



Semaine 2

Embryologie

Bonjour tout le monde !! Ce cours fait donc suite à l'intro et la SD1, ils posent les bases de l'embryologie et sont très importants. Si j'ai bien un conseil à donner en embryologie c'est de bien comprendre la chronologie des cours tout se suit et se complète, donc la compréhension et les schémas c'est ++.
Bon courage pour ce cours qui au premier abord peut paraître compliqué car il regroupe pleins de nouvelles notions mais qui est plutôt simple quand on arrive à comprendre tous les mécanismes

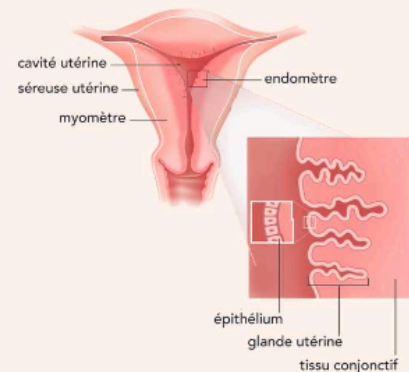
La **2^{ème} semaine du développement embryonnaire** ou **4^{ème} semaine d'aménorrhée** débute dès l'**apposition du blastocyste libre** sur l'épithélium de l'endomètre et s'achève **avant la gastrulation**(qui a lieu durant la **3^{ème} semaine**).

Durant cette deuxième semaine, le **blastocyste libre** s'implante dans le **chorion** de l'endomètre : c'est ce qu'on appelle la **NIDATION**. On constate l'évolution des différentes structures :

- o **Masse cellulaire Interne(MCI)** -----> **Disque Embryonnaire Didermique(DED)**
- o **Chorion.** -----> **Sphère choriale**
-----> **Cavités extra-embryonnaires**

Récap des différentes couches de l'utérus :

- ❖ **Endomètre** (=muqueuse utérine) :
 - Epithélium
 - Membrane basale
 - Chorion (=tissu conjonctif)
- ❖ **Myomètre** (muscleuse)
- ❖ **Adventice**



I) Les Modifications de l'organisme maternel

La deuxième semaine de développement a lieu durant la **phase post-ovulatoire** du cycle menstruel. Au cours de cette phase, le **follicule ovarien** ayant libéré l'ovocyte **se transforme en corps jaune**. Les cellules de sa paroi sécrètent de la **PROGESTERONE**. Cette hormone induit la maturation complète de l'endomètre générant ainsi un environnement propice à la survie de l'œuf en cas d'implantation :

- Les **glandes** deviennent matures: elles se spiralisent et sécrètent du glycogène.
- Les **vaisseaux** prolifèrent et se spiralisent également
- Le **chorion** va présenter des oedèmes

Il y a donc 2 cas de figure:

-S'il y a **fécondation** et implantation : le **corps jaune se maintient** et sécrète la **progestérone** en continue.

-S'il y a **absence de fécondation** : le taux de **progestérone** augmente progressivement avant de diminuer avec la **dégénérescence du corps jaune**.

ATTENTION: Il n'y a AUCUN signe de grossesse à ce stade

II) Évolution de l'oeuf

Pendant que l'oeuf fait sa **nidation**, il évolue et se transforme: on aura la **formation du DED** et des différentes **cavités**. Ces 2 grands événements se produisent de **manière concomitante**

A) La nidation

La **nidation** est un événement progressif et composé de différentes étapes successives:

1) L'apposition = J6

2) L'adhérence= J6/7

3) L'intrusion = J6/7

4) L'invasion= J7/9

Avec pour conséquence **2 phénomènes** se déroulant **simultanément** à la nidation :

- o **La Circulation utéro-lacunaire** + **villosités primaires** = J10/12
- o **La Réaction déciduale** = dès le début de la 2^{ème} semaine

Étape 1: Apposition=J6

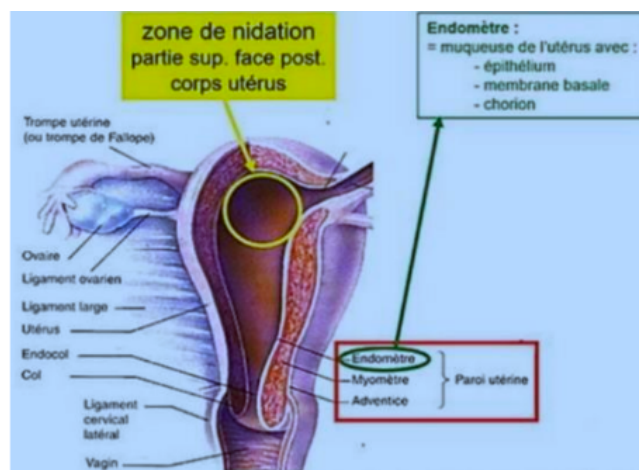
C'est la 1^{ère} étape de la nidation. Il s'agit de l'accolement du **blastocyste libre** (= blastocyste libéré de sa zone pellucide), par son **pôle embryonnaire**, à l'épithélium de l'endomètre selon un **gradient temporo-spatial** bien précis:

-Spatiale: Zone de nidation/ d'implantation

= lieu propice à l'accueil d'un oeuf → se situe sur la partie supérieure de la face postérieure (=postero-supérieure) du corps de l'utérus

-Temporelle: fenêtre d'implantation

= période la plus propice pour une implantation réussie de l'oeuf fécondé → se situe à J6=J21 du cycle menstruel (possible entre J20 et J24)



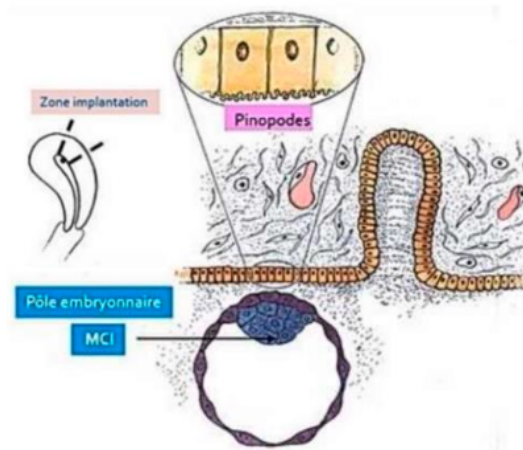
Une **Coordination/coopération** entre l'endomètre maternel et le blastocyste est nécessaire pour que l'oeuf soit bien reconnu, ou pour qu'il ne soit pas considéré corps étranger par les cellules immunitaires maternelles. Ceci s'effectue grâce à un **dialogue moléculaire** :

L'endomètre doit être dans un état de réceptivité :

- o Une **tolérance immunitaire** vis-à-vis du blastocyste
- o La synthèse de **facteurs de croissance**

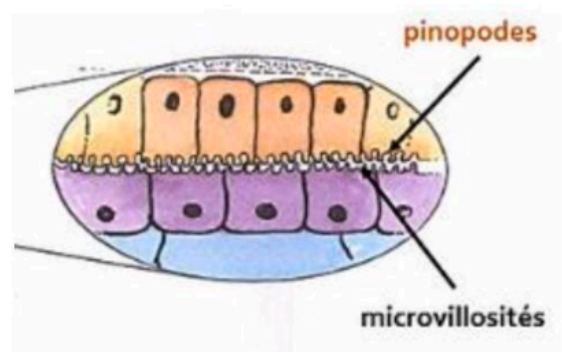
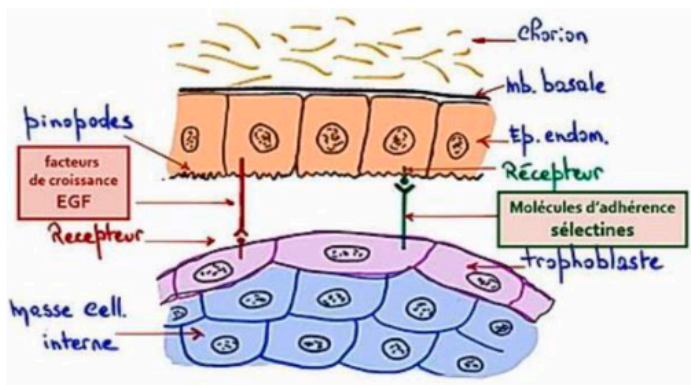
Le blastocyste doit être dans un état d'activation :

- o Une **faible antigénicité**
- o La synthèse de **molécules d'adhérences**



L'accolement du **blastocyste** à l'**endomètre** est rendu possible par :

- La présence de **pinopodes** au niveau des **cellules épithéliales de l'endomètre**. Ce sont des **microprotrusions de la membrane plasmique** qui jouent un rôle dans l'**aspiration du liquide intra-utérin** permettant un maintien instable du blastocyste. ++
- La sécrétion de **facteurs de croissance** par l'épithélium utérin, tel que l'**EGF**, qui vont reconnaître les **récepteurs situés à la surface des cellules trophoblastiques**. Ils participent à l'activation de l'œuf. ++
- La synthèse de **molécules d'adhérences**, de type **sélectines**, sécrétées par les cellules du trophoblaste. Leur **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.

Attention: Ne pas confondre qui possède quoi:

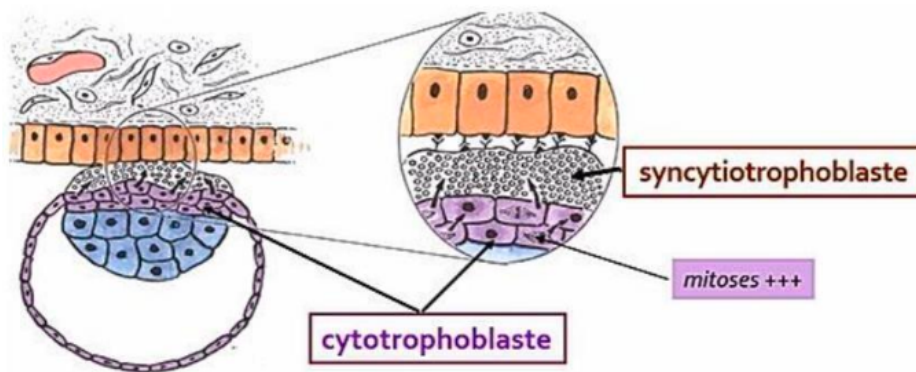
- **Endomètre**= Pinopodes+ EGF + Rc Sélectine
- **Blastocyste**= Microvillosités + Sélectine + Rc EGF

Etape 2: Adhérence/ Fixation= J6/7

Cette 2^{ème} étape de la nidation correspond à la **fixation** du blastocyste sur l'épithélium.

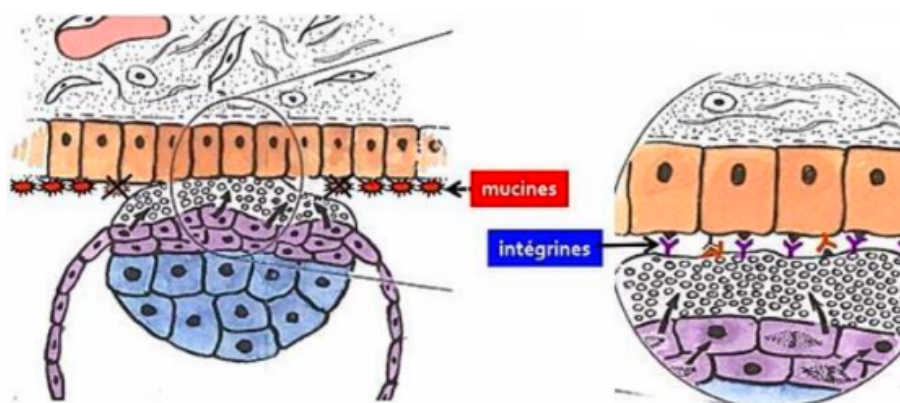
Au niveau du point d'adhérence, les cellules du trophoblaste prolifèrent de manière importante et forme le **cytotrophoblaste (CTT)**, riche en mitose. Puis le **CTT** se différencie en **syncytiotrophoblaste (STT)** par des **divisions nucléaires sans cytotdiérèse** (= sans division du cytoplasme).

Le **STT** peut être considéré comme un **syncytium multinucléé** sans délimitations membranaires définies. *Autrement dit, le STT est comme une énorme cellule avec pleins de noyaux*



Le **STT** va entraîner le **clivage des mucines** démasquant ainsi des **molécules d'adhérence**, les **intégrines**. Ces dernières (présentent sur le versant **épithélial + blastocyste**) vont pouvoir interagir entre elles pour **fixer** l'œuf sur la surface de l'épithélium.

Mucines = un composant du **glycocalyx** (= manteau glucidique qui tapisse la face externe de la membrane cellulaire épithéliale).

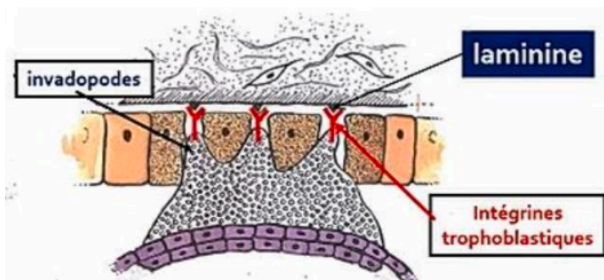


Etape 3: Intrusion/ Dissociation= J6/7

Au niveau du point d'adhérence, il y a une **dissociation de l'épithélium de l'endomètre**.

Le **STT** va:

- o **Érode l'épithélium**, générant un phénomène d'**apoptose des cellules endothéliales** (= mort cellulaire programmée).
- o **Émet des invadopodes** (=expansions du STT) qui s'infiltrent entre les cellules épithéliales en cours de lyse pour atteindre **la membrane basale de l'endomètre (MB)**.



ATTENTION :

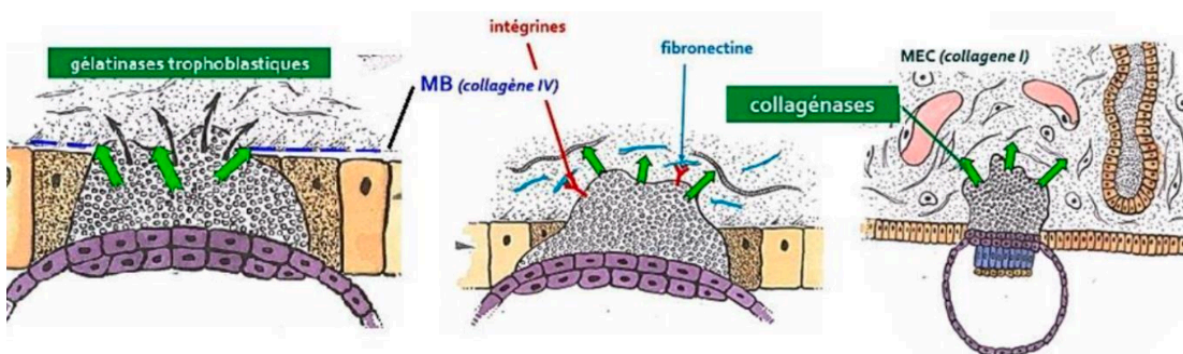
- Invadopodes → **intrusion pas invasion**
- Invadopodes ≠ pinopodes

Ces **invadopodes** présentent à leur surface des **intégrines** qui vont reconnaître des **molécules spécifiques de la MB** comme la **laminine**. Cette interaction permet au blastocyste de pénétrer progressivement dans la muqueuse utérine.

→ L'œuf est accroché à la membrane basale de l'endomètre

Étapes 4: Invasion = Colonisation du chorion J7/9

La dernière étape de la nidation correspond à la **colonisation du chorion** de l'endomètre par l'œuf qui va venir s'y enfouir entièrement.



1) D'abord, il y a la destruction locale de la MB par **digestion enzymatique** : les **gélatinases trophoblastiques** digèrent les fibres de **collagènes de type IV**. ++

2) Une fois la MB lysée, l'œuf va pouvoir commencer sa progression dans le chorion en mettant en jeu 2 phénomènes :

o La **reconnaissance** entre les **intégrines** du **STT** et les **fibronectines** (=protéines matricielles du chorion)

o La **digestion enzymatique** du **collagène de type I** de la matrice extra-cellulaire par les **collagénases** trophoblastique.

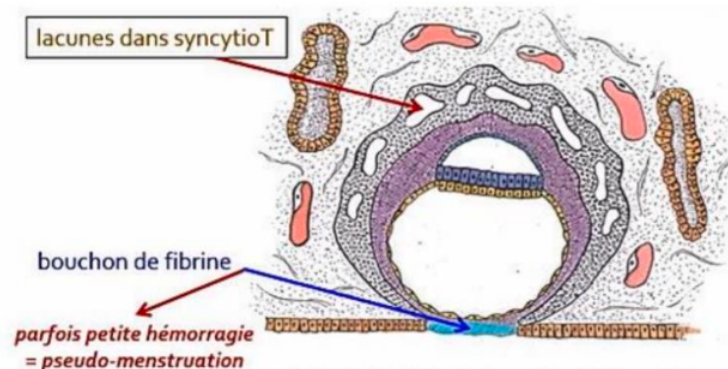
Récap: On a 2 digestion enzymatiques distinctes:

1) Digestion des fibres de collagène IV(de la MB) par les **Gélatinases**

2) Digestion des fibres de collagènes I (de la MEC) par les **Collagénases**

À **J10** que l'œuf est **entièrement implanté** dans le chorion.

Au niveau du point d'adhérence, une **cicatrice d'origine matricielle** appelée **bouchon de fibrine** se forme. Elle remplace les cellules épithéliales qui ont été lysées. Plus tard, ce bouchon cicatriciel sera résorbé pour laisser 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 jusqu'à circonscrire progressivement et entièrement l'œuf. À ce stade des **lacunes** apparaissent au sein du **STT** : ce sont des **espaces liquidiens dénués d'éléments cellulaires**.

LA CIRCULATION UTÉRO-LACUNAIRE ET LES VILLOSITÉS PRIMAIRES = J10-12

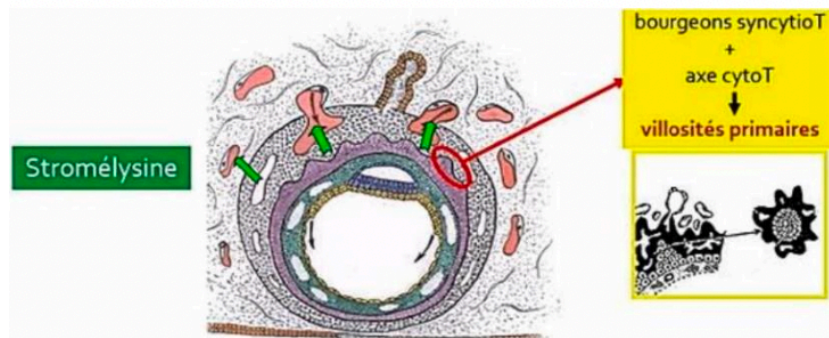
Entre **J10** et **J12** du développement, se mettent en place la **circulation utéro-lacunaire** et les **villosités**

primaires.

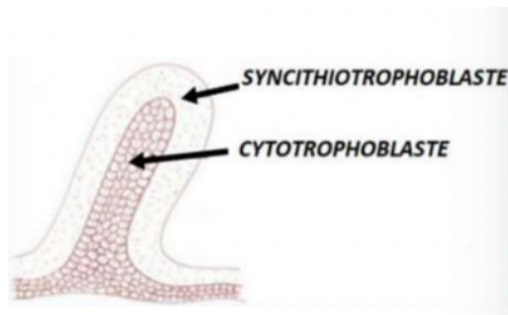
Les **lacunes du STT** confluent entre elles pour former de plus grandes lacunes. Ces **lacunes** entrent en communication avec les **vaisseaux sanguins** présents dans le chorion grâce à :

o La **destruction** de la paroi des vsx par la **stromélysine**, une enzyme synthétisée par le **STT** o 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.



En même temps, le **CTT** sous-jacent émet des **excroissances** qui vont pénétrer le **STT**. L'ensemble constitué de **l'axe de CTT + STT** forme les **villosités choriales primaires** qui jouent un rôle dans la formation du placenta.



LA REACTION DECIDUALE = dès le début de la S2

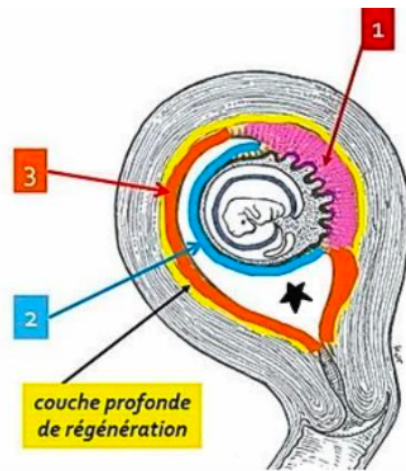
En **conséquence à la nidation**, les **fibroblastes** du chorion subissent une **transformation** : la **réaction déciduale**.

Elle commence dès le **début de la 2eme semaine de développement** et concerne dans un premier temps **les fibroblastes** de la **zone de nidation** puis se généralise à **presque tout le chorion**. On distingue 3 zones de la muqueuse utérine appelées **caduques** :

o La caduque **basilaire** entre l'œuf et le myomètre (1)

o La caduque **ovulaire** entre l'œuf et la cavité utérine (2)

o La caduque **pariétale** entre le myomètre et la cavité utérine (dans tout le reste de l'endomètre) (3)



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

B) FORMATION DU DED & CAVITES EXTRA-EMBRYONNAIRES

En parallèle de la nidation, l'œuf continue son évolution pour former en fin de 2ème semaine de développement :

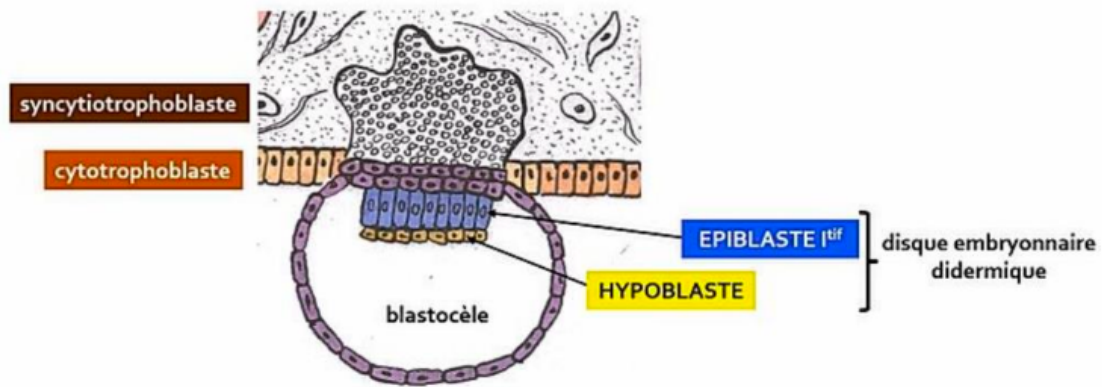
- o Le **Disque Embryonnaire Didermique (DED)** à partir de la **Masse Cellulaire Interne (MCI)** o Le **Mésenchyme Extra-Embryonnaire (MEE)**
- o Les 3 cavités liquidiennes :
 - La **Cavité Amniotique (CA)**
 - La **Vésicule Vitelline Primitive (VVI)** puis la **Vésicule Vitelline Secondaire (VVII)**
 - Le **Cœlome externe (CE)**

Avant évolution l'embryon est encore au stade blastocyste avec: cytotrophoblaste, syncytium, blastocèle et la MCI à l'intérieur.

1) Formation du DED

À **J8** (pendant l'invasion) il y a individualisation au sein de la MCI en 2 populations de cellules distinctes:

- 1) **L'épiblaste primitif** en bordure du **CTT**, constitué de cellules **prismatiques**
- 2) **L'hypoblaste** en bordure du **blastocèle**, constitué de cellules **cubiques**



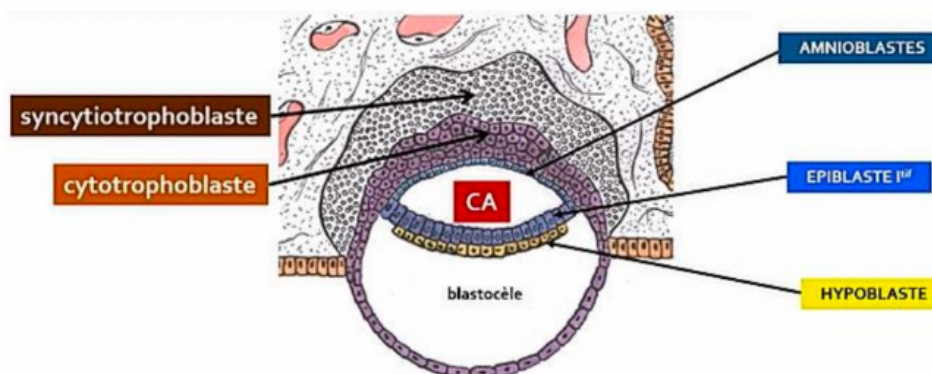
DED= Hypoblaste + épiblaste primitif

2) Formation de la cavité amniotique CA

C'est la 1ere cavité à se former. Elle se forme par **apoptose** des cellules du **CTT** induite par **l'épiblaste primitif**.

La **CA** s'interpose donc entre le **CTT** et **l'épiblaste primitif**.

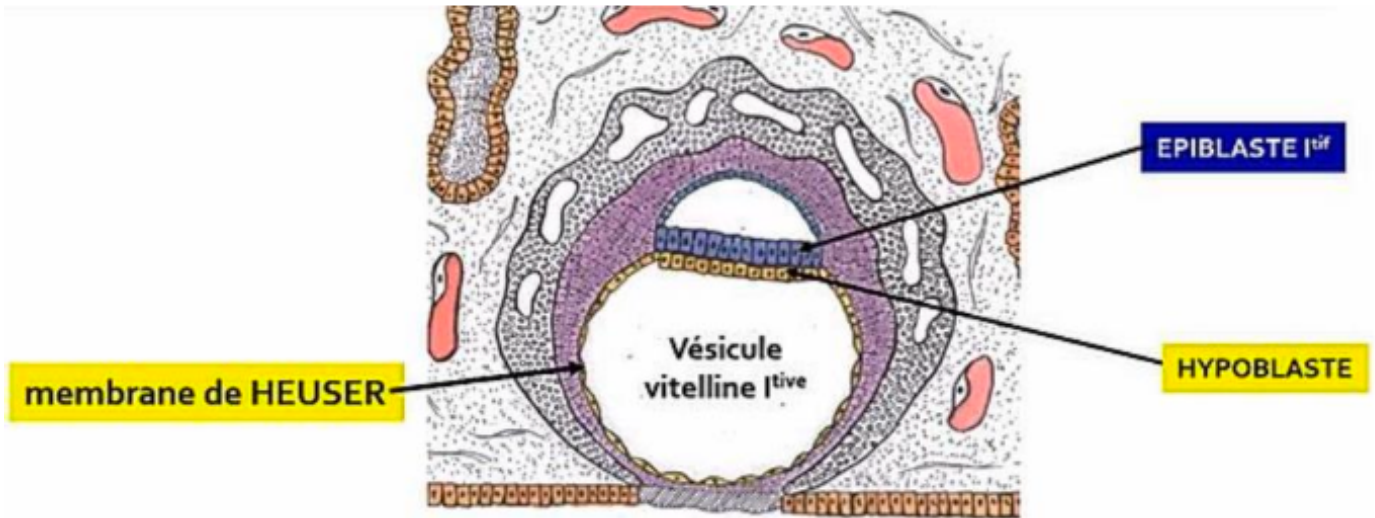
Puis les **amnioblastes**, cellules issues de **l'épiblaste primitif**, viennent coloniser la paroi de la **CA** au niveau de son toit et **s'interposer** entre le **CTT** et la **CA**.



3) Formation de la vésicule vitelline primitive VVI= J9

Les cellules de **l'hypoblaste** prolifèrent pour coloniser la face interne du **CTT**. 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**.

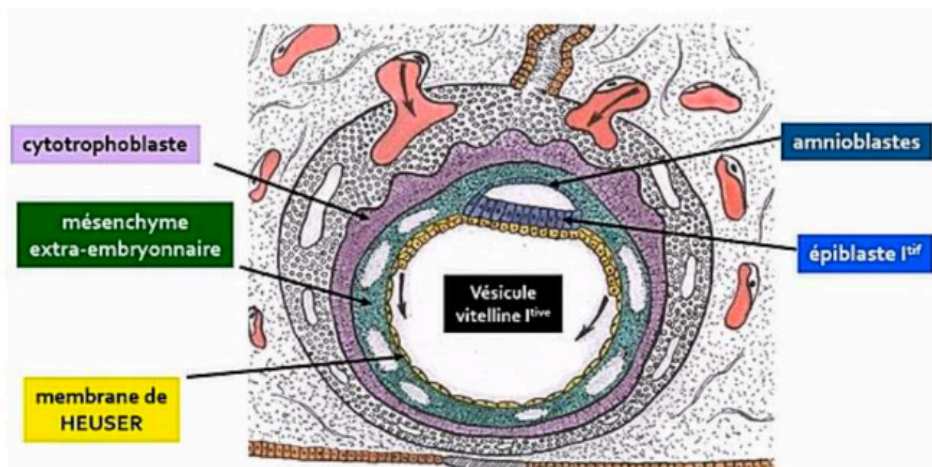
LA paroi de la VVI est donc formée par la membrane de Heuser qui repose sur le CTT et par l'hypoblaste du DED qui constitue son toit



4) MESENCHYME EXTRA EMBRYONNAIRE (MEE) = J10

L'épiblaste primitif forme un nouveau tissu : le **mésenchyme extra-embryonnaire (MEE)**. Il s'interpose entre :

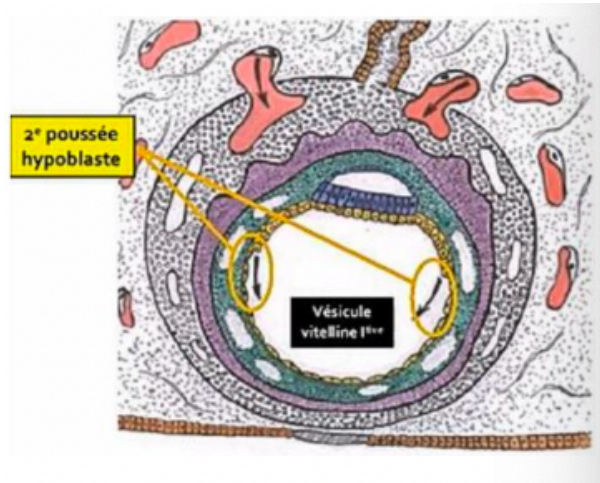
- o Le CTT et la **membrane de Heuser**
- o Le CTT et les **amnioblastes**



5) VESICULE VITELLINE SECONDAIRE (VII) = J10/11

L'**hypoblaste** est à l'origine d'une deuxième poussée de migration cellulaire qui donne naissance à une **deuxième couche de cellules** (sans nom particulier) qui vient se placer **en dedans** de la **membrane de Heuser**. La **VVI** devient alors la **VVII**, entièrement bordée par des cellules de cette 2^{ème} couche de cellules.

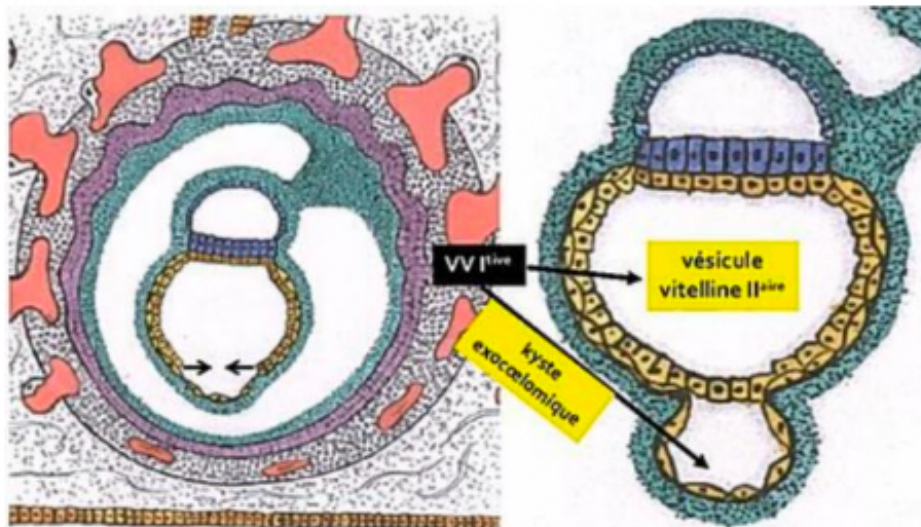
*Attention le **VVII** n'est pas tapissée par la membrane de Heuser, mais par une seconde couche de cellules hypoblastiques sans nom particulier*



La prolifération s'interrompt à mi-chemin et les deux bouts (à droite et à gauche) de cette deuxième couche continuent à proliférer l'un vers l'autre, puis se rejoignent.

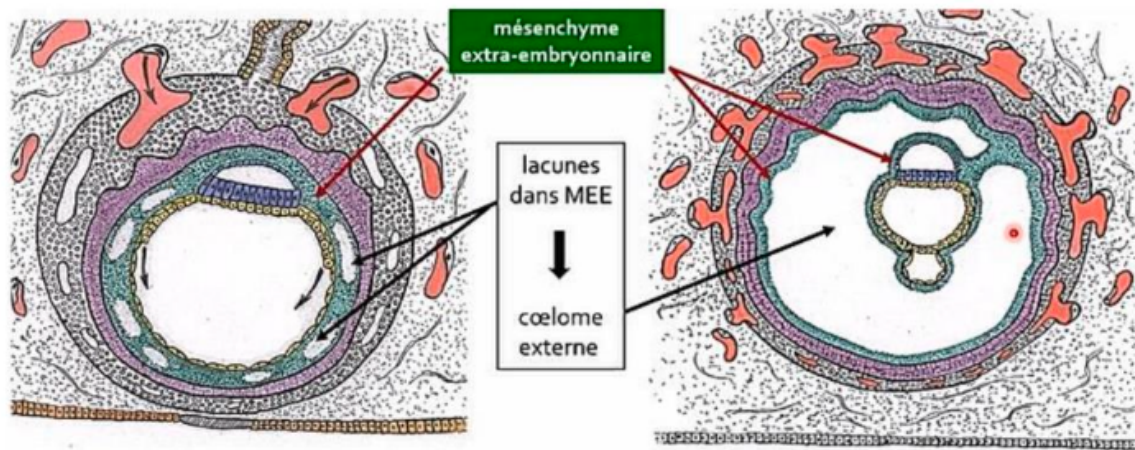
La nouvelle couche de cellules **ne recouvre pas entièrement la membrane de Heuser** et scinde la **VVI** en 2 parties :

- La **majeure** partie de la **VVI** va donner la **VVII**
- Une plus **petite** partie donne naissance à une petite cavité vouée à **disparaître** : le **kyste exocœlomique (=résidu de la VVI)**



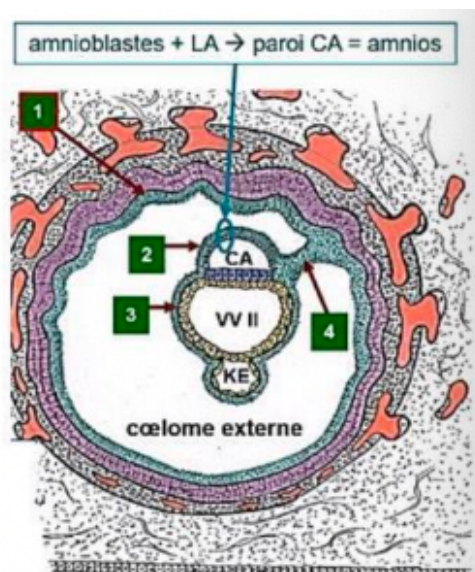
6) LE COELOME EXTERNE (CE) = J10/14

Entre **J10** et **J14**, des **lacunes** apparaissent au sein du **MEE** et vont confluer pour former une **cavité unique** : le **coelome externe (CE)**.



Le **MEE** qui borde le CE se réparti en 4 lames contingents :

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



Le mésenchyme extra-embryonnaire prend plusieurs noms selon sa position:

LE FEUILLET EXTERNE qui tapisse le cytotrophoblaste en dedans et s'appelle la **lame chorale**

LE FEUILLET INTERNE est constitué de:

- La **Lame Amniotique**= **somatopleure extra-embryonnaire** qui recouvre la cavité amniotique
- La **Lame vitelline** = **splanchnopleure extra-embryonnaire** qui recouvre la **VVII**

Ces deux feuillets (externe et interne) sont séparés par le coelome externe et reliés entre eux par le pédicule embryonnaire

Et enfin le **PÉDICULE EMBRYONNAIRE** (n'appartient à aucun feuillet)

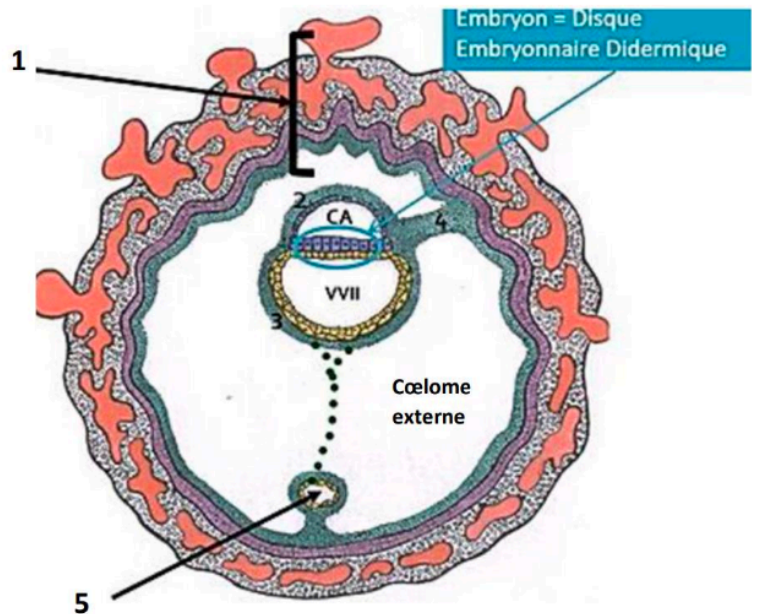
De plus la paroi amniotique des amnioblastes et de la lame amniotique= amnios

- 1- Sphère périphérique = sphère choriale = chorion*
- 2- Lame amniotique
- 3- Lame vitelline
- 4- Pédicule embryonnaire
- 5- Kyste exo-cœlomique



***ATTENTION :** Ce n'est pas le même **chorion** que celui de la muqueuse utérine ! On emploie le même terme pour 2 choses différentes !!

- **Sphère choriale** = **STT** rempli de sang maternel + **CTT** + **lame choriale**
- **Amnios** = **amnioblastes** + **lame amniotique**
- **DED** = **épiblaste primitif** + **hypoblaste**



III) Pathologies de la 2ème semaine

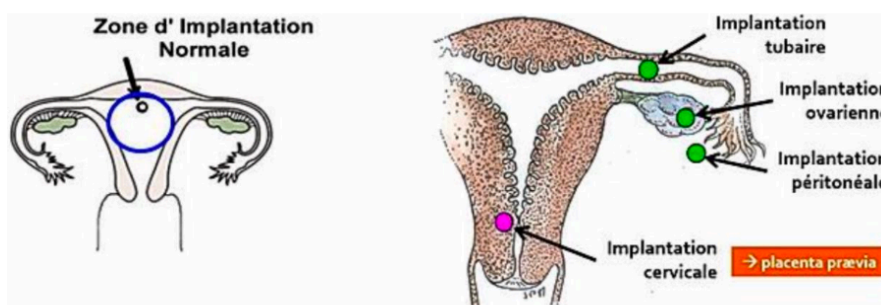
1) L'échec d'implantation

lié à un **défaut dans le dialogue moléculaire** entre l'**endomètre** et l'**œuf**.

2) Les nidations ectopiques à l'origine de :

o Grossesses **extra-utérines** en particulier à la suite d'une implantation **ovarienne**, **péritonéale** ou **tubaire**.

o 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 hémorragiques** surtout lors de l'accouchement par voie basse.



Fin de cours !! le cours est complet et à connaître ++ pour comprendre la suite des cours d'embryologie

Petit récap des vieux d'embryo à connaître :

	ŒUF	ENDOMETRE
APPOSITION	Microvillosités Sélectine Rc EGF	Pinopodes Rc Sélectine EGF
ADHERENCE	Intégrine	Intégrine
INTRUSION	Intégrine	Laminine
INVASION	Gélatinase Intégrine Collagénase Stromélysine	Collagènes de type IV Fibronectines Collagènes de type I Paroi des vaisseaux sanguins

Dédi à mes co-tutrices d'embryo (Maribosome/ Emmaménorrhée) ces reines

Encore dédi à Emma qui m'a supporté pendant toute la las2

Pas dédi à la licence histoire...

Dédi à mes vieux d'embryo

Dédi à mes copains/copines que j'ai rencontré en med

Dédi aux LAS 1 et 2/3 qui ont énormément de courage de s'être lancé dans ces études croyez en vous !!

Rdv en p2 des bisous !