

SEMAINE 2

La deuxième semaine correspond aux **stades 4 et 5** de Carnegie définis par la **nidation**, pénétration du blastocyste entre épithélium endométrial et myomètre –couche musculaire plus externe.

Sur une coupe **transversale**, on retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- L'adventice
- Le myomètre, musculéux et plus épais
- L'endomètre, épithélium de revêtement en couche unicellulaire. Il 'invagine par endroits dans le chorion afin de constituer des glandes
- Cavité utérine

En phase **sécrétrice**, 2^{ème} partie du cycle menstruel, l'hyper développement des glandes augmente la surface de production dans un espace réduit, les contraignant à se contourner. Autour d'elles, les vaisseaux se spiralisent également pour aboutir à un **œdème chorionique**. La nidation s'effectuant entre J20 et J22, sa survenue entraîne la persistance du corps jaune, donc celle de l'endomètre qui prendra un aspect dentelé. **Aucun signe de gestation n'est alors perceptible !**

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

I. Nidation

Les 7 étapes du processus de nidation sont :

Récapitulatif du chemin parcouru par l'embryon :

- J0 : arrivée dans la trompe
- 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**

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 fœto-maternelle : J10/J12**
6. **Reconstitution de l'épithélium de l'endomètre : J12/J14**
7. **Réaction déciduale**

A) Apposition/accolement : J6

4 facteurs entrent en jeu :

- Pinopodes, microvillosités, interdigitations **endométrales** dont le rôle –double- est
 - Biologique, permet l'adhérence du trophoblaste, ralentissant l'œuf
 - Aspiration par les ramifications où le liquide circule : le vide obtenu favorisera la reconnaissance ligand/récepteur
- Sous-sécrétion de mucines endométrales qui feraient glisser le blastocyste sur l'endomètre.
- L'HBEGF –Heparin Binding EGF-like Growth factor- ligand **endométtrial** trouvant son récepteur spécifique sur la surface externe du trophoblaste
- Sélectines, molécules d'adhésion de surface du **trophoblaste**, trouvant des récepteurs côté endomètre

De plus, sous l'épithélium des vaisseaux capillaires se dilateront afin de former des lacs : les **capillaires sinusoïdes**

B) Adhérence/fixation : J6/J7

De chaque côté interviennent des complexes intégrines/ligands : leur défaut d'expression serait à l'origine de 2/3 des stérilités inexpliquées.

Ensuite, à **J6/J7**, prolifèrent les cellules trophoblastiques sans **cytotidérèse**. Le cytoplasme unique qui en résulte aboutit à une cellule multinucléée nommée **syncytium** ou **syncytiotrophoblaste**. Dessous, le trophoblaste prolifère classiquement pour donner une épaisse couche de cellules, le **cytotrophoblaste**, qui sépare syncytium et embryoblaste. L'œuf s'accrochant par son pôle embryonnaire, on

retrouve de ce côté syncytiotrophoblaste et cytotrophoblaste La surface opposés au trophoblaste, en face et n'ayant ici pas proliféré. s'élargit.

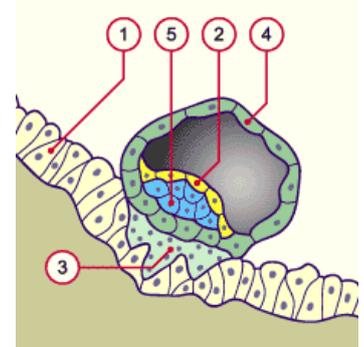
d'implantation

C) Dissociation/intrusion : J6/J7

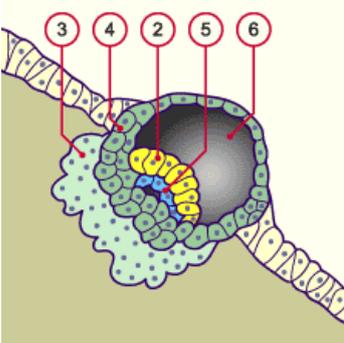
Le syncytium dissocie l'épithélium par 3 modes d'action :

- Mécanismes moléculaires ligand/récepteur entraînant l'apoptose des cellules épithéliales
- Pression mécanique, il s'infiltré en grandissant entre les cellules de l'endomètre qui meurent
- Des complexes d'intégrines reconnaissent la **laminine** composant la membrane basale et matrice extracellulaire, ce qui permet par interaction de faire monter le syncytiotrophoblaste à travers les couches de cellules

A l'issue de l'intrusion, soit **J6/J7**, le syncytium se trouve en face de la membrane **basale**.



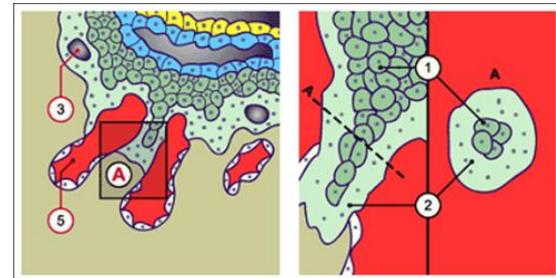
D) Invasion/colonisation : J7/J9



D'autres intégrines trophoblastiques reconnaîtront la **fibronectine** de la lame basale. Le complexe ligand-récepteur ainsi formé induira la sécrétion trophoblastique de **gélatinases** et **collagénases** autour du syncytiotrophoblaste, 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. On est à **J7/J9**

E) Circulation fœto-maternelle : J10/J12

Le syncytium poursuit son développement autour de l'œuf : s'y forment des lacunes, futurs lacs sanguins qui communiqueront avec ceux des **capillaires sinusoïdes** du chorion. Ils permettront à la composante trophique des cellules en croissance de diffuser. A **J10/J12** apparaissent les **villosités primaires**, expansions digitiformes de cytotrophoblaste dans le syncytiotrophoblaste à l'origine du placenta.



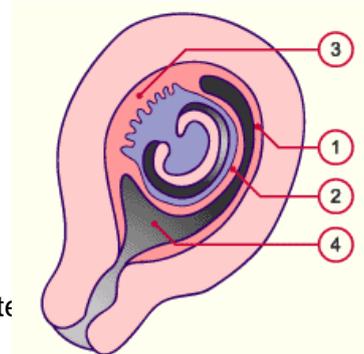
Les lacunes du syncytium et les vaisseaux chorioniques seront connectés grâce à la **stromélysine** sécrétée par le trophoblaste, détruisant les parois vasculaires et permettant ainsi la constitution de lacs communs. Ces derniers nourriront toute la périphérie de l'œuf.

F) Reconstitution de l'épithélium de l'endomètre : J12/J14

Une fois l'œuf totalement incorporé par le chorion, la muqueuse endométriale se referme à l'aide d'un caillot de sang, dit bouchon de **fibrine**, à **J10**. Les cellules épithéliales revenues coloniser la zone seront à l'origine d'une petite hémorragie pseudo-menstruelle, puis établiront une continuité destinée à protéger l'œuf.

G) Réaction déciduale

Au fil de sa croissance, l'œuf développe un besoin de fixation de plus en plus important. On peut alors définir au sein du chorion 3 zones, les **caduques**, caractérisées par une richesse en glycogène et lipides. Elles confèrent ainsi la rigidité nécessaire à la solidification de l'ancrage et à la répartition des forces de tension, voulue la plus homogène possible :



- **Basilaire**, 3 entre œuf et myomètre, recueille l'essentiel des échanges et elle est la **plus épaisse**
- **Ovulaire**, 2 entre œuf et épithélium, moins épaisse que la basilaire
- **Pariétale**, 1 concerne tout le reste de l'endomètre, régule les tensions en répartissant les forces

tractions,

La réaction déciduale s'effectue dès la nidation.

II. Evolution de l'embryoblaste

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**

A) Formation du DED : Disque Embryonnaire Didermique : J8

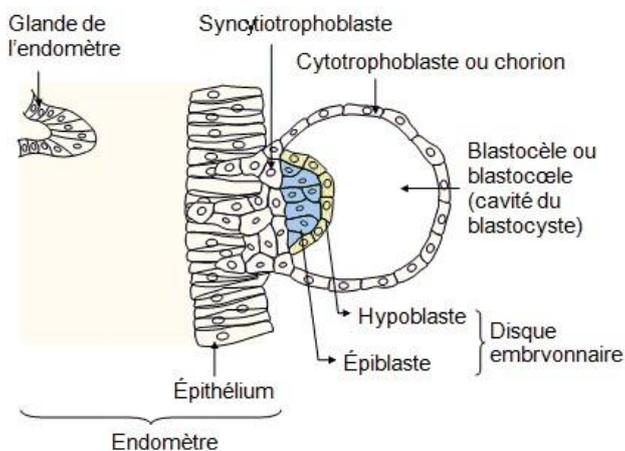
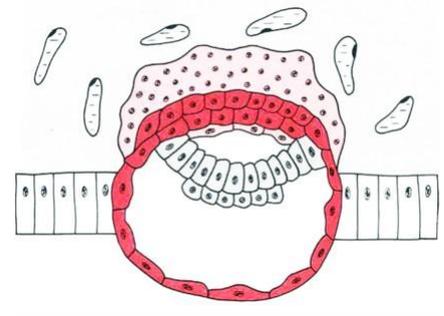
Aux alentours de **J8**, bien avant l'implantation totale, l'embryoblaste se divise en 2 populations de cellules, séparées par une lame basale :

- **Épiblaste** : cellules cubiques ou prismatiques selon le stade, situées entre cytotrophoblaste et **hypoblaste**. Il s'agit de la portion la plus importante, contenant des cellules **pluripotentes** à l'origine des 3 feuillettes –possédant quant à eux des cellules **multipotentes**- dont dériveront les organes.
- **Hypoblaste** : cellules cubiques tapissant la cavité du blastocœle, sous l'épiblaste. Cette structure **transitoire**, bien qu'aidant à la construction et à la géolocalisation, ne donnera rien de définitif.

La 2^{ème} semaine est celle de la **pré-gastrulation** : le disque embryonnaire didermique ainsi constitué deviendra plus tard, lors de la **gastrulation**, tridermique.

B) Création de la cavité amniotique : J8

Peu à peu, du côté endométrial de l'œuf, les cellules cytotrophoblastiques verront leur **apoptose** induite par le contact des cellules épiblastiques. Une première poussée **épiblastique** enverra des cellules tapisser la face interne du cytotrophoblaste : les **amnioblastes**, portant le nom de la cavité qu'elles isolent. Apparaît alors la **cavité amniotique**, dont la base, inférieure, est constituée par l'épiblaste, et le toit par les amnioblastes. En diagnostic anténatal, on



ponctionne du liquide amniotique, contenant la desquamation des amnioblastes afin de connaître le caryotype du bébé.

C) Apparition de la membrane de Heuser & vésicule vitelline primitive : J9

A l'opposé, le blastocœle sera tapissé, lors d'une 1^{ère} **poussée hypoblastique**, par la **membrane de Heuser**. Elle délimite par ce mécanisme, nommé **épibolie**, la **vésicule vitelline primitive**, issue du blastocœle originel.

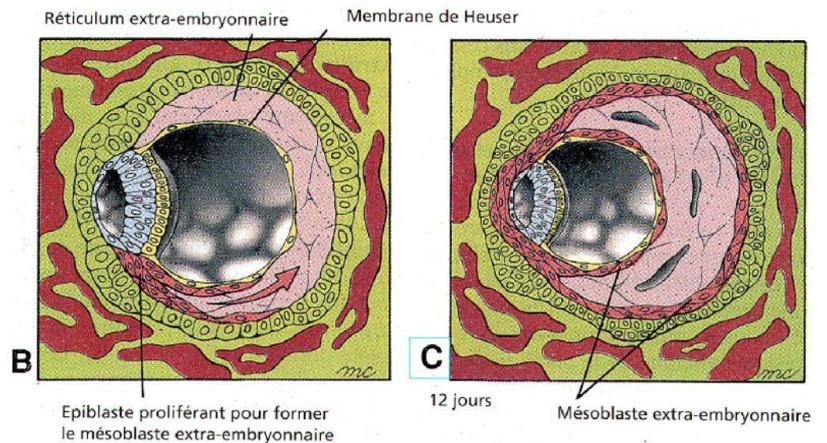
D) Formation du MEE : Mésenchyme Extra Embryonnaire : J10

Lors d'une 1^{ère} **poussée épiblastique**, des cellules épiblastiques vont s'immiscer entre le cytotrophoblaste –entourant désormais l'embryon qui est intégralement rentré dans le chorion- et la membrane de Heuser pour former le **réticulum extra embryonnaire**. Ce tissu mésenchymateux très lâche permettra le passage

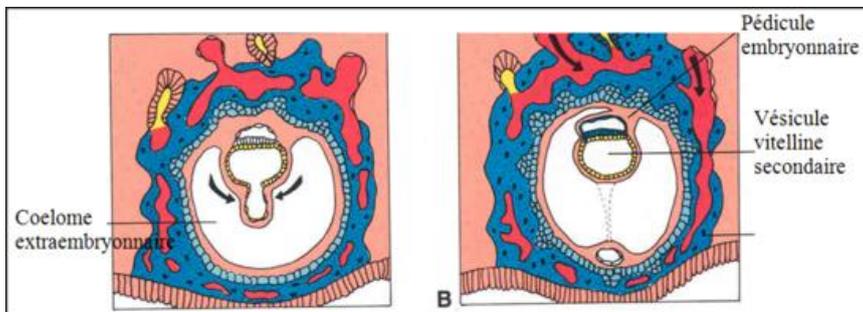
d'autres cellules et, en grandissant, isole de plus en plus la vésicule vitelline cytotrophoblaste.

A l'issue de la 2^{ème} poussée épiblastique, le filet du réticulum 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



E) Création de la vésicule vitelline secondaire : J10/J11

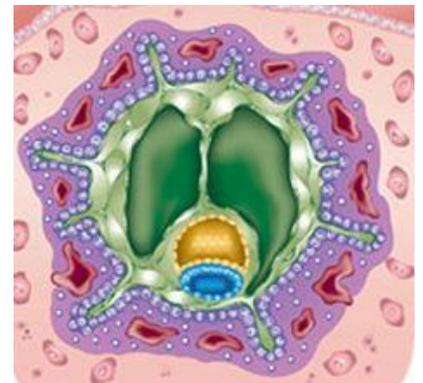


La 2^{nde} poussée de l'hypoblaste envoie des cellules tapisser la face interne de la membrane de Heuser. Parallèlement, le **coelome extra-embryonnaire** creusé entre les deux lames de mésenchyme extra-embryonnaire prend de l'ampleur, étranglant la vésicule vitelline primitive. Ainsi, la seconde poussée n'atteindra pas le fond de la vésicule et la

constriction externe ferme cette dernière en son milieu. On obtient ainsi une **vésicule vitelline secondaire**, plus petite, ainsi que des **kystes exocoelomiques** à **J13**, reliquats de la première.

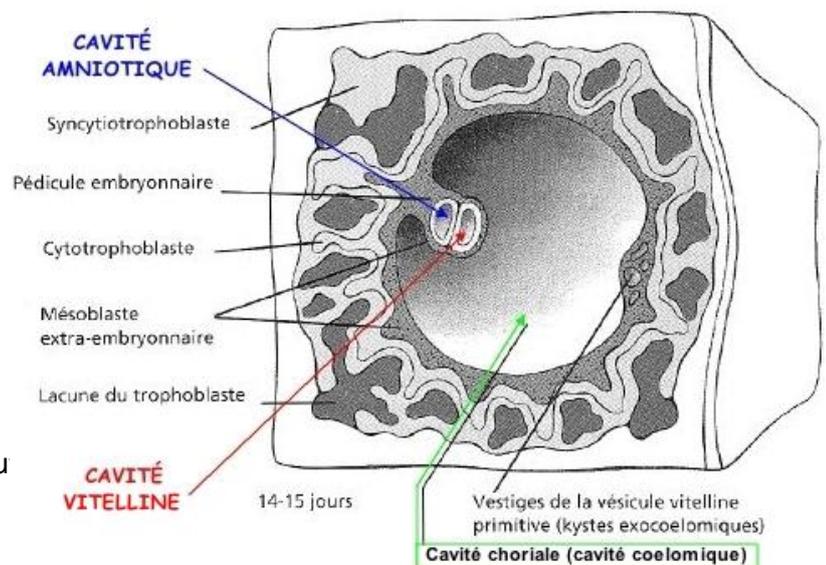
F) Apparition du coelome externe : J10/J14

Tandis que le mésenchyme extra-embryonnaire envahit les bords du réticulum, au centre de ce dernier apparaissent des lacunes. Leur taille augmentant, elles confluent les unes vers les autres pour fusionner en un **coelome externe** bordé de mésenchyme extra-embryonnaire. L'œuf ainsi individualisé se trouve comme en apesanteur, à environ **J12**



On peut finalement individualiser 4 lames, régions du mésenchyme:

- **La lame chorale** : sur la face interne du cytotrophoblaste
- **La somatopleure extra embryonnaire** : sur la face externe de la cavité amniotique
- **La splanchnopleure extra embryonnaire** : sur la face externe de la vésicule vitelline secondaire
- **Le pédicule embryonnaire** : lien entre la lame chorale et la somatopleure extra-embryonnaire, c'est au travers de ce pédicule que passeront les vaisseaux sanguins connectant les réseaux



vasculaires intra-embryonnaire et le placenta (foeto-maternel)

Au terme de la 2^{ème} semaine, 3 cavités sont donc créées : cavité amniotique, vésicule vitelline secondaire et coelome externe.

III. Pathologies de la 2^{ème} semaine

A. Echec d'implantation

Explicable par de nombreux paramètres : défaut de sous-sécrétion de mucines, de production des intégrines, ligands, plus globalement de dialogue moléculaire entre trophoblaste et endomètre.

B. Reconnaissance biologique

Des systèmes complexes de reconnaissance éliminent tout œuf trop voisin de l'identité maternelle ou paternelle : l'œuf se doit d'être tissulairement différent pour favoriser la diversité.

C. Mutation et anomalie chromosomique

L'œuf non viable sera rejeté par les systèmes de reconnaissance

D. Mauvaise vascularisation de la muqueuse utérine

L'œuf se développera jusqu'à mourir par manque d'oxygène ou d'éléments nutritifs

E. Anomalie de nidation

Ou nidation ectopique, on distingue :

- Grossesse extra-utérine, catastrophique
- Implantation intra-utérine cervicale de l'œuf ayant trop longtemps conservé sa zone pellucide
- Implantation tubaire, trop précoce



IV. Stades 4 & 5

STADE 4 → 7 à 9 jours : 0.1 à 0.2 mm

6 signes spécifiques :

1. Syncytiotrophoblaste + Cytotrophoblaste
2. Epiblaste + Hypoblaste = DED
3. Cellules amniotiques
4. Apparition de la Membrane de Heuser
5. Apparition de la Vésicule Vitelline Primitive
6. Mise en place du réticulum

De l'implantation jusqu'à son terme

STADE 5 → 9 à 13 jours : 0.1 à 0.2 mm

4 signes spécifiques :

1. Seconde poussée de la Membrane de Heuser
2. Mésoblaste extra-embryonnaire
3. Mise en place de la cavité chorale limitée par la splanchnopleure et somatopleure extra-embryonnaire
4. Apparition des villosités primaires

De la fin de la mise en place du réticulum à l'apparition du pédicule embryonnaire