



Semaine 2: nidation de l'œuf & formation du DED

Nidation : Implantation de l'**œuf fécondé = blastocyste** (\neq ovocyte) dans le **chorion** de l'**endomètre** de J6 à J12 (après l'ovulation) en **6 étapes** :

- **Apposition / Accolement** de l'œuf sur l'épithélium de l'endomètre
- **Adhérence / Fixation** de l'œuf sur l'épithélium de l'endomètre
- **Intrusion / Dissociation** de l'épithélium de l'endomètre
- **Invasion / Colonisation** du chorion de l'endomètre
- **Circulation utéro-lacunaire + villosités primaires**
- **Réaction déciduale** des cellules du chorion de l'endomètre

La nidation se déroule suite à l'ovulation, en deuxième partie du cycle si l'ovocyte est fécondé : en *période sécrétoire* (car progestérone sécrétée par corps jaune) → présence d'un **œdème du chorion** :

- ✓ glandes **festonnées** chargées en glycogène
- ✓ augmentation des vaisseaux **spiralés** = + surface d'échanges chorion / œuf

1) Apposition / Accolement

J+6 après ovulation (J14) donc J21 du cycle (possible entre J20 à J24)

L'œuf s'implante selon un certain *cadre temporel* :

→ **fenêtre d'implantation** : J21 du cycle (réceptivité maximum de l'endomètre)

Le blastocyste contient la moitié du génome paternel donc il y a un risque qu'il ne soit pas reconnu par l'organisme maternel, ou qu'il soit reconnu comme un **organisme étranger** donc on constate la mise en place de **mécanismes de coordination / coopération** entre le blastocyste et la muqueuse de l'endomètre via un dialogue moléculaire :

L'œuf fécondé doit être en état d'**activation** :

- **faible antigénicité** pour ne pas être attaqué par le système immunitaire de la mère
- **système immunitaire immature** pour ne pas attaquer la mère
- présence de **molécules d'adhérence** : protéoglycanes : perlecan / métalloprotéinase / sélectines (*ligand sur le trophoblaste*)

L'endomètre doit être dans un état de **réceptivité** :

- La diminution des mucines (manteau de glycocalyx) permet l'apparition des **microvillosités de l'endomètre = pinopodes** + effet ventouse par aspiration du liquide intra-utérin via les espaces intercellulaires = **interdigitation** avec microvillosités trophoblastiques
- **tolérance immunitaire** pour ne pas attaquer le blastocyste (- de lymphocytes T)
- **production facteur de croissance** : EFG (*ligand sur l'endomètre*)

Instant patho : l'implantation dans un mauvais cadre spatio-temporel (*nidation ectopique extra ou intra utérine par exemple au niveau du col de l'utérus = placenta praevia*) ou un mauvais dialogue moléculaire (réponse immunitaire trop importante par exemple) peut être responsable de stérilité

2) Adhérence / Fixation

J+6/7 après ovulation

Le **trophoblaste** prolifère au niveau du point d'adhérence et devient le **cytotrophoblaste** (riche en mitose = CTT) qui deviendra à son tour le **syncytiotrophoblaste** (STT) par division nucléaire sans cytodiérèse → cellule géante multi-nucléée



Le STT va entraîner la résorption totale des mucines (manteau glycocalyx : sucres) permettant de démasquer les **molécules d'adhérences** présentes sur l'épithélium endométrial et l'interaction avec celles du trophoblaste pour une adhérence plus forte de l'œuf sur la muqueuse.

Ces molécules d'adhérences sont les **intégrines**.

3) Intrusion / Dissociation

J+6/7 après ovulation

Le STT **s'infiltré** entre les cellules de l'épithélium endométrial entraînant **érosion** de celui-ci par apoptose (mort programmée) des cellules → il émet des **invadopodes** (*≠ pinopodes endométrial*) qui sont des invaginations (longs prolongements cellulaires) du STT vers la membrane basale (MB).

→ un complexe ligand-récepteur se met en place entre la **laminine** de la MB (*ligand*) et les **intégrines** trophoblastiques (*récepteurs*) permettant à l'embryon de rentrer dans la muqueuse utérine de *proche en proche*.

4) Invasion / Colonisation

J+7/9 après ovulation

- 1) La **MB va être détruite** par les **gélatinases** trophoblastiques qui digèrent le collagène IV qui la compose
- 2) Les **intégrines** trophoblastiques (*récepteurs*) interagissent avec la **fibronectine** (ligand) de la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) → ce qui entraîne une cascade moléculaire exponentielle responsable de l'avancée rapide de l'œuf dans le chorion.
Le collagène I composant la MEC est digéré par les **collagénases** trophoblastique (*≠ gélatinases*)
- 3) à **J+10** après ovulation l'œuf est totalement implanté dans le chorion et l'orifice de pénétration est rebouché par un **bouchon fibrineux** qui permet la coagulation/cicatrisation donnant parfois lieu à une **petite hémorragie semblable à une menstruation** (la patiente peut alors ignorer qu'elle est enceinte)

Le STT continue de proliférer et se creuse de **lacunes**.

5) Circulation utéro-lacunaire / villosités primaires

J+10/12 après ovulation

Les lacunes du STT confluent et entre en communication avec les vaisseaux endométriaux grâce à l'action de la **stromélysine** trophoblastique qui détruit la paroi de ces vsx → le sang maternel entre dans les lacunes = début de la circulation utéro-lacunaire.

En parallèle, les **villosités primaires** du **placenta** constituées de STT et CT se forment et permettent l'échange foeto-maternel d'oxygène et de nutriments

6) Réaction déciduale

Commence dès le début de la nidation (début S2)

Les **fibroblastes** du chorion de l'endomètre vont subir une transformation de type **épithéloïde** :

- + volume
- accumulation glycogène et lipide

Cette transformation *débute au niveau de la zone de nidation et se généralise à tout le chorion, elle à 3 rôles* :



- **nutritif** : production facteurs de croissance et métabolites
- **immunité maternelle** : protège l'embryon
- **régulation de la nidation** : empêche que l'invasion du trophoblaste soit trop importante

Les deux derniers mécanismes font appel à un **recrutement lymphocytaire** qui protège l'embryon tout en étant partiellement inactivé pour ne pas l'attaquer et veillent à limiter l'expansion de trophoblaste.

Suite à cette réaction, la muqueuse de l'endomètre va prendre le nom de :

- caduque **basale/basilaire** : entre l'œuf et le myomètre
- caduque **ovulaire/réfléchie** : entre l'œuf et la cavité utérine
- caduque **pariétale** : côté opposé au caduque ovulaire

Cf cours placenta

En parallèle à la nidation, l'embryon passe d'une masse cellulaire interne (MCI) à la formation d'un **embryon didermique** bordé par des cavités. On assistera durant la 2ème semaine via **6 étapes** à l'élaboration :

- du **disque embryonnaire didermique** (DED)
- de la **cavité amniotique**
- de la **vésicule vitelline primitive** puis **secondaire**
- du **mésenchyme extra-embryonnaire** qui deviendra le **cœlome externe**

Au stade de **blastocyste**, l'embryon est limité en périphérie par le trophoblaste qui a proliféré et s'est différencié en CTT et STT, il présente une MCI (qui se divisera en 2 feuillet) et une cavité appelé blastocèle.

1) Disque embryonnaire didermique

J+8 après ovulation (// invasion)

Les cellules en contact avec le **blastocèle** (partie inférieure) s'individualisent en une couches de cellules **cubiques** → **l'hypoblaste** qui ne donnera *aucun dérivé définitif* (feuillet transitoire).

Les cellules restantes en contact avec le **CTT** (partie supérieure) forment une couche de cellules **prismatiques** → **l'épiblaste primitif** (1) qui donnera *tous les organes* avec la mise en place des 3 feuillet primitifs (multipotents) ainsi qu'à la formation des **tissus extra-embryonnaire** (ex : MEE).

2) Formation cavité amniotique

Elle est formée par l'**apoptose** des cellules du CTT en contact avec l'épiblaste primitif suite à l'émission d'un signal (**BMP-4**) de mort programmée par les cellules de l'épiblaste 1 . La cavité sépare donc l'épiblaste 1 du CTT.

Les cellules de l'**épiblaste 1** vont **proliférer** vers le haut créant une bordure de cellules **pavimenteuses** → les **amnioblastes** qui **tapissent la face interne du CTT**

3) Formation membrane de Heuser

J+9 Les cellules de **l'hypoblaste** prolifèrent et forment une couche de cellules qui tapisse la paroi du blastocèle → la **membrane de Heuser**

J+10 Après formation de cette membrane, le blastocèle prend le nom de **vésicule vitelline primitive** (VV1) qui est limité par la membrane de Heuser en périphérie et l'hypoblaste à sa partie supérieure



4) Formation mésenchyme extra-embryonnaire (MEE)

J+10/11 après ovulation (// circulation utéro-lacunaire)

L'**épiblaste primitif** prolifère à son tour et forme une masse tissulaire (**tissu réticulé lâche et très peu cellulaire**) qui *s'interpose autour du DED* donc entre :

- les **amnioblastes** et le **CTT** en haut
- la **membrane de Heuser** et le **CTT** en bas

Ce tissu est le **mésenchyme extra-embryonnaire**, dérive de l'épiblaste, va s'épaissir et séparer l'embryon du CTT en périphérie.

5) 2ème poussée de l'hypoblaste

J+10/11 après ovulation (// circulation utéro-lacunaire)

L'hypoblaste prolifère à nouveau et forme une *deuxième couche cellulaire en dedans* de la membrane de Heuser : la vésicule vitelline primaire **bordée par la deuxième poussée hypoblastique** et l'hypoblaste correspond à la **vésicule vitelline secondaire**.

On peut constater que les cellules de la 2nd poussée hypoblastique *ne tapissent pas toute* la membrane de Heuser, une partie sera exclue : le **kyste exocoelomique**, reliquat de VV1 qui ne donnera aucun dérivé embryonnaire.

6) Formation du cœlome externe

J+10/14 après ovulation

On constate que le **MEE se creuse de lacunes** qui grandissent et confluent pour former une seule cavité : le **cœlome externe**.

Seul un endroit ne se creuse pas et reste accroché au chorion par un pédicule : le **pédicule extra-embryonnaire** (participera à la formation du **futur cordon ombilical**).

Le MEE restant tapisse en périphérie le **CTT en dedans** et la **CA et la VV2 en dehors**, ces feuillets portent différents noms :

- la **lame choriale** : en périphérie, contre le chorion, tapisse le CTT
- la **lame amniotique** = somatopleure extra-embryonnaire : tapisse la cavité amniotique
- la **lame vitelline** = splanchnopleure extra-embryonnaire : tapisse la **VV2**
- le **pédicule embryonnaire** : territoire de MEE reliant la lame choriale aux lames amniotique et vitelline (l'embryon à la périphérie)

La couche d'amnioblastes (dérivant de l'épiblaste 1) + la lame amniotique (MEE dérivant de l'épiblaste)
→ forment l'**amnios** = paroi de la cavité amniotique

On a donc un feuillet externe (lame choriale) + 1 feuillet interne (lame amniotique + vitelline) séparés par le cœlome externe et reliés entre eux par le pédicule embryonnaire.

A la fin de la deuxième semaine, l'œuf est un ensemble de tissus déjà différenciés, implanté dans la chorion de l'endomètre et organisé en plusieurs structures :

- **1 sphère périphérique = sphère choriale ou chorion** : STT + lacunes avec sang maternel + CTT + lame choriale (MEE)
- **2 demies-sphères creuses** : CA (supérieure) et VV2 (inférieure)
- entourées respectivement par la **lame amniotique et la lame vitelline**
- séparées par le **DED** : épiblaste 1 (planché CA) et hypoblaste (plafond VV2)
- le **pédicule embryonnaire**