i>Exemple – Formation d'une annexe, l'allantoïde.</i></p>	
<p><u>Délamination</u></p>	<p>Dédoublment d'un épithélium sans perte de propriétés. <i>Exemple – Individualisation des crêtes neurales.</i></p>	
<p><u>Épibolie</u></p>	<p>Phénomène dû à la transition épithélio-mésenchymateuse. Perte d'adhérence entre les cellules et apparition de mouvements migratoires.</p>	 <p>Épibolie</p>

B. Formation de la ligne primitive

Apparition de la LP (J14-J15) sous l'effet de facteurs de la **famille TGF bêta** (gène **nodal** ++) + expression de **gènes homeobox**. Limitée par le **nœud postérieur** et le **nœud de Hensen (nœud antérieur)** au sein de l'**épiblaste**. Occupe la moitié de la longueur du disque en **position caudale**.

La LP est un axe organisateur :

- Rôle central dans l'**asymétrie bilatérale des organes** par distribution asymétrique d'un morphogène (gradient gauche-droite) ;
- Rôle dans la **polarité dorso-ventrale**.

Un **dédoublment total (exceptionnel)** de la LP pourrait conduire à la formation de **jumeaux mono-amniotiques**. Un **dédoublment partiel** pourra aboutir à la **formation de siamois** = « monstres doubles ».

⚠ LP observable seulement en vue par-dessus du disque embryonnaire.

C. Formation du chordo-mésoblaste

Colonisation de tout l'espace entre les deux feuillets, **migration des cellules épiblastiques en chandelier** à travers la **ligne primitive**.

2 régions restent **didermiques** (= exceptions) : les **membranes pharyngiennes** et **cloacales**.

1. Mécanisme cellulaires

À partir de l'**épiblaste**, les cellules effectuent une **EMT** (transition épithélio-mésenchymateuse) lors de leur passage à travers la LP.

Perte de : propriétés des cellules épithéliales, expression de E cadhérine.

Acquisition de vimentine et N-cadhérine → nouvelles propriétés adhésives. Mouvement des cellules à travers la LP et à l'intérieur du disque embryonnaire = **ingression**, contrôlé par le facteur de croissance FGF-8.

2. Les 3 feuillets

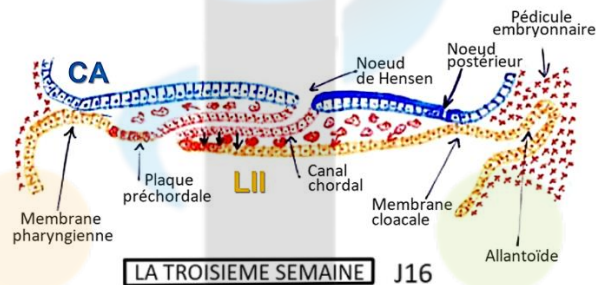
Cette migration a lieu dans l'hypoblaste et entre l'épiblaste et l'hypoblaste. La migration des cellules épiblastiques entraîne la mise en place de :

- Hypoblaste : donne l'entoblaste (endoderme) qui est constitué par les cellules d'origine épiblastique qui repoussent les cellules hypoblastiques en périphérie sur les extrémités du disque. On peut donc dire que l'épiblaste est à l'origine des trois feuillets ;
- Mésoblaste entre l'entoblaste et l'épiblaste après **migration des cellules épiblastiques à travers la LP** ;
- Épiblaste qui donne l'ectoblaste (ectoderme).

3. Canal chordal

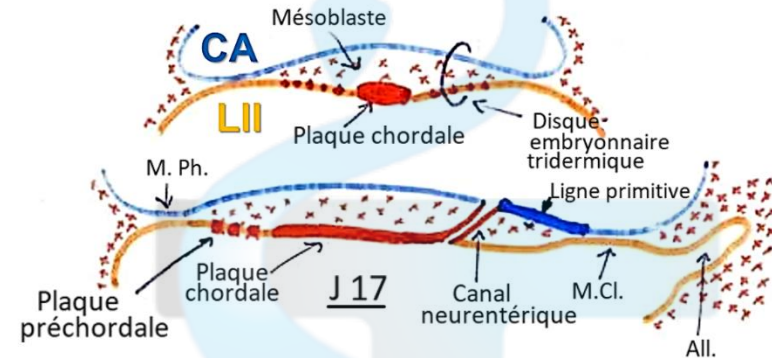
Le processus chordal est constitué par des cellules ectoblastiques qui s'invaginent dans la région du nœud de Hensen et migrent sur la ligne médiane en direction céphalique. Le processus chordal est initialement **une structure pleine**.

Il se transforme en canal chordal à J16. Le canal chordal se prolonge et fait communiquer la CA (Cavité Amniotique) et le LII (Lécithocèle Secondaire). En avant du canal chordal se forme la plaque préchordale.



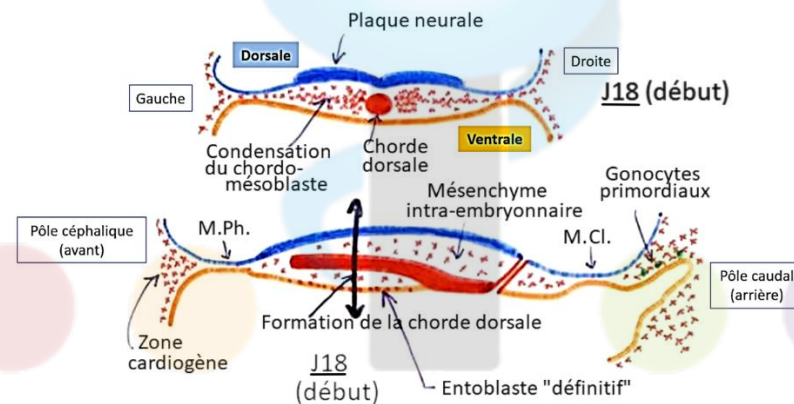
Coupe longitudinale passant par la ligne primitive dès J16 du DE : formation du canal chordal.

Le canal chordal s'accole progressivement à l'entoblaste : plaque chordale, communication entre les deux cavités : canal neurentérique.



Coupe longitudinale passant par la ligne primitive à J17.

La plaque chordale se détache de l'entoblaste et donne naissance à la chorde dorsale. Le disque embryonnaire devenu **tridermique** présente un **axe de symétrie** centré par la chorde et une **organisation dorso-ventrale** avec l'ectoblaste en position dorsale, séparé par le mésoblaste de l'entoblaste en position ventrale.



Mise en place du chordo-mésoblaste (J18).

D. Organisation spatiale du disque tridermique : les axes

La **chorde**, comme la **LP**, va permettre de **déterminer un axe**. Cette notion d'axes va faire intervenir des gènes comme **BMP-4**. Elle est sécrétée par les **cellules de la partie caudale de la LP** et est **nécessaire** pour mettre **en place le mésoblaste latéral**. Les **antagonistes de BMP-4** qui vont empêcher BMP-4 d'agir (noggin, chordine, follistatine) sont sécrétés par le **nœud de Hensen**. Elles sont nécessaires pour la **formation de l'axe de l'embryon**.

S'il y a une anomalie de mise en place des axes, on va avoir un **situs inversus** = organes qui ne vont pas se positionner correctement.

Le **gène Nodal** occupe une place majeure dans l'**organisation de l'axe médio-latéral**. Il est à l'origine de la cascade génique qui **spécifie le côté gauche**. Les facteurs sécrétés *sonic hedgehog* (shh), *fibroblast growth factor 8* (fgf8) et nodal induisent des modifications dans les comportements cellulaires responsables d'une **morphogénèse asymétrique**.

IV. Phénomènes post-gastrulaires

A. Condensation du mésoblaste

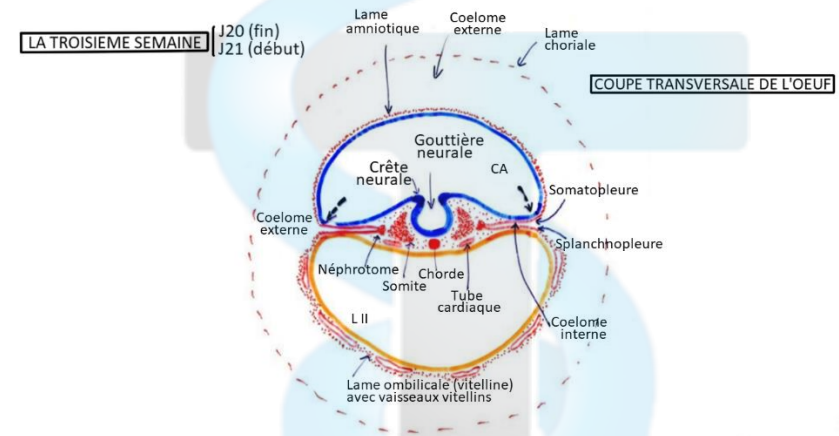
À **J19** du DE, **condensation des mésoblastes** en domaines en fonction de la migration en chandelier des cellules en **7 domaines** (1 axial, 2 para-axiaux, 2 intermédiaires et 2 latéraux).

B. Segmentation du mésoblaste

Dès **J19** du DE, **début de segmentation du mésoblaste para-axial** en **somites** (3-4 paires de somite/jour). À **J20**, il y a déjà 7 paires et en fin de segmentation à la **5S** il y a 42 – 44 paires.

À **J20** du DE, **segmentation du mésoblaste intermédiaire** en **néphrotomes** (2 néphrotomes par somite). La segmentation se fait jusqu'à la 4ème paire de somites lombaires. Il y a constitution de 3 éléments : **pronéphros, mésonéphros et métanéphros**.

À **J20** du DE, **début du clivage du mésoblaste latéral (lame latérale)** en **somatopleure, splanchnopleure et coelome intra-embryonnaire**.



Segmentation et clivage du mésoblaste, coupe transversale.

C. Devenir de la ligne primitive

Pendant la **3S** du DE, la **LP** recule relativement. Elle va donner naissance au **bourgeon caudal** et disparaître durant la **4S** du DE.

D. Notion de métamère

Métamère : bande contenant **une paire de somites**.

Le **disque tridermique** correspond donc à un **empilement de métamères**. Chaque métamère aura un devenir particulier sous la **dépendance de gènes homéotiques**.

V. Neurulation

A. Induction de la neurulation

Le mécanisme d'induction neurale est lié à des substances inductrices sécrétées par les cellules mésoblastiques axiales.

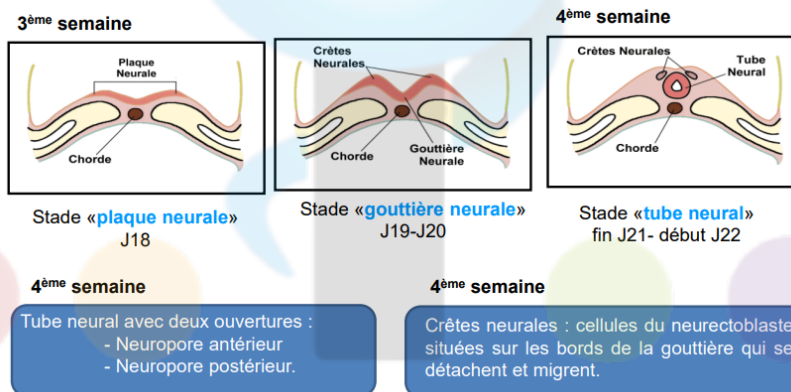
Ces facteurs activent des gènes responsables de la **différenciation de l'épithélium ectoblastique en un épithélium prismatique** : le neurectoblaste.

La plaque préchordale (avec la *Sonic hedgehog*) joue un rôle majeur dans l'**induction du cerveau antérieur**.

B. Début de la neurulation primaire

Vers **J18**, début de la **neurulation primaire**, il y a **épaississement** d'une partie de l'ectoblaste sous l'**effet inducteur** de la chorde. Apparition d'un nouveau tissu, le neurectoblaste sous forme d'une plaque en raquette : plaque neurale.

C. Les trois stades de la neurulation primaire



Les trois stades de la neurulation primaire.

D. Cellules des crêtes neurales (CCN)

Elles subissent une **EMT**, elles expriment la **N-cadhérine**. Elles sont à l'origine des ganglions sensitifs des nerfs crâniens, des ganglions rachidiens, des racines postérieures de la moelle épinière.

E. Mécanismes moléculaires de la neurulation

MP4 va permettre le maintien par défaut des cellules en cellules épiblastiques.

Avant la fermeture du tube neural, l'épiblaste et le neurectoblaste expriment la **E-cadhérine**.

Après la fermeture du tube neural, le neurectoblaste exprime la **N-cadhérine**. On a une séparation du tube neural de l'épiblaste et du mésoblaste.

VI. Formation des dernières annexes

A. Allantoïde et cellules germinales primordiales

L'allantoïde apparaît à **J16** sous la forme d'un diverticule du lécithocèle secondaire, dans la **région du pédicule embryonnaire**.

Les cellules germinales primordiales sont détectées **dès J18** vers la région de l'allantoïde. Elles sont **originaires de l'ectoblaste (épiblaste)**.

B. Îlots sanguino-formateurs de Wolff & Pander

Ils apparaissent initialement au sein de la lame vitelline. Ils constituent la **première source de cellules sanguines primordiales** (= hémoblastes).

Mésoblaste extra embryonnaire → angioblastes → îlots angiogéniques → aplatissement des cellules en périphérie → différenciation en cellules endothéliales → anastomose des îlots angioblastiques → développement des réseaux vasculaires.

VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

VII. Zone cardiogène

A. Mise en place de la zone cardiogène

Les **précurseurs cardiaques**, provenant de la **splanchnopleure**, migrent **rostralement** (= direction céphalique) et de chaque côté du disque embryonnaire, pour **fusionner sur la ligne médiane** en avant de la **plaque neurale** et de la membrane pharyngienne, pour former la zone cardiogène.
Condensation précurseurs cardiaques → cordons angioblastiques.

B. Localisation de la zone cardiogène

Partie intra-embryonnaire et partie extra-embryonnaire.

VIII. Contrôle génétique

A. Contrôle génétique du développement embryonnaire

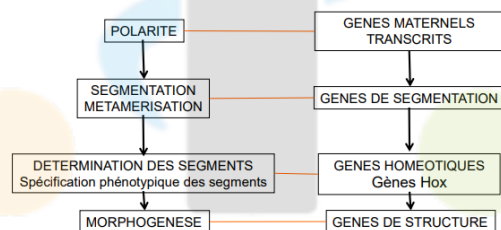


Schéma de l'évolution du contrôle génétique.

B. Chronologie d'activation des gènes du développement

C'est un **contrôle génétique ancestral** :

- 1) **Gènes maternels** : mise en place polarité + pôle animal et végétatif de l'œuf ;
- 2) **Gènes de segmentation et de métamérisation** ;
- 3) **Gènes homéotiques.**

C. Gènes homéotiques

Un gène homéotique confirme une **identité à un segment**. L'ensemble de ces gènes constitue la **famille Hox**. Il y a une **colinéarité** entre la **disposition de ces gènes** sur le chromosome et leur **expression dans les différentes régions du corps**.

Ils codent des protéines : homéoprotéines. Dans tous ces gènes, une **séquence de 180 nucléotides est conservée** : c'est l'**homéoboîte** ou **homeobox** qui code pour un fragment de 60 acides aminés = **homéodomaine**.

Cette région se **fixe sur l'ADN** pour **activer d'autres gènes** de régulation ou des gènes de structure. L'homéodomaine est **très conservé au cours de l'évolution** : 90 % de degré de conservation.

IX. Jumeaux et pathologies

C'est seulement **au cours de S3** que le **risque de tératogenèse augmente considérablement** pour atteindre un **maximum à S4**, et ne devenir moins significatif qu'après S8.

Les anomalies majeures de gastrulation aboutissent à l'avortement de l'embryon précoce.

A. Jumeaux

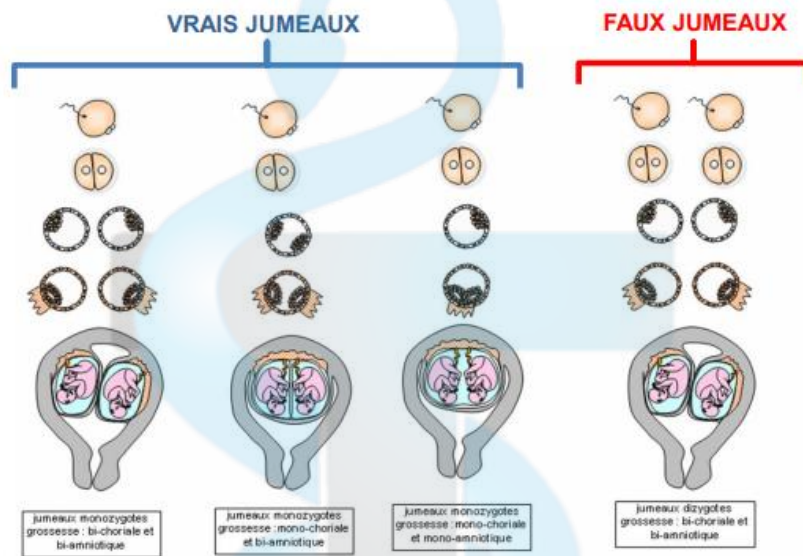


Schéma-bilan des différents cas de figure.

B. Dysplasies caudales

Presque toujours liées à un trouble du contrôle génique de la gastrulation.

1. Sirénomélie

Anomalie majeure représentée par l'**absence de mésodermisation du pôle caudal, fusion des membres inférieurs.**

On observe un déficit majeur de différenciation de toute la partie basse du corps : agénésie totale du rein définitif, rend l'anomalie non viable après la naissance, même si le fœtus atteint le terme.

2. Agénésie sacro-coccygienne

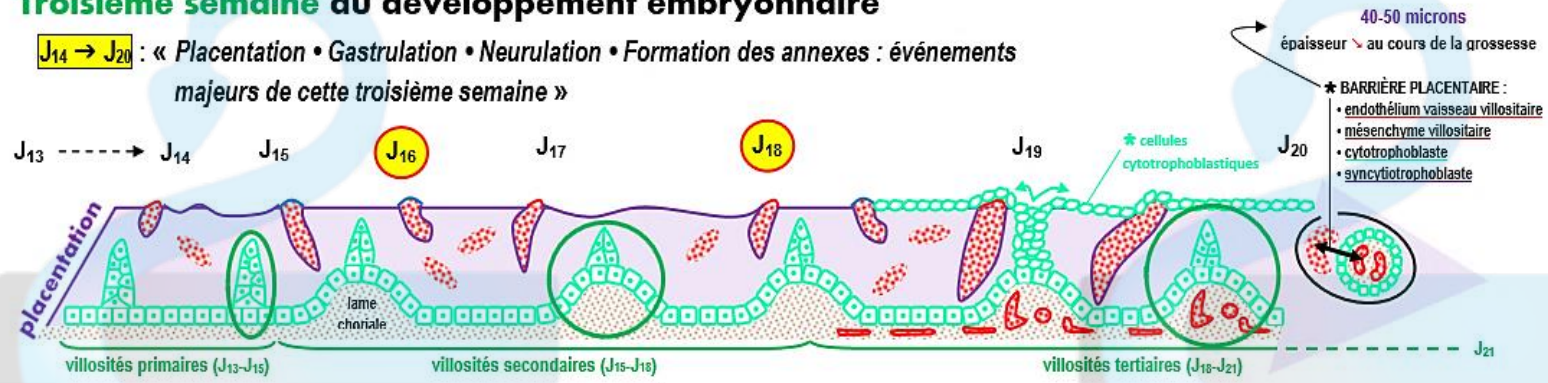
La séquence de régression caudale est une **malformation congénitale rare des segments inférieurs de la colonne vertébrale associée à une aplasie (ou hypoplasie) des vertèbres sacrées et lombaires.**

3. Tératome sacro-coccygien

Se développe à partir des reliquats de la LP qui normalement dégénère et disparaît. Il dérive de cellules pluripotentes issues de cette structure.

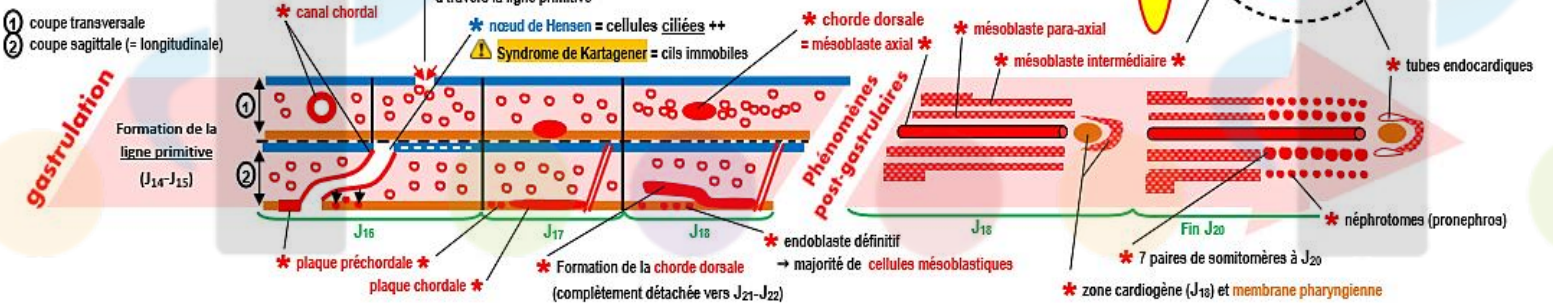
Troisième semaine du développement embryonnaire

J₁₄ → J₂₀ : « **Placentation • Gastrulation • Neurulation • Formation des annexes** : événements majeurs de cette troisième semaine »



- Anomalies** au cours de la troisième semaine :
- **Syndrôme de Kartagener** : maladie des cils immobiles → *situs inversus* + infertilité
 - **Défaut de ligne primitive** :
 - jumeaux siamois (reliés par une partie du tronc)
 -
 - **Dysplasie caudale** : troubles neuro/sphinctériens, agénésies sacro-coccygiennes, **sirénomélie** (grave ++)
 - **agents tératogènes** : médicaments (thalidomide), vitamine A, insuline...
 - **Mutation (T) brachyoure** : dysplasie caudale, mutation (t) brachyoure : défaut chorde

- Particularité** troisième semaine :
- **Dédoublement LP** → jumeaux mono-amniotiques



Résumé de la troisième semaine de DE (cours de PACES).