

SEMAINE 2

La deuxième semaine correspond aux **stades 4 et 5** de Carnegie définis par la **nidation**, soit l'implantation de l'œuf sur l'endomètre. Le blastocyste, contre la muqueuse utérine, connaîtra alors 3 étapes : **adhérence**, **fixation** et **migration**.

I. Rappels de la Semaine 1

À la fin de la première semaine, l'embryon est arrivé dans la cavité utérine au jour 4, la zone pellucide va se rompre sous l'effet de deux facteurs : **mécanique**, dû à l'augmentation de la pression au sein de la zone pellucide qui est **inextensible**, et un facteur **chimique**, par la **strypsine détruisant de l'intérieur la coque de protection de l'œuf qui empêchait sa nidation**. L'embryon libéré par le pôle **anti-embryonnaire**, va ensuite rentrer en contact avec l'endomètre utérin par le **pôle embryonnaire**, plus précisément grâce au trophoblaste, à partir de ce moment commencera la seconde semaine que nous étudierons dans ce cours.

La nidation, pour être efficace, devra avoir lieu dans une fenêtre spatio-temporelle comprenant une **zone** (spatio) c'est-à-dire la partie supéro-postérieure de l'utérus ainsi qu'une **fenêtre** temporelle située entre les jours 20 et 22 du cycle menstruel.

L'évolution de l'œuf s'effectue alors **parallèlement**, avec des cinétiques toutefois différentes, à l'extérieur et à l'intérieur.

II. Evolution de l'œuf

A. La nidation

Récapitulatif du chemin parcouru par l'embryon :

- J0 : arrivée de l'ovule et fécondation
- J1/J2 : premières divisions
- J3 : de 4 à 16 blastomères
- J4 : entrée dans la cavité utérine et embryoblaste
- J5/J6 : rupture de la zone pellucide et apposition sur la muqueuse utérine

On retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- L'adventice, couche de tissu **conjonctif**
- Le myomètre, **muscleux** et plus épais
- L'endomètre, **épithélium** de revêtement en couche unicellulaire entourant
- La cavité utérine

Les 6 étapes du processus de nidation sont :

1. **Apposition ou accolement** : J6
2. **Adhérence ou fixation** : J6/J7
3. **Dissociation ou intrusion** : J6/J7
4. **Invasion ou colonisation** : J7/J9
5. **Circulation utéro-lacunaire** : J10/J12
6. **Réaction déciduale**

1) Apposition/accollement : J6

Vers **J6**, une fois sa zone pellucide lysée, le blastocyste rapproche son pôle **embryonnaire** de la **muqueuse endométriale**, qui comprend :

- **Epithélium** ;
- **Membrane basale**, couche conjonctive séparant l'épithélium du
- **Chorion**, riche en vaisseaux et collagène.

Les phénomènes **passifs** induisent les mécanismes **actifs** de l'apposition.

Les pinopodes épithéliaux vont s'accrocher aux microvillosités trophoblastiques situées sur la face **externe** du trophoblaste. La **sous-production/expression** de mucine par l'endomètre créera un vide partiel accentué par l'absorption du liquide utérin par les pinopodes, comme si deux plaques de verre se rapprochaient l'une de l'autre (trophoblaste/endomètre). Grâce à cette combinaison de facteurs, les ligands vont pouvoir se connecter à leurs récepteurs (processus actif) et entraîner l'apposition/accollement de notre œuf à l'endomètre, préparant la seconde étape.

PASSIFS : accrochage mécanique	
Existence de pinopodes , microvillosités de l' <u>endomètre</u>	qui <u>aspirent</u> le liquide intra-utérin et amplifient la <u>surface</u> pour permettre l'adhérence du trophoblaste et ralentir l'œuf
Sous-production de mucines <u>endométriales</u>	créant un <u>vide</u> qui rapprochera et soudera les deux surfaces, évitant le glissement de l'œuf
ACTIFS : accrochage ligand/récepteur	
L'HBEGF <u>endométrial</u> (Heparin Binding EGF-like Growth Factor)	Aux récepteurs <u>trophoblastiques</u>
Les sélectines <u>trophoblastiques</u>	Aux récepteurs <u>endométricaux</u>

2) Adhérence/fixation : J6/J7

De chaque côté interviennent des complexes ligands /récepteurs(intégrines) : le défaut d'expression des intégrines serait à l'origine de 2/3 des stérilités inexplicables.

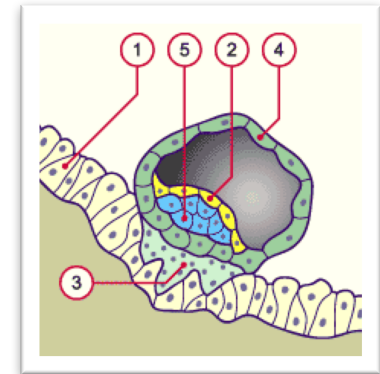
À **J6/J7**, une fois le contact épithélium/trophoblaste établi, les cellules trophoblastiques voient leur prolifération activée. On obtient le **cytotrophoblaste**, qui en se multipliant sans cytodierèse (càd sans division du cytoplasme mais division des noyaux) génère une cellule multinucléée nommée **syncytium** ou **syncytiotrophoblaste**. Ce dernier possède une série de récepteurs endométriaux, notamment des intégrines permettant la fixation de l'œuf. Dessous, le trophoblaste prolifère pour donner une épaisse couche de cellules **cytotrophoblastiques**, qui sépare syncytium et embryoblaste.

3) .Dissociation/intrusion : J6/J7

A **J6/J7**, l'**épithélium** endométrial est **dissocié** par le **syncytiotrophoblaste** qui **s'infiltre** entre ses cellules, en quête de récepteurs spécifiques sur la membrane basale. Le syncytium induit l'**apoptose** des cellules **épithéliales** (par des processus chimiques et physique) et continue à gagner en **volume** grâce au maintien de la prolifération du **cytotrophoblaste**.

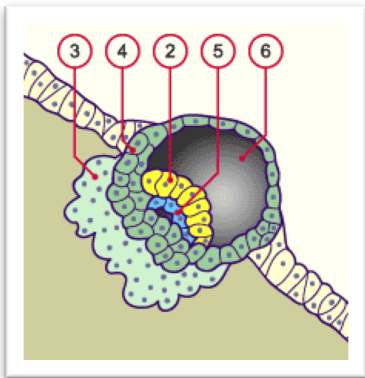
Une fois plaqué contre la membrane **basale**, le syncytiotrophoblaste -via ses récepteurs spécifiques- reconnaît la **laminine** (qui est ici un ligand de la membrane basale) de cette dernière et s'y fixe pour « monter ».

La face **interne** (à la cavité utérine) de la membrane **basale** constitue une frontière contre laquelle se presse la face **externe** du **trophoblaste**.



4) Invasion/colonisation : J7/J9

A **J7/J9**, d'autres intégrines trophoblastiques (du syncytium) reconnaîtront la **fibronectine** du chorion et de la membrane basale. Le complexe ligand-récepteur ainsi formé induira la sécrétion trophoblastique de **gélatinases** et **collagénases**, dissolvant la membrane basale et permettant à l'œuf de continuer son avancée. Il s'accroche ainsi au collagène du chorion puis dissoudra ces mêmes fibres afin d'agrandir son espace d'évolution.



A **J10**, l'œuf entier est entré dans le chorion et son orifice de pénétration s'obture par un bouchon de **fibrine**. Le syncytium poursuit sa **prolifération** en se creusant de **lacunes** (par apoptose de ses propres cellules). Comme on l'a vu, plus l'œuf avance et plus le trophoblaste primitif est en contact avec l'épithélium. Plus le trophoblaste est mis en contact de l'épithélium et plus il se transforme en cytotrophoblaste formant à son tour le syncytiotrophoblaste. De ce fait, plus l'œuf avance et plus le trophoblaste primitif tend à disparaître. **Au jour 10, le trophoblaste primitif (composé d'une couche) aura totalement disparu, remplacé par un ensemble trophoblastique composé du Cytotrophoblaste et de Syncytiotrophoblaste.**

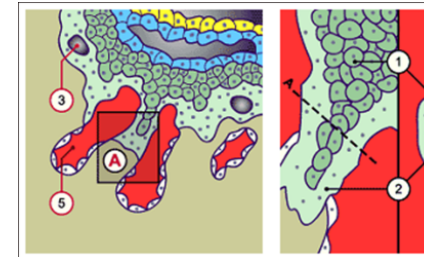
À la fin de cette invasion du chorion par l'œuf, il persistera une brèche dans l'épithélium de l'endomètre dû au passage de notre embryon. Afin de fermer cette brèche, on assistera à la formation d'un bouchon de fibrine notamment grâce aux fibroblastes.

À J12/J14, on assiste à la **résorption** du bouchon, parfois succédée d'une petite hémorragie nommée **pseudo-menstruation**. Pour reconstituer l'épithélium, il faudra préalablement restaurer la membrane basale, grâce à l'action de fibroblastes qui en produiront le collagène. Des cellules **précurseurs** de l'endomètre proliféreront au-dessus pour rétablir la continuité et l'étanchéité de la couche épithéliale et protéger l'œuf en développement dans le chorion. L'œuf est alors **implanté** et **vascularisé**.

5) Circulation utéro-lacunaire/villosités primaires : J10/J12

À J10/J12 apparaissent les **villosités primaires** (ou **villosités trophoblastiques**), expansions digitiformes de cytotrophoblaste dans le syncytiotrophoblaste à l'origine du placenta. En coupe **transversale** d'une villosité, on a un axe central de **cytotrophoblaste** recouvert extérieurement de **syncytiotrophoblaste**, comparé à un « gant couvrant un doigt ».

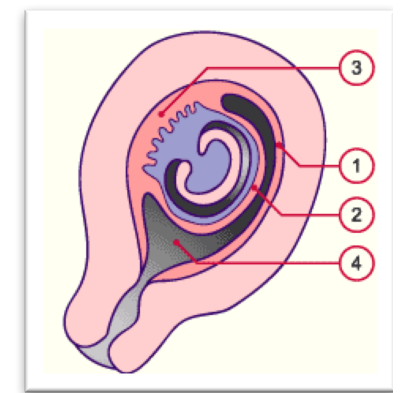
Les lacunes du syncytium et les **capillaires** chorioniques se connecteront grâce à la **stromélysine** sécrétée par le trophoblaste, détruisant les parois vasculaires et permettant ainsi la constitution de lacs communs. Cette 1^{ère} marque de circulation utéro-lacunaire est **indispensable** à la survie et au développement de l'œuf.



6) Réaction déciduale

L'œuf prenant du poids, le **chorion** doit s'adapter à cette nouvelle traction et solidifier l'accrochage de l'œuf. Il se dote donc de **renforts conjonctifs** pour créer une architecture lui permettant de se protéger, protéger la muqueuse et protéger l'œuf. La réaction déciduale des cellules du chorion de l'endomètre survient dès le début de la nidation : elles augmentent de **volume** et se chargent en **glycogène** et **lipides**. Elle débute à la zone d'implantation pour se généraliser à tout le reste de l'endomètre. On en définit 3 zones, nommées **caduques** :

- **Basilaire**, (3) entre **œuf** et **myomètre**, la **plus épaisse**
- **Ovulaire**, (2) entre **œuf** et **épithélium**
- **Pariétale**, (1) concerne tout le **reste** de l'endomètre, régule les tensions en répartissant les forces



B. Formation du Disque Embryonnaire Didermique et des cavités

Elle comprend 6 étapes :

1. Disque embryonnaire didermique : J8
2. Cavité amniotique : J8
3. Membrane de Heuser et vésicule vitelline primitive : J9
4. Mésenchyme extra-embryonnaire : J10
5. Vésicule vitelline secondaire : J10/J11
6. Cœlome externe : J10/J14

1) Formation du DED : Disque Embryonnaire Didermique : J8

Aux alentours de **J8** (correspondant majoritairement au moment où l'embryon va passer la membrane basale), l'embryoblaste se divise en 2 populations de cellules, séparées par une lame basale :

- **Hypoblaste** : en bordure du blastocœle, individualisation d'une couche de cellules cubiques qui ne donne **aucun** dérivé définitif.
- **Epiblaste** : cellules restantes aboutissant à une couche de cellules prismatiques. L'épiblaste donnera les tissus extra-embryonnaires (sauf ceux dérivant du trophoblaste comme le placenta) et les 3 feuillets fondamentaux. **Pluripotent** (la totipotence est perdue depuis le stade de morula) il est source de tout le développement de l'individu.

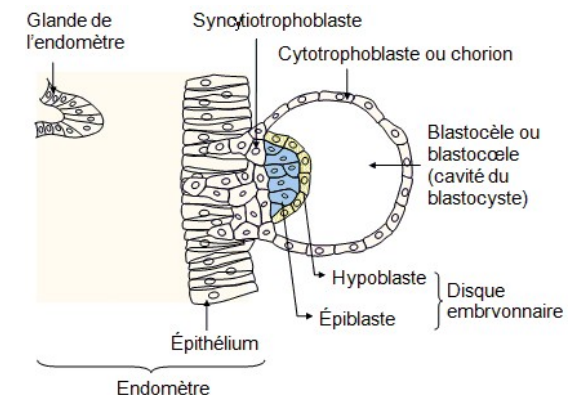
2) Création de la cavité amniotique : J8



A J8, les cellules **épiblastiques** jouxtant les cellules **cytotrophoblastiques** produiront un signal de mort cellulaire/apoptose via le facteur de signalisation **BMP-4**, créant ainsi une cavité entre le cytotrophoblaste et de l'épiblaste. Les **amnioblastes**, induits par l'épiblaste et apparaissant à la face interne du cytotrophoblaste. Ainsi, la cavité amniotique inclut un toit d'amnioblastes et un plancher épiblastique. L'épiblaste primitif se sépare donc du cytotrophoblaste via les amnioblastes, d'origine épiblastique.

3) Apparition de la membrane de Heuser/1^{ère} poussée hypoblastique: J9

Le blastocœle sera tapissé lors d'une **1^{ère} poussée hypoblastique** par la **membrane de Heuser**, recouvrant donc le cytotrophoblaste sur sa face interne (donc sur la face externe du blastocœle). Grâce à ce phénomène nommé **épibolie** on assiste à la formation de la **Vésicule Vitelline Primitive** issue de notre **blastocœle** qui lui, à la différence du trophoblaste primitif, n'existera plus.



On rappelle également que cette membrane de Heuser issue de l'hypoblaste ne donnera notre embryon.

cellules épiblastiques vont s'immiscer entre le cytotrophoblaste et la membrane de Heuser pour former le **réticulum extra embryonnaire**. Ce tissu mésenchymateux très lâche permettra le passage d'autres types cellulaires et, en grandissant, isolera la vésicule vitelline primitive du cytotrophoblaste.

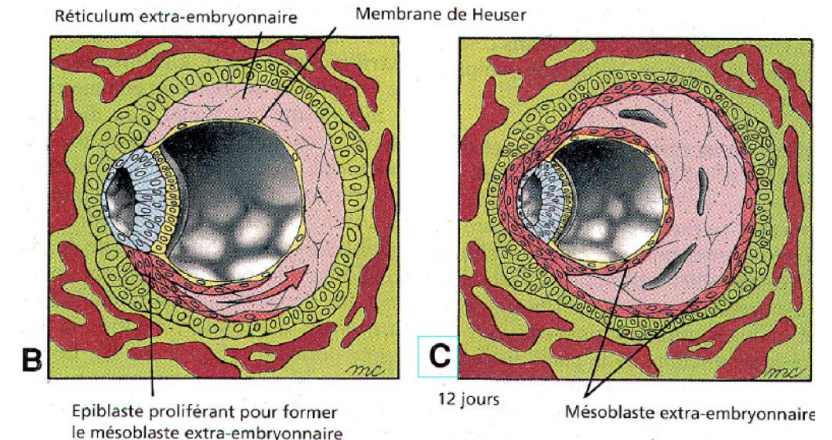
4) Formation du MEE : Mésenchyme Extra Embryonnaire : J10

A l'issue de la 2^{ème} poussée épiblastique, la partie **interne** ET **externe** du **Réticulum Extra Embryonnaire** va se remplir de nouvelles cellules épiblastiques qui y constitueront le **mésenchyme extra-embryonnaire**. Ce dernier se condensera en 2 lames :

- **Externe** : sur la face interne du cytotrophoblaste
- **Interne** : entourant directement l'embryon, subdivisée en deux régions
 - Autour des **amnioblastes**, en haut
 - Autour de la membrane de **Heuser**, en bas

Contrairement au réticulum, le **mésenchyme** extra entoure également la cavité **amniotique** : l'œuf est désormais intégralement entouré de tissu extra-embryonnaire, donc totalement **individualisé**.

Le tissu extra-embryonnaire (REE et MEE) provient de l'**épiblaste** et non du **trophoblaste**, de ce fait le trophoblaste, comme l'embryoblaste, ne donnent pas l'**ensemble des tissus extra-embryonnaire** !

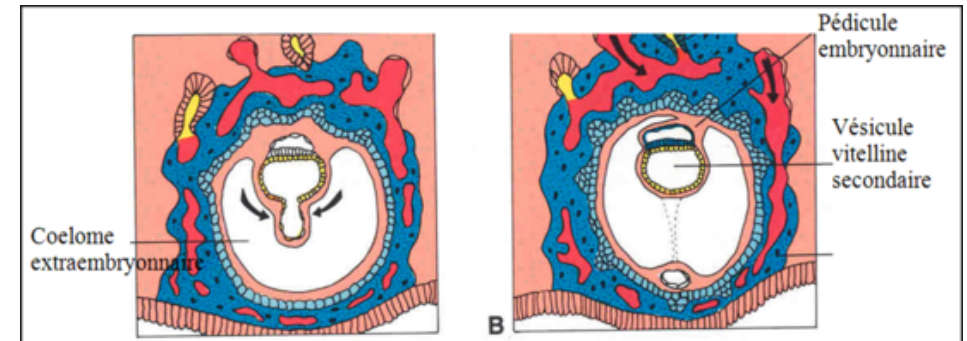


5) Création de la vésicule vitelline secondaire/2^{ème} poussée hypoblastique : J10/J11

A **J10/J11**, des lacunes vont se former dans le **réticulum** puis fusionneront pour former une immense cavité, le **coelome externe/extra-embryonnaire**.

A **J12/J13**, cette cavité réticulaire **enserre** jusqu'à **couper** en deux la cavité **vitelline primitive** tapissée par la membrane de Heuser. De cet étranglement résultent

- **en bas des reliquats, les kystes exo-cœlomiques**
- **en haut** la vésicule vitelline restante, sera tapissée **intérieurement** -doublant la membrane de Heuser- par une 2^{ème} **poussée hypoblastique/2^{ème} poussée de la membrane de Heuser** et pour devenir la **vésicule vitelline secondaire**.

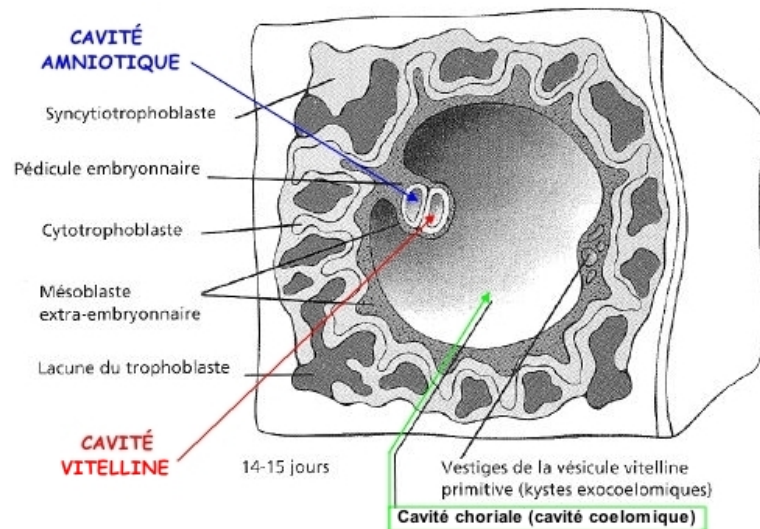


Les cellules des deux poussées hypoblastiques appartenant au même type cellulaire, la seconde phase est en fait une **amplification** de leur développement. Les cellules de la seconde poussée de la membrane de Heuser **tapissent** les précédentes.

6) Apparition du coelome externe : J10/J14

Le réticulum extra-embryonnaire se creuse de lacunes. Leur taille augmentant, elles confluent pour fusionner en un **coelome** externe, bordé de mésenchyme.

On peut finalement individualiser 4 lames au mésenchyme extra-embryonnaire:



- La lame chorale : sur la face interne du cytotrophoblaste
- La somatopleure extra embryonnaire/ lame amniotique : sur la face externe de la cavité amniotique
- La splanchnopleure extra embryonnaire/ lame vitelline : sur la face externe de la vésicule vitelline secondaire
- Le pédicule embryonnaire : lien entre lame chorale et **somatopleure** extra-embryonnaire –dont il est le prolongement- il permettra la connexion du réseau vasculaire intra-embryonnaire avec le placenta

III. Pathologie de la 2^{ème} semaine

A. Echecs d'implantation

Ils sont issus de problèmes de l'endomètre ou de l'œuf par **défaut de dialogue moléculaire** entre la couche superficielle de l'endomètre et la face externe du trophoblaste

B. Nidation ectopique

La nidation ne s'effectue pas à l'endroit escompté (partie postéro-supérieure de l'utérus) mais de façon

- Intra utérine : dans la **trompe (3)** (grossesse tubaire) ou dans le **col (5)** (grossesse cervicale/**placenta prævia**)
- Extra-utérine : près du **péritoine (7)**

