

EMBRYOLOGIE HUMAINE

DEUXIÈME SEMAINE DE DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Cette partie du cours porte sur l'embryogenèse de la deuxième semaine.

La **deuxième semaine de développement** ou **quatrième semaine d'aménorrhée** (=en absence de règles de la femme) couvre la période du développement qui débute à **l'apposition du blastocyste** libre sur l'épithélium de l'endomètre et qui s'achève **avant la gastrulation**.

Elle voit le blastocyste libre s'implanter dans le chorion de l'endomètre : il s'agit de la **nidation**, le chorion de l'endomètre évolue en sphère choriale, sa masse cellulaire interne (MCI) se transforme en **disque embryonnaire didermique** (DED) et les **cavités** embryonnaires se forment.

Seront abordés :

- **Les modifications de l'organisme maternel**
- **L'évolution de l'œuf** : nidation + formation de DED et des cavités extra-embryonnaires
- Les **pathologies** de la deuxième semaine entravant le développement normal de la grossesse

1) Les modifications de l'organisme maternel

La 2^{ème} semaine de développement a lieu durant la **phase post-ovulatoire** du cycle menstruel. Au cours de cette phase, le **follicule ovarien** qui s'est rompu pour libérer un ovocyte se transforme en **corps jaune** : les cellules de sa paroi secrètent de la **progestérone** dont le taux va progressivement augmenter avant de diminuer en fin de phase avec la **dégénérescence** du corps jaune en absence de fécondation.

La progestérone induit la **maturation complète de l'endomètre** générant un environnement propice à la survie de l'œuf en cas d'implantation. Cette maturation comprend :

- La **maturation des glandes** de l'endomètre qui deviennent **spiralées** + **secrètent** en abondance du **glycogène**
- La **prolifération des vaisseaux** sanguins qui se **spiralisent** également
- L'apparition d'**œdème dans le chorion**

Il existe une **fenêtre temporelle** au cours de cette phase, située autour du **21^{ème} jour du cycle menstruel** (possible de **J20 à J24**), qui correspond à la période la plus propice pour *une implantation réussie* de l'œuf fécondé.

En cas d'implantation, le **corps jaune** situé dans l'ovaire, **se maintient** entraînant *une sécrétion continue* de progestérone. A ce stade, la femme ne présente **aucun signe clinique de gestation**.

2) Evolution de l'œuf

Deux événements importants se produisent au cours de cette 2^{ème} semaine du développement, ils sont **simultanés** mais pour mieux les comprendre nous les *aborderons séquentiellement*.

Ainsi pendant que l'œuf réalise sa nidation, c'est-à-dire pénètre entièrement au sein de l'endomètre maternel, il continue à évoluer et à se transformer : formation du DED et de différentes cavités (la cavité amniotique, la vésicule vitelline primitive qui évoluera en vésicule vitelline secondaire et le coelome externe).

La **nidation** est un phénomène **progressif** constitué de différentes **étapes successives** parmi lesquelles :

- × **L'apposition**, déjà abordé durant le cours sur la 1^{ère} semaine de développement
- × **L'adhérence**
- × **L'intrusion**
- × **L'invasion**

Avec pour conséquences, **deux phénomènes** :

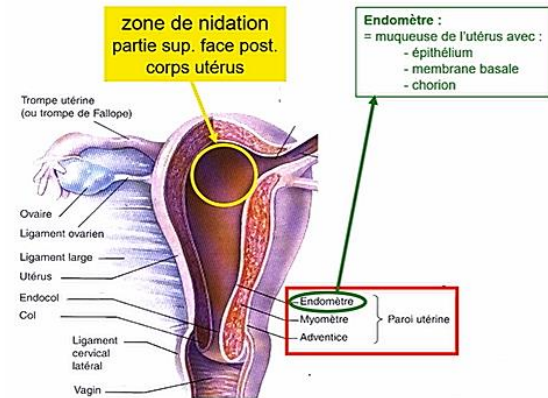
- La mise en place de la **circulation sanguine utéro-lacunaire** et des **villosités primaires**
- La **réaction déciduale** des cellules du chorion de l'endomètre

a) La nidation

Nous allons entrer dans le détails des différentes étapes de la nidation et ses conséquences. Pour rappel, la nidation correspond à **l'implantation de l'œuf au stade blastocyste libre dans le chorion de l'endomètre**.

L'endomètre correspond à la **muqueuse de l'utérus**, c'est-à-dire la paroi la plus interne de sa paroi. Il comprend :

- Un **épithélium de revêtement**, qui **s'invagine** en profondeur pour former des **glandes sécrétrices**
- Une **membrane basale** intermédiaire
- Un **chorion** sous-jacent



Au niveau de l'utérus, il existe une **zone de nidation** qui est plus particulièrement propice à l'accueil d'un œuf et se situe au niveau de la **partie supérieure de la face postérieure (supéro-postérieure) du corps de l'utérus**.

➡ La **1^{ère} étape de la nidation** a lieu en fin de 1^{ère} semaine (J6) et correspond à la phase d'**apposition** du blastocyste sur l'épithélium de l'endomètre. Il s'agit d'un accolement du blastocyste libre (*débarassé de la zone pellucide*) à l'épithélium.

Cet accolement se fait par le **pôle embryonnaire** du blastocyste durant la **fenêtre d'implantation** (temporelle) et au niveau de la **zone de nidation** (spatiale).

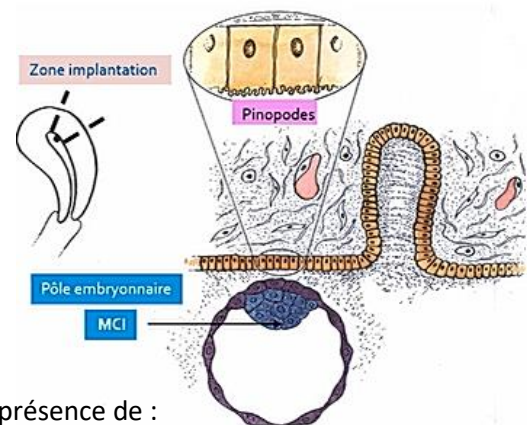
A ce stade, il doit exister une **coordination/coopération** entre l'endomètre maternelle et le blastocyste à travers un dialogue moléculaire :

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

- une **tolérance immunitaire** vis-à-vis du blastocyste
- la synthèse de **facteurs de croissance**

Le **blastocyste** doit être dans un **état d'activation** caractérisé par :

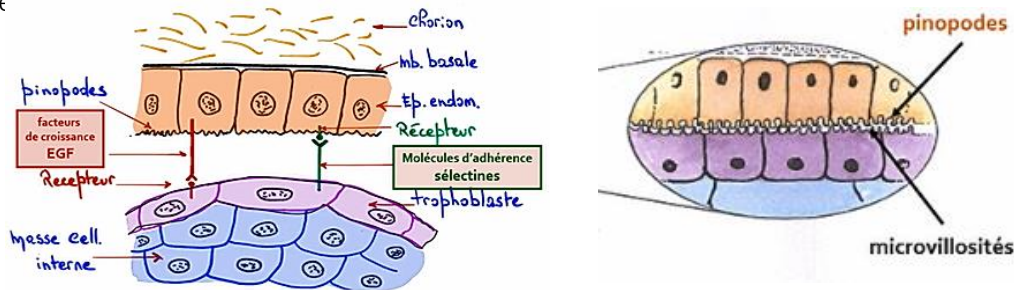
- une **faible antigénicité** (pour ne pas être reconnu comme un corps étranger par les cellules immunitaires maternelles)
- la synthèse de **molécules d'adhérence**.



L'accolement du blastocyste à l'épithélium est rendu possible par la présence de :

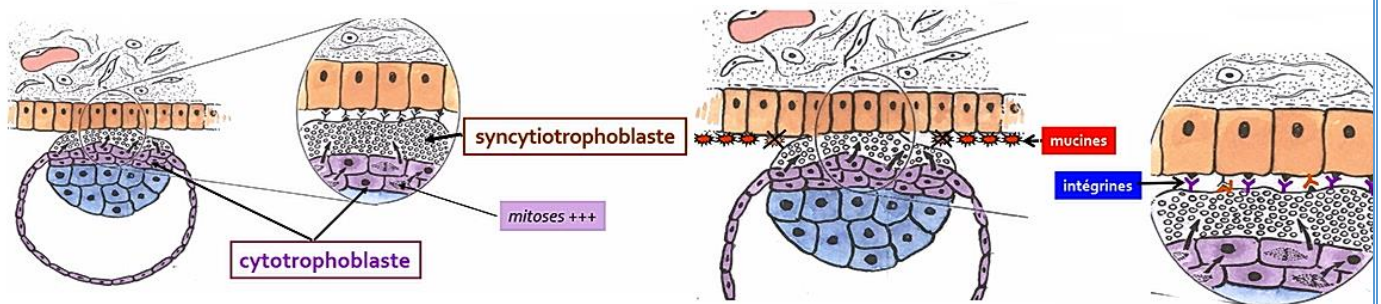
- **Pinopodes** au niveau des cellules épithéliales de l'endomètre qui sont une *différenciation apicale cellulaires* : **micro-protusions de la membrane plasmique**. Ils vont jouer un rôle dans **l'aspiration du liquide intra-utérin** permettant un maintien instable du blastocyste.
- **Facteurs de croissances** sécrétés par l'épithélium, parmi lesquels l'**EGF** (*epidermal growth factor*) qui viendront reconnaître leurs récepteurs situés à la surface des cellules trophoblastiques et participer à l'activation de l'œuf,
- **Molécules d'adhérences** sécrétés par les cellules du trophoblaste, de type **sélectines** dont le récepteur est situé à la surface des cellules épithéliales

Ce dialogue moléculaire aboutit à l'**interdigitation** entre les pinopodes épithéliales et les microvillosités trophoblastiques conduisant à un *contact plus stable* entre le blastocyste et l'épithélium



➔ La **2^{ème} étape de la nidation** correspond à la phase d'**adhérence (J6/7)** qui est la **fixation** du blastocyste sur l'épithélium.

Au cours de cette phase, les cellules du **trophoblaste** connaissent une **prolifération** importante au niveau du point d'adhérence qui entraîne la **formation** du **cytotrophoblaste** (CTT) riche en mitose. Le CTT se transforme à son tour grâce à des **divisions nucléaires sans cytotdièrèse** (absence de division du cytoplasme) en un nouveau tissu nommé le **syncytiotrophoblaste** (STT). Ainsi le STT peut être considéré comme un syncytium multinucléé sans délimitations membranaires définies.



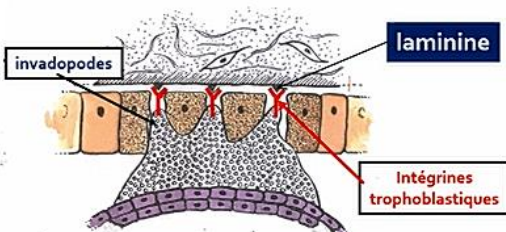
Le **STT** va entraîner le **clivage** des **mucines** qui entre dans la composition du **glycocalyx** (manteau situé à la face externe de la membrane cellulaire épithélial, composé essentiellement de sucre).

Ce clivage **va démasquer des molécules d'adhérence** situées de part et d'autre : sur le versant épithélial et sur le versant blastocyste. Ces molécules d'adhérence sont des **intégrines** qui vont pouvoir interagir entre elles pour fixer l'œuf sur la surface de l'épithélium.

➔ La **3^{ème} phase de nidation** correspond à celle de l'**intrusion** durant laquelle il y a **dissociation de l'épithélium** au point d'adhérence.

Le **STT** :

- **érode l'épithélium**, générant un phénomène d'**apoptose** (mort cellulaire programmée)
- **émet des invadopodes** (expansions) qui s'infiltrent entre les cellules épithéliales en cours de lyse

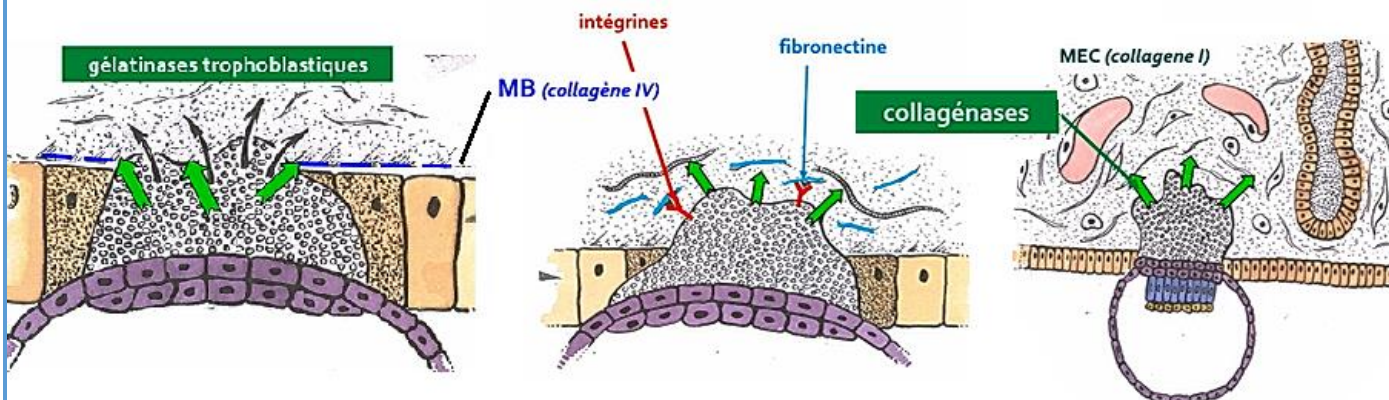


Ces invadopodes vont atteindre la **membrane basale** (MB), et les molécules d'adhérences (**intégrines**) présentes à leur surface vont reconnaître des molécules spécifiques de la MB comme la **laminine** permettant au blastocyste de pénétrer dans la muqueuse utérine de proche en proche (progressive).

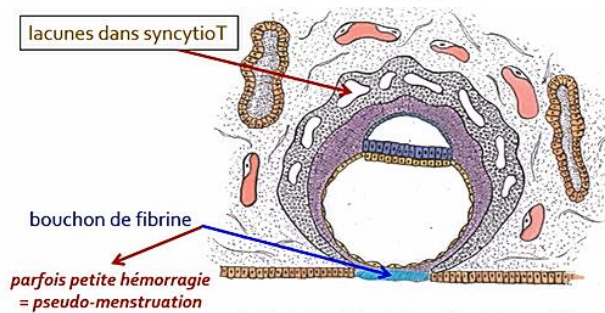
➔ La **dernière étape de la nidation** correspond à celle de l'**invasion** qui se produit entre le **7^{ème} jour et le 9^{ème} jour** du développement. Il s'agit de la **colonisation du chorion** par l'œuf qui va venir s'enfouir entièrement en son sein.

- Dans un premier temps, il y a une **destruction locale de la MB** suite à un phénomène de **digestion enzymatique** des fibres de **collagène de type IV** par des enzymes d'origine trophoblastique : les **gélatinases**

- Une fois la MB lysée, l'œuf peut commencer sa progression dans le chorion mettant en jeu 2 phénomènes :
 - **Reconnaissance** entre le STT (**intégrines**) et les **protéines matricielles du chorion (fibronectine)**
 - **Digestion enzymatique** des fibres de **collagène de type I** de la **matrice extra-cellulaire** par des enzymes d'origine **trophoblastique** : les **collagénases**.
- Au 10^{ème} jour du développement, l'œuf est entièrement implanté dans le chorion



Au niveau du point d'adhérence, une **cicatrice d'origine matricielle** appelée bouchon de fibrine car riche en molécules de fibrine remplace les cellules épithéliales. Lorsque ce bouchon cicatriciel est résorbé pour faire place à de nouvelles cellules épithéliales, de **petites pertes sanguines** peuvent avoir lieu appelées pseudo-menstruations, laissant croire à la femme qu'il s'agit de ses règles et donc pouvant lui faire **ignorer sa grossesse**.



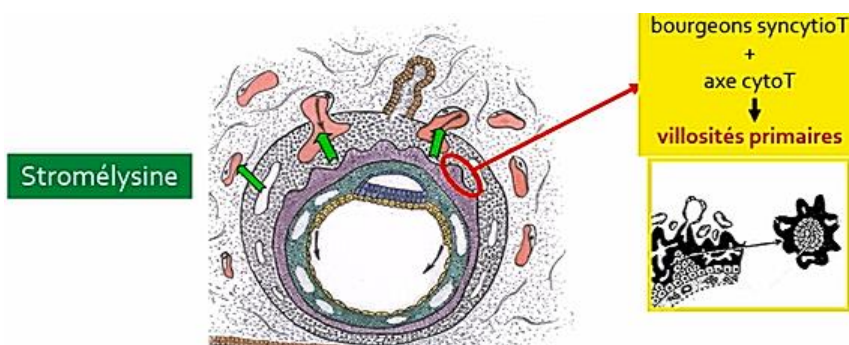
Le **STT** continue à proliférer et circonscrit progressivement et entièrement l'œuf. On constate aussi l'apparition de **lacunes** au sein du STT : **espaces liquidiens dénués d'éléments cellulaires**.

➤ **Entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour** du développement se mettent en place la **circulation utéro-lacunaire** et les **villosités primaires**.

Les **lacunes du STT** confluent entre elles pour former des lacunes de plus grandes tailles qui vont entrer en **communication avec les vaisseaux** sanguins présents dans le chorion de l'endomètre. Cette mise en communication résulte de la **destruction de la paroi des vsx** par des enzymes de types **stromélysine** synthétisées par le STT puis d'une **fusion** entre les lacunes et la paroi vasculaire. Ce phénomène correspond à la mise en place de la circulation utéro-lacunaire à l'origine des **premiers échanges** entre le blastocyste et la mère.

✦ L'hormone **HCG**, trophoblastique, peut alors passer dans la circulation maternelle et permettre durant la 3^{ème} semaine de développement, à partir d'une prise de sang, d'établir le **diagnostic biologique de la grossesse**.

En même temps, le **CTT** sous-jacent commence à émettre des **excroissances** qui vont **pénétrer le STT**. L'ensemble formé par **l'axe de CTT et STT autour** forme les villosités choriales primaires dans le développement du **placenta**.



➤ En conséquence à la nidation, les **fibroblastes** du chorion vont subir une **transformation** : la **réaction déciduale**.

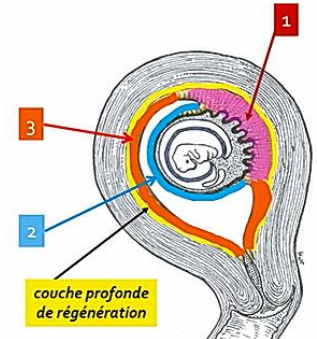
Celle-ci commence dès le début de la 2^{ème} semaine de développement et concerne dans un *premier temps* les fibroblastes de la **zone de nidation** puis se *généralise* à **presque tout le chorion**. Les cellules du chorion vont :

- **Augmenter de volume**
- **Se charger en glycogène et en lipides**

On distingue 3 zones appelées **caduques**, qui porte des noms différents selon leur situation par rapport à l'œuf implanté :

- La caduque **basilaire** entre l'œuf et le myomètre (1)
- La caduque **ovulaire** entre l'œuf et la cavité utérine (2)
- La caduque **pariétale** pour le reste de l'endomètre (3)

Vers le 4^{ème} mois de développement, la **croissance du fœtus et de la cavité amniotique** va progressivement amené la caduque **ovulaire** vers la caduque **pariétale** entraînant leur **fusion** et l'**oblitération de la cavité utérine**.



b) Formation du DED et des cavités

En parallèle de la nidation, l'œuf continue son évolution pour former en fin de 2^{ème} semaine de développement, à partir de la masse cellulaire interne, le disque embryonnaire didermique et 3 cavités liquidiennes. Au cours de cette semaine on a donc :

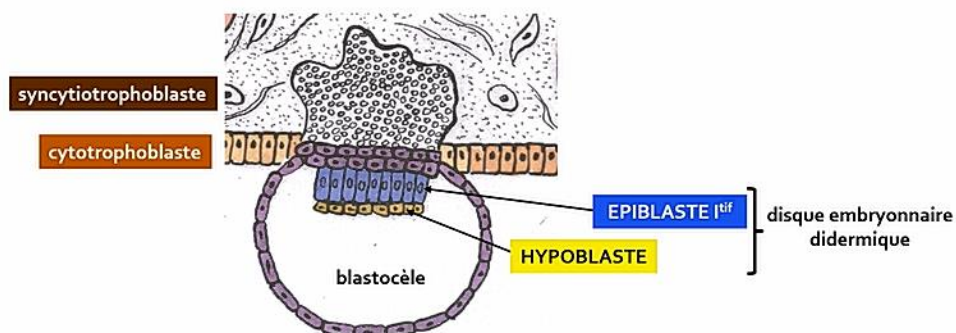
- Formation du **DED**
- Formation du **mésenchyme extra-embryonnaire (MEE)**
- Apparition d'espace liquidiens : la **cavité amniotique**, la **vésicule vitelline (VV)** primitive puis secondaire et du **cœlome externe**

Au moment de l'apposition, en fin de 1^{er} semaine, le blastocyste est **limité** par une couche de cellules **trophoblastiques** donnant naissance au STT à l'extérieur et le CTT en dedans. Il y a, à l'intérieur du blastocyste, une cavité liquidiennne : le **blastocèle** qui excentre les cellules de la **masse cellulaire interne (MCI)** contre le CTT au niveau du pôle **embryonnaire** de l'œuf.

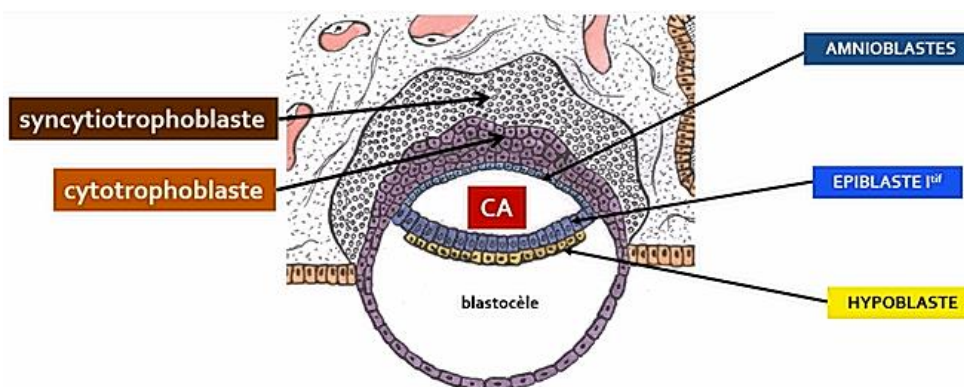
➡ Nous allons commencer par nous intéresser à la **formation du DED**.

Au 8^{ème} jour du développement, les cellules de la **MCI** vont se différencier en **2 populations de cellules distinctes** formant le DED :

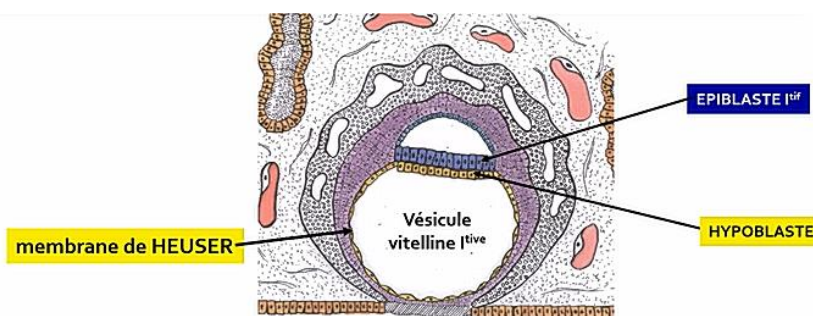
- En *bordure du blastocèle*, des cellules de la MCI se différencier en cellules de morphologie cubique formant l'**hypoblaste**
- En *bordure du CTT*, des cellules de la MCI deviennent prismatique pour former l'**épiblaste primitif**. Il se trouve donc **entre le CTT et l'hypoblaste**.



➔ Ensuite nous avons formation de la première cavité : la **cavité amniotique** (CA) qui se creuse dans le **CTT** par **apoptose** des cellules du CTT. La cavité formée **s'interpose donc entre le CTT et l'épiblaste primitif**. Des cellules issues de l'épiblaste primitif : les **amnioblastes**, vont coloniser la paroi de la CA au niveau de son **toit**, **s'interposant entre le CTT et la CA**.



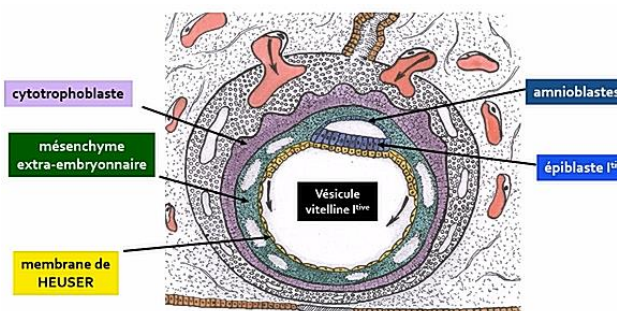
➔ A partir du **9^{ème} jour** du développement, il y a formation de la **vésicule vitelline primitive**. Pour cela, des cellules de l'**hypoblaste** vont connaître une première poussée de migration pour coloniser la face **interne du CTT sous jacent**. Cette nouvelle couche de cellules qui tapisse la **paroi du blastocèle** prend le nom de **membrane de Heuser**. Avec l'apparition de cette membrane, **le blastocèle devient la VV primitive**.



Sa paroi est donc constituée par la *membrane de Heuser reposant sur le CTT* et par *l'épiblaste primitif du DED au niveau de son toit*.

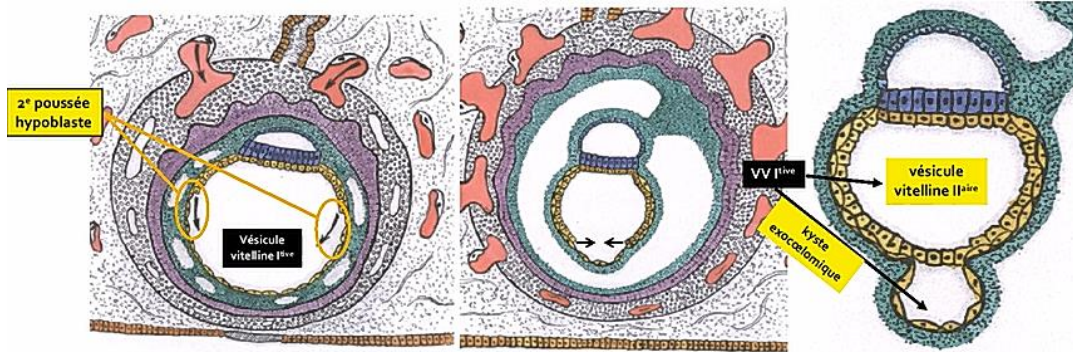
➔ Au **10^{ème} jour** de développement une nouvelle **formation tissulaire** apparaît : le **mésenchyme extra-embryonnaire** qui est issu de l'épiblaste primitif. Il s'interpose entre :

- la **membrane de Heuser** et le **CTT**
- les **amnioblastes** et le **CTT**



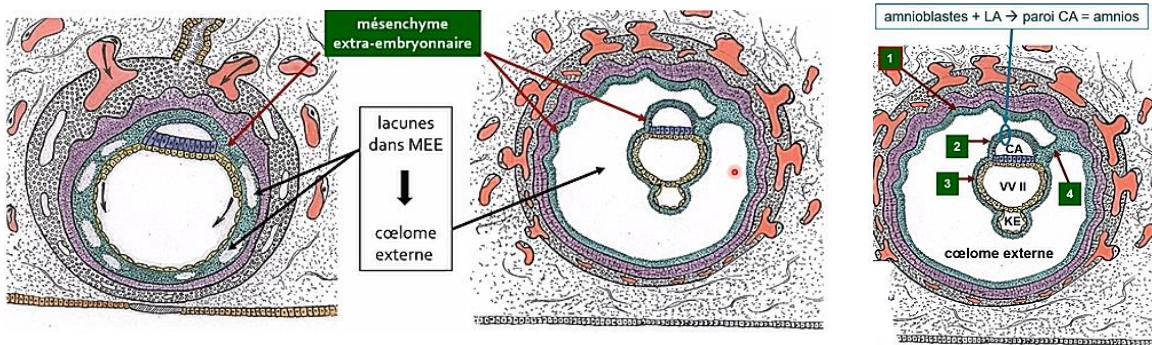
➔ Vers le **10^{ème} et 11^{ème} jour**, l'**hypoblaste** est à l'origine d'une deuxième poussée de migration cellulaire qui donne naissance à une deuxième couche de cellules (pas de nom particulier) qui va **doubler en dedans la membrane de Heuser**. La **VV primitive** va ainsi devenir **VV secondaire** entièrement bordé par des cellules d'origine hypoblastique. Cette nouvelle couche de cellule ne recouvre pas entièrement la membrane de Heuser et va scinder en 2 parties la VV primitive originale :

- la **majeure** partie de la VV primitive va donner la **VV II^a**
- une plus **petite** partie donne naissance à une petite cavité (le **kyste exocoelomique**) qui sera amenée à **disparaître**.



➔ Entre le **10^{ème}** et le **14^{ème}** jour de développement apparaît une 3^{ème} cavité : le **cœlome externe**. Dans tout le **MEE** apparaissent des **lacunes** qui vont **confluer** les unes vers les autres pour former **une cavité unique**, le cœlome externe. Après l'apparition de cette cavité, le **MEE forme 4 lames contingents** :

- La **lame chorale** qui tapisse le CTT (1)
- La **lame amniotique** ou **somatopleure extra-embryonnaire** qui recouvre la **cavité amniotique** (2)
- La **lame vitelline** ou **splanchnopleure extra-embryonnaire** qui recouvre la **vésicule vitelline secondaire** (3)
- Le **pédicule embryonnaire** qui **relie** la lame chorale à la lame amniotique et la lame vitelline (4)

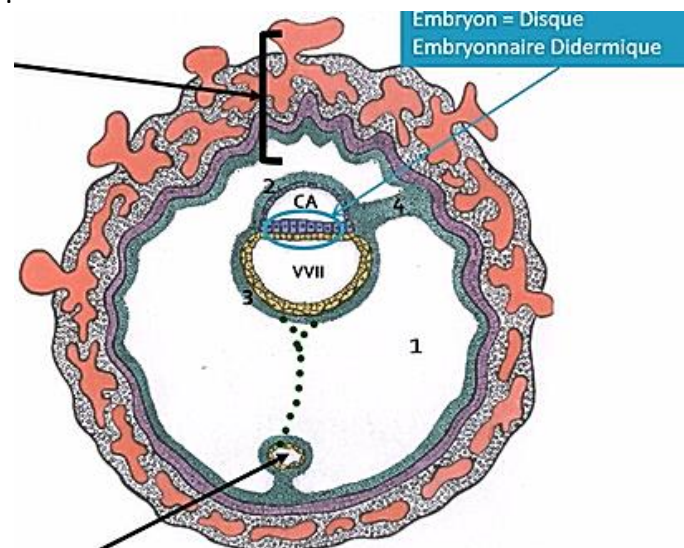


On a donc un **feuillet externe** (lame chorale) et un **feuillet interne** (lame vitelline et amniotique) **séparés** par le **cœlome externe** et **reliés** entre eux par le **pédicule embryonnaire**.

Sur le schéma mais non-dit : la paroi amniotique formée des amnioblastes et de la lame amniotique est appelée ***l'amnios***.

Pour résumé, en fin de **2^{ème}** semaine de développement, **l'œuf est un ensemble de tissus déjà différenciés implanté dans le chorion de l'endomètre et organisés en plusieurs structures** :

- Une **sphère périphérique** appelée sphère chorale ou chorion (ATTENTION de ne pas confondre avec le chorion de la membrane utérine) composée :
 - En dehors par du **STT** avec des **lacunes** emplies de sang maternelle
 - Du **CTT** en dedans
 - De **MEE** formant la **lame chorale** (1)
- D'une cavité : le **coelome externe**
- Deux **½ sphères creuses** : la **cavité amniotique** au dessus et la **VV secondaire** en dessous
- Elles sont entourées en dehors par la **lame amniotique** (2) et la **lame vitelline** (3)



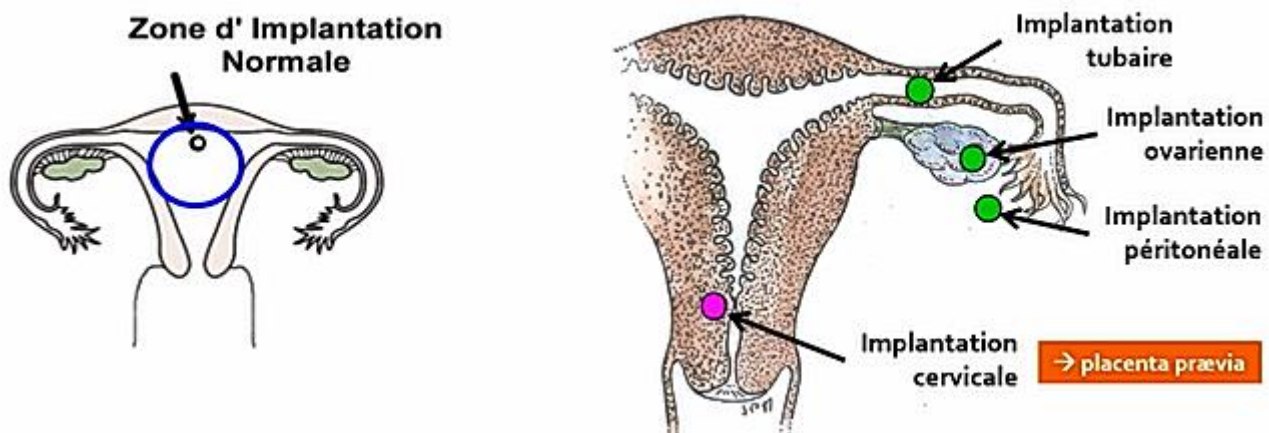
- Elles sont séparées par le **DED** formé par
 - L'épiblaste primitif au niveau du *plancher de la cavité amniotique*
 - L'hypoblaste au niveau du *plafond de la VV secondaire*
- Le **pédicule embryonnaire** (MEE) qui relie la sphère chorale au reste (4)

A noter qu'il subsiste un résidu de la VV primitive (kyste exocoelomique) mais que celui va **disparaître**.

3) Les pathologies de la deuxième semaine

Concernant les pathologies de la 2^{ème} semaine, elles concernent majoritairement :

- les **échecs d'implantation** liés à un défaut dans le dialogue moléculaire entre l'épithélium de l'endomètre et l'œuf
- les **nidations ectopiques** à l'origine de :
 - grossesses **extra-utérines** en particulier suite à une implantation au niveau ovarien, péritonéal ou tubaire
 - grossesses **intra-utérines** mais en dehors de la zone d'implantation, notamment dans la région **cervicale** de l'utérus à l'origine du **placenta prævia** exposant à des accidents **graves** de types **hémorragiques** surtout lors de l'accouchement par voie basse.



Voilà je vous ai fait le meilleur support de cours que je pouvais : cette fiche est ultra complète donc vous pouvez commencer à l'apprendre étant donné que vos cours sur moodle sortent assez tard, normalement il n'y aura pas vraiment d'ajouts... J'espère qu'on vous transmet notre amour pour cette matière qui est passionnante si vous lui donnez sa chance !

Comme c'est la tradition je vais faire quelques « dédicaces » :

*Déjà comment ne pas commencer par **Zélus**, votre tutrice d'anatomie, une pépite qui rayonne toute la journée qui vous fera aimé la vie et surtout l'anat, looove sur elle*

*Bien sur mes co-tuts **Quentin** et **Claire**, gros coup de foudre pour ces 2 énergumènes, c'est pour ce genre de rencontre que vous devez vous battre pour passer en P2..*

*A notre ancien, **Greg** un parrain du cœur en or, à **Sacha** trauma par mes danses...*

Et puis à toute l'équipe du tutorat, à la P2, aux happy hours, à la blouse blanche rêvée, ect...

Bon courage les gars, ne vous laissez pas déconcentrez, la médecine c'est dure pour tout le monde : le but c'est d'être plus fort que vous la veille...