

EMBRYOLOGIE DESCRIPTIVE

A PARTIR DE LA 4^e SEMAINE

NOTE IMPORTANTE : dans le cadre de la PAES, cette partie du document de base sera résumée à l'essentiel pour que l'étudiant puisse bien comprendre l'importance des **conséquences de la 4^e semaine** (morphogénèse ultérieure mais aussi **risques de malformations**). Les points à réellement prendre en compte pour l'examen seront signalés dans l'exposé oral

- I Développement du Coeur et des Vaisseaux
- II Développement des membres
- III Développement de la face et du cou
 - III.1 - Face
 - III.2 - Ebauches sensorielles
 - III.3 - Devenir des arcs pharyngiens
- IV Devenir de la lame intermédiaire jusqu'à la 8^{ème} semaine :
 - V.1 - Pronéphros
 - IV.2 - Mésonephros
 - IV.3 - Métanephros
- V Devenir de l'entoblaste caudal : transformation du cloaque
- VI Premiers stades de développement des gonades
- VII Premiers stades de développement des voies génitales
- VIII Devenir des cavités embryonnaires

I

VASCULOGENESE



Développement du Coeur et des Vaisseaux

I-1 GENERALITES :

Les premières ébauches commencent précocément, dès le début de la 3^{ème} semaine, dans une zone extra-embryonnaire de la splanchnopleure de la vésicule vitelline. Il s'agit d'îlots sanguins dont la zone centrale fournira des cellules circulantes, les hémoblastes (premières cellules sanguines de l'embryon) et dont la zone périphérique fournira des cellules qui s'aplatissent : ce sont les cellules endothéliales qui limitent les premières ébauches d'un réseau vasculaire. Cette trame vasculaire va rapidement s'étendre dans le mésoblaste extra embryonnaire, particulièrement dans le pédicule embryonnaire et les villosités du trophoblaste (à l'origine de la zone foetale du placenta) (Figure ci-contre).

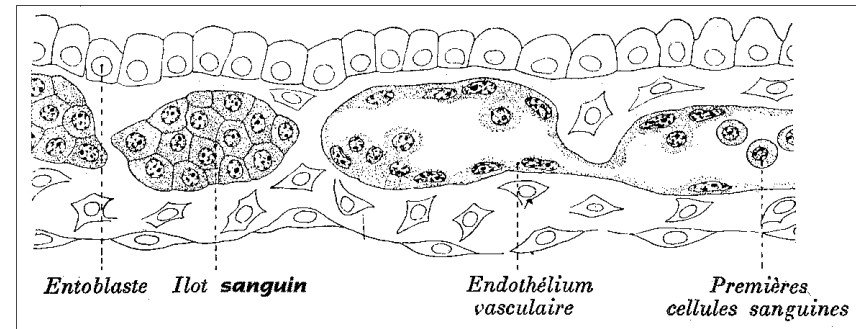
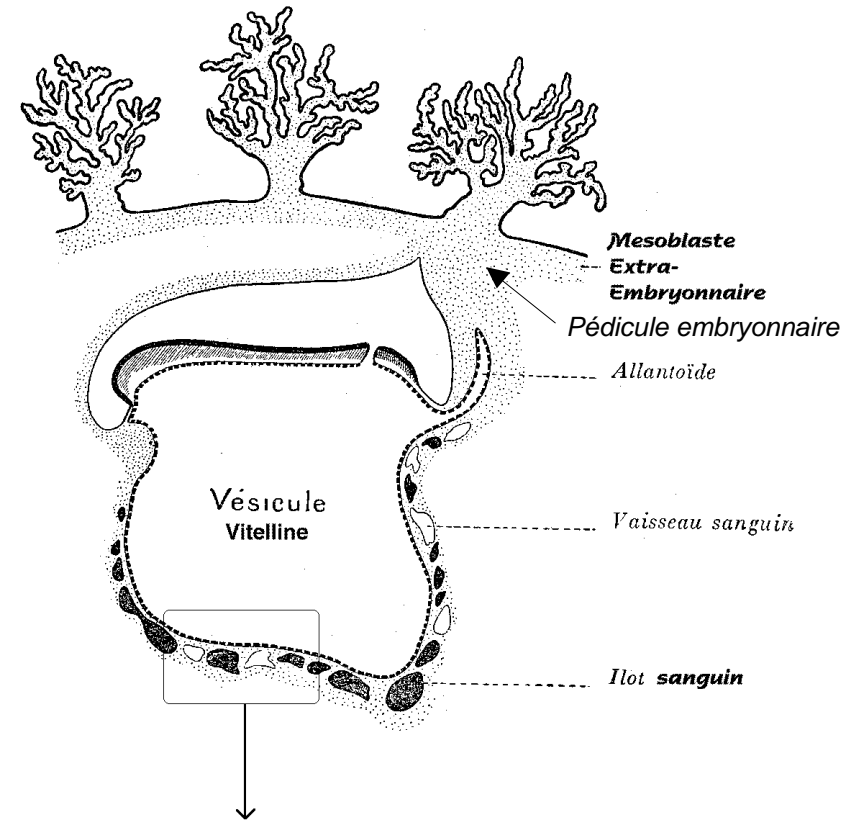
A peine un peu plus tardivement, des vaisseaux commencent aussi à se développer dans le mésoblaste intra-embryonnaire à partir de cordons angioblastiques dont le développement est similaire à celui des îlots sanguins extra-embryonnaires. Les cordons angioblastiques ont immédiatement une orientation privilégiée selon l'axe cranio-caudal de l'embryon. Ils vont former le réseau circulatoire primaire intra-embryonnaire, gros vaisseaux artério-veineux, arcs aortiques et tube cardiaque primitif, caractéristique à la fin de la 4^{ème} semaine.

Bien entendu, les réseaux intra- et extraembryonnaires sont immédiatement en communication (au niveau du pédicule embryonnaire et de la zone juxta-embryonnaire de la vésicule vitelline). L'établissement de la circulation foeto-maternelle est donc très précoce.

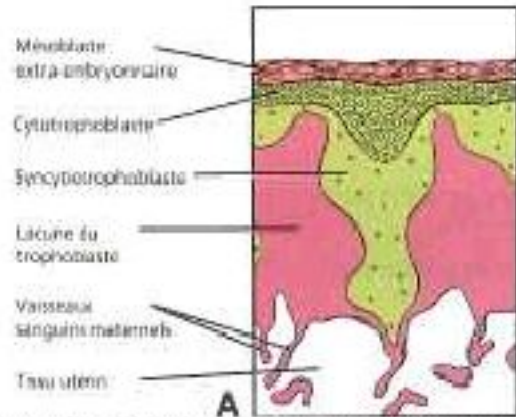
I-2 VASCULOGENESE EXTRA-EMBRYONNAIRE ET VILLOSITES TROPHOBLASTIQUES : FORMATION DU PLACENTA

Il est classique de décrire 3 stades dans l'évolution des villosités trophoblastiques :

- Les villosités trophoblastiques apparaissent au cours de la deuxième semaine : un axe cytotrophoblastique pénètre le syncytiotrophoblaste. Ces villosités primaires baignent dans les lacunes du syncytiotrophoblaste. Les lacunes entrent en contact avec les vaisseaux maternels (voir aussi les schémas correspondant à la 2^{ème} semaine) .

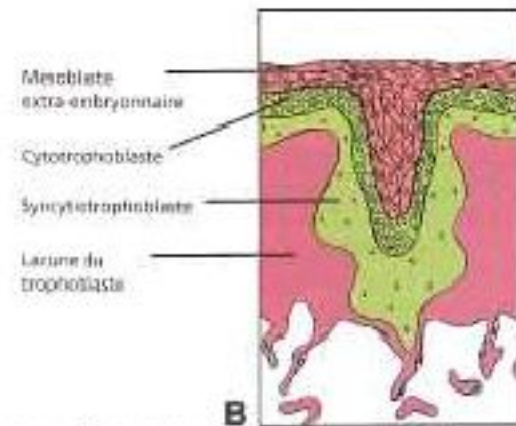


**CIRCULATION FOETO-MATERNELLE :
EBAUCHE DES VILLOSITES PLACENTAIRES**



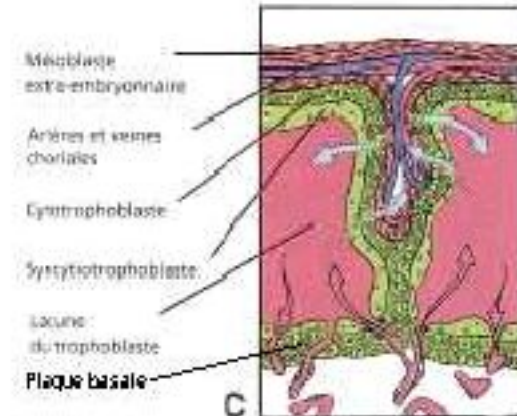
VILLOSITÉ TROPHOBLASTIQUE PRIMAIRE (11-13j)

**CIRCULATION FOETO-MATERNELLE :
EBAUCHE DES VILLOSITES PLACENTAIRES**

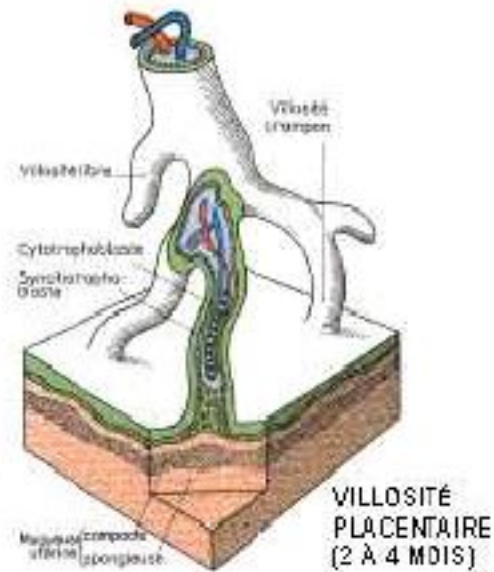


VILLOSITÉ TROPHOBLASTIQUE SECONDAIRE (16j)

**CIRCULATION FOETO-MATERNELLE :
EBAUCHE DES VILLOSITES PLACENTAIRES**



VILLOSITÉ TROPHOBLASTIQUE TERTIAIRE (21j)



VILLOSITÉ
PLACENTAIRE
(2 À 4 MOIS)

- Au début de la 3ème semaine, les villosités sont envahies par du mésoblaste extraembryonnaire (villosités trophoblastiques secondaires). Les lacunes du syncytiotrophoblaste fusionnent pour former rapidement une vaste chambre où s'abouchent directement les artères et veines de la muqueuse utérine (future chambre intervillieuse du placenta).

- Dans le courant de la 3ème semaine (immédiatement après l'apparition des premiers îlots vasculaires au niveau de la vésicule vitelline), des vaisseaux sanguins se forment dans le mésoblaste villositaire (villosités trophoblastiques tertiaires). Dès le début de la 4ème semaine ces vaisseaux villositaires forment un réseau connecté avec la circulation intraembryonnaire, via des vaisseaux qui fourniront ultérieurement les artères et veines ombilicales (voir plus loin). Simultanément le cytotrophoblaste prolifère vers la périphérie, venant participer à la formation d'une plaque basale au contact de la muqueuse utérine.

- Plus tardivement les villosités continuent à proliférer formant les villosités placentaires définitives. Certaines restent en pont entre le sac embryonnaire et la muqueuse utérine : ce sont les villosités crampons . D'autres baignent librement dans la chambre intervillieuse : ce sont les villosités libres . Notons que la muqueuse utérine au contact de la plaque cytotrophoblastique est beaucoup plus compacte.

- Cet aspect est maintenu du deuxième au 4ème mois. Ultérieurement, les villosités se modifient et perdent presque totalement la composante cytotrophoblastique. A l'accouchement, le plan de clivage placentaire s'effectuera entre la couche compacte et spongieuse de la muqueuse utérine.

Au plan physiologique il importe de noter que les échanges sanguins sont grandement facilités dès le tout début de la 4ème semaine : la circulation foeto-maternelle est déjà établie (L'histophysiologie placentaire détaillée sera envisagée ultérieurement, en BDR, UE de maïeutique et L2) .

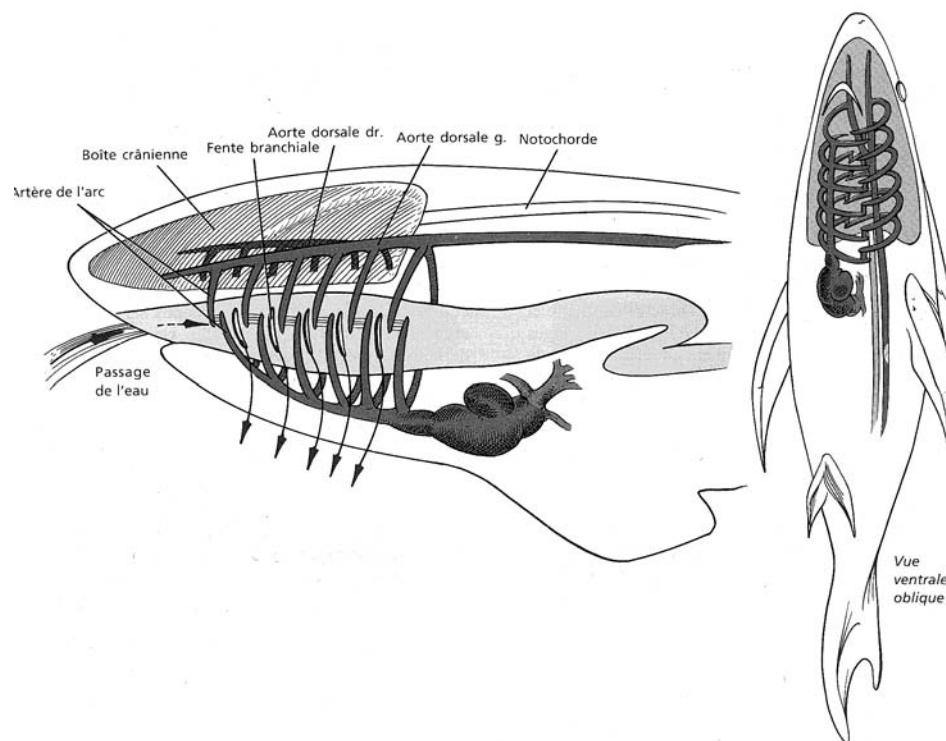
I-3 VASCULOGENESE INTRA-EMBRYONNAIRE : VAISSEaux ET COEUR

L'appareil circulatoire de l'embryon de 4 semaine est morphologiquement et fonctionnellement très proche du système observé chez les vertébrés inférieurs (poissons agnathes) ou les protochordés.

Chez ces animaux le coeur est d'aspect tubulaire, avec des cavités simplifiées. La pompe cardiaque pousse le sang dans le sac aortique (aorte ventrale) vers 6 arcs artériels symétriques qui traversent les branchies. Les branchies sont séparées par des fentes où passe l'eau venant de la bouche. Ainsi le sang est oxygéné par diffusion.

Le sang oxygéné est recollecté en sortie des arcs branchiaux par une aorte dorsale droite et gauche qui fusionnent plus dorsalement en une aorte unique.

Le même dispositif est retrouvé chez l'homme. Mais il n'est pas définitif et ne concerne que la 4e et 5e semaine. En outre il ne peut être observé dans sa globalité à un instant donné : les premiers arcs ont disparu lorsque le 6ème se développe et se différencie. Simultanément le coeur subit des transformations très rapides.



I-3 -1 LES PREMIERES EBAUCHES CHEZ L'HOMME :

I-3 -1-1 COEUR :

Le coeur résulte de la fusion de deux tubes latéraux situés de part et d'autre de l'entoblaste antérieur : les tubes endocardiques. Les tubes endocardiques se forment à la fin de la 3ème semaine au sein du mésoblaste cranial, dans une zone très proche du bord du disque embryonnaire, en avant de la plaque neurale et de la membrane pharyngée.

Rapidement, les mécanismes de courbure (courbure céphalique associée à la courbure globale du corps de l'embryon et à la migration du septum transversum) amènent les tubes endocardiques en position thoracique. Ils fusionnent alors par apoptose pour former le tube cardiaque primitif. Ce déplacement a amené le tube cardiaque en avant des aortes dorsales droite et gauche. Il est entouré par du mésoblaste splanchnopleural qui fournira plus tardivement le feuillet viscéral du péricarde mais aussi la couche musculaire, ou myocarde (avec transitoirement une substance molle, la gelée cardiaque, qui s'interpose entre le myocarde et le tube cardiaque).

Le tube cardiaque primitif se creuse de sillons transversaux qui permettent d'identifier plusieurs zones. D'avant en arrière : Le bulbe du coeur (zone élargie du cône, voir plus loin), le ventricule primitif, l'oreillette primitive, et le sinus veineux.

I-3 -1-2 VAISSEAUX PRIMITIFS

C'est à ce stade que le système circulatoire de l'embryon humain est le plus proche de la description faite chez les poissons.

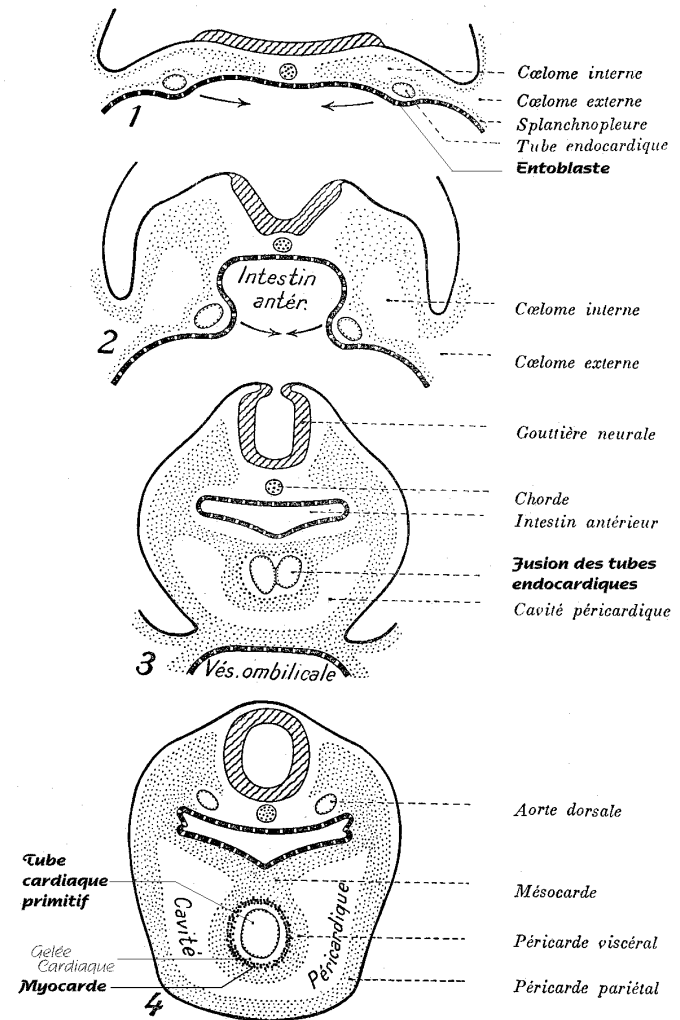
Artères :

Le bulbe cardiaque (qui fournira la majeure partie du ventricule droit) se prolonge par la zone rétrécie du cône artériel et par le tronc artériel (ayant valeur d'aorte ventrale ou de sac aortique).

Comme chez le requin, du tronc artériel partent 6 arcs artériels aortiques qui se différencieront successivement dans le temps. Quatre sont réellement individualisables (le premier arc est éminemment fugace, l'arc 5 est d'emblée atrophique)

Les arcs aortiques sont recollectés par des aortes (droite et gauche) qui distribuent le sang à la tête et au tronc.

Très rapidement, à l'étage thoraco-abdominal et dans le courant de la 5ème semaine, les aortes fusionnent en une structure unique, l'aorte dorsale, qui fait



suite à la mise en place de la croisse de l'aorte (remodelage complexe des arcs aortiques inférieurs et des structures vasculaires avoisinantes : voir plus loin).

Outre toutes les artères intra-embryonnaires vascularisant l'embryon, l'aorte dorsale se prolonge par 2 types d'artères à devenir extra-embryonnaire :

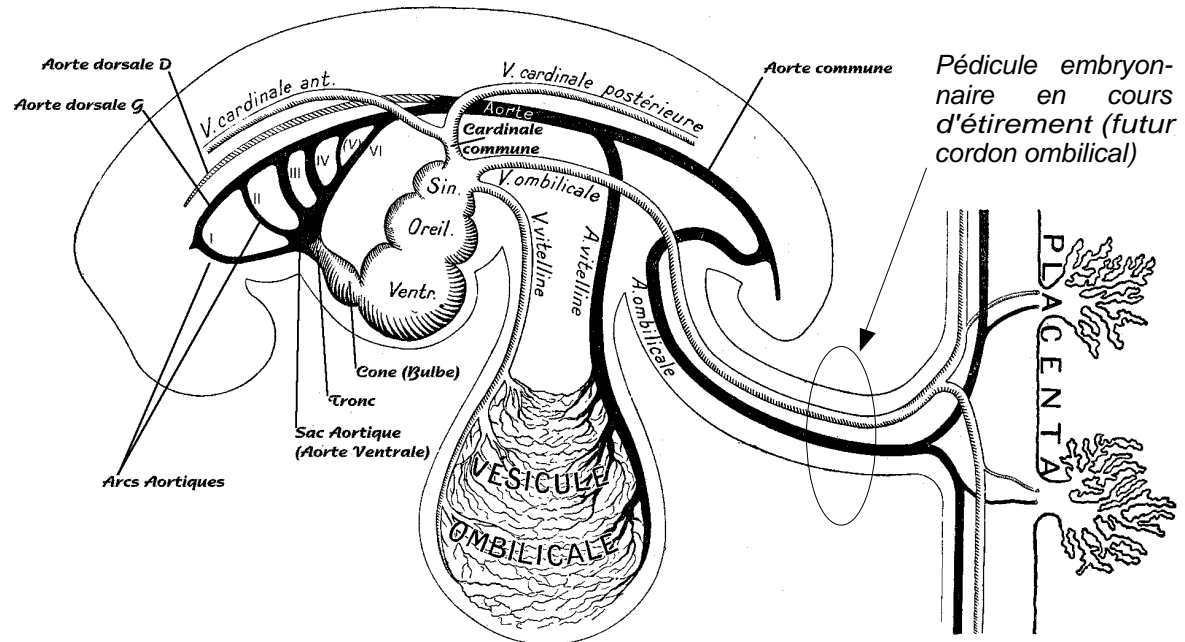
- les artères vitellines (droite et gauche) qui viennent se résoudre en un réseau capillaire dans la splanchopleure de la vésicule vitelline.
- les artères ombilicales (droite et gauche) qui vont suivre le pédicule embryonnaire, rejoindre la zone placentaire et ainsi assurer les échanges foeto-maternels au niveau des villosités trophoblastiques (voir plus haut).

Veines :

Symétriquement à droite et à gauche, les réseaux capillaires de la tête et du tronc, sont repris par les veines cardinales antérieures et postérieures (droites et gauches) qui cheminent selon un trajet parallèle au système aortique et parviennent près du coeur où elles forment les veines cardinales communes droite et gauche qui s'abouchent dans la zone la plus basse du tube cardiaque, le sinus veineux.

Dans le sinus débouchent également d'autres structures :

- les veines vitellines (droite et gauche) qui drainent, en le ramenant vers le coeur, le sang provenant du réseau capillaire de la vésicule vitelline
- les veines ombilicales (droite et gauche) en connexion avec la circulation placentaire, via le pédicule embryonnaire, futur cordon ombilical.



I-3 -2 MORPHOGENESE CARDIAQUE CHEZ L'HOMME :

I-3 -2-1 INFLEXION ET REMODELAGE EXTERNES :

Le tube cardiaque primitif était marqué par des sillons délimitant les cavités cardiaques primitives. Des inflexions du tube se produisent au niveau des sillons. Le tube cardiaque primitif prend alors la forme d'un "S" puis d'un "U". Ces inflexions résultent de processus actifs, avec une plus forte prolifération, génétiquement programmée, de la paroi droite du ventricule et de la paroi gauche de l'oreillette. Il ne s'agit donc pas d'un simple repliement du tube cardiaque sous la contrainte de l'étroitesse de l'environnement thoracique. La preuve expérimentale en a été fournie : en culture organotypique, le tube cardiaque primitif ef-

fectue les mêmes inflexions alors que toute éventuelle contrainte est levée.
 Au 28/29ème jour, l'inflexion du tube cardiaque est achevée.

NOTE IMPORTANTE :

Une circulation fonctionnelle s'établit dès le début de la 4ème semaine : le coeur commence à battre dès le 22ème jour.

Simultanément l'oreillette primitive incorpore une grande partie de la partie droite du sinus veineux. La cavité auriculaire s'élargit beaucoup, s'étale et passe en arrière du bulbe et du cône artériel. Ce processus permet le bon positionnement anatomique des veines caves inférieures et supérieures (et du sinus coronaire), ainsi que celui de l'abouchement des veines pulmonaires.

L'élargissement cavitaire précède le cloisonnement sagittal de l'oreillette primitive qui aboutit à la formation des oreillettes D et G.

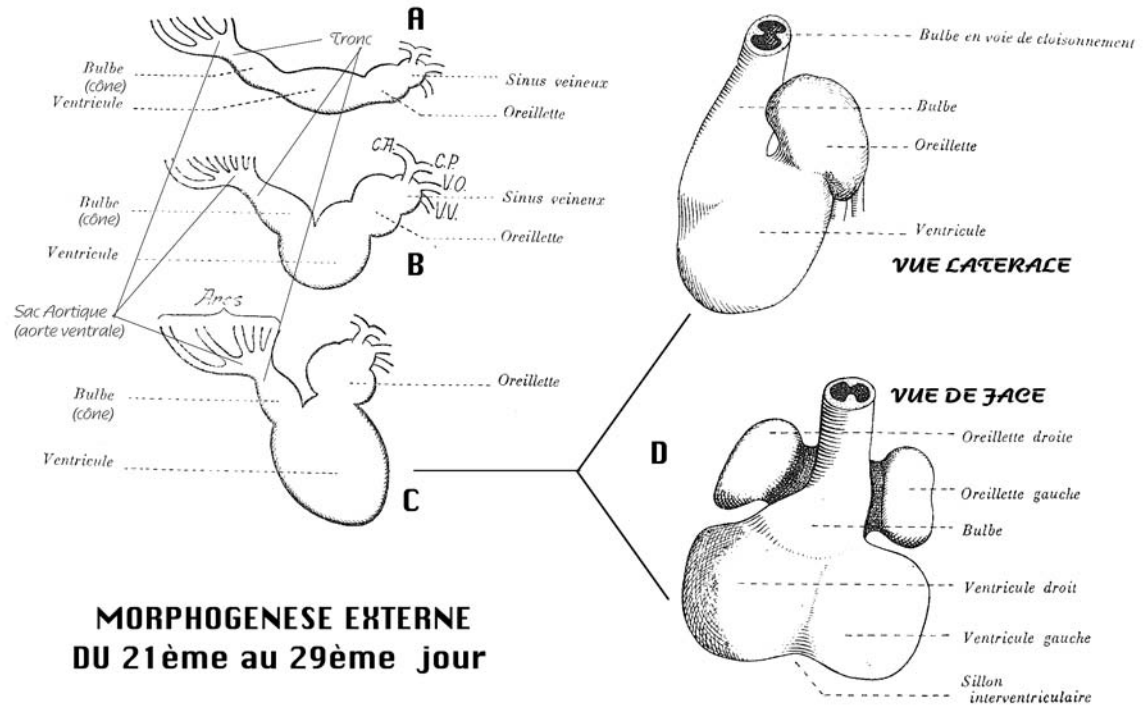
I-3-2-2 CLOISONNEMENT ET FORMATION DES CAVITES CARDIAQUES DEFINITIVES :

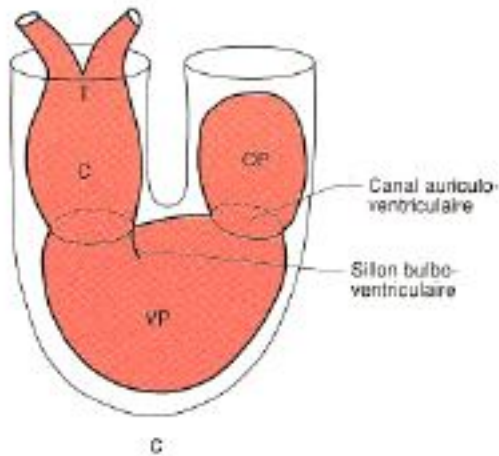
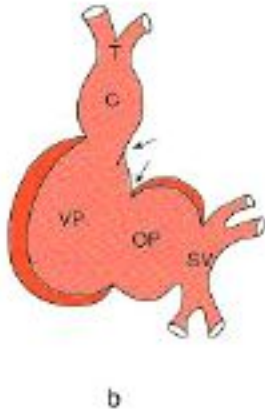
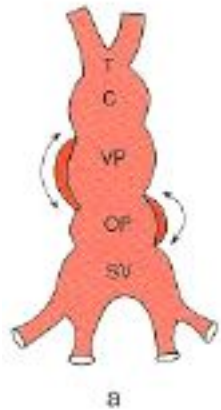
Ces modifications se font durant le deuxième mois de développement. Le cloisonnement concerne 4 structures distinctes : le canal atrio-ventriculaire, l'oreillette primitive, le ventricule primitif et le cono-truncus.

Les contraintes hémodynamiques au sein des cavités jouent un rôle essentiel dans la morphogénèse des cavités cardiaques.

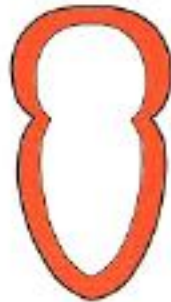
CLOISONNEMENT ATRIO-VENTRICULAIRE (Stade Carnegie12)

Le canal atrio-ventriculaire correspond à l'anneau séparatif entre oreillette primitive et ventricule. Le cloisonnement débute par la formation de deux bourrelets antéropostérieurs symétriques. La fusion des deux bourrelets réalise le septum atrio-ventriculaire, également appelé septum intermedium. Tendue au milieu du canal atrio-ventriculaire, le septum atrio-ventriculaire est d'emblée percé de deux orifices en anneau qui vont subir une différenciation valvulaire complexe aboutissant ultérieurement à la constitution de la tricuspide et de la mitrale (voir un ouvrage d'anatomie). Simultanément, le septum intermedium se dé-

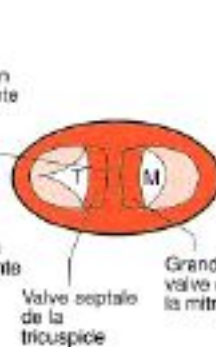
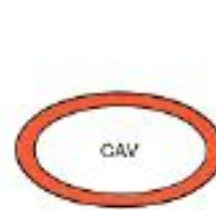




COUPES SAGITTALES



COUPES FRONTALES



place latéralement vers la droite, de sorte que sa position finale permettra l'appartenance de la tricuspide au coeur droit, et celle de la mitrale au coeur gauche après cloisonnement auriculaire et ventriculaire.

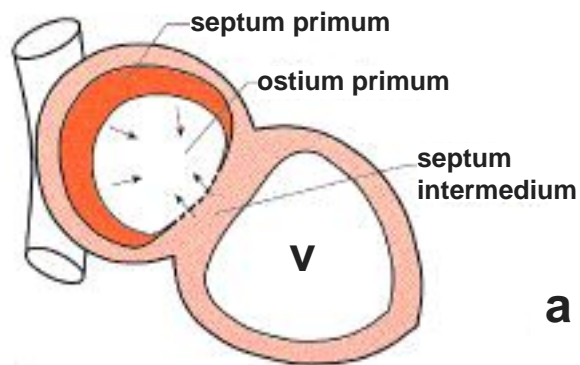
Mais le septum intermedium émet aussi des expansions ascendantes et descendantes qui vont intervenir dans le cloisonnement des oreillettes et des ventricules.

CLOISONNEMENT DE L'OREILLETTE PRIMITIVE (à partir du stade Carnegie 12)

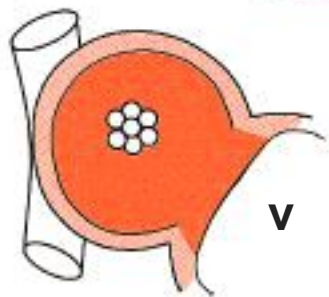
Le cloisonnement auriculaire se fait en deux temps: septum primum, puis septum secundum. Pendant toute la vie foetale, il permet la communication physiologique interauriculaire (shunt droit-gauche).

Septum primum (bien visible au stade Carnegie 13)

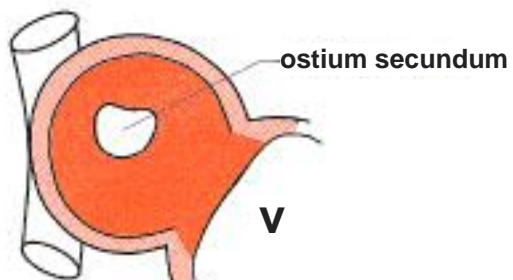
Le septum primum apparaît sous forme d'un croissant au niveau du toit de l'oreillette primitive. Il se développe vers le septum intermedium. Son bord concave libre dessine un orifice transitoire, l'ostium primum. La fusion du septum primum avec l'expansion ascendante du septum intermedium ferme rapidement l'ostium primum. Dès lors, l'impact du flux sanguin sur le septum primum totalement fermé, génère un signal qui permet de trouser par apoptose le septum primum (petites perforations qui confluent en un large orifice). Ainsi se crée un nouvel orifice dans le septum primum, l'ostium secundum. L'ostium secundum maintient le shunt droit-gauche, encore indispensable à cette période de la vie.



a



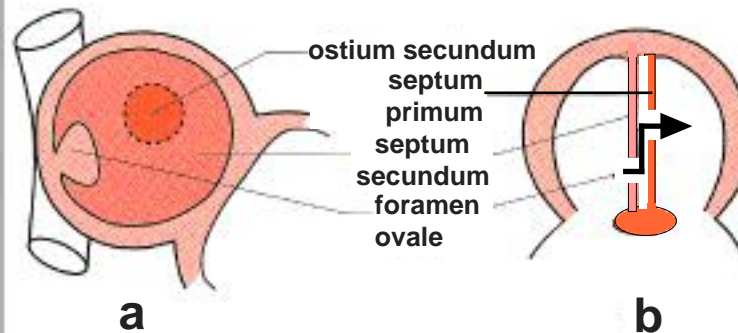
b



c

Cloisonnement de l'oreillette primitive. Septum primum

a : formation du septum primum depuis le bord supérieur de l'oreillette ; formation d'un ostium primum qui se retrécit
 b : fermeture complète du septum primum et début de réouverture (apoptose)
 c : ouverture apoptotique aboutissant à la formation de l'ostium secundum



Cloisonnement de l'oreillette primitive. Septum secundum et foramen ovale (trou de Botal)

a : néo prolifération d'une deuxième cloison sur la droite du septum primum, incomplète dans sa zone postéro inférieure. L'emplacement de l'ostium secundum dans le septum primum est figuré en pointillé.
 b : ces déhiscences en chicane ménagent un passage entre oreillette D et G jusqu'à la naissance : c'est le foramen ovale (ou trou de Botal)

Voir aussi les schémas de la page suivante

Septum secundum (Carnegie 17)

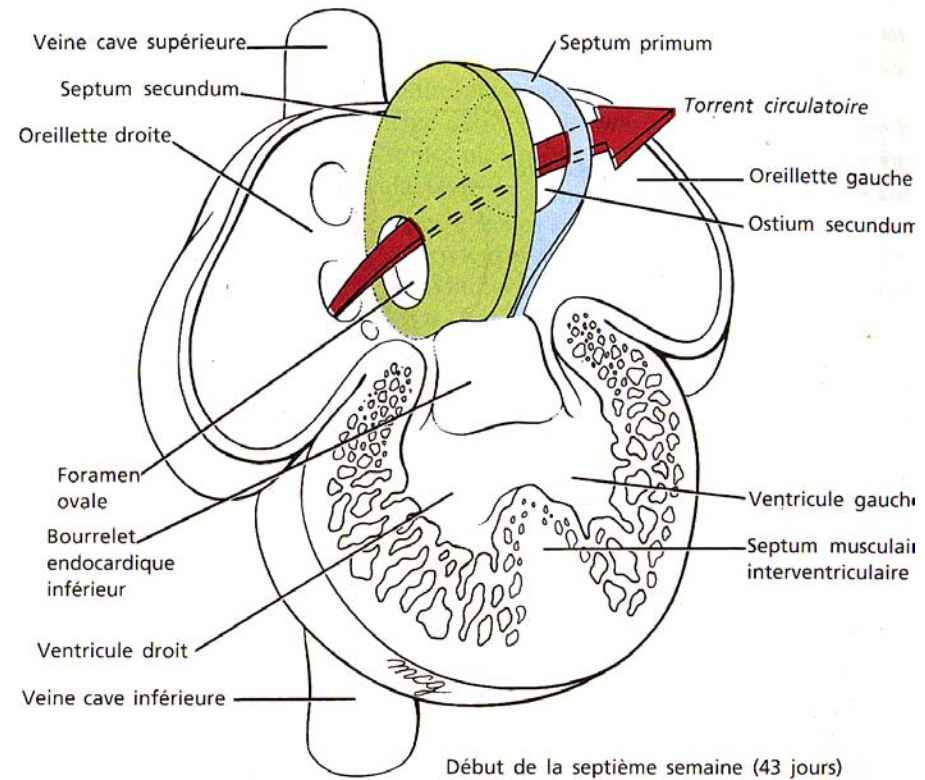
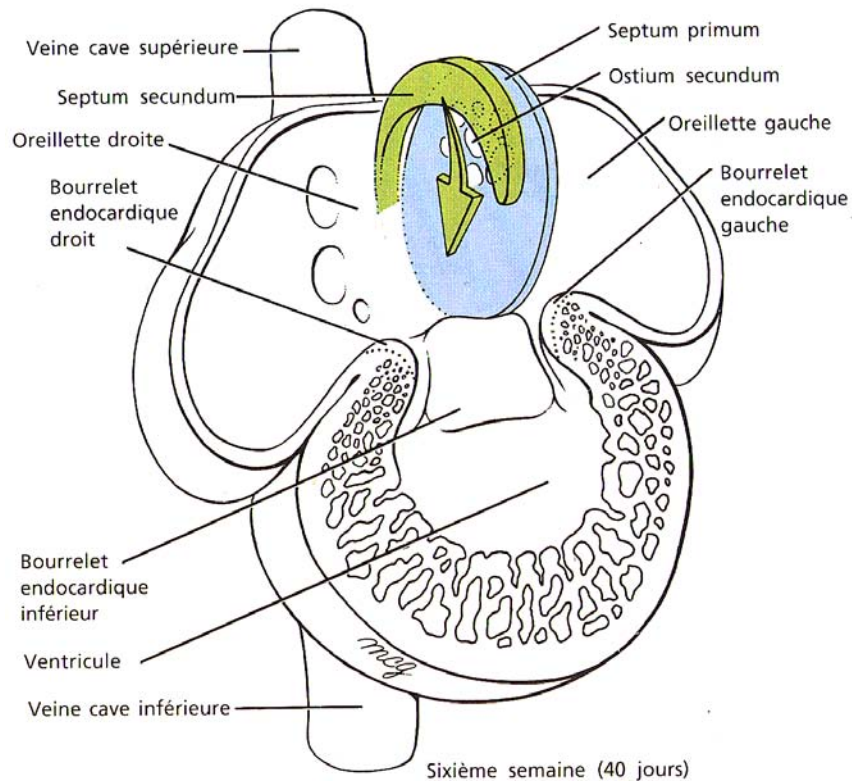
Le septum secundum est une deuxième cloison également en forme de croissant qui vient rapidement doubler le septum primum et le recouvre entièrement sur sa face droite. Toutefois sa convexité postérieure ne se comble jamais et laisse un passage en chicane jusqu'à l'ostium secundum : c'est le foramen ovale (ou trou de Botal) qui reste perméable jusqu'à la naissance.

CLOISONNEMENT DU VENTRICULE PRIMITIF (début : Carnegie 13)

La morphogenèse du massif ventriculaire est encore très controversée. Retenons les points essentiels : le cloisonnement interventriculaire proprement dit et les modifications du cône.

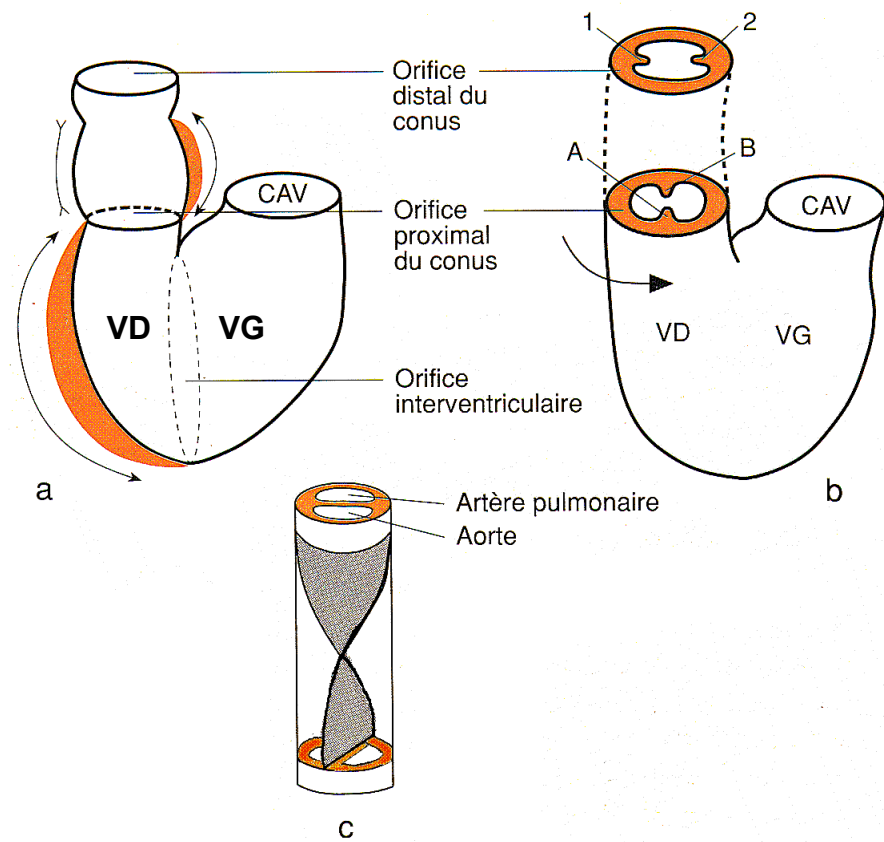
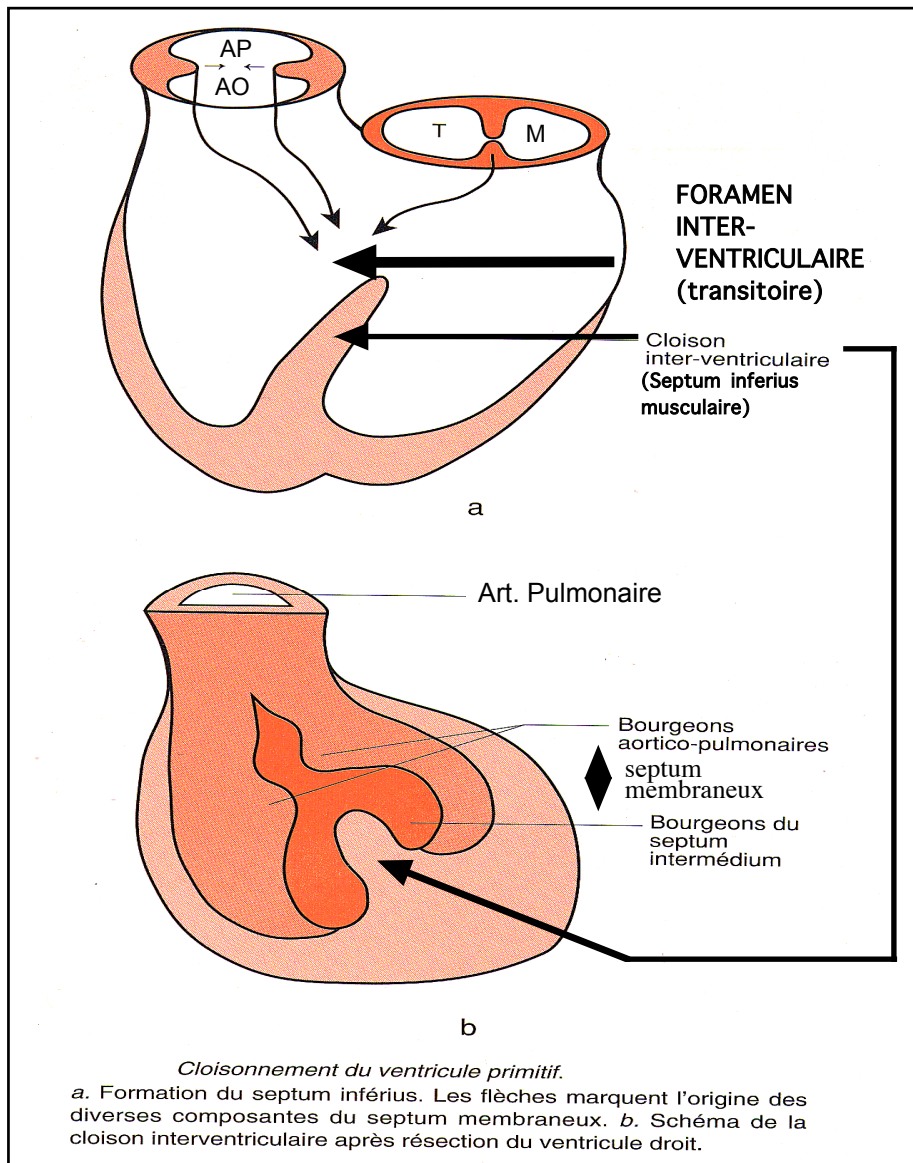
La cloison interventriculaire en ventricule droit et gauche résulte d'une composante musculaire (le septum inferius) et d'une composante fibreuse (le septum membraneux).

Le septum inferius bourgeonne à partir de la pointe inférieure du ventricule primitif. Il amorce la séparation des ventricules en se dirigeant vers le septum intermedium, mais sans jamais l'atteindre.



Le septum inferius laisse donc un passage : le foramen interventriculaire. Les deux cavités communicantes par le foramen interventriculaire, correspondent aux futurs ventricules gauche et droit. Le ventricule gauche occupe la presque totalité du ventricule primitif et se retrouve en regard et dans la continuité du canal auriculo-ventriculaire. Le ventricule droit est presque virtuel et se prolonge par le cône qui va se dilater en bulbe.

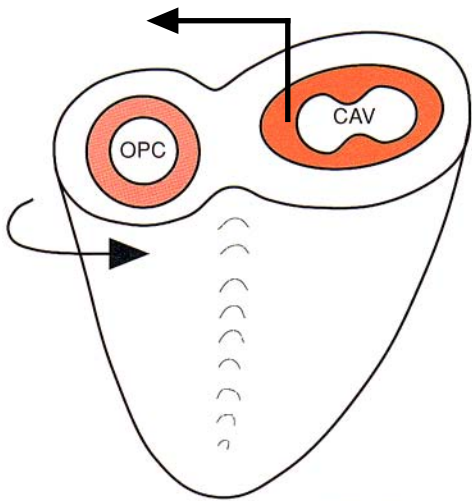
Dans un deuxième temps (Carnegie 17/18) le septum membraneux va combler le foramen interventriculaire. Ce septum membraneux a une origine complexe. Il résulte de la coalescence de 3 bourgeons : un bourgeon en provenance du septum intermedium et deux bourgeons issus du septum du cono-truncus (bourrelets aortico-pulmonaires gauche et droit).



TRANSFORMATIONS DU CÔNE ET DU TRONC. DEPLACEMENT DES ORIFICES

Le tiers inférieur du cône s'élargit pour former une structure ampullaire (bulbe) qui sera incorporée dans le ventricule droit. La partie distale du cône reste plus étroite ; elle sera à l'origine des valves aortiques et pulmonaires.

Un septum hélicoïdal va se former à partir de bourrelets en position latérale



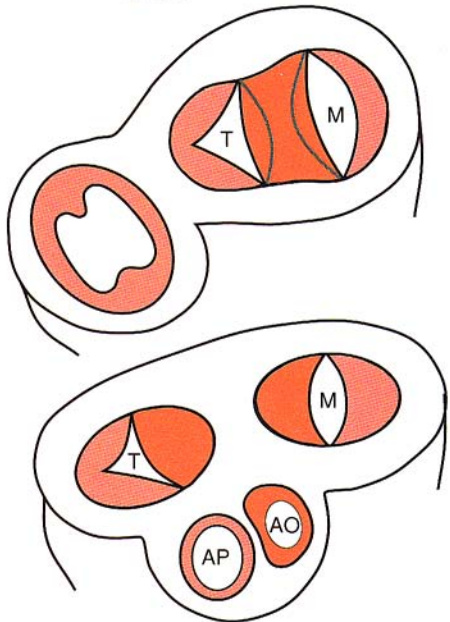
au niveau de la zone distale et en position antéropostérieure au niveau de la zone proximale. Ce septum sépare le cône et le tronc primitifs en artère pulmonaire et Aorte. Les valves aortiques et pulmonaires se formeront dans la zone distale.

Le septum se prolonge dans la cavité ventriculaire primitive par deux bourgeons à destinée membranaire. Comme nous l'avons déjà vu, en association avec un bourgeon issu du septum intermedium, ces deux bourgeons seront à l'origine de la formation du septum membraneux cloisonnant le cœur en ventricule D et G.

Par ailleurs, nous avons vu que le canal atrio-ventriculaire se latéralise vers la droite au cours de la formation du septum intermedium. la valve tricuspide est aussi latéralisée vers la droite. Simultanément le cône migre en sens inverse des aiguilles d'une montre vers l'avant et la gauche. Les orifices acquièrent ainsi leur bonne position anatomique et fonctionnelle.

MODIFICATIONS DU SINUS VEINEUX

(La description de ce paragraphe est volontairement succincte : des compléments seront fournis plus tard avec l'organogénèse du foie et du pancréas)

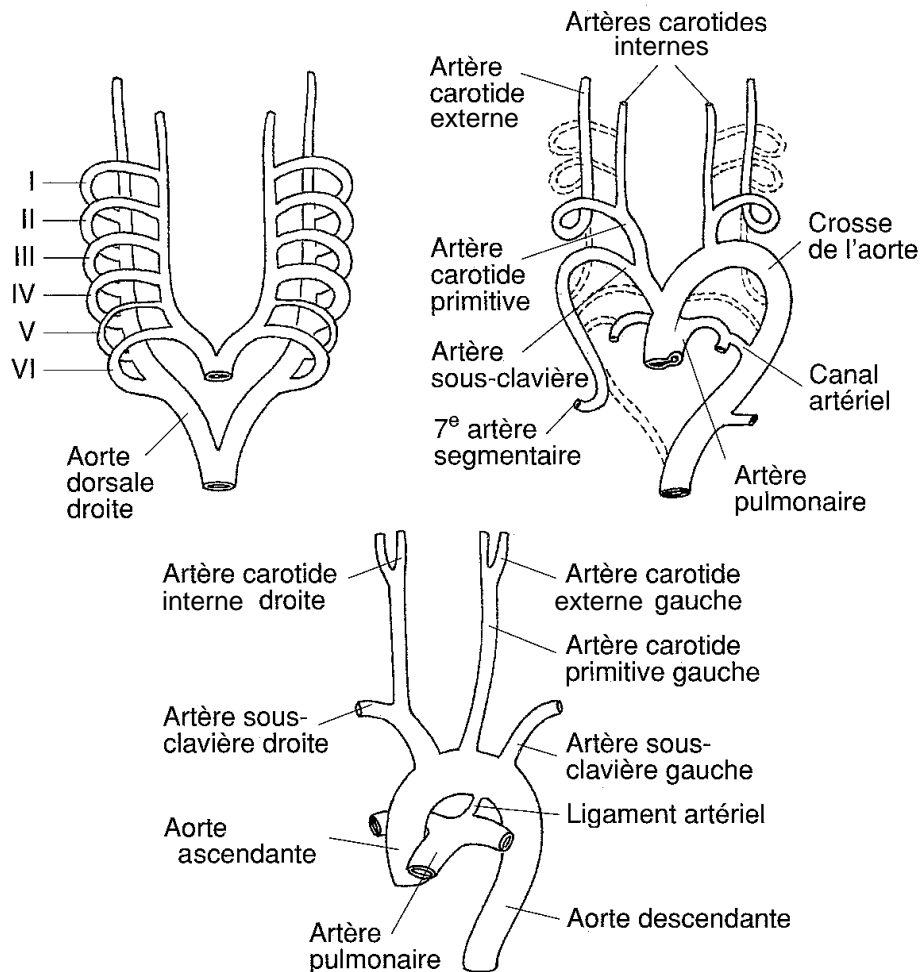


Le sinus veineux est le point de convergence des veines intra et extra-embryonnaires . Signalons que les veines ombilicales véhiculent du sang oxygéné provenant des villosités placentaires. L'évolution du sinus veineux est dominée par l'involution de sa partie gauche et par un remodelage de sa partie droite. Après incorporation partielle de la zone droite du sinus dans l'oreillette droite et transformation des veines ombilicales et vitellines par la prolifération du bourgeon hépatique cranial au sein même du septum transversum, seule la veine cardinale antérieure D et la veine vitelline D persistent. Elles correspondent plus tard à la veine cave supérieure et inférieure.

FORMATION DES VEINES PULMONAIRES

Les veines pulmonaires débouchent d'abord dans une évagination de l'oreillette gauche. Par la suite les veines pulmonaires débouchent directement dans la paroi de l'oreillette gauche.

I-3 -3 DEVENIR DES ARCS AORTIQUES



Nous l'avons déjà vu, dans la région cervicale, l'aorte se prolonge par le sac aortique (renflement résultant de la fusion des 2 aortes ventrales, très transitoires chez l'homme). Dès le stade 10, du sac aortique émergent séquentiellement dans le temps les **6 arcs aortiques** (correspondant aux arcs branchiaux des poissons) (plein développement : fin Carnegie 12). Le sac aortique émet six branches symétriques qui parcourent les arcs pharyngiens en cravatant l'intestin antérieur (pharyngien). Au cours du développement, il faut remarquer :

- que les 3 premiers arcs sont remaniés sur place sans modifications majeures topographiques. L'évolution est bilatérale et symétrique .
- que les 3 derniers arcs, en association avec la zone du tronc cardiaque et du sac aortique, subissent au contraire un remodelage asymétrique très important pour participer à la formation des artères de la base du coeur.

Plus précisément :

- Les 1er, 2ème et 5ème arcs régressent. Le premier arc fournira une partie de l'artère mandibulaire (maxillaire inférieur). Le deuxième ne fournira qu'une partie d'une petite artère, l'artère stapédiennne qui vascularise l'étrier dans l'oreille moyenne. L'agénésie du 5ème arc est d'emblée constatée chez l'homme.

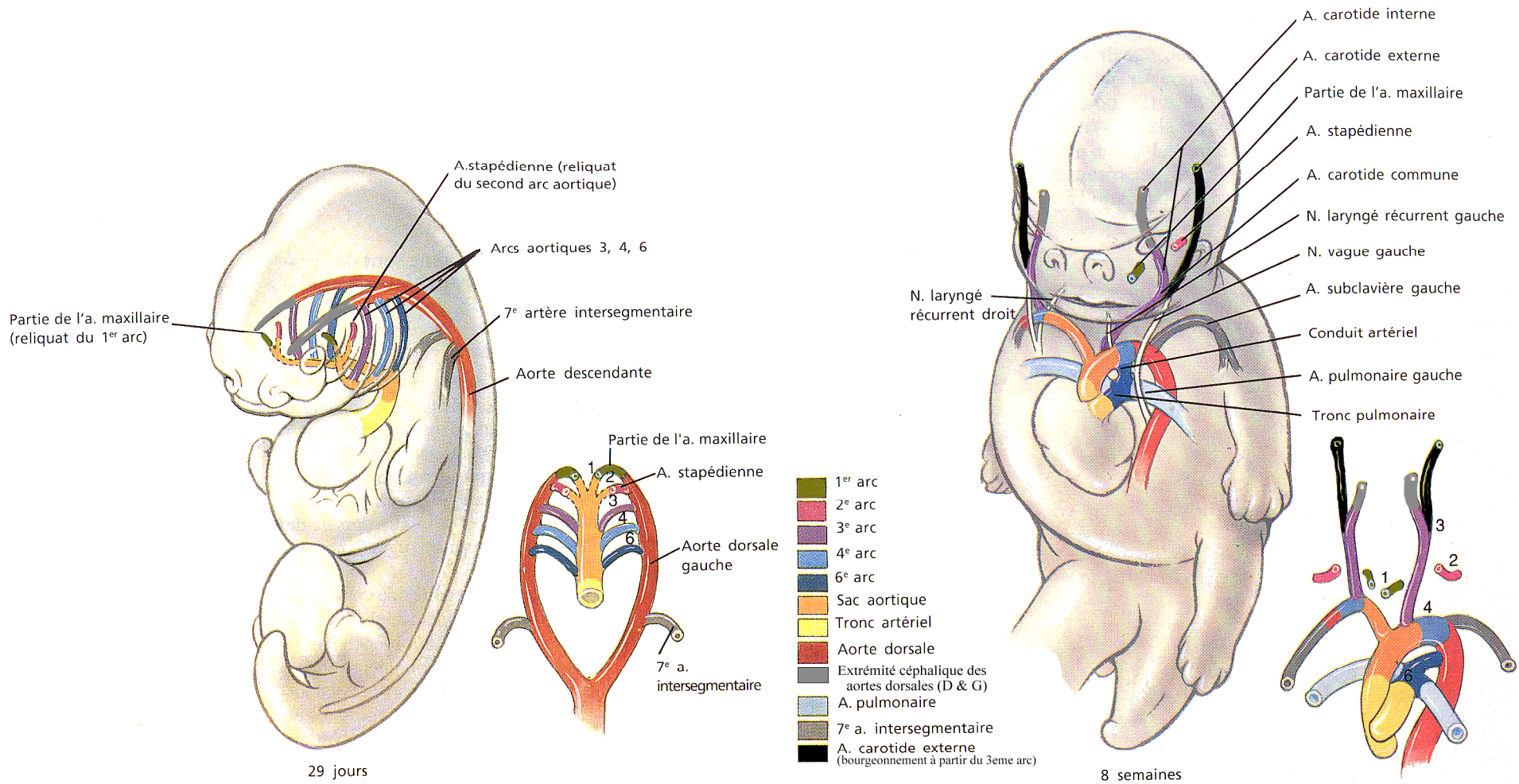
- Les 3ème, 4ème et 6ème perdent leur disposition symétrique et donnent les vaisseaux du cou, la crosse de l'aorte, l'artère pulmonaire et le canal artériel.

Le 3ème arc fournit les artères carotides communes et la partie initiale des carotides internes

La crosse de l'aorte résulte de l'association linéaire d'une partie du tronc cardiaque, du sac aortique, du 4ème arc gauche et du départ de l'aorte dorsale gauche.

Le 6ème arc dégénère totalement à droite mais persiste intégralement à gauche pour fournir le canal artériel, ponté entre la base des artères pulmonaires et la crosse de l'aorte . Durant toute la vie foetale, le canal artériel schuntera la circulation pulmonaire vers la circulation générale de l'embryon.

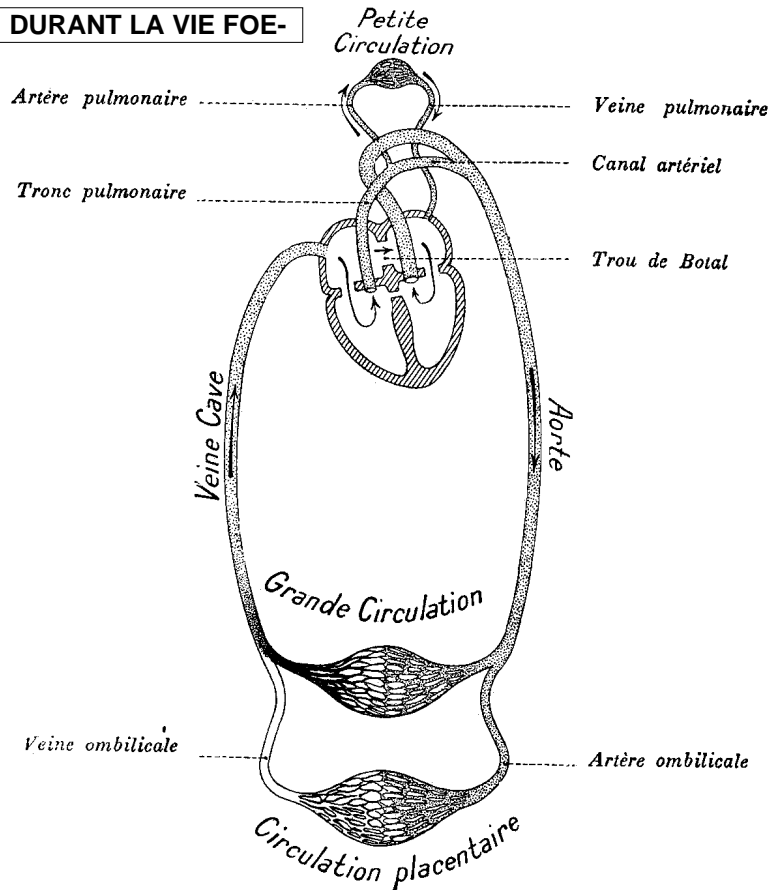
Enfin, les aortes dorsales fusionnent pour donner l'aorte descendante.



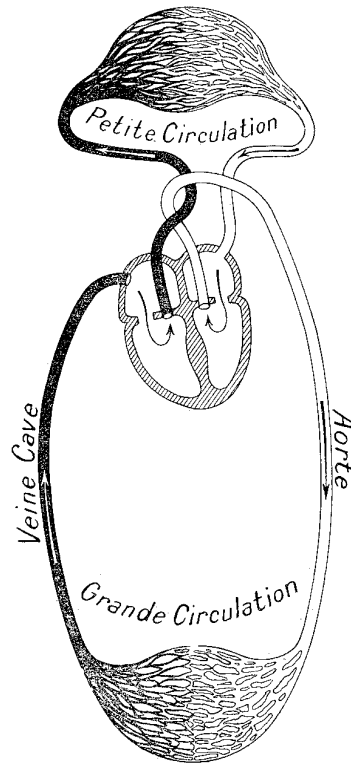
Schémas corrigés d'après W.J. Larsen, *Embryologie humaine* (1996)

I-4 PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION CARDIO-VASCULAIRE FOETALE

DURANT LA VIE FOE-



A LA NAISSANCE



Durant la vie foetale

La circulation foetale est caractérisée par l'existence de shunts physiologiques à l'entrée et à la sortie du coeur : le foramen ovale (trou de Botal) et le canal artériel. Ces communications égalisent les pressions de remplissage et d'éjection des ventricules durant la vie foetale. En raison de la résistance pulmonaire très élevée (10 fois la résistance systémique), la circulation pulmonaire est en grande partie court-circuitée. La presque totalité du sang éjecté par le ventricule droit dans l'artère pulmonaire retourne dans la circulation systémique par le canal artériel. De même, la presque totalité du sang de l'oreillette droite passe dans l'oreillette gauche par le foramen ovale (trou ou passage de Botal).

Le débit cardiaque du foetus est très élevé (0,5l/mn/Kg) et la fréquence cardiaque de l'ordre de 150 pulsations/mn. Le myocarde foetal est moins contractile que le myocarde néonatal car la myosine est immature (voir ultérieurement le cours sur le tissu musculaire). Ceci explique la fragilité de l'équilibre circulatoire du foetus et sa tendance à la décompensation cardiaque rapide.

A la naissance

La première respiration est à l'origine de modifications hémodynamiques importantes, qui sur le plan anatomique se traduisent par la fermeture du trou de Botal et du canal artériel. Dès lors, avec la baisse des résistances pulmonaires, le travail du ventricule droit diminue. Il aura à éjecter une

quantité inchangée de sang (même débit), mais à une pression abaissée. En revanche, le travail du ventricule gauche augmente, car il devra éjecter à plus forte pression un débit plus élevé (récupération de la circulation pulmonaire de retour). Il en résulte un épaississement de la paroi du ventricule gauche et une modification du rapport des masses ventriculaires qui se modifie en faveur du ventricule gauche. Ces transformations vont de pair avec des modifications importantes du myocarde qui devient plus contractile, avec une myosine de type mature.

II

DEVELOPPEMENT

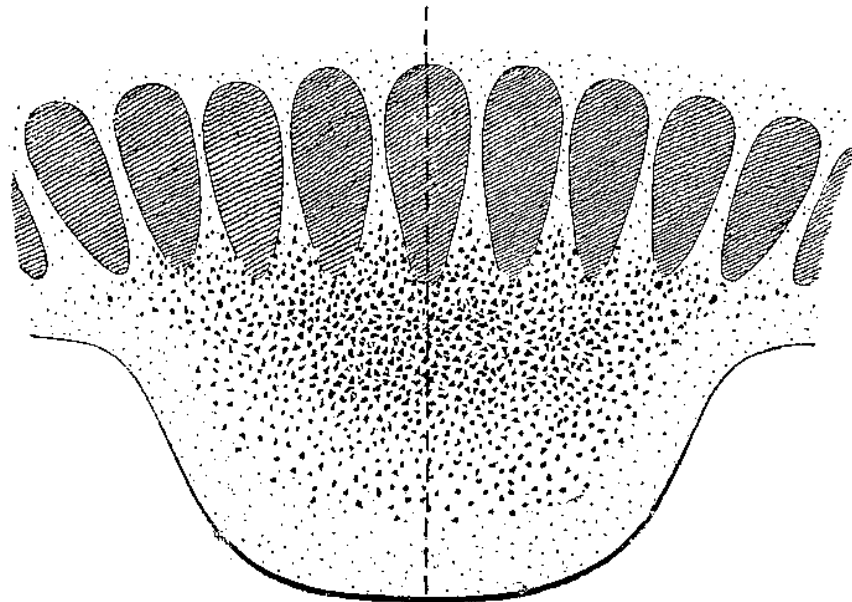
DES MEMBRES

Le première ébauche des membres apparaît après la moitié de la 4ème semaine pour le membre supérieur et dès le tout début de la 5ème pour le membre inférieur (soit, les stades Carnegie 12 / 13).

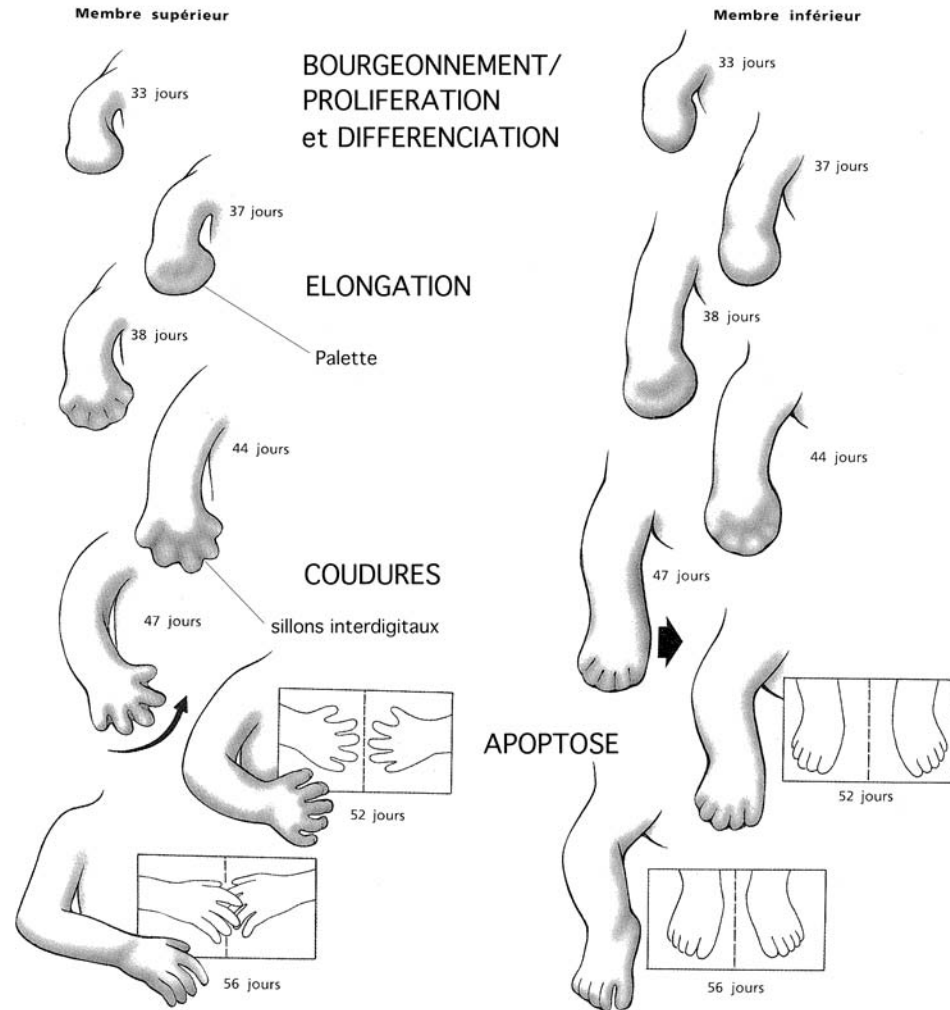
Au début, l'ébauche ne forme qu'une simple évagination mésodermique recouverte par l'ectoblaste. L'induction du membre dépend de signaux spécifiques provenant des somites sous céphaliques (membre supérieur) ou lombaires (membre inférieur).

Très rapidement la croissance et un remodelage du membre font apparaître les coudures naturelles segmentaires des membres ainsi que la forme définitive de la main.

A la fin du 2ème mois, on peut dire que les membres ont acquis leur morphologie définitive.



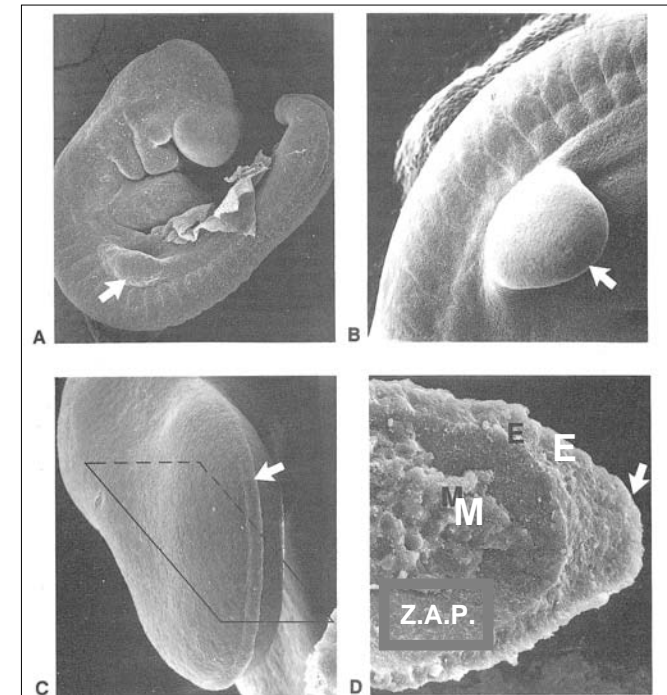
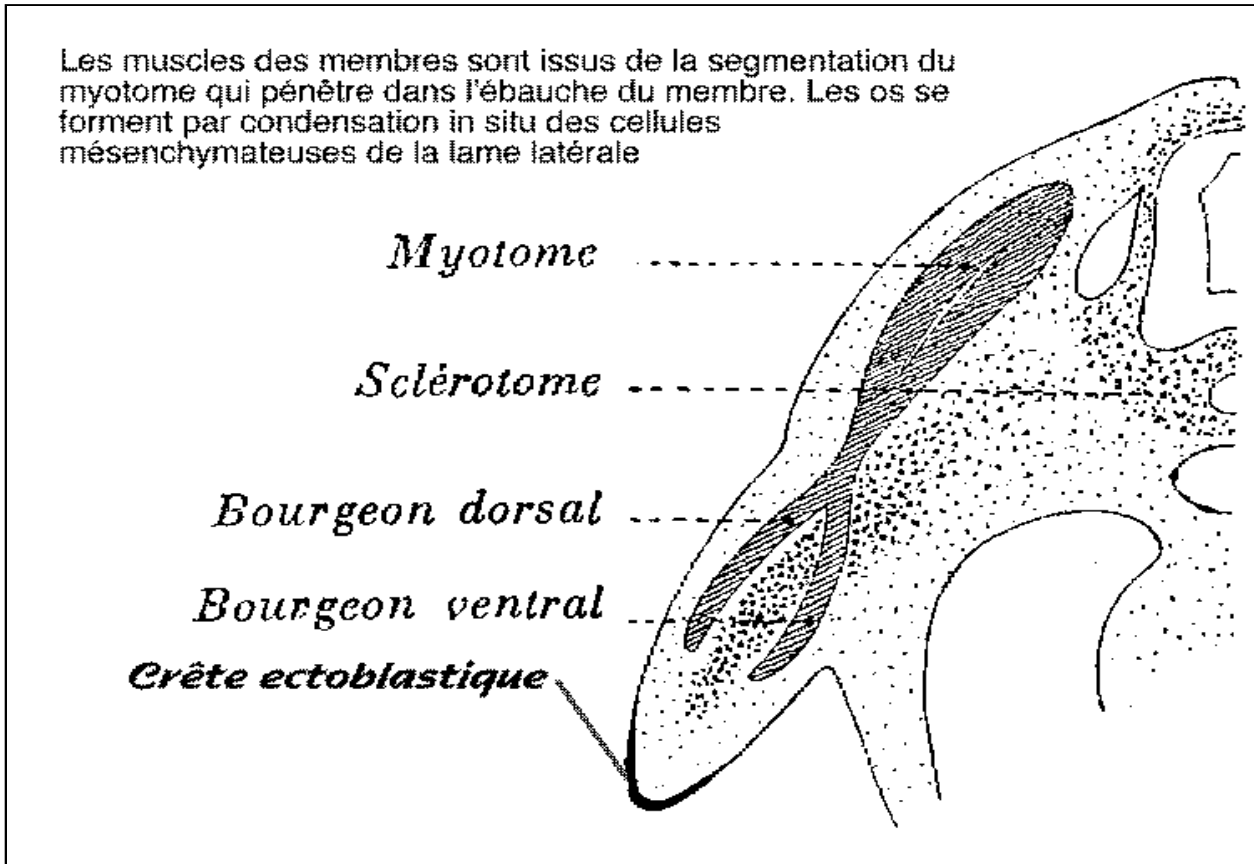
Les cellules mésenchymateuses de la lame latérale et de la somatopleure pénétrant dans l'ébauche du membre en regard de certains somites inducteurs



Plusieurs points méritent d'être signalés

1) La croissance du membre est soumise à un déterminisme strict, **bien connu grace aux travaux en embryologie causale et moléculaire**. Trois axes de polarisation sont caractéristiques :

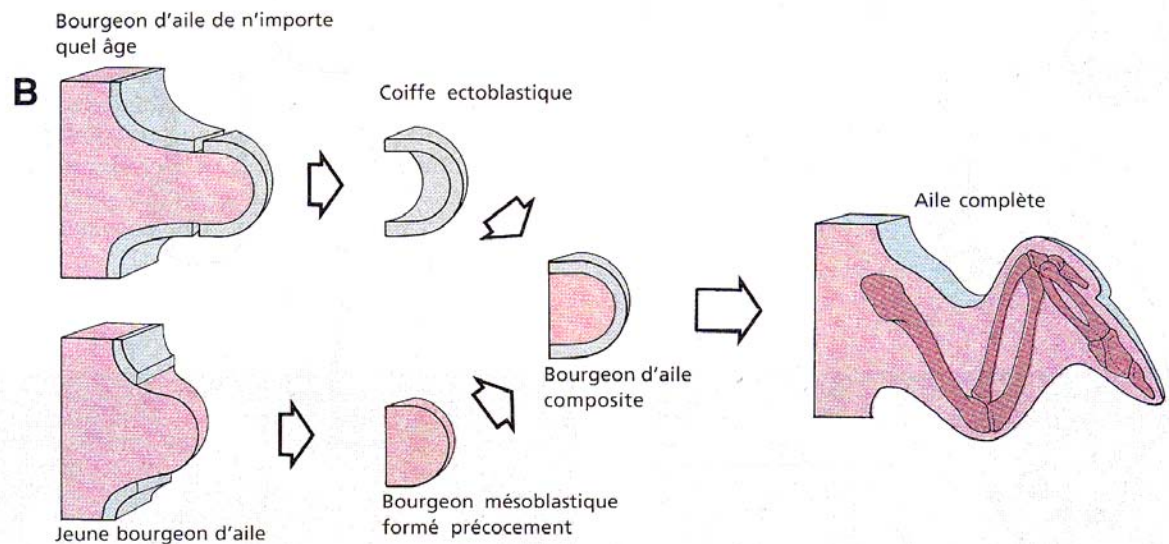
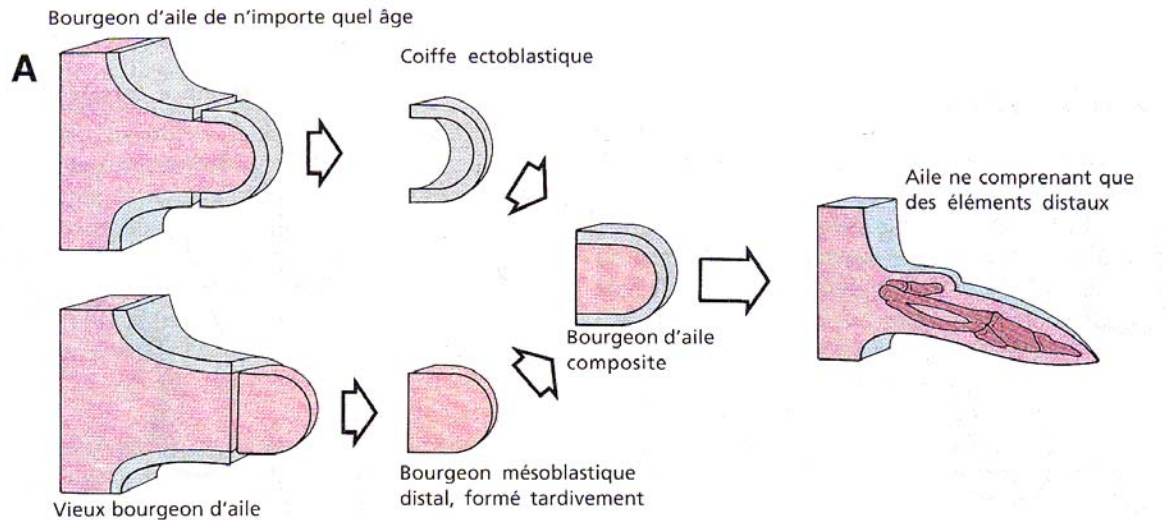
a) Polarisation proximo-distale. Cet axe est contrôlé par un épaissement linéaire à l'extrémité du membre, la crête ectoblastique. La crête ectoblastique est induite par des signaux provenant du mésoblaste précoce (lame latérale) pénétrant dans l'ébauche du membre. Par la suite la crête ectoblastique contrôle la zone de progression située à l'extrémité du membre. La zone de progression est le siège d'une prolifération intense. Elle produit du mésenchyme indifférencié qui assure la croissance en longueur du membre.



Les flèches sur les figures A et B montrent l'ébauche de la palette du membre à un stade de développement précoce.

La figure C montre le relief de la crête ectoblastique à l'extrémité de la palette. Le plan de coupe schématisé correspond à l'observation de la figure D.

La Figure D est une coupe transversale de la palette montrant l'épaississement de l'ectoblaste (E) pour former la crête ectoblastique (flèche blanche). Le mésenchyme sous-jacent de la zone de progression est également visible (M). La région présumée de la zone d'activité polarisante est encadrée en pointillé



b) Polarisation cranio-caudale. Elle est sous l'influence de la zone d'action polarisante, zone mésoblastique à la base postérieure du bourgeon du membre en croissance. Cette zone sécrète l' acide rétinolique dont nous verrons ultérieurement le rôle précis.

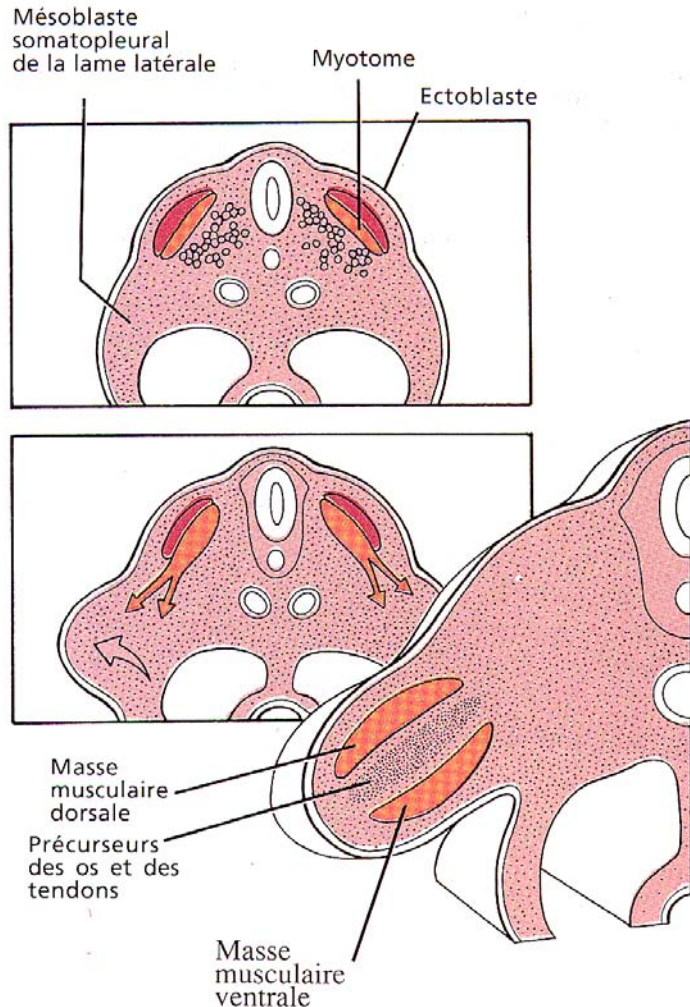
Son rôle est clairement démontré par des expériences de transplantations en zone antérieure du bourgeon chez un embryon hôte : on assiste alors à une duplication des extrémités et des rayons digitaux .

b) Polarisation dorso-ventrale : son déterminisme est moins bien connu.

Au delà de ce déterminisme topographique selon les 3 axes précités, la différenciation des membres est aussi sous le contrôle d'un gradient temporel : les capacités de différenciation des tissus s'estompent avec l'âge du membre en croissance. Les expériences de greffe croisées avec des implants d'âge différent le prouvent : Un greffon distal d'embryon âgé transplanté sur un embryon plus jeune ne fournit qu'un moignon d'aile où ne figure que la partie distale ; au contraire un greffon jeune est capable de générer une aile complète chez l'animal greffé.

Ces différentes constatations expérimentales font clairement comprendre que la différenciation des membres est soumise à un très subtil contrôle génétique dont nous reparlerons en embryologie causale.

Dans ce contrôle la zone de la crête ectoblastique et de la zone de progression sous-jacente, avec la zone d'activité polarisante, jouent un rôle essentiel. Tout se passe comme si cette zone établissait un "patron de différenciation" qui gère dans le temps et l'espace le devenir des cellules mésenchymateuses, leur distance migratoire et leur transformation, soit en cellules cartilagineuses puis osseuses, soit en cellules du tissu conjonctif lâche. Dans ce mécanisme, l'acide rétinolique, en

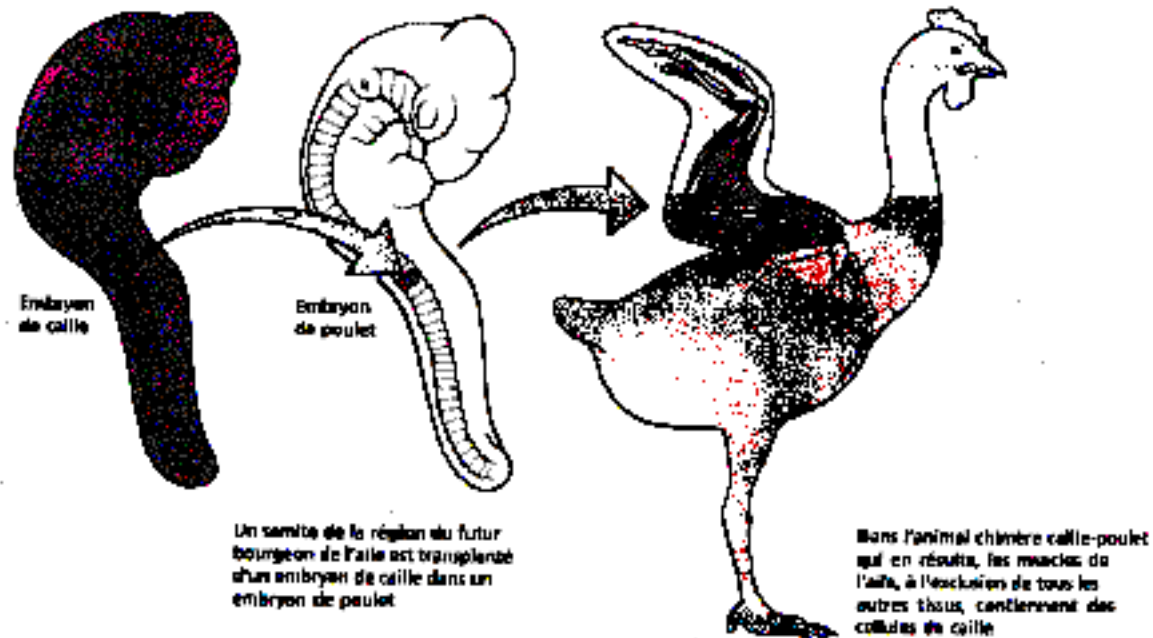


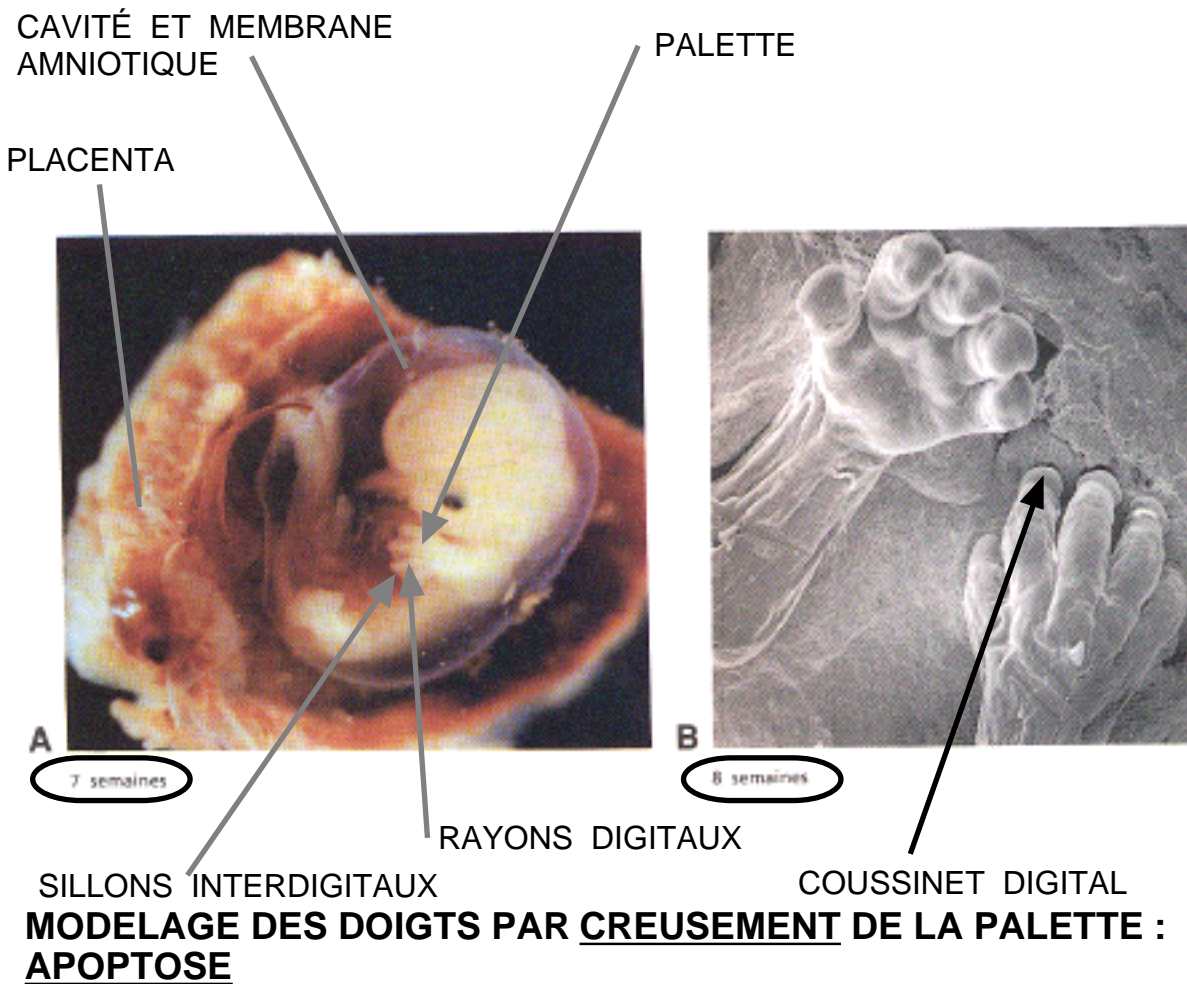
tant que facteur de transrégulation, joue un rôle privilégié (voir le cours d'embryologie causale).

2) En regard de la zone d'implantation de l'ébauche du membre, les myotomes vont apporter la musculature du membre en migrant au sein du membre en formation, d'abord sous forme de deux masses musculaires, ventrale et dorsale ; ensuite les deux masses se segmenteront pour fournir les différents muscles des membres.

Une expérience simple permet démontrer les origines différentielles des membres : La greffe hétérologue Caille/Poulet. La compatibilité tissulaire Caille/Poulet est parfaite ; par ailleurs, les cellules de caille sont aisément reconnaissables dans l'embryon de poulet (après coloration, la chromatine du noyau est différente).

La greffe sur l'embryon de poulet de somites de caille provenant de la région présomptive de





l'aile aboutit chez le poulet à la croissance d'une aile complète où toutes les cellules musculaires ont des noyaux de type caille, alors que toutes les autres cellules sont du type poulet.

Cette expérience démontre à la fois : *i)* le rôle inducteur précoce des somites, *ii)* la provenance myotomale des muscles des membres *iii)* la provenance non somitique des autres constituants tissulaires des membres (origine dans la lame latérale, puis à partir de la zone de progression)

3) le mésoblaste de la lame latérale se propage sans métamérisation dans l'ébauche du membre. Ce mésoblaste se différencie in situ pour former les os, les tendons et les ligaments, ainsi que la vascularisation du membre. L'ossification s'effectue sur une ébauche cartilagineuse (ossification enchondrale, voir plus loin). Les zones articulaires résultent d'un remodelage complexe à partir de zone n'ayant pas subi la chondrification mais au contraire une condensation fibreuse.

4) La crête neurale fournit une partie du derme, les mélanocytes et les cellules de Schwann des gaines nerveuses.

5) L'extrémité du membre s'aplatit rapidement en palette qui représente l'ébauche primitive de la main ou du pied. Sur la palette apparaissent des rayons, premières ébauches des doigts, séparés par des sillons.

Les rayons digitaux se transforment en doigts ou orteils par un processus de mort cellulaire programmée (apoptose) qui vient détruire les structures tissulaires de la palette correspondant aux futurs espaces interdigitaux

Ainsi, il importe de remarquer que la formation des doigts/orteils, ne correspond pas à un processus de bourgeonnement /prolifération de l'extrémité de la palette mais au contraire à un processus de creusement par destruction cellulaire (apoptose).

III

DEVELOPPEMENT DE LA FACE ET DU COU

- 1 - Face
- 2 - Organes des sens
- 3 - Arcs pharyngiens

Le squelette de la tête et du pharynx comprend différents éléments

- Le neurocrane avec les os de membrane qui abritent le cerveau (nous ne parlerons pas de leur formation dans ce document)
- Les ébauches sensorielles à l'origine des organes des sens (odorat, oeil, oreille)
- Les bourgeons de la face qui seront à l'origine, par remodelage, de la face humaine
- Les arcs pharyngiens de part et d'autre de l'entoblaste pharyngien et dont les devenir sont multiples et complexes, in situ mais aussi par migrations cellulaires locales.

II.1 Développement de la face

La face humaine se forme entre la 4ème et la 10ème semaine de la vie intra utérine

Cinq bourgeons primitifs participent à ce processus : 1 paire de bourgeons maxillaires supérieurs, 1 paire de bourgeons maxillaires inférieurs, 1 bourgeon unique naso-frontal.

Les bourgeons, mandibulaires (correspondant au 1er arc, voir plus loin) fusionnent rapidement pour former l'arc mandibulaire (future mâchoire inférieure).

Le bourgeon naso frontal dans sa zone inférieure s'épaissit dans deux zones symétriques qui forment les placodes olfactives. Les placodes olfactives s'invaginent, et se creusent progressivement. Dès lors, la zone basse du bourgeon naso-frontal se subdivise en bourgeon nasaux internes et externes de part et d'autre de la placode olfactive en voie d'invagination.

Rapidement les deux bourgeons nasaux internes ne forment plus qu'une masse unique : le processus médian maxillaire.

Le remodelage des bourgeons nasaux qui sont en saillie sur le restant de la face, aboutira à la formation du nez. Il est à noter que la zone médiane du processus maxillaire médian sera également à l'origine de la zone du philtrum (sillon sous nasal).

Par ailleurs, les placodes olfactives s'enfouissent progressivement et vont constituer les cavités nasales primitives non encore en communication avec le stomodéum sous-jacent.

Au cours de l'enfouissement des placodes les bourgeons nasaux externes fusionnent avec le processus médian pour délimiter les narines.

Simultanément les bourgeons maxillaires supérieurs, par leur bord libre, vont en partie fusionner avec les bourgeons nasaux externes, mais surtout avec les zones latérales du processus médian inter maxillaire pour délimiter la lèvre supérieure.

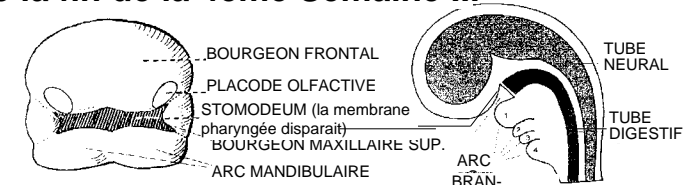
Plus en profondeur, le processus médian prolifère et va être à l'origine du palais primaire, séparant la cavité nasale de la cavité buccale primitive.

Dans sa partie profonde, le palais primaire s'amincit (membrane naso-pharyngienne) et ne va pas tarder à s'ouvrir, mettant en communication la zone nasale avec la zone oro-pharyngienne.

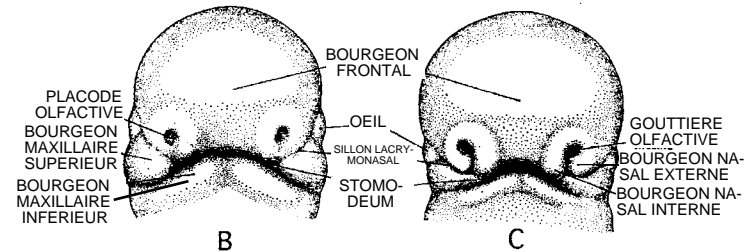
Cette déhiscence correspond aux choanes primitives.

FORMATION DE LA FACE

De la fin de la 4eme Semaine ...

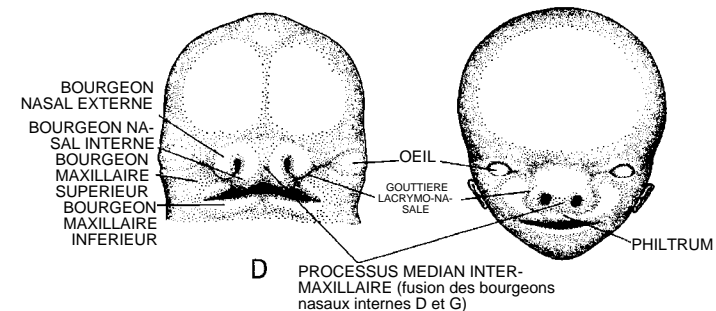


A



B

C

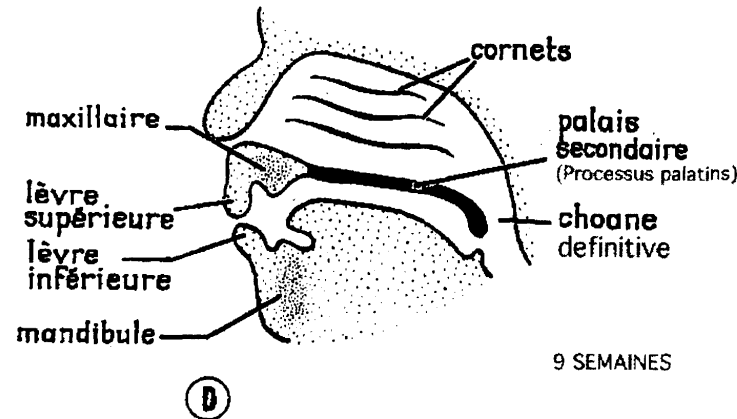
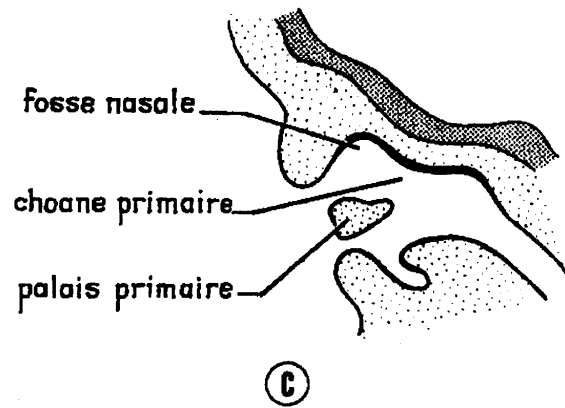
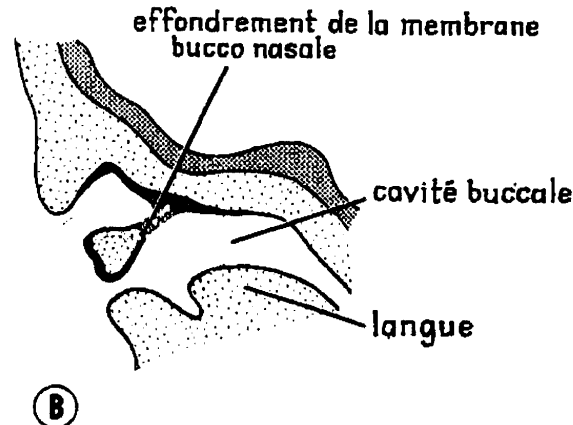
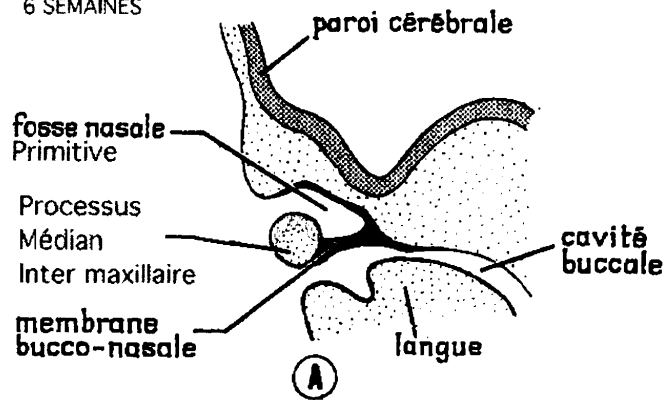


D

... À la 10eme semaine

FORMATION DES CAVITES ORO-NASALES

6 SEMAINES



9 SEMAINES

Les bourgeons maxillaires supérieurs émettent alors, dans la zone profonde et latéralement aux choanes primitives, des prolongements latéraux qui tendent à se rejoindre sur la ligne médiane. Il s'agit des processus palatins.

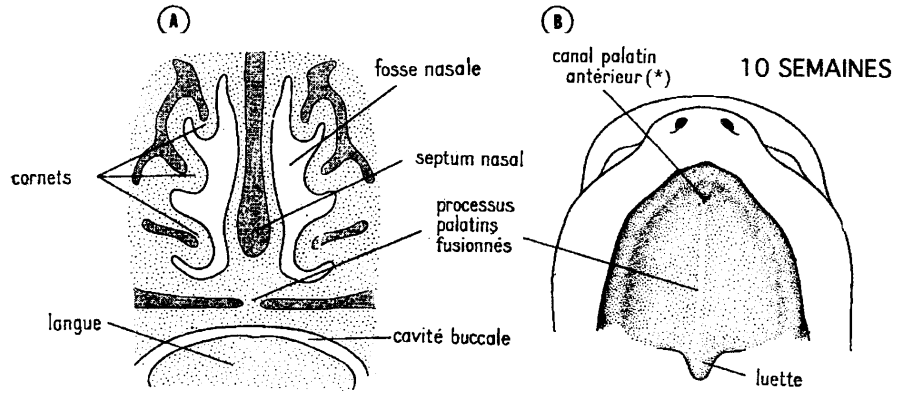
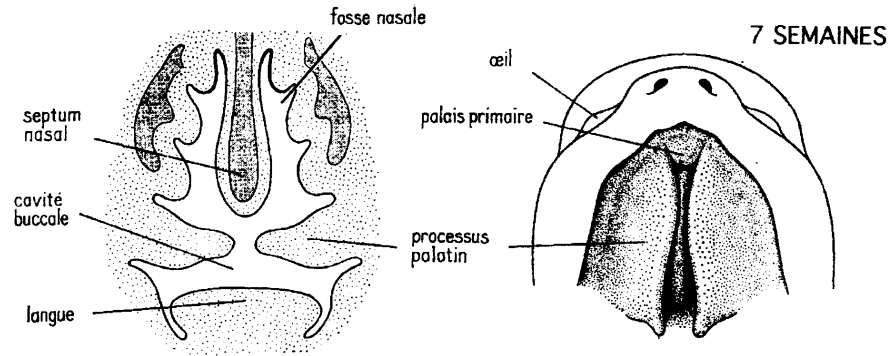
En fusionnant, à la fois avec le processus homologue sur la ligne médiane, et avec le palais primaire en avant, ils constituent le palais secondaire qui repousse plus en arrière la communication naso pharyngienne (choanes secondaires).

Le palais primaire s'ossifie en totalité. Le palais secondaire ne va s'ossifier que dans sa partie antérieure. Sa zone postérieure constituera le palais mou.

Par ailleurs, les fosses nasales primitives sont séparées en fosses D et G par la descente progressive du septum nasal médian issu de la base du crâne (chondrocrâne) et qui vient rejoindre les processus palatins dans leur zone médiane de jonction et fusion.

Notons également que les faces latérales des fosses nasales subissent des remaniements aboutissant à la formation des cornets.

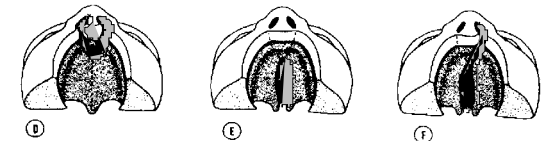
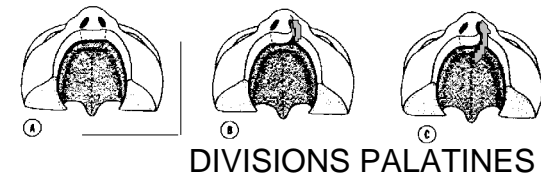
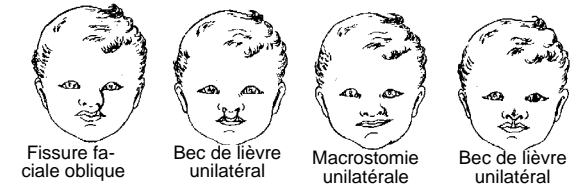
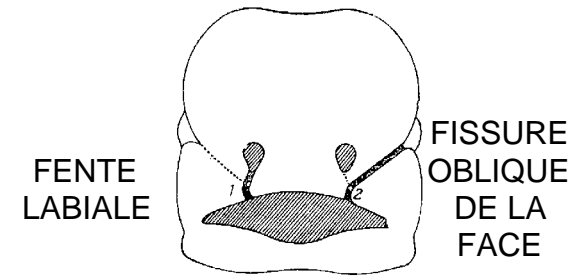
**CLOISONNEMENT SECONDAIRE :
PROCESSUS PALATINS, SEPTUM NASAL**



(* Transitoire, à la jonction palais primaire/secondaire

MALFORMATIONS

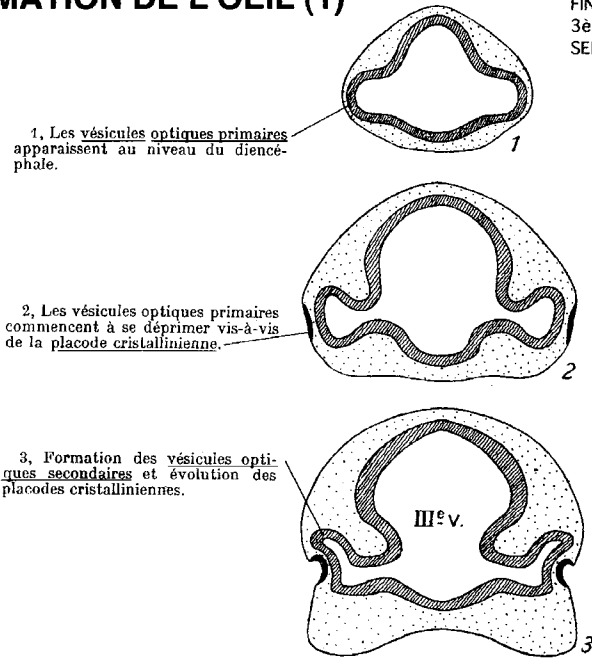
(Voir le dernier chapitre : tératogénèse)



II. 2 Evolution des ébauches sensorielles, jusqu'à la fin du 2ème mois.

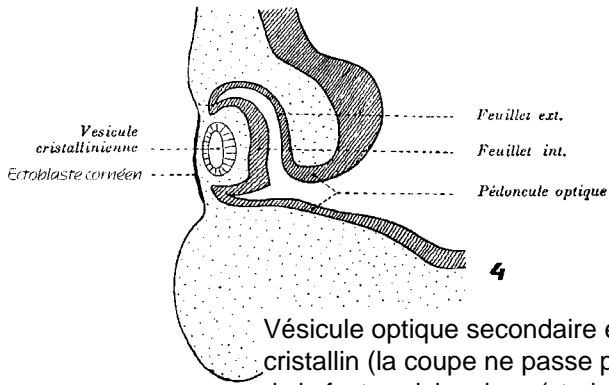
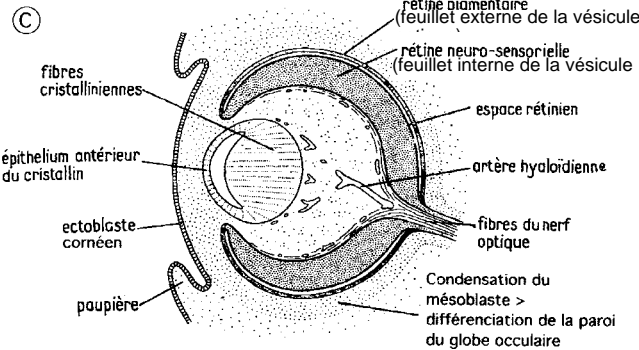
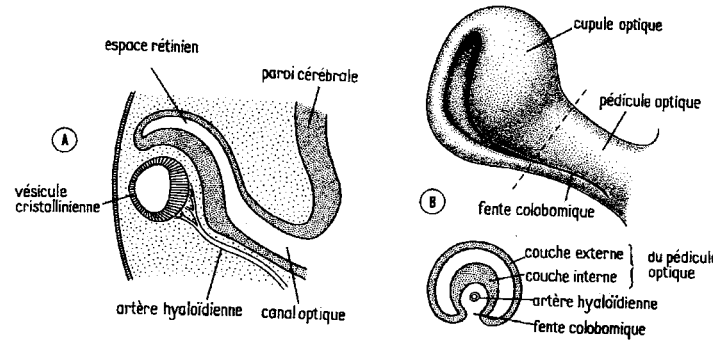
FORMATION DE L'OEIL (1)

FIN DE LA
3ème
SEMAINE



FORMATION DE L'OEIL (2)

AU COURS DU 2ème MOIS



Vésicule optique secondaire et ébauche de cristallin (la coupe ne passe pas dans le plan de la fente colobomique (stade Carnegie 13/14)

a) Les ébauches oculaires apparaissent à la fin du stade Carnegie 9 sous forme d'une évagination des plis neuraux alors que le commencement de fermeture de la gouttière neurale ne s'est pas encore produite. Les évaginations deviennent rapidement des vésicules optiques primaires qui s'allongent et viennent au contact de l'ectoblaste. L'ectoblaste s'épaissit alors pour former la placode cristallinienne qui se creuse puis s'individualise en vésicule cristallinienne qui deviendra un organe plein : le cristallin.

Simultanément la vésicule optique se déprime en son centre pour former la cupule optique, ou vésicule secondaire, rattachée au cerveau par le pédicule optique.

La zone interne de la cupule optique sera à l'origine de la partie fonctionnelle de la rétine, tandis que le feuillet externe fournira l'épithélium pigmentaire de la rétine.

La vésicule optique est vascularisée par l'artère hyaloïdienne qui a atteint la vésicule par une gouttière inférieure, la fente colobomique.

L'ébauche oculaire poursuit la différenciation bien au-delà du 2ème mois.

b) Les ébauches otiques

L'oreille interne se développe à partir d'une placode en regard de l'extrémité postérieure du 1er arc ectoblastique et au niveau du rhombencéphale (Carnegie 12) Cette placode s'invagine ensuite pour former une vésicule otique.

Elle se différenciera rapidement en 3 zones :

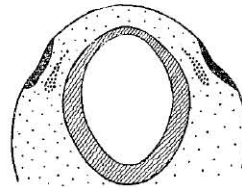
- le canal et le sac endolymphatique
- l'utricule sur lequel se développent les canaux semi circulaires.
- le saccule dont l'extrémité ventrale va proliférer pour former la cochlée

L'ensemble constitue le labyrinthe membraneux autour duquel le mésenchyme se condense pour former une cavité, le labyrinthe osseux, d'abord cartilagineux puis progressivement ossifié au sein de l'os temporal.

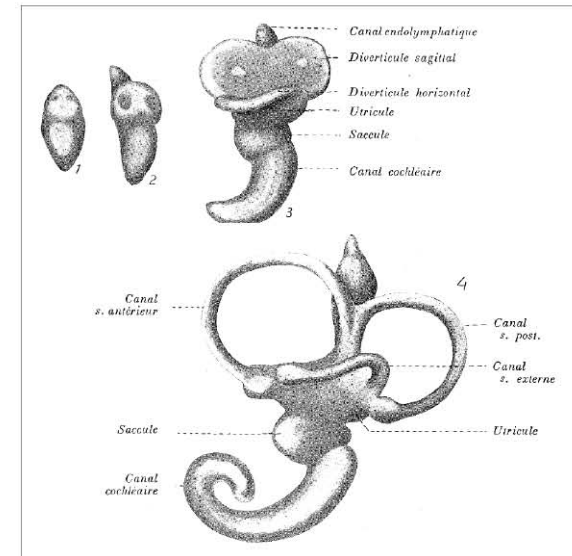
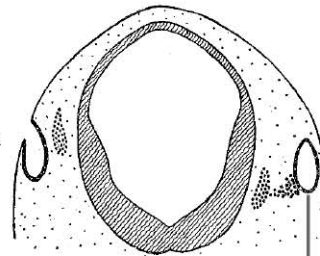
EBAUCHE DE L'OREILLE INTERNE

Formation de la vésicule auditive.
Coupe transversale au niveau du rhombencéphale.

1, On voit la placode auditive en noir. Au-dessous d'elle, l'ébauche ganglionnaire dérivée de la crête.



2, Invagination de la placode et sa transformation en vésicule (à droite)



3 organogénèse ultérieure de la vésicule otique

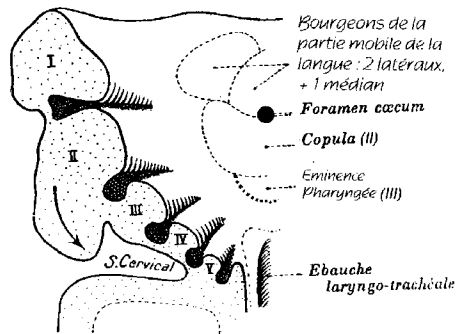
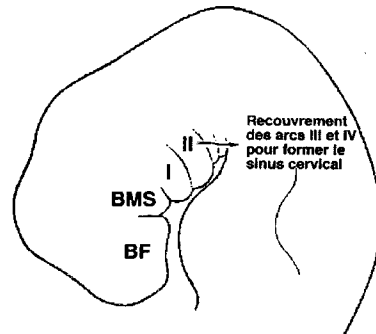
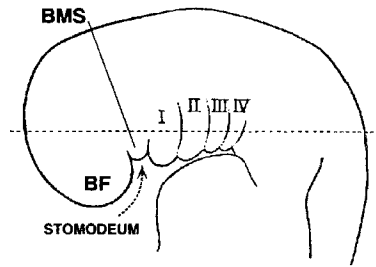
II.3 Devenir des arcs pharyngiens :

Chez l'homme, cinq paires d'arcs pharyngiens apparaissent dans la zone de développement des arcs aortiques précédemment décrits. Ils commencent à s'individualiser dès le début de la 4ème semaine. Ils vont recouvrir les 1e, 2e, 3e, 4e, 5e et 6e arcs artériels, à la fois sur le versant externe (ectoblastique) et sur le versant interne (entoblastique).

Entre le versant ecto et entoblastique, le mésoblaste comble les espaces non occupés par les arcs artériels. Il s'agit d'un mésoblaste à la fois de la lame intermédiaire et des somitomères auquel se surajoutent des éléments issus de la crête neurale.

En définitive, chaque arc possède un revêtement ectoblastique externe, un revêtement entoblastique interne et un axe mesenchymateux contenant un support cartilagineux, un arc aortique et un nerf crânien (V, VII, IX, X).

ARCS BRANCHIAUX (1)



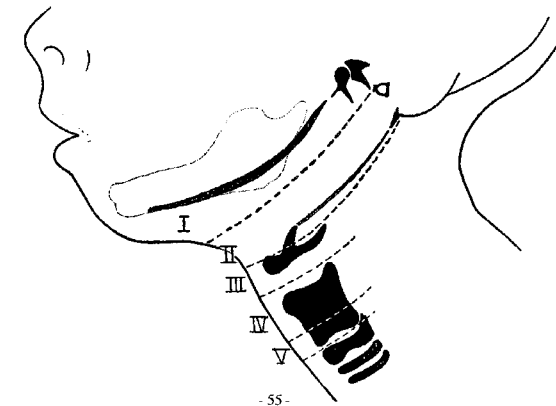
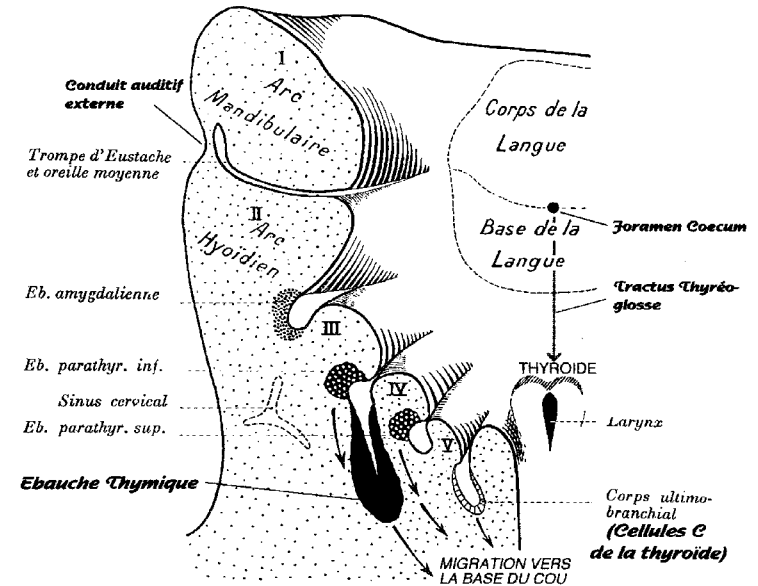
Sur leur surface ectoblastique comme entoblastique, les arcs sont séparés les uns des autres par des dépressions : les poches ecto/entoblastiques.

Chez l'homme, les cartilages des arcs dégénèrent presque totalement et ne s'ossifient pas (ou peu). Ainsi, contrairement à des espèces plus inférieures, les maxillaires supérieurs et inférieurs se forment par ossification membranaire (voir cours d'Histologie). Le cartilage du premier arc fournit cependant chez l'homme le marteau et l'enclume de l'oreille moyenne.

Le cartilage du 2ème arc fournit l'étrier, l'apophyse styloïde, le ligament styloïdien et le bord supérieur de l'os hyoïde (le bord inférieur de l'os hyoïde provient, selon les auteurs, soit du 3ème arc, soit d'une participation de cellules de la crête neurale).

En fin les arcs 4 et 5 seront à l'origine des cartilages du larynx.

ARCS BRANCHIAUX (2)



Les muscles masticateurs , les muscles du pharynx et du larynx , plus haut les muscles de la mimique dérivent des somitomères développés dans la zone correspondante.

Extérieurement, l'ectoblaste des arcs pharyngiens ne subit que peu de remaniements. Le premier arc ectoblastique se transforme par fusion en zone mandibulaire inférieure. Notons que le premier arc fournit aussi le bourgeon maxillaire supérieur. La première poche ectobranchiale, en se creusant profondément, formera le conduit auditif externe (latéralement à l'ébauche du conduit 6 bourgeons prolifèrent et seront à l'origine de l'oreille externe).

En outre, le deuxième arc ectoblastique se développe beaucoup plus que les arcs sous-jacents qu'il finit par recouvrir totalement en ménageant transitoirement un repli profond : le sinus cervical (le sinus cervical est ensuite enfoui dans la paroi du cou; il peut, avec d'autres reliquats de poches branchiales, former des kystes branchiaux ou générer des fistules).

Les arcs et poches entoblastiques vont fournir d'autres dérivés.

La zone médiane du premier arc fournit la partie antérieure et mobile de la langue sous la forme de 3 bourgeons (1 médian, 2 latéraux qui fusionnent).

La première poche entobranchiale s'invagine profondément et sera à l'origine de la caisse du tympan et de la trompe auditive (trompe d'Eustache).

Dans leur zone médiane, les 2ème et 3ème arcs entobranchiaux forment une zone en saillie, à l'origine de la base de la langue.

A la jonction entre partie mobile et fixe de la langue et exactement sur la zone médiane, une invagination se creuse, le foramen caecum.

L'invagination se creuse puis va migrer en position médio-ventrale du larynx. Il s'agit de l'ébauche thyroïdienne (donc ébauche unique et impaire).

La deuxième poche entobranchiale fournira les amygdales, la troisième, par migration cellulaire, fournira le thymus mais aussi la parathyroïde inférieure.

Le 4ème fournira la glande parathyroïde supérieure, tandis que la 5ème fournirait peut-être les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde (cellules C) (corps ultimo branchiaux).