

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Polycopié du cours

Biologie du développement (2^o partie)

Destiné aux étudiants de Master

Spécialité : Génétique

Docteur SEDRATI ep ZAAF Khadidja

Maitre de conférences classe B

Première semaine du développement embryonnaire

I- Rappel :

❖ Conséquences de la fécondation

Les conséquences de la fécondation se résument comme suit :

- blocage de la polyspermie (pénétration d'autres spermatozoïdes) : par exocytose, les granules corticaux de l'ovocyte II rejettent leurs produits de sécrétions dans l'espace périvitellin, compris entre la zone pellucide et la membrane plasmique de l'ovocyte II, pour former la membrane de fécondation, qui intervient dans la destruction des sites récepteurs des spermatozoïdes et le blocage de la polyspermie ;
- achèvement de la deuxième division équationnelle de l'ovocyte II, qui donne l'ovule et le deuxième globule polaire ;
- transformation des deux noyaux mâle et femelle en pronucleï : respectivement le pronucléus mâle et le pronucléus femelle ;
- réveil des enzymes cytoplasmiques de l'ovule ;
- décondensation de l'ADN du spermatozoïde.

❖ Activation du zygote :

Cette activation du zygote entraîne la reprise de la deuxième division de la méiose (bloquée depuis l'ovulation) par le pronucléus féminin et la décondensation du noyau du spermatozoïde qui forme le pronucléus masculin.

A partir du centriole (qui provient du spermatozoïde chez tous les mammifères sauf la souris) se forme un fuseau qui attire le pronucléus féminin vers le pronucléus masculin puis les microtubules s'étendent et permettent la migration des deux pronucleï au centre du Zygote. Lorsqu'ils sont très rapprochés, il y a condensation de leurs chromatines en chromosomes. Positionnement des 2 pronucleï au contact l'un de l'autre, sans fusion, au centre de l'ovocyte fécondé 16 à 18 heures après la fusion gamétique. Il se forme un appareil achromatique ; les deux lots de chromosomes se disposent sur ce fuseau et la première division de segmentation du zygote est prête à survenir.

De façon concomitante à ce positionnement des pronucleï, la Réplication de l'ADN (phase S de premier cycle de mitose) va se dérouler indépendamment dans chacun des 2 pronucleï quelques heures après leur formation. Puis les membranes des deux pronucleï se dégènèrent durant la prophase de la première division et les chromosomes des deux pronucleï se disposent sur le plan équatorial des microtubules.

L'activité traductionnelle de l'ovocyte jusque-là est au repos, Il n'y a pas de synthèse d'ARNm, pas de transcription, ce sont les ARNm maternelle (stockés dans l'ovocyte) qui vont être traduits en protéines du fait de l'activation de l'ovocyte par les oscillations calciques. C'est seulement à partir du stade 4-8 cellules appelé MZT (Maternal to Zygote Transition), que le génome embryonnaire diploïde commence à fonctionner et à synthétiser ses propres ARN.

II- La segmentation :

La segmentation a lieu au cours de la migration tubaire (dans la trompe), c'est-à-dire du transit du cellule-œuf depuis l'ampoule tubaire, siège de la fécondation, jusqu'à la cavité utérine.

Cette période, dite pré-implantatoire, correspond exactement à la 1ère semaine du développement.

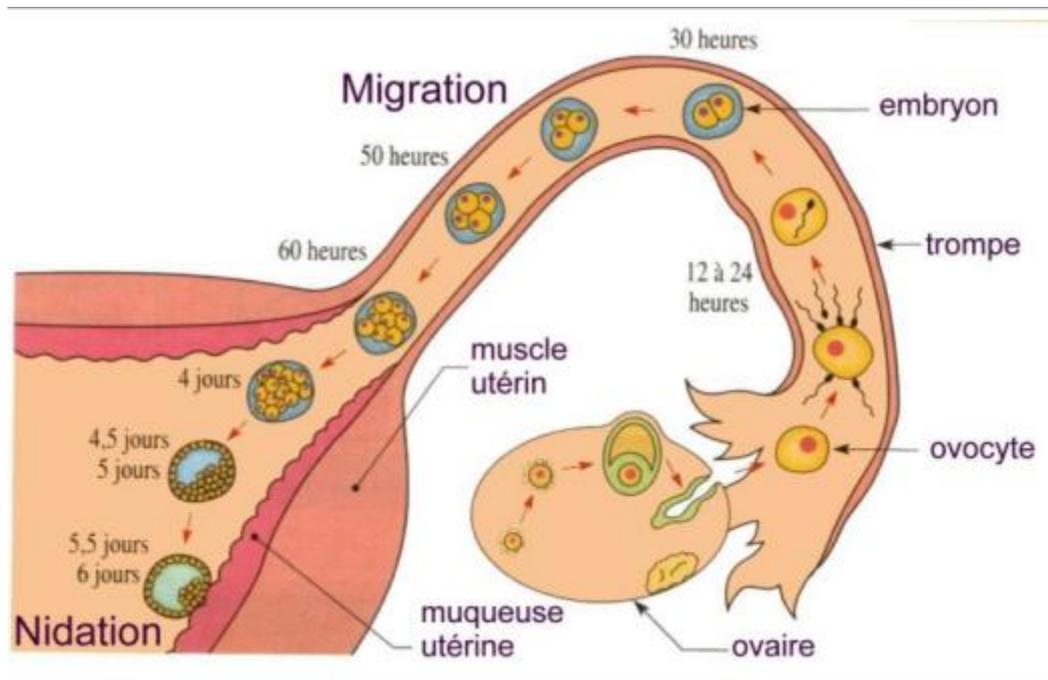


Figure 1 : les différentes étapes de la première semaine de développement embryonnaire

Le zygote, issu de l'amphimixie, se segmente le long de l'oviducte tout en se dirigeant vers la cavité utérine. La segmentation consiste en une série de divisions morcelant le zygote en cellules de plus en plus petites appelées blastomères.

Les deux premières cellules ou blastomères sont apparues à la fin de la fécondation environ 24 heures après la fusion des pronucléus. Puis chacune va elle-même donner des cellules filles avec un certain asynchronisme.

L'embryon est libre dans les liquides de sécrétion tubulaire et utérine. Il ne grandit pas mais se divise activement par mitoses successives (appelées les mitoses de segmentation), dans ce sens les cellules filles deviennent de plus en plus petites.

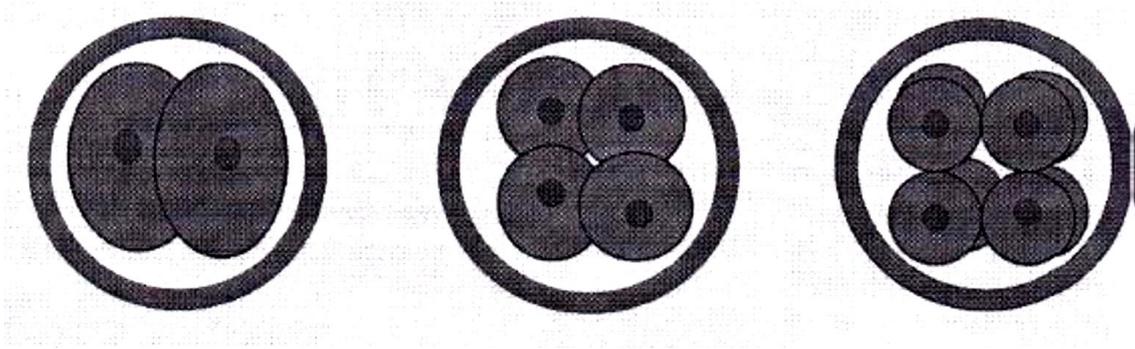


Figure 2 : premières divisions cellulaires stade 2, 4 et 8 blastomères

Le cycle cellulaire des premières cellules embryonnaires est différent des cellules matures, il est composé de deux phases : la phase S de synthèse de l'ADN précède immédiatement la phase M qui se poursuit par une nouvelle phase S. Ils sont régulés par une protéine ubiquitaire, le MPF (Mitosis Promoting Factor), active pendant la phase M et inactive pendant la phase S. Ce MPF comporte 2 sous-unités. La plus petite est une protéine kinase (kinase cdc2) qui a comme cible l'histone H1 (intervenant dans la condensation des chromosomes), les laminines de l'enveloppe nucléaire (rupture de cette enveloppe) et la myosine cytoplasmique (ATPase engagée dans le fonctionnement des filaments d'actine du cytosquelette). La plus grosse sous-unité est une cycline, dont la concentration oscille périodiquement : elle s'accumule pendant la phase S et est dégradée pendant la phase M ; c'est elle qui rend active la petite sous-unité.

La cytokinèse s'effectue à un rythme accéléré tandis qu'aucun cytoplasme nouveau n'est ajouté aux cellules-filles: la masse cytoplasmique de l'œuf leur est répartie. Ainsi les cellules-filles deviennent de plus en plus petites au fur et à mesure que progresse la segmentation.

Chez les mammifères (dont les humains) la segmentation est totale ou dite holoblastique, chez l'humain elle est rotationnelle.

Les asters du fuseau mitotique dictent le plan de division cellulaire: ce dernier est toujours perpendiculaire à l'axe du fuseau mitotique. Le premier plan de clivage est spécifié par le point d'entrée du spermatozoïde dans l'œuf, qui amène une réorganisation du cytoplasme de l'œuf, notamment du cytosquelette, incluant une protéine importante de celui-ci, la vimentine. Donc, le centriole mâle agit comme centre organisateur.

La première mitose de segmentation est orientée selon le plan d'un des méridiens de l'œuf fécondé. Puis les deux blastomères ne se divisent pas en même temps ni selon le même plan. Le blastomère le plus petit est celui dans lequel a pénétré le spermatozoïde et il est le premier à se diviser. Ceci explique qu'il est possible d'observer des stades de trois cellules de façon parfaitement physiologique lors du suivi de fécondation *in vitro*.

1- Formation de la morula

Les premières divisions donnent des blastomères (d'abord 2, puis 4, etc.) de forme sphérique et de taille identique, dont la surface, comme celle de l'œuf, est hérissée de microvillosités. A partir de quatre ou cinq divisions successives (3^{ème} et 4^{ème} jours), apparaît une masse cellulaire compacte faite de 16-32 blastomères la cellule-œuf prend la forme d'une petite mûre, appelée **morula**, dans laquelle les cellules sont seulement juxtaposées, indépendantes les unes des autres (la rupture de la

zone pellucide les disperserait). Sa taille est identique à celle de l'œuf (110 µm environ). Au 4^{ème} jour la morula franchit la jonction utéro-tubaire.

A ce stade, la taille des blastomères est plus ou moins égale :

- Les blastomères périphériques sont légèrement plus petits : les micromères.
- Les blastomères centraux sont grands formant les macromères.

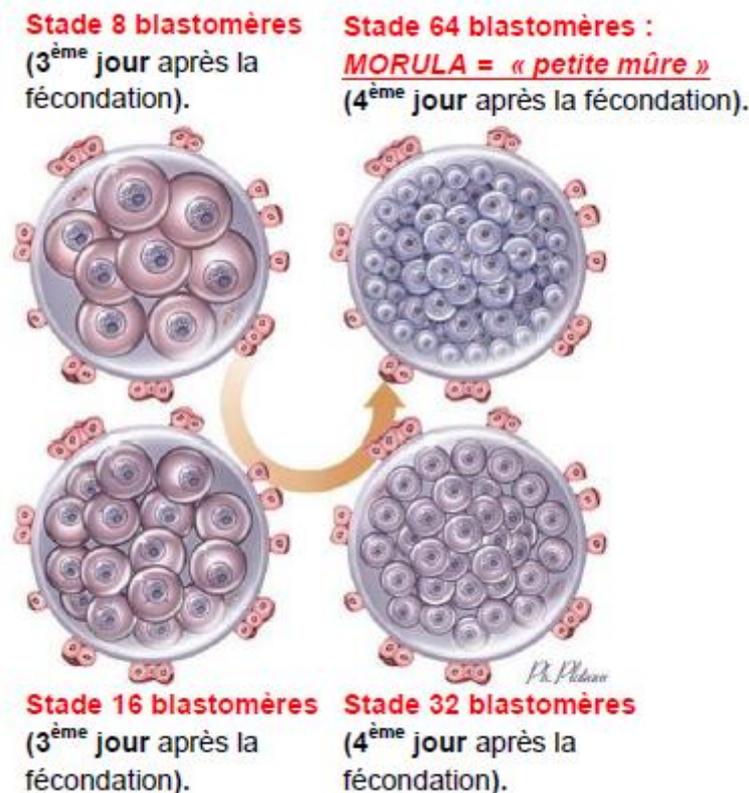


Figure 3 : formation de la morula

2- Formation du blastocyste libre :

Elle se déroule dans la cavité utérine, vers le 5^{ème} jour du développement embryonnaire (stade de 32 à 64 cellules). A l'intérieur de la morula apparaissent des lacunes intercellulaires, qui fusionnent ensuite en une cavité unique, remplie d'un liquide provenant du milieu utérin. Grâce à l'activité Na-K ATPase dont sont dotés les micromères et qui entraîne un courant d'ions Na⁺ et donc un flux liquidien, par action osmotique, vers cette cavité.

- ✓ C'est le stade blastocyste qui se caractérise par une réorganisation des cellules en 2 grands groupes:
 - Un groupe organisé en couronne (périphérique) de cellules aplaties le **trophoblaste** qui donnera naissance au placenta.
 - Un groupe central de cellules polyédriques ou sphériques, accolé au trophoblaste : le **bouton embryonnaire** ou l'**embryoblaste**.

Il s'agit là du premier événement d'orientation ou d'engagement cellulaire. Les deux groupes de cellules commencent à se distinguer avec leurs précurseurs, micromères et macromères, qui prennent leur orientation définitive en fonction de leur disposition spatiale.

Au stade blastocyste, elles diffèrent par leur activité de synthèse, leur rythme mitotique et leurs caractères morphologiques ultrastructuraux. Les cellules du trophoblaste ressemblent à des cellules épithéliales, avec des jonctions intercellulaires adhérentes (desmosomes, avec la plakoglobine), un réseau spécifique de microfilaments (cytokératine) et une polarité (disposition des organites, microvillosités du côté externe). Les cellules du bouton embryonnaire ne possèdent pas cette polarité et sont caractérisées par la présence de nombreux ribosomes et de jonctions communicantes (gap junctions).

La destinée de ces cellules est désormais fixée: celles du bouton embryonnaire fourniront l'embryon et celles du trophoblaste le placenta. Le bouton embryonnaire va fournir aussi les annexes de l'embryon.

- ✓ De plus, il apparaît dans l'œuf, une petite cavité appelée **blastocèle**
- ✓ Le trophoblaste sécrète une protéase et la strypsine, qui vont éroder la face interne de la membrane pellucide, le passage de liquide venant de l'extérieur va entraîner une séparation des deux ensembles cellulaires et la formation d'une cavité. C'est à ce stade que la zone pellucide se déchire. Le blastocyste est alors libre.

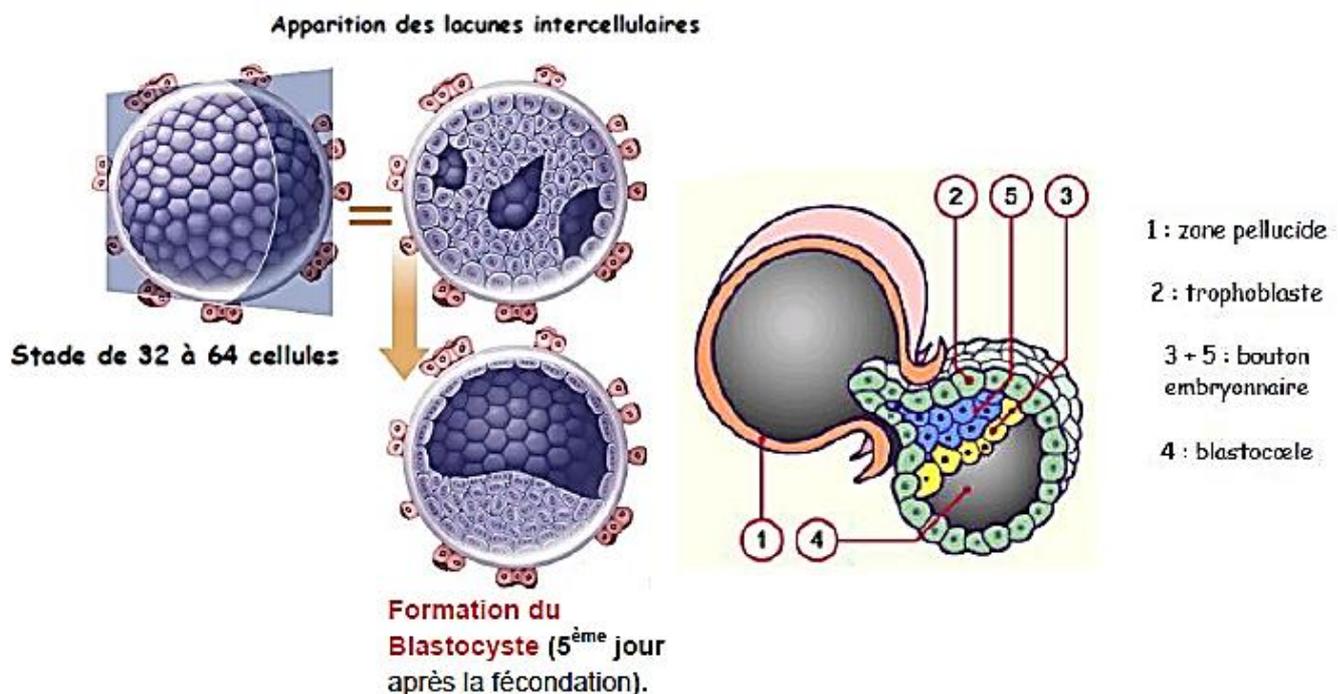


Figure 4 : l'apparition et l'éclosion du blastocyste

Cette phase est indispensable, car la persistance de la zone pellucide empêcherait la prise de contact entre le blastocyste et la muqueuse utérine lors de la nidation.

Au 7^{ème} jour il s'accroche à l'endomètre par son pôle embryonnaire.

3- Migration tubulaire :

Pendant que se déroule la segmentation la cellule-œuf migre depuis l'ampoule tubaire jusque dans la cavité utérine de façon progressive du fait des contractions des cellules musculaires lisses de la paroi tubaire. Elle est facilitée par la sécrétion des cellules de la muqueuse et par les mouvements des cils en surface.

Dans notre espèce ce transit dure 3 jours : l'œuf se trouve dans l'ampoule, il semble que ce soit aussi le cas des tout premiers stades et que le transit se fasse ensuite rapidement vers la jonction utéro-tubaire. En tout cas c'est une jeune morula, de 16 blastomères, qui arrive au 3^{ème} jour dans la cavité utérine. L'embryon y vit libre jusqu'au 7^{ème} jour pour prendre contact avec la muqueuse utérine après l'éclosion.

Deuxième semaine du développement embryonnaire

Introduction

A la fin de la première semaine du développement, le **blastocyste**, auparavant libre dans la cavité utérine, se fixe à l'épithélium utérin puis pénètre à l'intérieur de l'endomètre, réalisant ainsi la **nidation (implantation)**. Ce phénomène signe le début de la gestation et s'accompagne dans le même temps de la **pré-gastrulation**: processus désignant la formation, à partir du **bouton embryonnaire**, du **disque embryonnaire à deux feuillets** (ou disque didermique).

Ces deux ordres de transformations auront pour résultats le développement **des annexes embryonnaires** et l'apparition des **premiers tissus embryonnaires**, leur déroulement harmonieux dépend des modifications intervenant au niveau de l'organisme maternel.

1- Modification du l'organisme maternel

La nidation utérine n'est possible que dans **un endomètre préparé à recevoir l'œuf** par un conditionnement endocrinien précis, lequel se produit à un moment déterminé du cycle menstruel.

1-1- Structure histologique de l'endomètre :

L'endomètre, tunique la plus interne de la paroi utérine, comporte:

- ✓ un **épithélium superficiel** : de type prismatique simple, avec deux types de cellules (ciliées et non ciliées) et supporté par une membrane basale.
- ✓ un **chorion sous-jacent** : tissu conjonctif riche en cellules et très vascularisé (artérioles spiralées), contenant des glandes tubuleuses pelotonnées; ces dernières apparaissent comme des invaginations de l'épithélium superficiel.

1-2- Variations cycliques :

A chaque cycle, après l'ovulation (c'est à dire en phase lutéale : J15 -J28), l'action combinée des œstrogènes et de la progestérone provoque la succession des phases suivantes :

a) Phase de transformation glandulaire (J15 -J19) : Le développement des glandes utérines s'accroît, les artérioles spiralées sont plus nombreuses et le chorion, dont l'épaisseur augmente, devient légèrement œdémateux.

b) Phase d'œdème du chorion (J20 -J21) : L'œdème du chorion a atteint son maximum.

c) Phase de sécrétion (J22 -J27) : Les glandes utérines sont devenues pelotonnées et sinueuses et leur sécrétion est abondante. Au niveau du chorion, on assiste à un gonflement des cellules, en particulier autour des vaisseaux qui se multiplient, se dilatent et deviennent turgescents.

1-3- La nidation se produit pendant la phase d'œdème du chorion

C'est en effet cette phase-là: J20 -J21 du cycle menstruel (**ou J6 -J7 du développement embryonnaire**), qui est la plus propice à l'implantation de l'œuf dans l'endomètre. Le blastocyste est alors formé et peut prendre contact avec l'endomètre.

S'il y a nidation, le cycle endométrial ne se poursuit pas et l'endomètre sera maintenu dans cet état (œdème du chorion) sous l'influence de la sécrétion hormonale (progestérone) du corps jaune puis du placenta.

N.B. : Durant cette deuxième semaine, soulignons qu'il n'y a toujours aucun signe clinique permettant de faire le diagnostic de grossesse. C'est pourquoi, il faut toujours, lorsqu'une femme est en période d'activité génitale, penser à la possibilité d'une grossesse débutante pendant la deuxième moitié du cycle menstruel (c'est à dire les deux semaines qui suivent l'ovulation) et éviter les examens radiologiques, si cela est possible. D'un point de vue biologique, des méthodes très sensibles (radio-immunologiques), permettent de déceler, dès ce stade très précoce, les premières sécrétions d'hormone d'origine trophoblastique : HCG (Hormone gonadotrophine chorionique)

2- Déroulement de la nidation :

La nidation, qui a lieu le plus souvent dans la partie haute de l'utérus, consiste en l'érosion de l'endomètre par le blastocyste qui y pénètre en entier, et comporte les étapes suivantes:

2-1- Fixation de l'œuf à l'endomètre

Vers le 6^{ème} jour, le blastocyste, qui s'est débarrassé de la zone pellucide, entre en contact par son pôle embryonnaire avec l'épithélium de l'endomètre. La fixation intervient vers le septième jour et marque la transition entre la 1^o et la 2^o semaine du développement

Après une phase d'adhérence entre les cellules, les cellules trophoblastiques :

- ✓ émettent des expansions (microvillosités) entre les cellules épithéliales qu'elles dissocient puis détruisent. Cette **érosion de l'endomètre** résulte de la dégradation du ciment intercellulaire par des enzymes protéolytiques sécrétées par le trophoblaste.
- ✓ provoquent, par la suite, la rupture de la membrane basale et pénètrent dans le chorion où elles prolifèrent activement par mitoses et perdent leur aspect pavimenteux, deviennent plus volumineuses et irrégulièrement polyédriques.

Le trophoblaste (couche superficielle) prolifère activement au point de fixation. Les divisions nucléaires successives interviennent sans division cytoplasmique (cytodiérèse). Il en résulte un syncytium dérivé du trophoblaste, **Le syncytiotrophoblaste**.

Le reste du trophoblaste, qui sépare le bouton embryonnaire du syncytiotrophoblaste, reste constitué de cellules bien individualisées, il prend le nom de **cytotrophoblaste**.

(Ultérieurement, cette différenciation trophoblastique s'étendra tout autour de l'œuf qui sera complètement cerné par une couche syncytiotrophoblastique entourant le cytotrophoblaste).

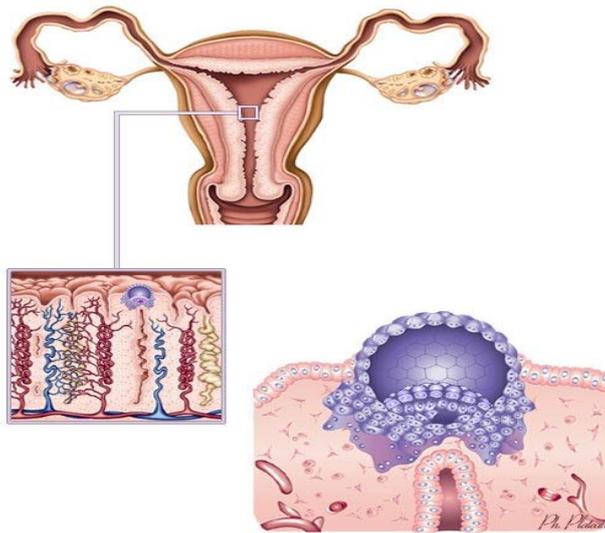


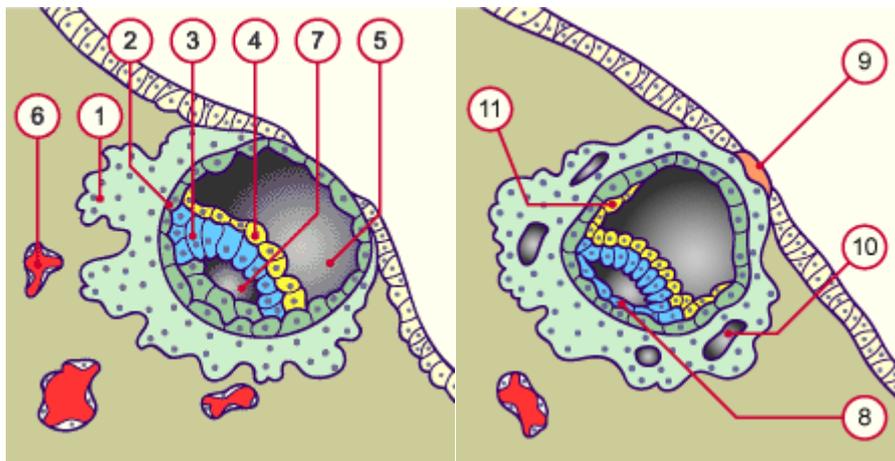
Figure 1 : La fixation de l'œuf à l'endomètre (8^{ème} jour)

2-2- L'invasion de l'endomètre

Le syncytiotrophoblaste continue à proliférer rapidement en périphérie et secrète des enzymes protéolytiques qui détruisent les tissus endométriaux et permettent sa pénétration dans l'endomètre en entraînant avec lui l'ensemble de l'œuf.

A la fin du neuvième jour, tout l'œuf a pénétré dans l'endomètre tandis que la brèche des couches superficielles de l'endomètre secondaire à sa pénétration est obturée par **un bouchon de fibrine**.

La couche de syncytiotrophoblaste entoure alors complètement le cytotrophoblaste, Le syncytiotrophoblaste continue à proliférer, les débris cellulaires et les hématies provenant des vaisseaux de l'endomètre du fait de l'activité lytique du tissu syncytial constituent **des lacunes**.



1- syncytiotrophoblaste, 2- cytotrophoblaste, 3- épiblaste, 4- hypoblaste, 5- blastocèle, 6- capillaire sanguin maternel, 7- cavité amniotique, 8- amnioblastes, 9- bouchon de fibrine, 10- lacune du syncytiotrophoblaste, 11- hypoblaste en voie de prolifération

Figure 2 : implantation 8^{ème} et 9^{ème} jour

Au 11ème-12ème jour, ces lacunes s'agrandissent et communiquent entre elles, certaines restent en communication avec les vaisseaux de l'endomètre, c'est le début de la circulation utéro-lacunaire.

A partir du 13^{ème} jour, le syncytiotrophoblaste prolifère sous la forme de travées radiales qui entraînent les cellules sous-jacentes du cytotrophoblaste. Ces travées trophoblastiques vont constituer ce que l'on appelle les villosités primaires.

Au 13^{ème}/14^{ème} jour, l'épithélium de l'endomètre se reconstitue au-dessus du bouchon fibrineux qui se résorbe. Il peut alors se produire une petite hémorragie qui risque d'être confondue avec la menstruation (la date coïncide) de telle sorte que la grossesse pourrait passer inaperçue

3. Modifications de l'œuf pendant la nidation

En même temps qu'intervient la nidation du fait de l'évolution du trophoblaste, le reste du blastocyste, en dedans du cytotrophoblaste, va progressivement se modifier au cours de la 2^{ème} semaine :

- transformation du bouton embryonnaire en disque embryonnaire
- formation de la cavité amniotique
- formation du mésenchyme extra-embryonnaire, et du lécithocèle primaire
- évolution du mésenchyme extra-embryonnaire (apparition du cœlome externe) et constitution du lécithocèle secondaire.

3-1- Transformation du bouton embryonnaire en disque embryonnaire

Au 8^{ème} jour, certaines cellules du bouton embryonnaire s'individualisent en bordure du **blastocèle** (cavité du blastocyste) pour former deux couches cellulaires séparées par une membrane basale qui vont constituer l'ébauche du **disque embryonnaire** :

- ✓ une couche de cellules cubiques jointives, au contact du reste du bouton embryonnaire, qui constitue le feuillet dorsal appelé **épiblaste** (ou ectoderme primaire) qui donnera naissance aux trois feuilletts embryonnaires fondamentaux à la gastrulation (troisième semaine de développement embryonnaire) et aux tissus extra-embryonnaires sauf le trophoblaste.
- ✓ une couche de cellules aplaties qui constituent le feuillet ventral appelé **hypoblaste** (ou endoderme primaire)

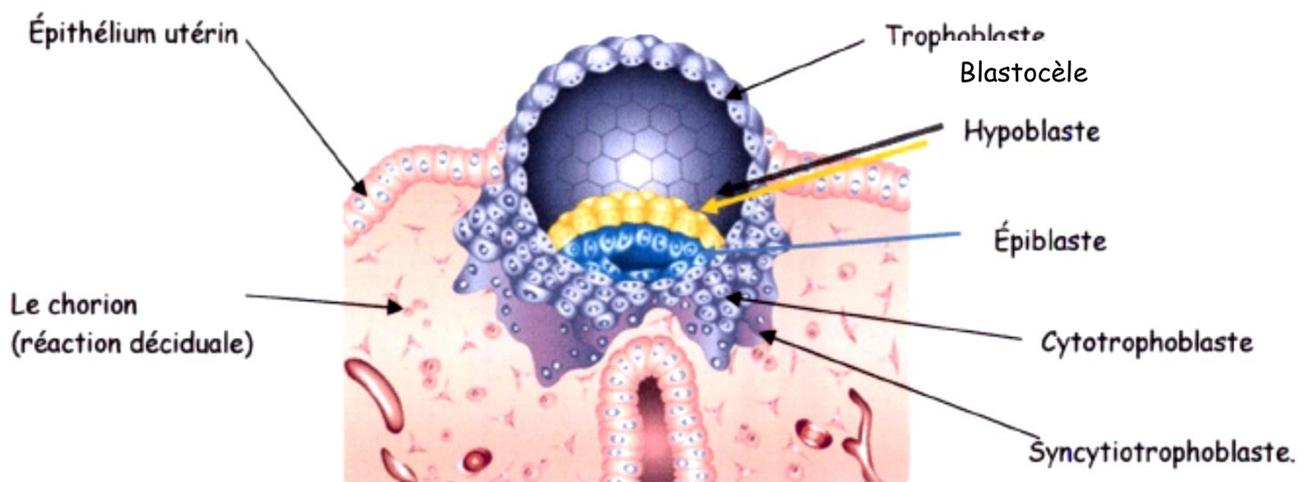


Figure 3 : Formation d'un embryon dimérique

3-2- Formation de la cavité amniotique :

Tout en se mettant en place et en raison d'un phénomène d'apoptose, l'épiblaste (le centre du bouton embryonnaire) se creuse d'une petite cavité appelée **cavité amniotique**. L'épiblaste prolifère latéralement puis s'incurve pour former une couche de cellules aplaties appelées **amnioblastes**. La cavité amniotique sera bordé par un plancher correspond à l'épiblaste et un plafond formé par les amnioblastes, ces derniers avec la cavité amniotique constituent l'amnios. Cette annexe ne sera l'objet d'aucun changement pendant la 2^{ème} semaine, si ce n'est une augmentation de taille

3-3- Formation du mésenchyme extra-embryonnaire, et du lécithocèle primaire

Au 9^{ème} jour, la surface interne du cytotrophoblaste donne naissance, en périphérie du blastocèle, à des cellules mésenchymateuses étoilées dont les plus internes s'aplatissent et vont constituer une couche continue attachée à chaque extrémité de l'hypoblaste. Cette couche cellulaire mince constitue **la membrane de Heuser** qui isole au sein du blastocèle une cavité plus petite limitée sur l'autre versant par l'hypoblaste ; cette nouvelle cavité est appelée **le lécithocèle primaire**, elle est entourée de cellules mésenchymateuses qui constituent **le mésenchyme extra-embryonnaire**.

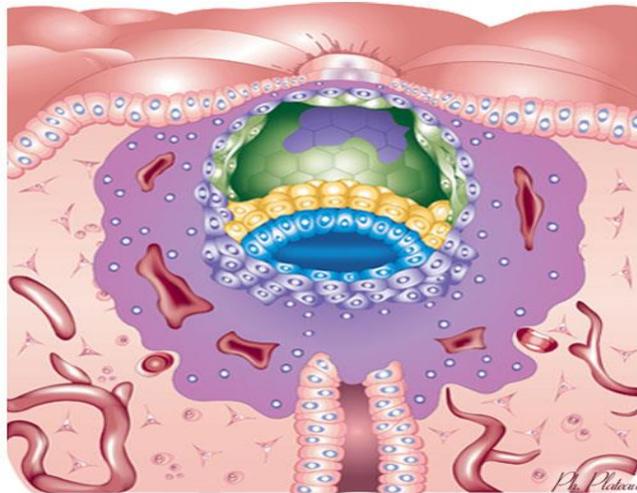


Figure 4 : implantation le 9^{ème} jour

3-4- Evolution du mésenchyme extra-embryonnaire et constitution du lécithocèle secondaire.

Au 11^{ème} et 12^{ème} jour l'hypoblaste prolifère à chacune de ses extrémités en poussant la membrane de Heuser qui disparaît et les deux bouts de l'hypoblaste se soudent. Ceci provoque l'étranglement du lécithocèle primaire en deux cavités : l'une grande délimitée par les cellules hypoblastiques ; c'est le lécithocèle secondaire et l'autre petite revêtue par la membrane de Heuser c'est le reliquat du lécithocèle primaire.

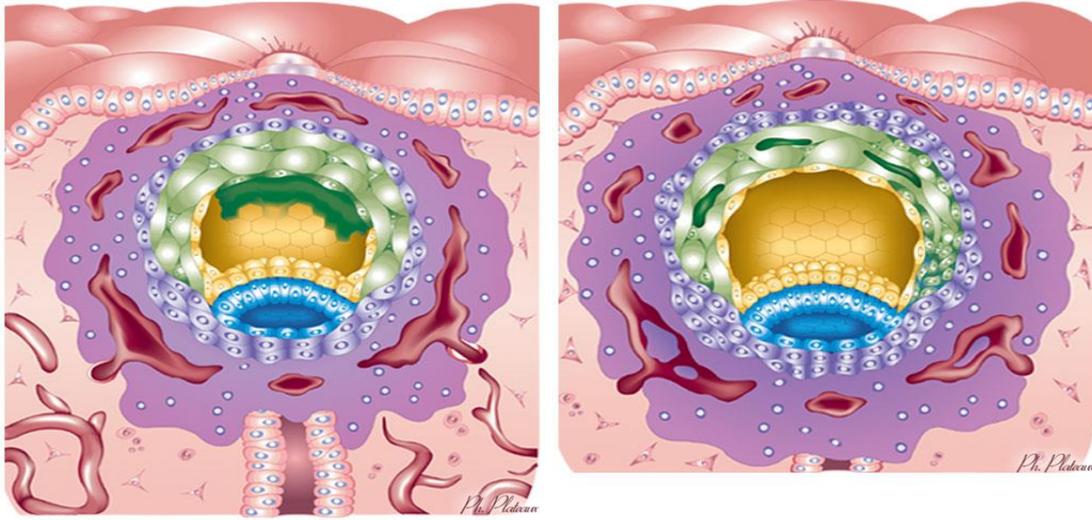


Figure 5 : 11^{ème} /12^{ème} jour

4. Evolution du mésenchyme extra embryonnaire

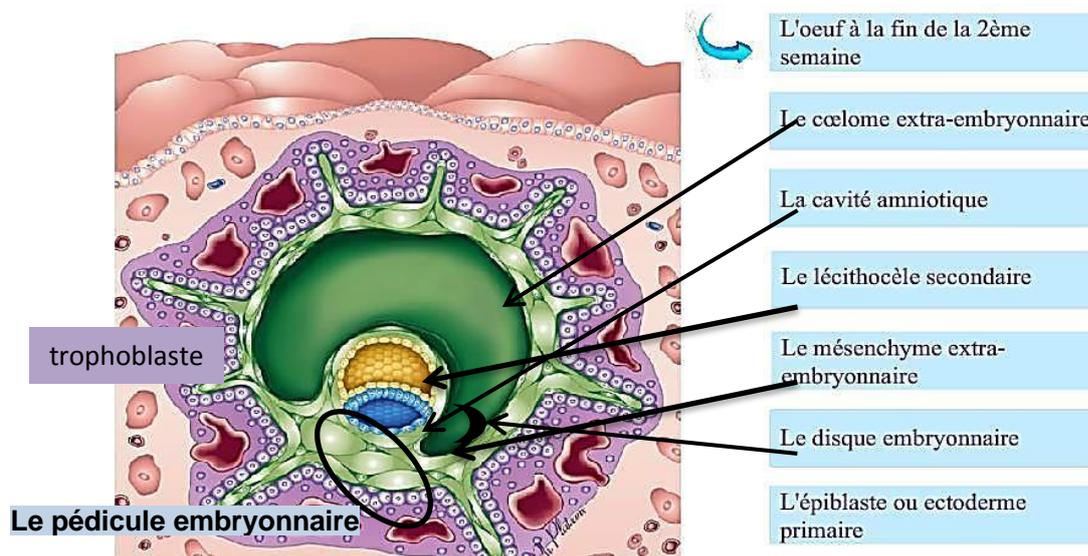
Du onzième au douzième jour de développement, le mésenchyme extra-embryonnaire, tissu conjonctif lâche, continue à proliférer et se creuse de cavités, rapidement confluentes en une cavité unique : **le cœlome externe (ou extra-embryonnaire)**. Ce dernier va donc entourer le lécithocèle et la cavité amniotique, sauf à l'endroit où le mésenchyme extra-embryonnaire va former la connexion entre le disque embryonnaire et le trophoblaste pédicule embryonnaire.

Treizième jour du développement : Le feuillet endoblastique prolifère à chacune de ses extrémités et va venir border toute la cavité du lécithocèle primaire qui devient le lécithocèle secondaire, beaucoup plus petit.

5. L'œuf à la fin de la deuxième semaine

Il est constitué d'un ensemble de tissus déjà différenciés organisés en plusieurs structures :

1. Une sphère périphérique, **la sphère chorale** ou **chorion** composée du trophoblaste (syncytio- et cyto-) et du mésenchyme extra-embryonnaire qui tapisse le cytotrophoblaste en dedans.
2. A l'intérieur de cette sphère chorale et séparées d'elle par la cavité du cœlome extra-embryonnaire, deux demi-sphères creuses accolées, **la cavité amniotique** et **le lécithocèle secondaire**, entourées en dehors de mésenchyme extra-embryonnaire.
La zone d'accolement de ces deux demi-sphères forme le disque embryonnaire qui sera à l'origine de l'embryon ; il est constitué à ce stade par deux feuillets (disque didermique) :
 - **l'épiblaste** ou ectoderme primaire (plancher de la cavité amniotique)
 - **l'hypoblaste** ou endoderme primaire (plafond du lécithocèle)
3. L'ensemble des éléments contenus dans la sphère chorale est relié à cette dernière par **le pédicule embryonnaire**.



A la fin de la 2ème semaine, la nidation achevée, l'œuf ne mesure que 2.5mm de diamètre avec la structure sus-décrite.

N.B.: On appelle **annexes embryonnaires** toutes les parties de l'œuf qui n'entrent pas, à proprement parler, dans la constitution de l'embryon, à savoir:

- le trophoblaste (cyto-et syncytio-);
- l'amnios;
- le leécithocèle secondaire;
- l'ensemble du mésenchyme extra-embryonnaire.

6. Transformations du mésenchyme extra-embryonnaire

En définitive, le mésenchyme extra-embryonnaire se condense en 4 contingents:

- une couche appliquée sur la face interne du cytotrophoblaste: **la plaque choriale** (ou lame choriale). L'ensemble (syncytiotrophoblaste-cytotrophoblaste-mésenchyme extra-embryonnaire) constitue **le chorion**;
- une couche appliquée sur la face externe du **leécithocèle secondaire** : **le mésenchyme extra-embryonnaire splanchnique** (ou splanchnopleure ou **lame ombilicale**);
- une couche appliquée sur la face externe de **la cavité amniotique** : **le mésenchyme extra-embryonnaire somatique** (ou somatopleure ou **lame amniotique**)
- un massif cellulaire situé **entre le cytotrophoblaste et la cavité amniotique** : **le pédicule embryonnaire** (lequel deviendra, avec le développement ultérieur d'un axe vasculaire, le **cordons ombilical**). Il assure la liaison entre le trophoblaste et l'ensemble du disque embryonnaire et des cavités annexes.

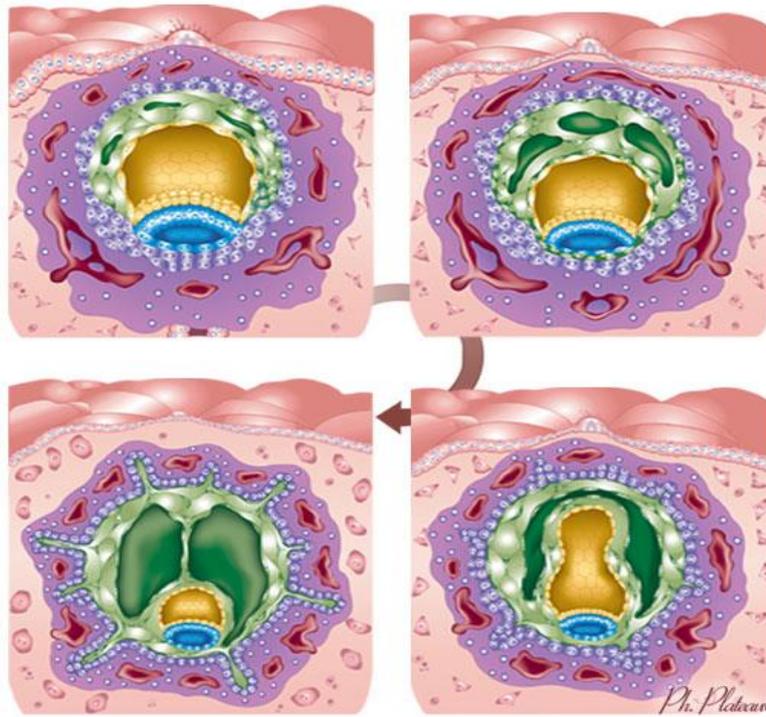


Figure 6 : Transformations du mésenchyme extra-embryonnaire

Troisième semaine du développement embryonnaire

Introduction

C'est une semaine de développement rapide au cours de laquelle se mettent en place les 3 feuillets fondamentaux (ou primitifs) de l'embryon.

Le passage du disque didermique au disque tridermique correspond à l'invagination d'un troisième feuillet embryonnaire primitif (mésoblaste/derme), entre les deux déjà existants. Ce phénomène est appelé **la gastrulation**. A ce stade l'embryon subit des modifications profondes en raison de mouvements cellulaires et tissulaires complexes. Dès ce moment on parlera de **l'ectoblaste/derme dorsal** et non plus d'épiblaste, du **mésoblaste/derme** intermédiaire et de **l'entoblaste/derme ventral** qui remplacera progressivement l'hypoblaste. Pour plus de clarté il convient de séparer cette troisième semaine du développement en plusieurs phases, même si elles ne sont pas toutes successives, mais se déroulent parfois simultanément.

La troisième semaine du développement embryonnaire est marquée par plusieurs événements

- **chez la mère** : apparaissent les signes cliniques et biologiques de la grossesse;
- **au niveau du disque embryonnaire** : on assiste à 2 phénomènes :
 - la gastrulation : c'est à dire la mise en place du troisième feuillet ou chordo-mésoblaste;
 - la neurulation : il s'agit de la différenciation du tube neural : ébauche du système nerveux central.
- **au niveau des annexes embryonnaires** : la sphère chorale se transforme et les ébauches vasculo-sanguines et sexuelles apparaissent.

1- MODIFICATIONS DE L'ORGANISME MATERNEL

1-1- Cliniquement

L'aménorrhée, premier signe clinique objectif de grossesse apparaît. Il aura d'autant plus de valeur diagnostique qu'il s'accompagne en fin de troisième semaine d'autres signes cliniques : tension et gonflement des seins, nausées et vomissements, constipation et pollakiurie.

1-2- Biologiquement

Les gonadotrophines (HCG), sécrétées par le syncytiotrophoblaste et qui ont pour action de transformer le corps jaune en corps gestatif, passent dans les urines de la mère, en quantité suffisante pour y être détectées.

2- EVOLUTION DU DISQUE EMBRYONNAIRE

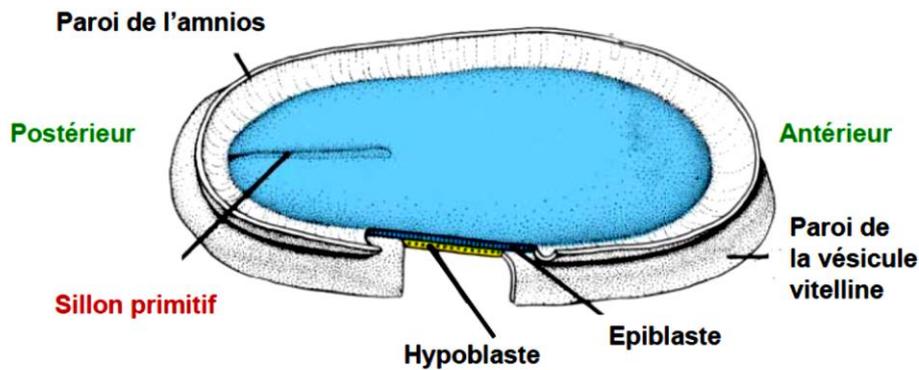
2-1- Mise en place du troisième feuillet ou gastrulation (J15-J17)

Dès la 3ème semaine, l'épiblaste forme une structure ovoïde, baignée par le liquide amniotique.

La gastrulation représente davantage qu'une conversion du disque embryonnaire didermique en disque embryonnaire tridermique; elle définit également l'axe cranio-caudal ainsi que le plan de symétrie bilatérale du futur embryon.

Le disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) est maintenant ovoïde, l'extrémité large présentant **la région céphalique ou crâniale**, l'extrémité étroite **la région caudale**.

On peut dès lors se situer par rapport à l'axe longitudinal céphalo-caudal séparant l'embryon en deux moitiés gauche et droite.



Jour 15

Figure 1 : début de la formation de la ligne primitive

Au début de la troisième semaine, dans la partie :

- **caudale de l'embryon** il apparaît un épaississement axial de l'ectoblaste. Cet épaississement appelé **ligne primitive**, s'étend selon l'axe cranio-caudal et respecte, à son extrémité caudale, une zone d'accolement de l'ectoblaste primaire avec l'endoblaste : la membrane cloacale.
- **crâniale de l'embryon** la ligne primitive s'arrête en un point particulier, le **nœud de Hensen**, à partir duquel les cellules de la ligne primitive vont s'invaginer en direction latéro-craniale. Le disque embryonnaire devient piriforme : sa partie crâniale est plus large que sa partie caudale.

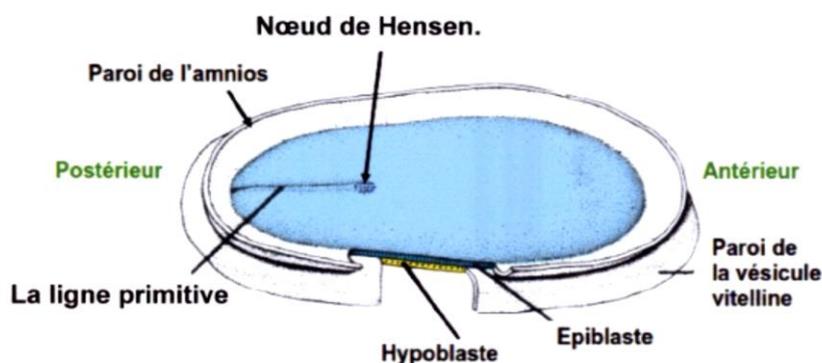


Figure 2 : apparition de la ligne primitive

En projection chez l'enfant, la ligne primitive (postérieure) correspond à la partie **du bassin et du fessier**. En avant de la ligne primitive, on trouvera le dos (partie médiane) et plus antérieurement, le cerveau. Le versant épiblastique correspond à la **partie dorsale**.

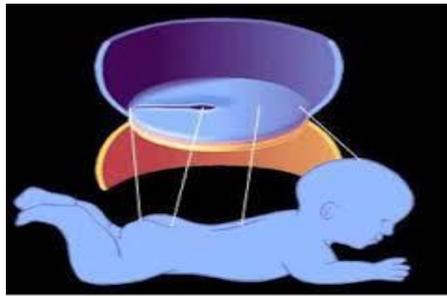


Figure 3 : projection chez le futur enfant

La ligne primitive partitionne le disque selon un plan de **symétrie bilatérale** avec 2 axes : longitudinale et dorso-ventrale

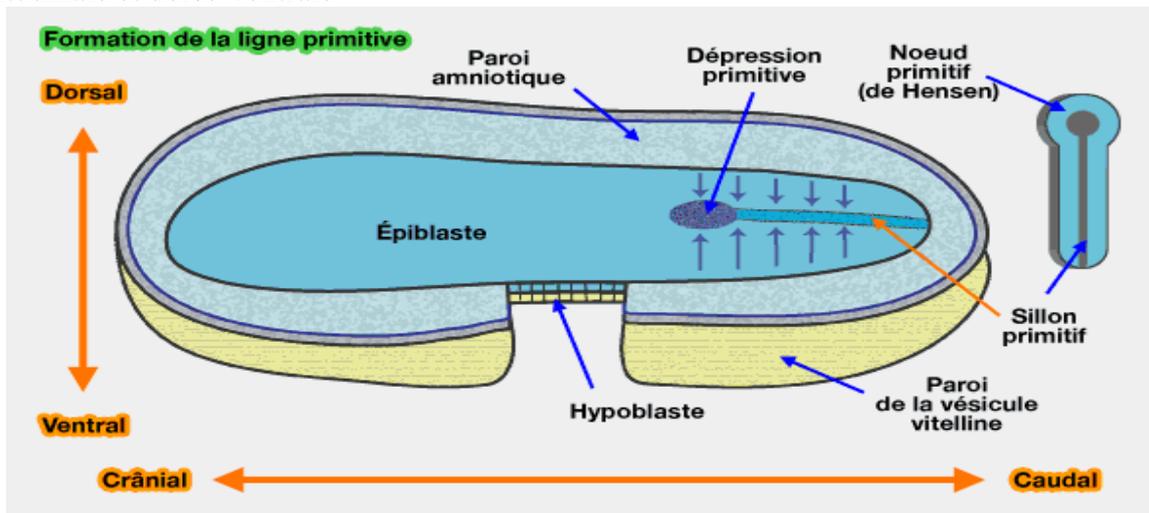


Figure 4 : définition de différentes orientations

A partir de la ligne primitive, des cellules de l'épiblaste s'invaginent vers la face ventrale : le premier contingent repoussent les cellules de l'hypoblaste et constituent l'**endoderme définitif**.

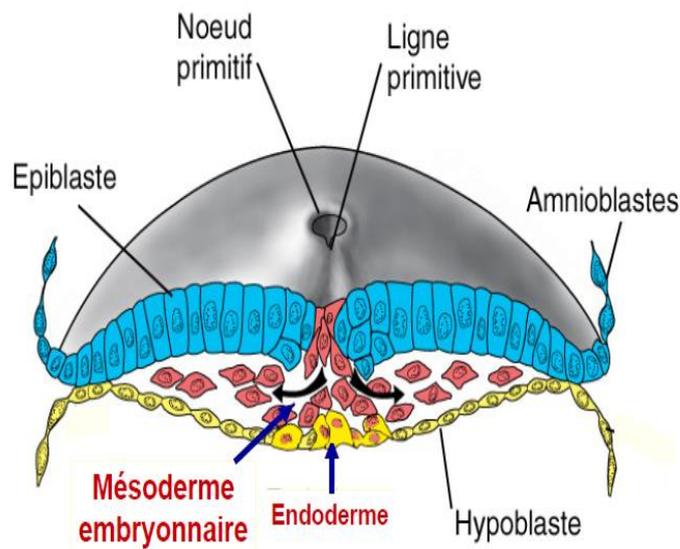
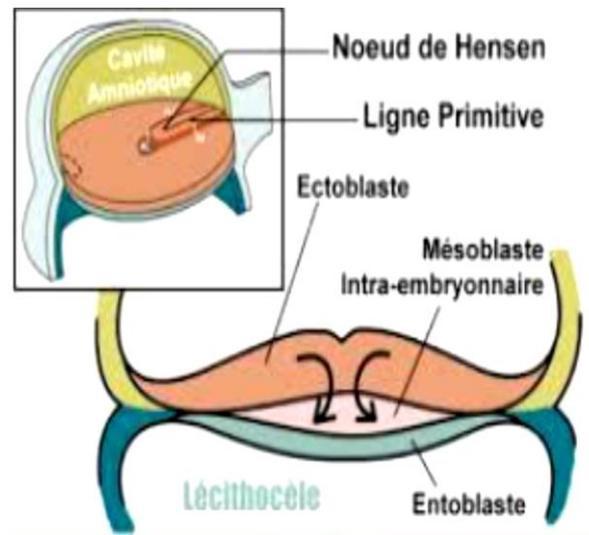


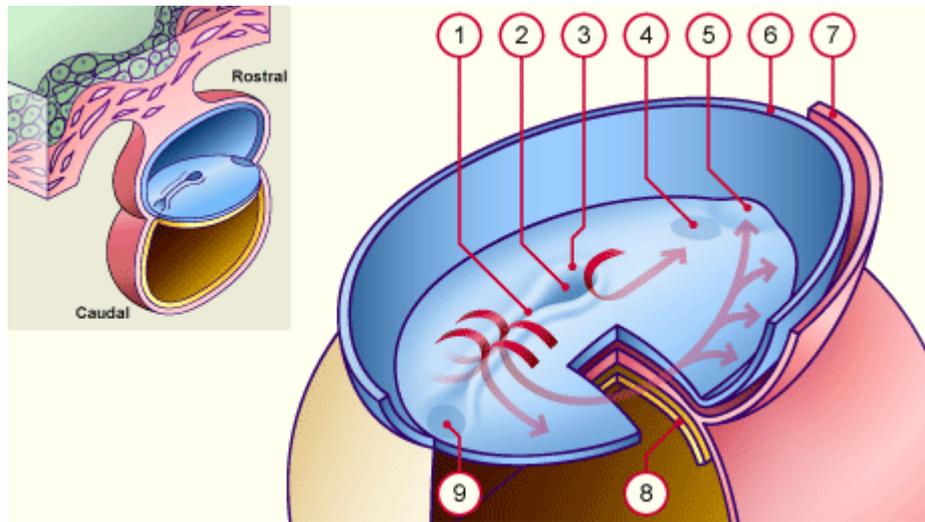
Figure 5 : création du troisième feuillet

Les cellules suivantes plongent transversalement entre ectoderme primaire et endoderme. Ces cellules qui s'insinuent ainsi entre les deux feuillets primitifs sont à l'origine du 3ème feuillet embryonnaire, le **mésoblaste**. Cette migration respecte, à l'extrémité caudale du disque embryonnaire, une zone d'accolement de l'épiblaste avec l'endoderme, la **membrane cloacale**.

Après ces migrations cellulaires, les cellules épiblastiques restantes constituent l'**ectoderme**.

À partir du **noeud de Hensen**, les cellules de la ligne primitive vont s'invaginer non pas transversalement mais en direction latéro-crâniale.

Ainsi, le **mésoblaste** se constitue également dans la partie crâniale du disque embryonnaire sauf dans une zone d'accolement entre ectoderme et endoderme, la **membrane pharyngienne**, située sur l'axe médian à l'extrémité céphalique du disque embryonnaire; quelques cellules du mésoblaste migrent en avant de la membrane pharyngienne, elles participeront, au cours de la 4ème semaine, à la constitution de la **zone cardiogène**.



1. Ligne primitive, 2. Dépression primitive 3. Nœud de Hensen, 4. Membrane oropharyngée, 5. Zone cardiogène, 6. Bord sectionné de l'amnios, 7. Mésoblaste, 8. Endoblaste, 9. Future membrane cloacale

Figure 6 : migrations de cellules épiblastiques et formation du disque tridermique

*En plongeant dans la ligne primitive, les cellules passent du stade **pluripotent** au stade **multipotent***

Au stade didermique:

- le feuillet embryonnaire dorsal est appelé épiblaste.
- le feuillet embryonnaire ventral est appelé hypoblaste.

Au stade tridermique, dès la mise en place du mésoblaste la nature des feuillets change.

- Le feuillet dorsal devient l'ectoblaste.
- Le feuillet intermédiaire (3e feuillet) est appelé le mésoblaste.
- Le feuillet ventral devient l'entoblaste.

En résumé

- Les cellules de **l'épiblaste** donnent l'ectoblaste, mésoblaste (ou chordo-mésoblaste) et l'entoblaste intra-embryonnaire
- Les cellules de **l'hypoblaste** donnent l'entoblaste extraembryonnaire (celui de la vésicule vitelline et de l'allantoïde).
- Seules deux régions embryonnaires restent didermiques :
 - ✓ La membrane bucco-pharyngienne : elle s'effondre au cours de la quatrième semaine, pour faire place à l'ouverture de la cavité orale
 - ✓ La membrane cloacale (extrémités aveugles du futur tube digestif) disparaît plus tardivement (au cours de la septième semaine) pour former l'anus et les ouvertures du tractus uro-génital.

2-2- Mise en place de la chorde (17ème-19ème jour)

En avant du nœud de Hensen, sous l'épiblaste, une zone est restée **exempte** de mésoblaste intra embryonnaire: elle laissera place à la **chorde**. Celle-ci est d'origine épiblastique, et on a une différenciation en **cellules mésoblastiques** qui se propagent de façon **médiane** vers la partie crâniale. Les stades du processus qui aboutissent à la formation de la chorde dorsale sont les suivants :

- a) **Processus chordal** : A partir du nœud de Hensen, des cellules de l'ectoblaste s'invaginent selon l'axe médian cranio-caudal « en doigt de gant » vers la membrane pharyngienne. Elles vont constituer, entre ectoblaste et endoblaste, un cordon cellulaire axial plein constituant : **le processus chordal**.

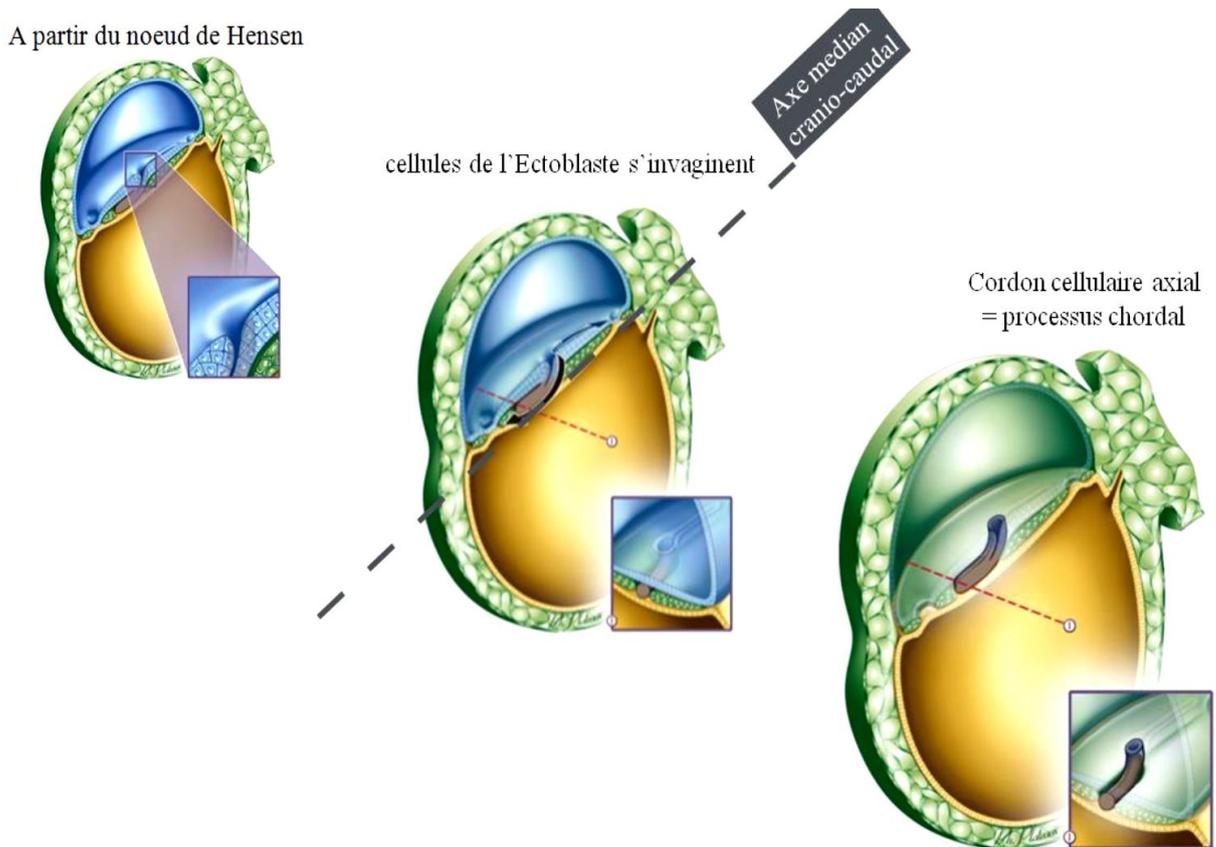


Figure 7 : processus chordal

- b) **Canal chordal** : ce cordon cellulaire se creuse et s'étend en avant et en bas, constituant le **canal chordal** : la paroi ventrale du canal chordal fusionne avec l'endoblaste et se fragmente tandis que la paroi dorsale s'épaissit et constitue la **plaque chordale**. Le canal chordal est alors ouvert et fait communiquer la cavité amniotique avec le lécithocèle.

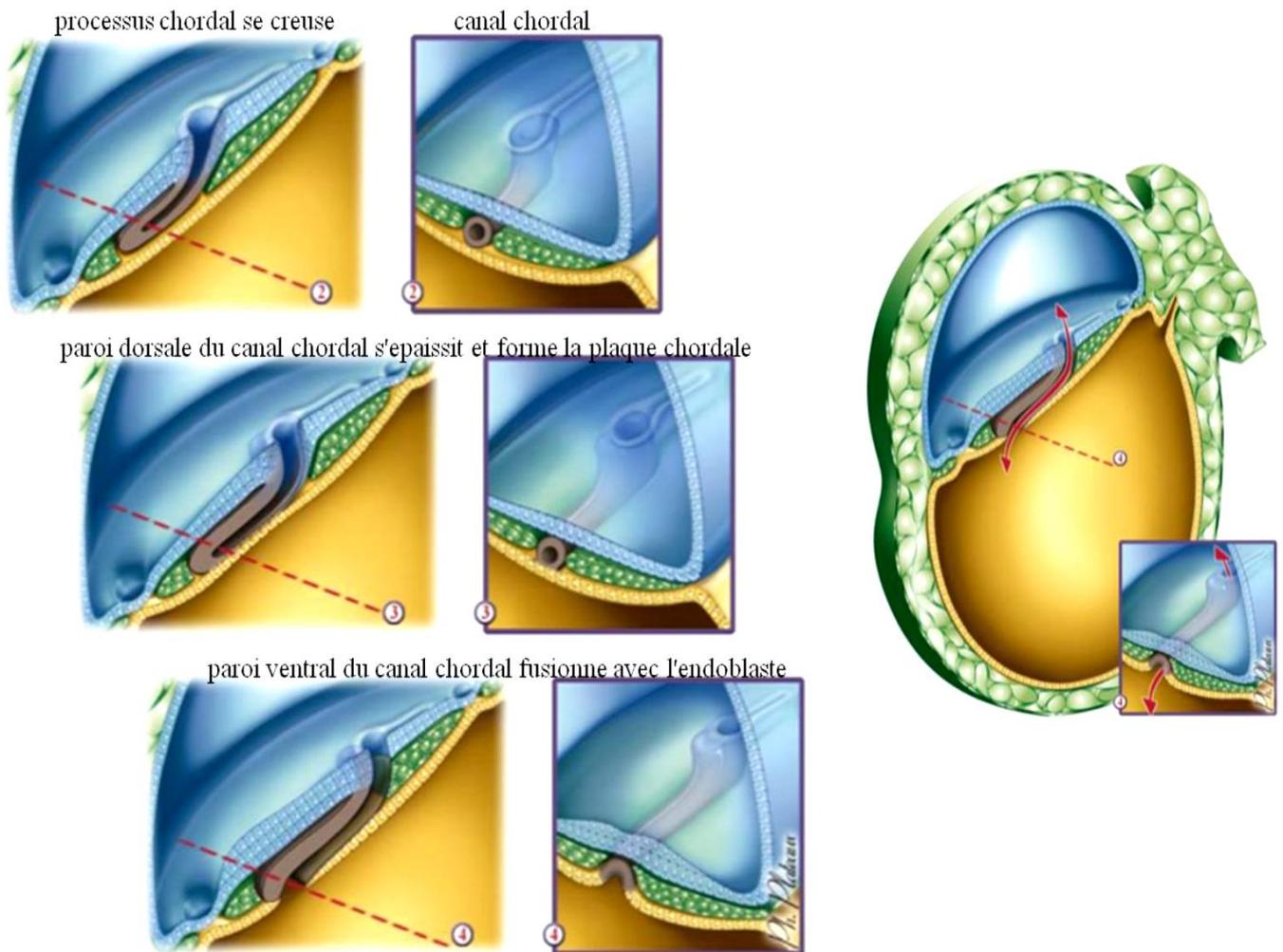


Figure 8 : le canal chordale

- c) **La plaque chordale** : elle va ensuite s'épaissir et proliférer vers la partie caudale de l'embryon en **repoussant le nœud de Hensen** à proximité de la membrane cloacale. La communication entre cavité amniotique et lécithocèle secondaire se réduit alors à un tout petit canal, le **canal neurentérique**.

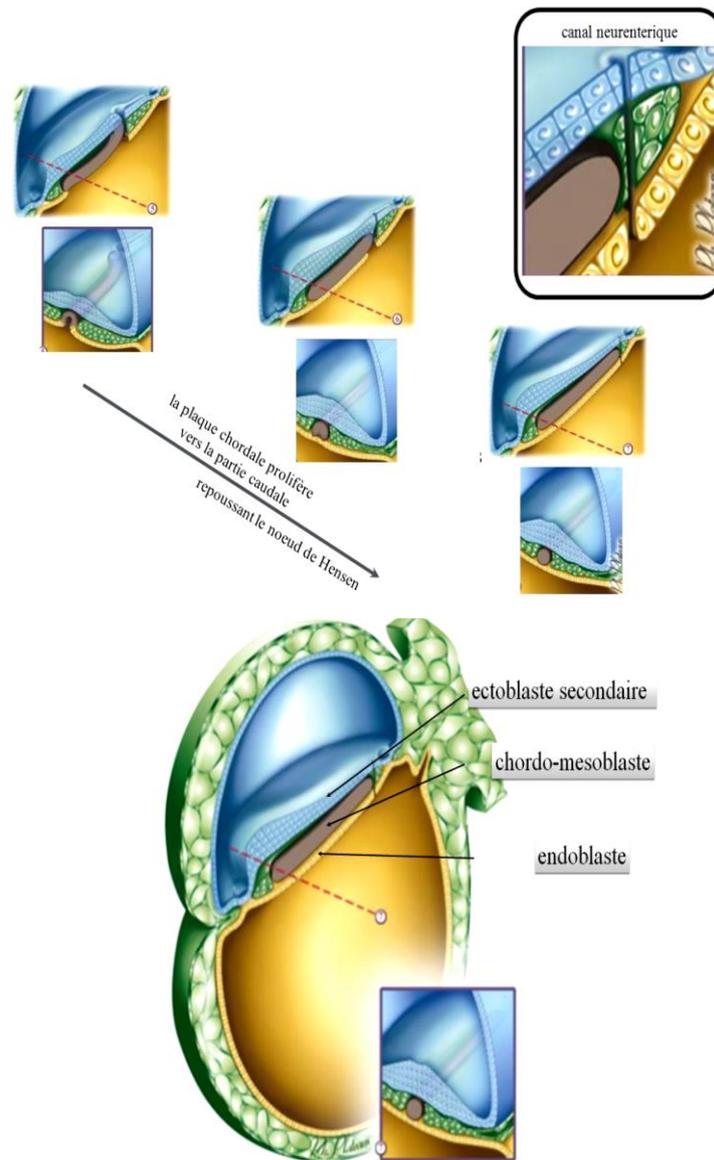


Figure 9 : La plaque chordale

A J19, l'endoblaste se reconstruit et isole les éléments dérivés de la plaque chordale. Ces derniers constituent un axe dorsal pour l'embryon : la chorde dorsale (elle constitue, en quelque sorte, le squelette primaire de l'embryon).

En définitive, au 19^{ème} jour, après la gastrulation et la mise en place de la chorde dorsale, l'embryon se présente sous la forme d'un disque embryonnaire à 3 feuillets (tridermique) :

- un feuillet dorsal : l'ectoblaste secondaire (nom que prend l'ectoblaste après la mise en place du mésoblaste);
- un feuillet moyen : le chordo-mésoblaste avec dans l'axe cranio-caudal : la chorde et latéralement : le mésoblaste;
- un feuillet ventral, l'endoblaste.

Entre ces feuillets, quelques cellules, détachées du mésoblaste, constituent un tissu conjonctif de remplissage très lâche : le mésenchyme intra-embryonnaire.

2-3- Evolution de l'ectoblaste : neurulation

Le principal dérivé de l'ectoblaste est le tissu nerveux ou neuroblaste. Sa différenciation constitue la neurulation au cours de laquelle s'individualisent successivement : la plaque, la gouttière puis le tube neural (ébauche du système nerveux central).

a) A J18-J19

L'ectoblaste recouvrant l'axe cranio-caudal s'épaissit en avant du nœud de Hensen sous l'action inductrice de la corde. Cet épaississement prend la forme d'une raquette renflée en avant : **la plaque neurale**. Elle s'étendra progressivement vers la partie caudale.

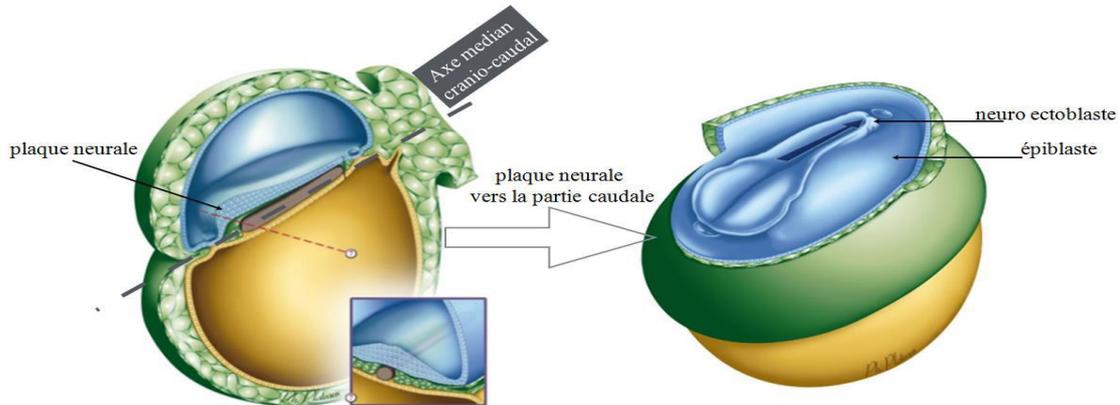


Figure 10 : La plaque neurale

Dès lors, l'**ectoblaste secondaire** donne deux ensembles cellulaires distincts : le **neuro-ectoblaste** (correspondant à la plaque neurale) et l'**épiblaste** (représenté par tout le reste de l'ectoblaste secondaire).

b) Vers J20

Les bords latéraux de la plaque neurale se relèvent, transformant la plaque en **gouttière neurale**. Les zones de jonction entre les bords de la gouttière et l'épiblaste constituent alors deux crêtes longitudinales : les **crêtes neurales**.

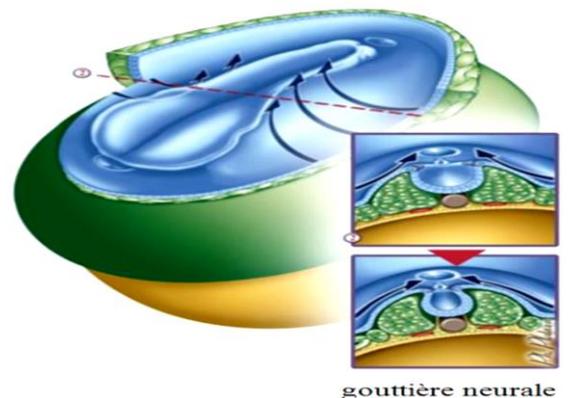


Figure 11 : La gouttière neurale

c) A la fin de la troisième semaine

Les bords de la gouttière se rejoignent et commencent à fusionner pour constituer le **tube neural**. Au moment de cette fusion, les crêtes neurales s'isolent dans le mésenchyme sous-jacent, de part et d'autre du tube neural.

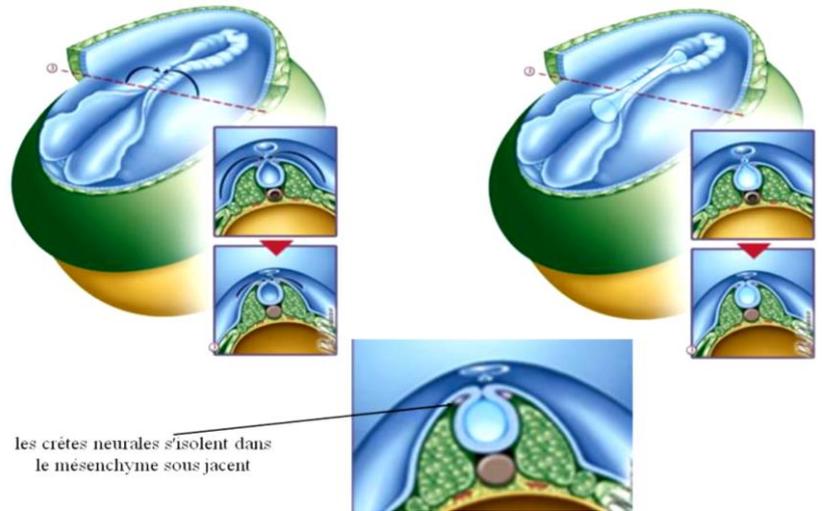


Figure 12 : Le tube neural

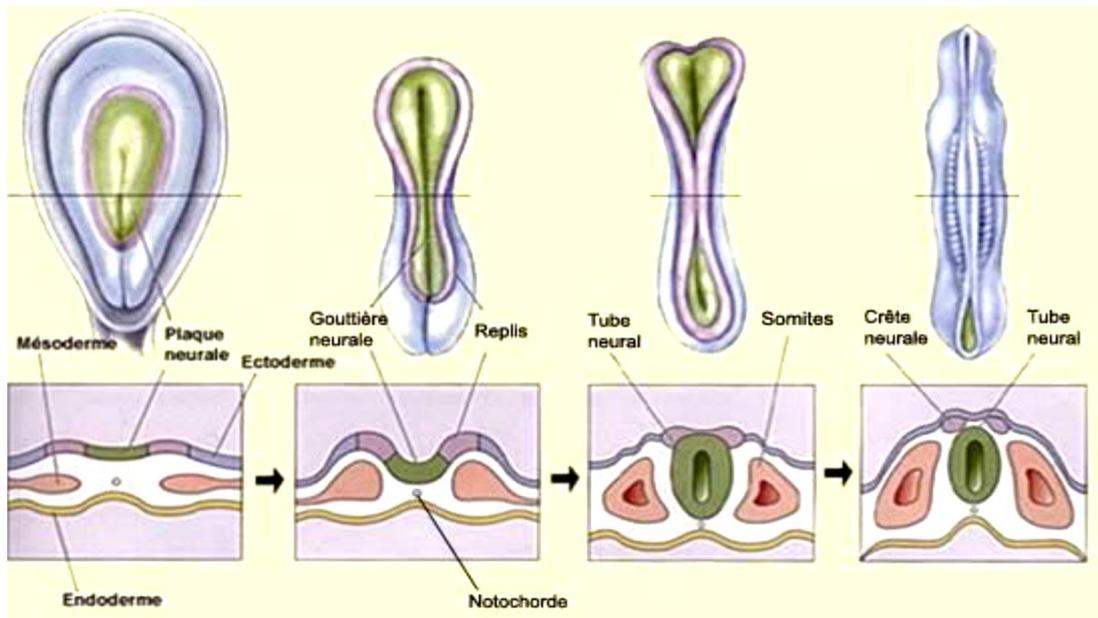


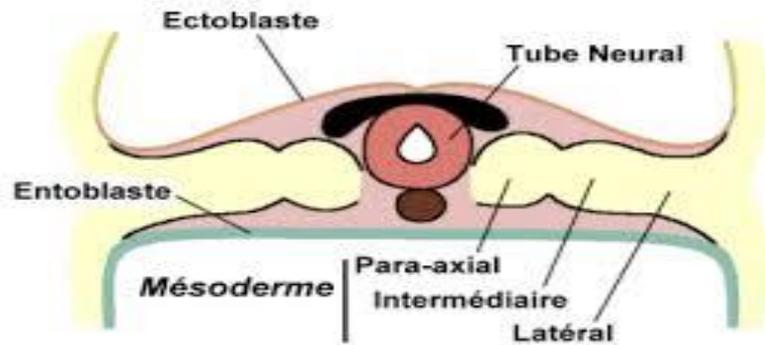
Figure 13 : les étapes de la neurulation

2-4- Evolution du mésoblaste :

Le mésoblaste, réparti dans tout le disque embryonnaire, de chaque côté de la chorde, va se développer en se proliférant de façon très active de J19 à J21 et former trois bandes longitudinales de chaque côté de la chorde dorsale :

- le mésoblaste para-axial;
- le mésoblaste intermédiaire;
- le mésoblaste latéral (ou lame latérale).

Ces trois zones commencent chacune leur différenciation avant la fin de la troisième semaine.



a) Dans le mésoblaste para-axial

Le mésoblaste para-axial est constitué de cellules épiblastiques s'invasant depuis le nœud primitif et depuis la partie crâniale de la ligne primitive. Il forme une paire de condensations cylindriques. Les cellules se regroupent en amas (des cylindres), déterminant une segmentation : on appelle **somite** chaque amas cellulaire qui vont être segmentés en **somitomères (métamérisation)** cranio-caudale. Enroulés autour d'un axe central, la segmentation commence dans la région crâniale et progresse vers la région caudale de façon symétrique. On distingue ainsi à J21, 4 à 7 paires de somites.

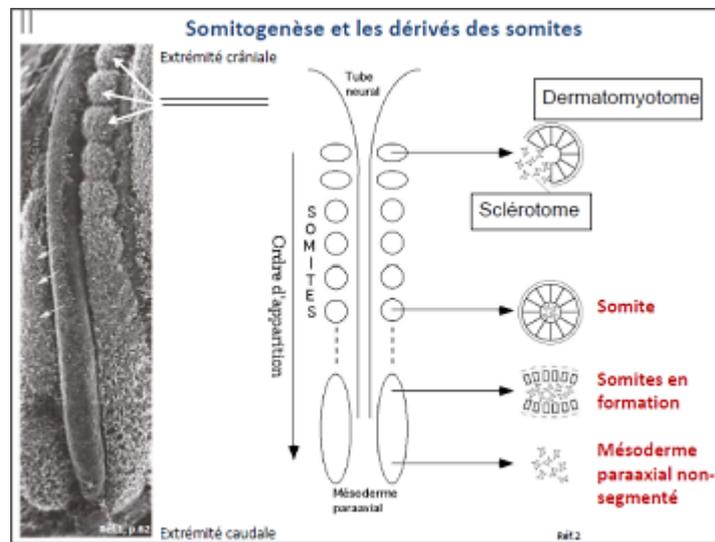
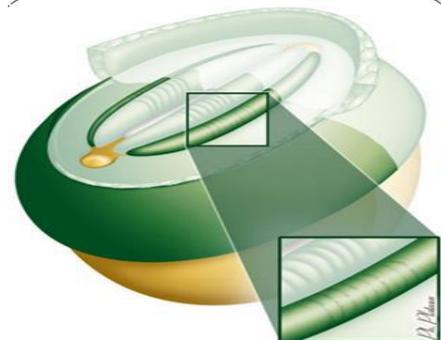


Figure 14 : segmentation des somites

b) Au niveau du mésoblaste intermédiaire :

Le mésoblaste intermédiaire est situé entre le mésoblaste para-axial et latéral. Il se forme également des groupements cellulaires en regard de chaque somite : ce sont les premiers **néphrotomes**. L'ensemble du mésoblaste intermédiaire constitue **le cordon néphrogène** qui donnera naissance à l'appareil urinaire.



c) Au niveau du mésoblaste latéral :

Des lacunes apparaissent progressivement. Elles vont confluer et former une cavité : **le coelome intra-embryonnaire**. Cette cavité a une forme en fer à cheval à concavité caudale, ses extrémités communiquant largement avec le coelome extra-embryonnaire

La lame latérale est alors clivée en deux zones :

- l'une dorsale, en continuité avec le mésenchyme extra-embryonnaire qui entoure l'amnios : le mésoblaste somatique;
- l'autre ventrale, en continuité avec le mésenchyme extra-embryonnaire qui entoure le lécithocèle secondaire : le mésoblaste splanchnique.

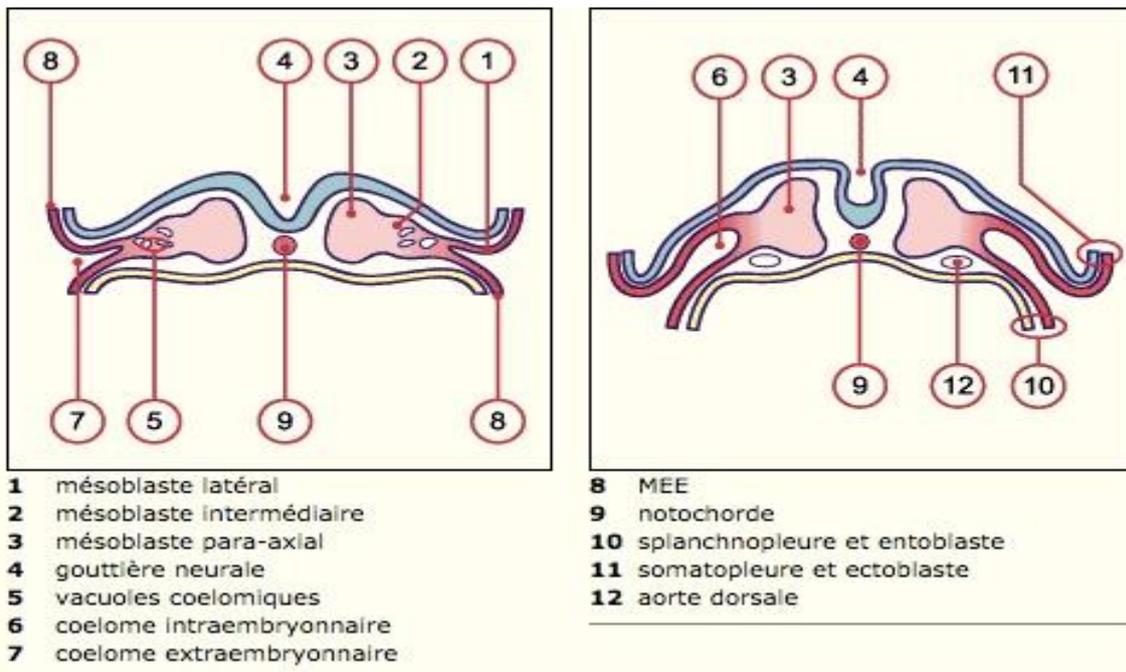


Figure 15 : évolution du mésoblaste

3. MODIFICATIONS DES ANNEXES EMBRYONNAIRES

3-1- Allantoïde

Vers J16, le lécithocèle émet un diverticule qui s'enfonce dans le pédicule embryonnaire : le diverticule allantoïdien.

A J18, c'est autour de ce diverticule et à son contact qu'apparaissent, dans le mésenchyme extra-embryonnaire, **les cellules sexuelles primitives** ou **gonocytes primordiaux**. Ces cellules migreront ultérieurement vers les ébauches génitales et seront à l'origine **des cellules de la lignée germinale** (spermatogonies ou ovogonies).

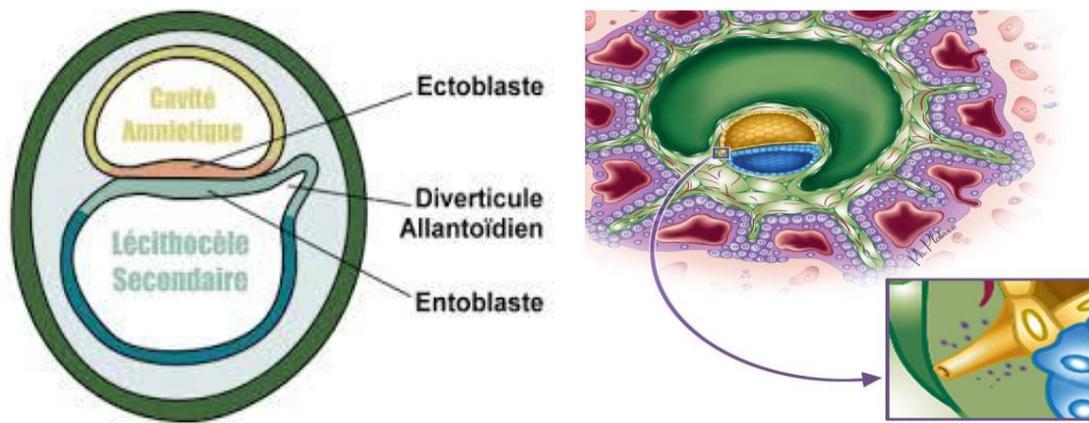


Figure 16 : formation du le diverticule allantoïdien.

3-2- Îlots vasculo-sanguins primitifs

A partir de J18, certaines cellules du mésenchyme extra-embryonnaire se différencient et se regroupent en petits massifs pour constituer **les îlots vasculo-sanguins primitifs (îlots de Wolff et Pander)**.

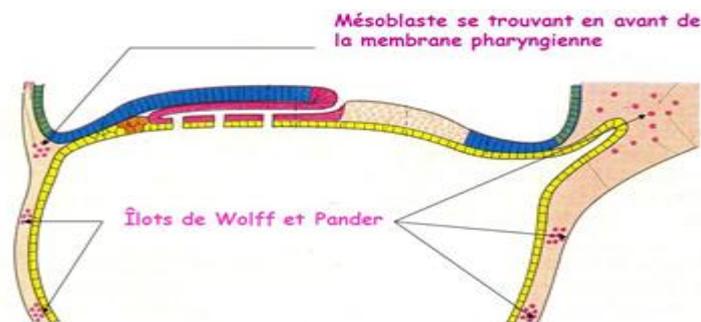


Figure 17 : sagittale d'un embryon j19

Dans chaque îlot **les cellules périphériques** vont se transformer en cellules aplaties qui donneront naissance aux parois (endothéliums) des vaisseaux sanguins, tandis que **les cellules centrales** évoluent en cellules sanguines.

Ces ébauches vasculaires apparaissent dans presque tout le mésenchyme extra-embryonnaire, notamment au niveau :

- de la sphère chorale (c'est à dire dans le mésenchyme extra-embryonnaire situé sous le trophoblaste)
- de la splanchnopleure (c'est à dire dans le mésenchyme extra-embryonnaire situé autour du lécithocèle IIre)
- du pédicule embryonnaire (réalisant les vaisseaux allantoïdiens).

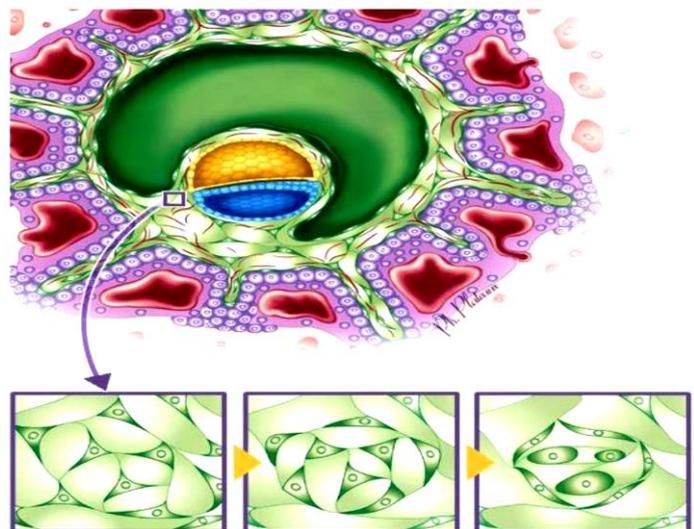


Figure 18 : les ébauches des vaisseaux sanguins

3-3-Villosités placentaires du chorion

La sphère chorale évolue progressivement :

A la fin de la 2ème semaine le syncytiotrophoblaste a émis des travées radiaires, entraînant avec lui des cellules du cytotrophoblaste. Ces travées trophoblastiques constituent des villosités primaires. Les lacunes vasculaires, remplies de sang maternel, deviennent confluentes et se transforment en chambres intervilluses.

Au jour 15 Les villosités se développent et le mésenchyme de la lame chorale pénètre dans leur axe : il s'agit de villosités secondaires. Au nombre d'un millier et présentes sur tout le pourtour de l'œuf, elles constituent un placenta diffus.

Entre J18 et J21 Des îlots vasculo-sanguins se différencient également au niveau de l'axe mésenchymateux des villosités, où ils vont constituer un axe vasculaire. C'est le stade des villosités tertiaires. Les axes vasculaires des villosités entrent en connexion avec les ébauches apparues dans le reste du mésenchyme extra-embryonnaire : c'est le début de la circulation extra-embryonnaire.

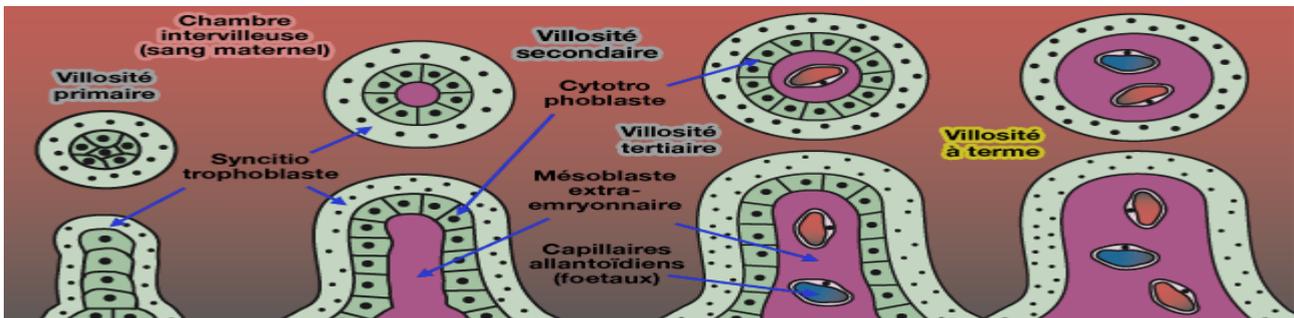


Figure 19 : développement des villosités chorales du chorion

CONCLUSION

On est donc passé du disque embryonnaire didermique à un disque embryonnaire tridermique où sont apparus les principaux tissus différenciés :

- **l'ectoblaste** : a fait place à l'épiblaste, **la gouttière neurale** ainsi qu'aux **crêtes neurales**;
- **la corde** s'est individualisée de même que le mésoblaste qui se segmente déjà en **somites**, **cordon néphrogène**, **mésoblastes splanchnopleural** et **somatopleural**;
- **l'endoblaste** : n'a pas subi de transformation;
- **le mésenchyme intra-embryonnaire** : se développe et occupe tout l'espace laissé libre par les autres feuillettes;
- **le mésenchyme extra-embryonnaire** : est le siège de la différenciation **des vaisseaux extra-embryonnaires** et **des gonocytes primordiaux**.

Notons enfin, qu'alors que la forme des couches primaires du germe va encore changer par inflexion de l'embryon au cours de la quatrième semaine, les axes fondamentaux du corps : cranial/caudal, ventral/dorsal, droite/gauche, sont déjà déterminés dès le début de la troisième semaine de développement.

Quatrième semaine du développement embryonnaire

Introduction

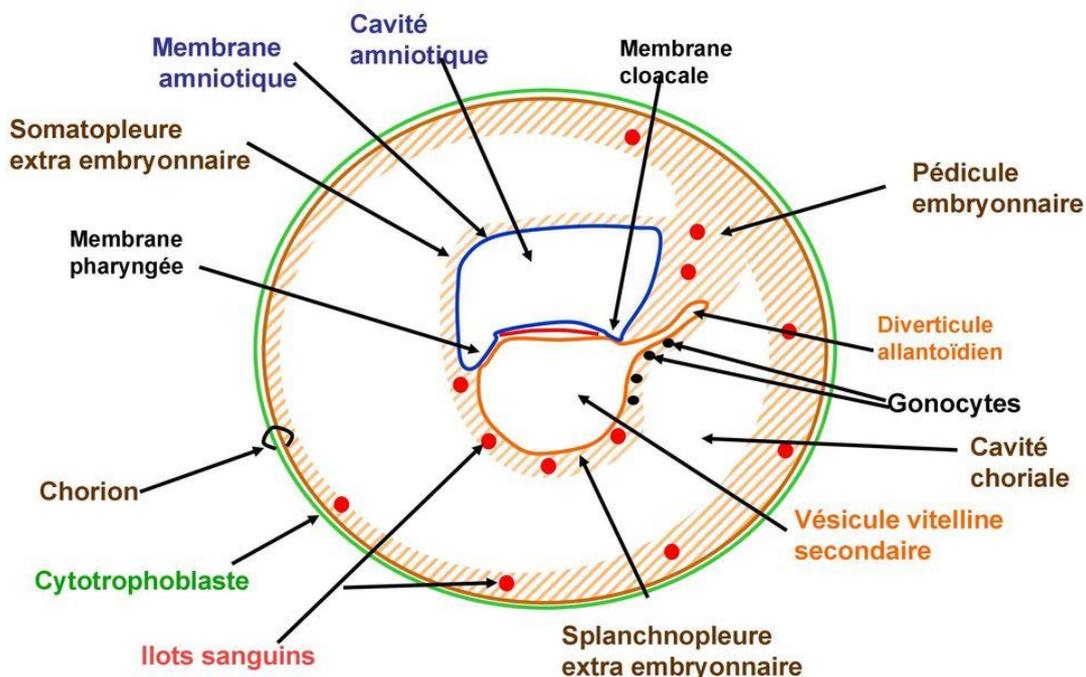
C'est au cours de la quatrième semaine du développement que s'achève l'**embryogenèse** (formation de l'embryon) et que commence l'**organogenèse** (formation des organes et appareils à partir des dérivés des feuilletts embryonnaires initiaux). Deux ordres de phénomènes se déroulent en même temps :

- **la délimitation de l'embryon** : qui transforme le disque embryonnaire tridermique en une forme tubulaire grâce à une plicature qui intervient à la fois dans le sens transversal et dans le sens longitudinal;
- **le début de l'organogenèse** : marqué par l'apparition, à partir de chacun des trois feuilletts embryonnaires, des ébauches des organes.

1- Délimitation de l'embryon :

Au début l'embryon n'est pas délimité c'est-à-dire qu'il n'est pas enveloppé par un feuillet continu d'ectoblaste. C'est un disque à convexité dorsale limité seulement dorsalement par de l'ectoblaste; sur ses bords, le mésoblaste des lames latérales est en communication avec le mésenchyme extra-embryonnaire et sa face ventrale est limitée par l'entoblaste; les extrémités antérieure et postérieure sont marquées par les membranes pharyngienne et cloacale; de plus l'aire cardiogène est en position extra-embryonnaire, tout comme les gonocytes primordiaux.

Coupe sagittale médiane de l'embryon vers le 19^e jour



La délimitation correspond à un phénomène complexe d'enroulement de l'embryon sur lui-même autour d'un axe transversal et d'un axe céphalo-caudal. Ce phénomène permet l'individualisation de

l'embryon par rapport à ces annexes extra-embryonnaires. L'embryon devient donc un cylindre clos.

1-1- Dans le sens transversal

Dans le sens transversal, la délimitation est caractérisée par les événements suivants:

- ✓ la croissance rapide des dérivés de l'ectoblaste, en particulier de la plaque neurale, qui provoque **une saillie dorsale** de l'embryon dans la cavité amniotique. les deux bords se rejoignent sur la ligne médiane. L'embryon est alors entièrement cerné par l'épiblaste. **Il y a augmentation de volume de la cavité amniotique;**
- ✓ la stagnation du lécithocèle secondaire
- ✓ la sphère chorale, au contraire, se développe peu ce qui oblige l'ensemble de l'embryon et de ses annexes, en particulier la cavité amniotique, qui se développent activement, à se replier sur eux-mêmes.

Ainsi, les bords du disque embryonnaire sont repoussés vers la face ventrale de l'embryon, ce qui détermine la délimitation dans le sens transversal : les deux bords du disque embryonnaire se rejoignent sur la ligne médiane, il se produit une soudure des tissus homologues et l'embryon est entièrement cerné par l'ectoderme.

1-2- Dans le sens longitudinal

Dans le sens longitudinal, ces mêmes phénomènes sont également visibles :

- **la prolifération très rapide du neuro-ectoblaste dans la région crâniale de l'embryon** entraîne la saillie de toute l'extrémité crâniale qui, sous l'effet de la poussée de la cavité amniotique, bascule de 180° et plonge sous la face ventrale ;
- de même, **la poussée de la cavité amniotique** détermine un repli de la région caudale.

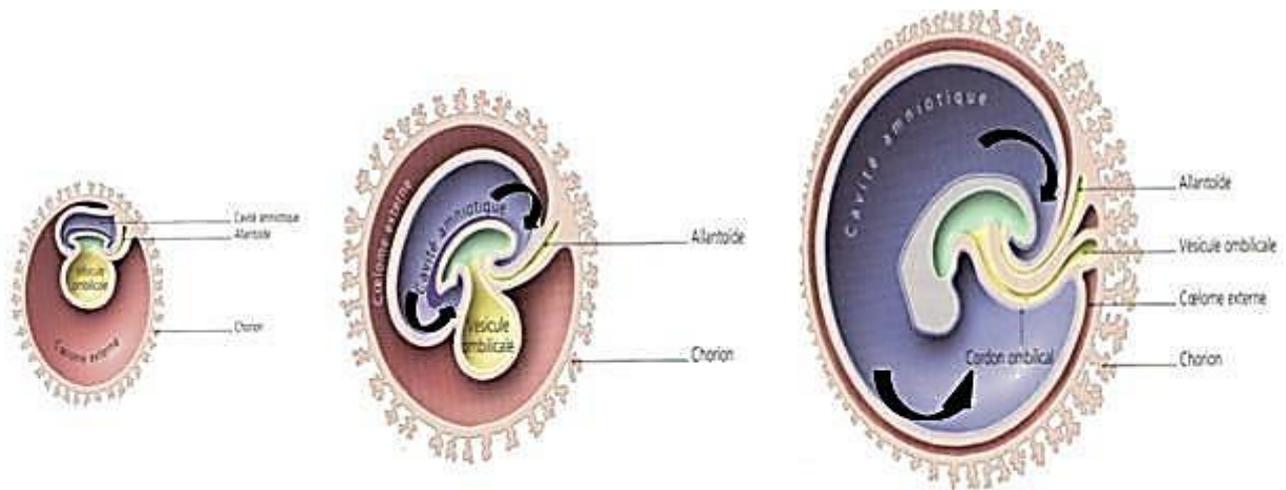
Il en résulte suite à ces deux poussées un rapprochement des régions crâniale et caudale de l'embryon (plicature céphalo-caudale) : l'embryon est ainsi délimité dans le sens longitudinal.

1-3- Formation du cordon ombilical

Elle est déterminée par le développement de la cavité amniotique. En effet :

- l'augmentation du volume de la cavité amniotique : repousse vers la sphère chorale le mésenchyme extra-embryonnaire somatopleural et tend à effacer le cœlome extra-embryonnaire.
- en même temps, l'expansion de la cavité amniotique plaque progressivement le pédicule embryonnaire contre la région ombilicale.

C'est ainsi que se constitue le cordon ombilical, zone étranglée, entièrement cernée par l'amnios, où passent à la fois le canal vitellin, le canal allantoïde et les éléments du pédicule embryonnaire. Ce cordon relie l'embryon à la sphère chorale.



Au total, quand la délimitation est terminée, la région du toit du lécithocèle secondaire constitue, par **tubulation**, un conduit intra-abdominal de nature endodermique, l'**intestin primitif**, relié au reste du lécithocèle, devenu la **vésicule vitelline**, par un canal étroit, le **canal vitellin**, qui traverse la face ventrale de l'embryon. On appelle **pédicule vitellin** l'ensemble constitué par ce canal, la partie du mésenchyme extra-embryonnaire splanchnopleural qui l'entoure et les vaisseaux vitellins qu'il contient

2- Formation des ébauches des organes

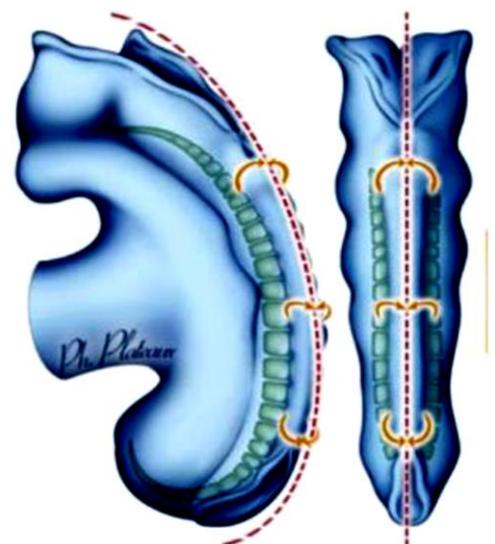
En même temps que se produit la délimitation de l'embryon, on assiste au début de l'organogenèse : chacun des trois feuillet évolue et donne ses principaux dérivés.

2-1- Le neuro ectoderme et l'ectoderme

2-1-1- Le tube neural

Au cours de la quatrième semaine s'achève la **neurulation**, la gouttière neurale se soude par ses bords et se transforme en **tube neural**. Cette soudure commencée au niveau de la partie moyenne de l'embryon, s'étend vers les extrémités céphalique et caudale. mais chaque extrémité reste provisoirement ouverte dans la cavité amniotique. Ces deux ouvertures s'appellent les **neuropores antérieur et postérieur** :

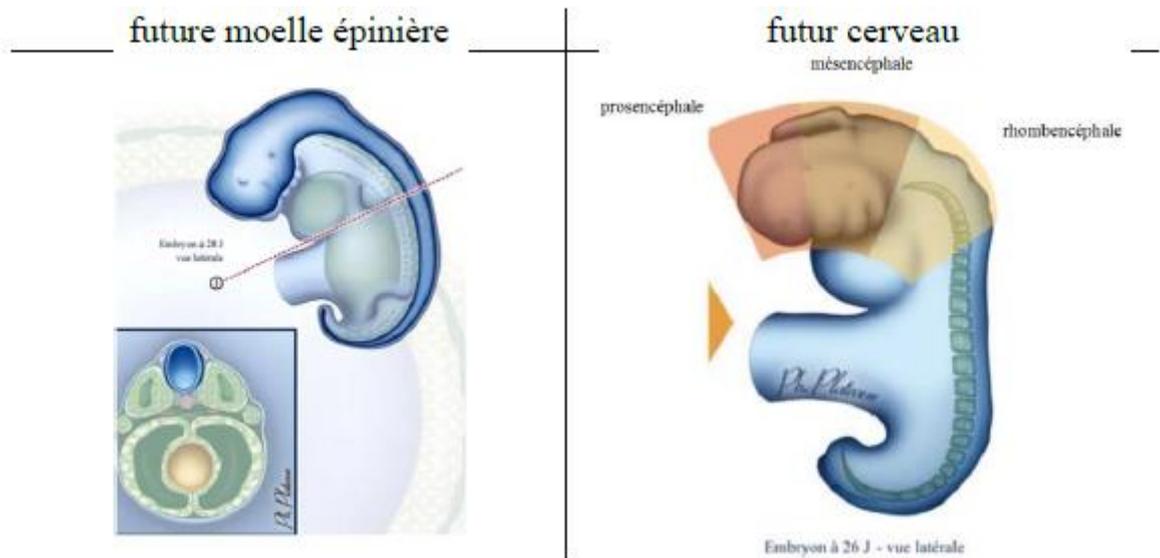
- le **neuropore antérieur** se ferme au 25^{ème} -26^{ème} jour
- le **neuropore postérieur** se ferme au 28^{ème} jour.



Le système nerveux prend alors la forme d'un tube creux de calibre réduit (future moelle épinière) avec une extrémité crâniale plus large (futur cerveau ou encéphale) repliée sous la face ventrale de l'embryon au moment de la délimitation.

A la fin de la quatrième semaine, l'extrémité encéphalique présente trois zones dilatées :

- le prosencéphale
- le mésencéphale et
- le rhombencéphale



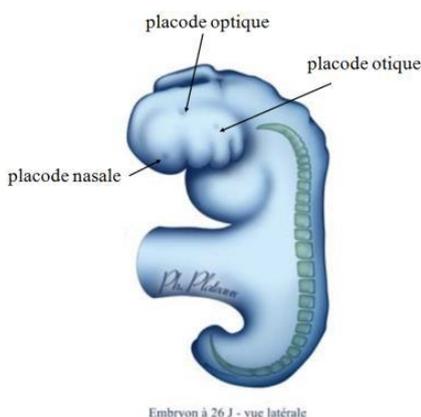
2-1-2- Les crêtes neurales

De chaque côté et au moment de la fermeture du tube neural, **la zone de jonction** située entre les bords de la gouttière neurale et le reste de l'ectoderme s'isole du reste du neuroectoderme. Cette zone fait saillie sur la face dorsale d'où son nom de **crête neurale**. Très rapidement les cellules des crêtes neurales se détachent et s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent.

En même temps que se produit la métamérisation du mésoblaste para-axial, les crêtes neurales se fragmentent en petits amas cellulaires disposés sur le même plan transversal que les somites : ces amas constituent **les ébauches ganglionnaires**.

Soulignons enfin que certaines cellules cristo-neurales migrent à distance, dans différentes régions de l'organisme pour s'y différencier (cellules médullaires de la surrénale, mélanoblastes, cellules à calcitonine...).

2-1-3- L'ectoderme



L'ectoderme se modifie peu au cours de la quatrième semaine sauf au niveau de l'extrémité céphalique où il apparaît des zones de différenciation à destinée sensorielle: **les placodes** (auditives, olfactives et optiques ou cristalliniennes).

2-2- Le chordo mésoblaste

2-2-1- La chorde

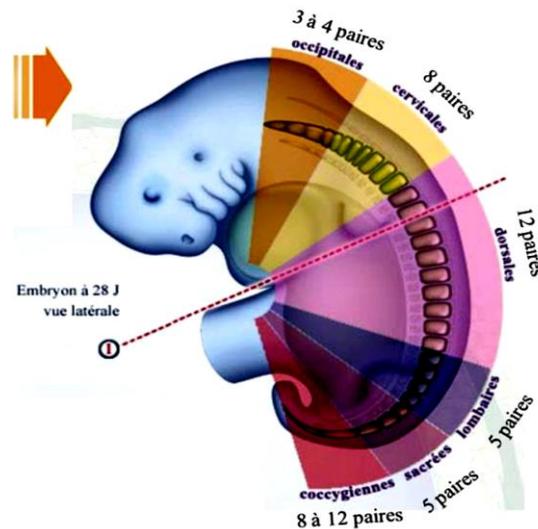
La chorde, formée à la 3^{ème} semaine, constitue l'ébauche du squelette axial de l'embryon. Pendant la 4^{ème} semaine, elle pénètre dans l'extrémité caudale de l'embryon ; au niveau de l'extrémité crâniale, elle reste à distance de la membrane pharyngienne. Elle est constituée de cellules vacuolaires entourées d'une mince gaine.

2-2-2 - Le mésoblaste

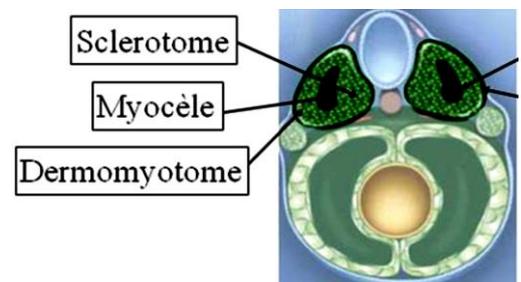
Le **mésoblaste** est constitué, depuis la troisième semaine, de chaque côté de l'axe chordal par trois bandes tissulaires longitudinales (para-axiale, intermédiaire et latérale).

- a) Le **mésoblaste para-axial** continue sa segmentation dans le sens longitudinal commencée pendant la 3^{ème} semaine constituant les somites, amas cellulaires disposés par paire de part et d'autre du **tube neural** et de la **chorde**. Cette segmentation contribue à diviser l'embryon en étages superposés, bien visibles au niveau du tronc. Chaque étage est constitué de la paire de somites, de ses dérivés et des structures voisines situées dans le même plan transversal.

Au trentième jour, **30 paires de somites** sont ainsi individualisées mais la métamérisation se poursuivra jusqu'au quarantième jour. A ce stade, le mésoblaste para-axial est constitué de **42 à 44 paires de somites** distincts depuis l'extrémité céphalique vers l'extrémité caudale : 3 à 4 paires occipitales (transitoires et mal individualisées), 8 paires cervicales, 12 paires dorsales, 5 paires lombaires, 5 paires sacrées, 8 à 12 paires coccygiennes mal individualisées.



Les somites soulèvent l'épiblaste et forment des reliefs visibles à la surface de l'embryon. En même temps qu'ils se développent, apparaît en leur centre une petite cavité, le **myocèle**. Les cellules les plus internes prolifèrent, deviennent polymorphes et migrent vers la chorde. Ces cellules constituent le **sclérotome**, le reste du somite forme le



dermomyotome où l'on peut distinguer deux zones :

- une zone interne dans laquelle les cellules prennent un aspect fusiforme et deviennent des cellules souches à potentiel musculaire, **c'est le myotome** constitué de **myoblastes**.
- une zone externe sous-épiblastique, dont les cellules deviennent mésenchymateuses, le **dermotome** qui formera ultérieurement le **tissu cellulaire sous-cutané**.

Au cours de la quatrième semaine certaines cellules du **sclérotome** ont migré vers la région axiale de l'embryon et entourent complètement **la corde dorsale**.

Il en résulte, à la fin de la quatrième semaine, une colonne mésoblastique dense centrée par la corde constituée de blocs de sclérotome (un par métamère) séparés les uns des autres par du mésenchyme intra-embryonnaire, très lâche.

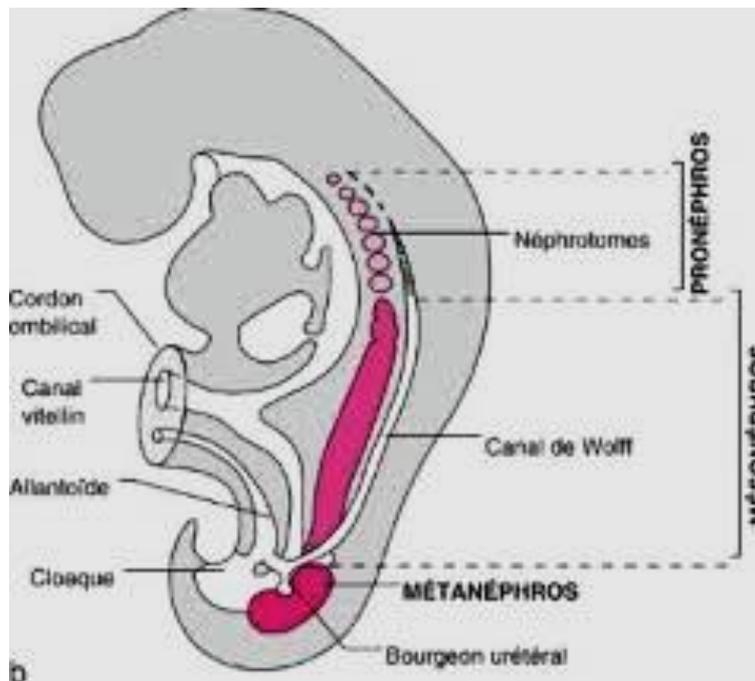
Formation des bourgeons des membres : Au cours de la quatrième semaine, au niveau de certains métamères, des cellules du mésoblaste migrent latéralement et soulèvent l'épiblaste pour constituer **les bourgeons des membres** :

- ✓ vers le 24^{ème} jour, au niveau des derniers métamères cervicaux et des premiers dorsaux : les bourgeons des membres supérieurs ;
- ✓ vers le 28^{ème} jour, au niveau des derniers métamères lombaires et des premiers sacrés : les bourgeons des membres inférieurs.

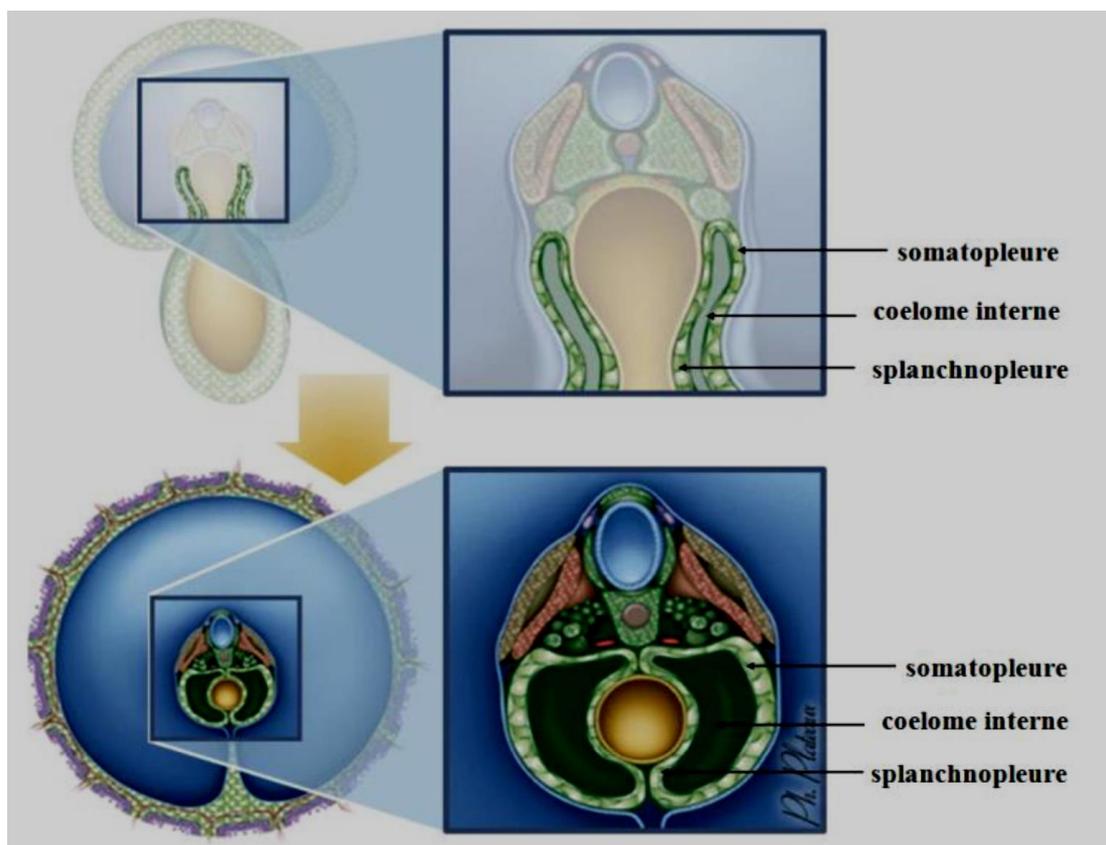
Chaque bourgeon est constitué d'un massif de cellules provenant du mésoblaste et du mésoderme qui soulève une zone épaissie de l'ectoderme, **le bourrelet ectodermique apical**. A la cinquième semaine le bourgeon prend un aspect aplati d'où son nom de **palette**

b) Le **mésoblaste intermédiaire** se segmente à son tour depuis le niveau de la 2^{ème} paire de somites occipitaux jusqu'à celui de la 4^{ème} paire de somites lombaires pour constituer en dehors des somites des petits amas cellulaires, les **néphrotomes**, ébauches des portions sécrétrices de l'appareil urinaire.

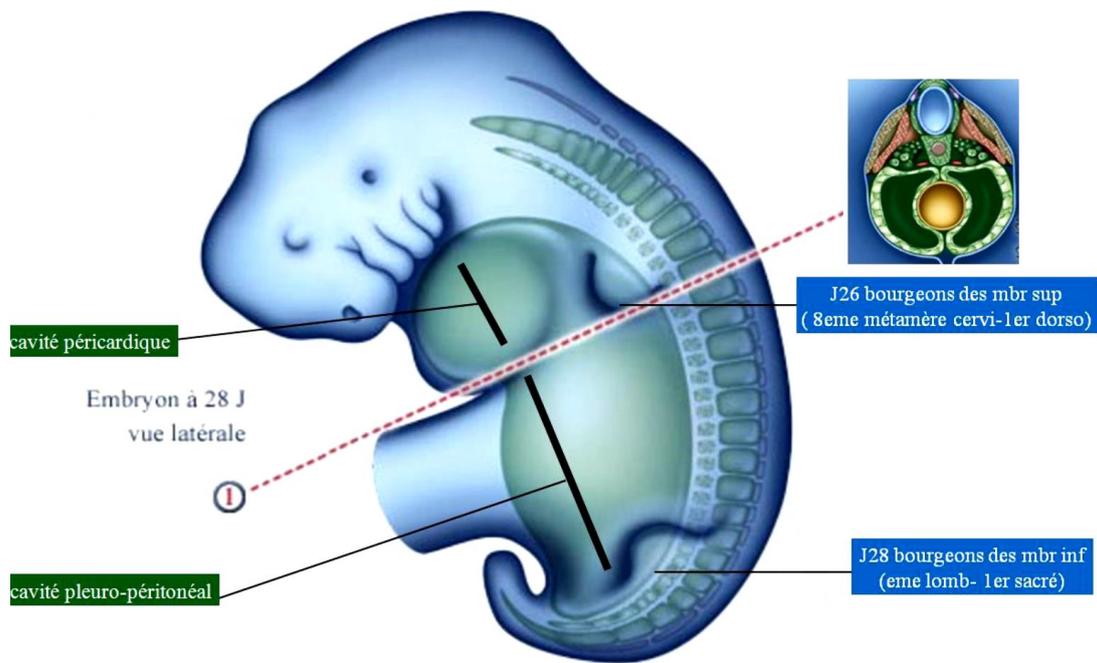
- Du niveau de la 2^{ème} paire occipitale à celui de la 5^{ème} paire cervicale ces néphrotomes seront à l'origine du **pronéphros**.
- Du niveau de la 6^{ème} paire cervicale jusqu'à celui de la 4^{ème} paire lombaire il peut se former un ou deux néphrotomes par métamère ; cet ensemble constituera le **mésonephros**.
- La partie la plus caudale du cordon néphrogène ne se métamérise pas ; elle donnera ultérieurement le blastème à l'origine du **métanéphros**.



- c) **Le mésoblaste latéral** ne se segmente pas mais se clive dès la fin de la troisième semaine en deux lames, ventrale et dorsale (splanchnopleurale et somatopleurale) qui bordent, au moment de la délimitation de l'embryon, le coelome interne ou intra-embryonnaire.



Dans la partie moyenne et caudale de l'embryon, le coelome intra-embryonnaire donnera la cavité pleuro-péritonéale et, autour de l'ébauche cardiaque, la cavité péricardique.



2-3- L'endoderme

La délimitation de l'embryon isole le plafond du lécithocèle qui prend alors la forme d'une gouttière à ouverture ventrale, **la gouttière digestive**. A la fin de la délimitation dans le sens transversal, cette gouttière se ferme progressivement et devient **le tube digestif primitif** au niveau duquel, à la fin de la quatrième semaine, on distingue trois zones:

- ✓ **l'intestin primitif antérieur** qui s'ouvre dans la cavité amniotique à son extrémité crâniale par résorption de la membrane pharyngienne, au 27^{ème} jour. Depuis la membrane pharyngienne il montre successivement une cavité élargie, **la cavité bucco-pharyngienne**, un segment et rectiligne (**ébauche de l'œsophage**), une partie renflée (**ébauche de l'estomac et du duodénum**).
- ✓ **l'intestin primitif moyen** relié à la vésicule ombilicale ou vitelline par le canal vitellin qui passe par la zone ombilicale (ébauches du reste de l'intestin grêle et d'une partie du colon).
- ✓ **l'intestin primitif postérieur** dont la partie terminale, le cloaque, est fermée par la membrane cloacale qui se résorbera ultérieurement. La partie ventrale du cloaque reste en communication avec le canal allantoïde résultant d'un allongement du diverticule allantoïdien enfermé dans le cordon ombilical. Sa partie terminale est renflée et se dédoublera pour donner le sinus uro-génital sur lequel s'abouchera le canal de Wolff.

l'intestin primitif antérieur



l'intestin primitif moyen



l'intestin primitif postérieur

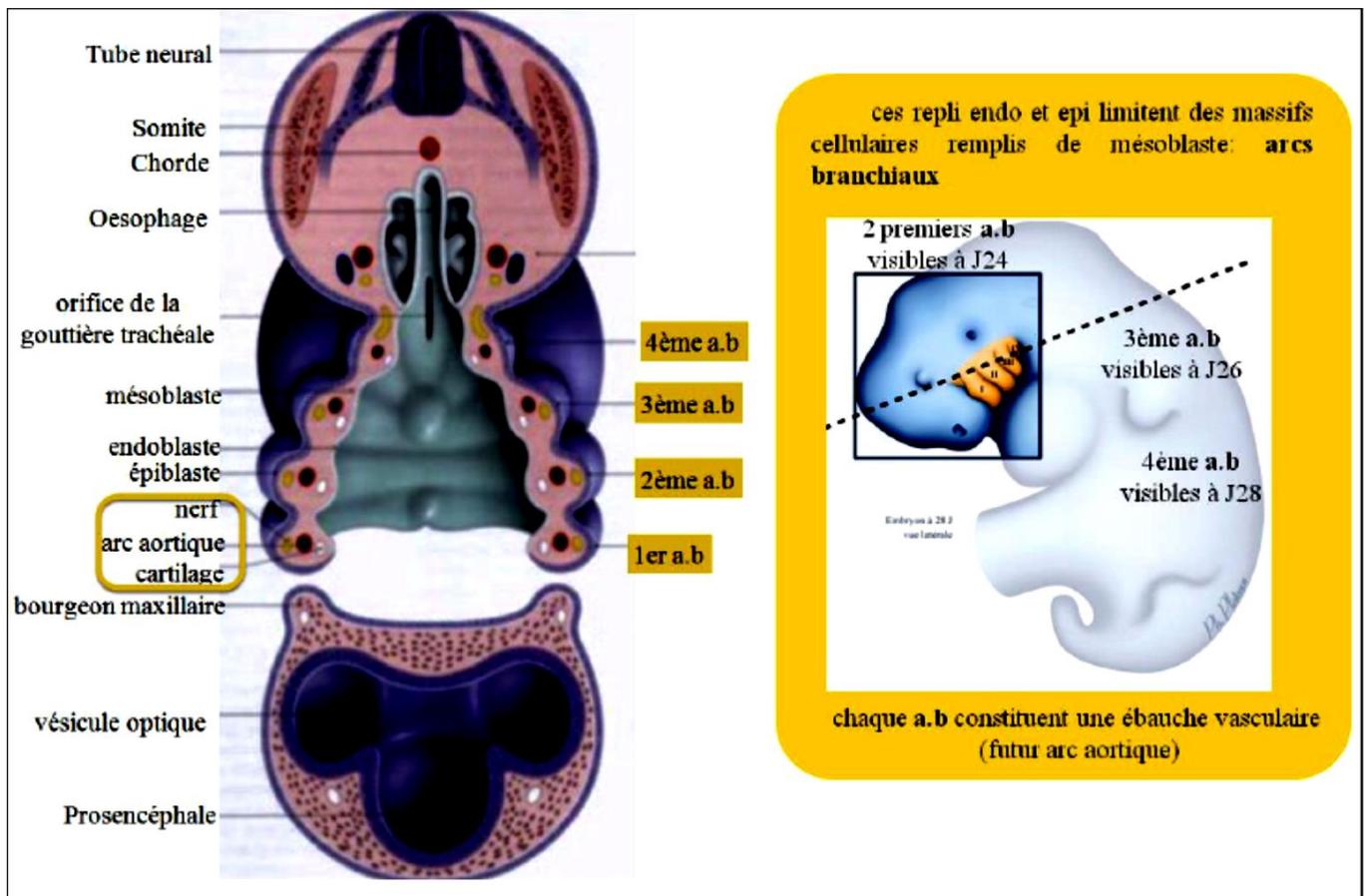


2-4- Les formations branchiales

La partie céphalique de l'intestin antérieur, appelée intestin pharyngien, en forme d'entonnoir, communique par son extrémité large avec la cavité amniotique après la résorption de la membrane pharyngienne au niveau du stomodeum (espace séparant le massif facial du reste de l'embryon). Cet ensemble sera à l'origine **de la cavité bucco-nasale**.

A partir de la quatrième semaine, de chaque côté, des sillons apparaissent sur les parois latérales de l'intestin pharyngien, **les poches endodermiques**. En même temps, apparaissent sur la face externe, recouverte par l'ectoderme, des sillons qui s'invaginent : **les poches ectodermiques ou branchiales**. Ces replis endodermiques et ectodermiques délimitent des massifs cellulaires de mésoblaste et de mésenchyme, **les arcs branchiaux**, disposés de chaque côté de l'intestin pharyngien.

Les deux premiers arcs branchiaux sont visibles à partir du 24^{ème} jour, le troisième et le quatrième au 26^{ème} jour. Chaque arc branchial constitue, par la suite, une ébauche vasculaire (futur **arc aortique**).



(Ultérieurement, Les dérivés du mésoblaste participeront à la formation du squelette de la face et du larynx et seront à l'origine des muscles de tête et du cou, les poches endodermiques seront à l'origine de formations lymphoïdes et de glandes endocrines tandis que les poches ectodermiques donneront le méat acoustique externe et le sinus cervical).

2-5- Évolution du mésenchyme

Pendant la quatrième semaine, l'ensemble du mésenchyme extra-embryonnaire et du mésenchyme intra-embryonnaire (tissu de remplissage provenant de la ligne primitive, comme le mésoblaste) est le siège de la formation des ébauches vasculaires.

Remarques : Toutes ces ébauches vasculaires vont entrer en communication et être à l'origine de la circulation intra- et extraembryonnaire.

1) Au niveau des villosités choriales, du mésenchyme extraembryonnaire de la sphère choriale et du pédicule embryonnaire

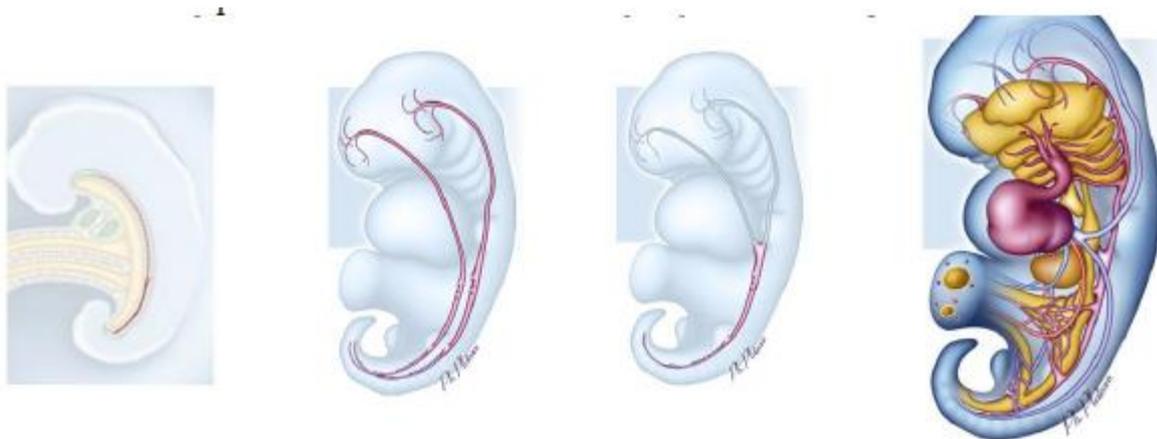
Les ébauches apparues dès la fin de la troisième semaine deviennent confluentes et sont drainées par des troncs vasculaires, les vaisseaux ombilicaux, passant par le cordon ombilical pour rejoindre les vaisseaux qui se constituent dans le mésenchyme intra-embryonnaire (selon un processus analogue et dès le début du stade somitique) et qui forment le réseau vasculaire intra-embryonnaire.

2) Autour de la vésicule vitelline

Il se forme un second réseau : le réseau vasculaire vitellin qui se draine par deux gros troncs : les vaisseaux vitellins qui passent également par le cordon ombilical.

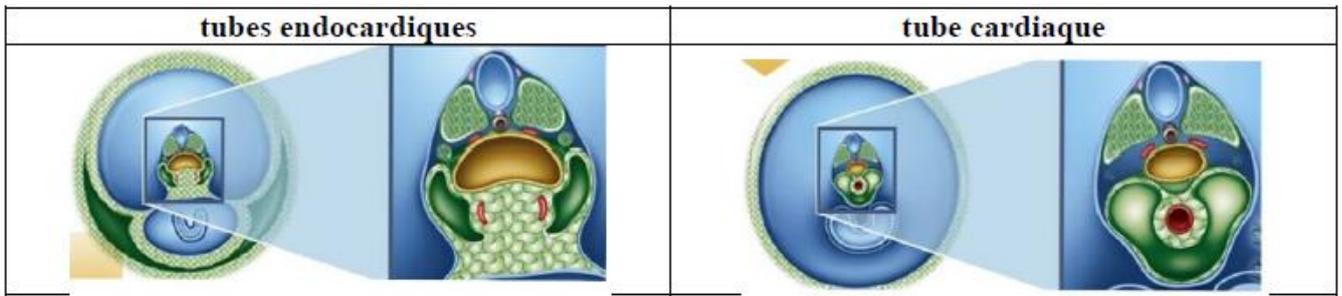
3) Au niveau du mésenchyme intra-embryonnaire

Outre les arcs aortiques, les premiers troncs bien individualisés sont les aortes primitives droite et gauche. Dont les parties caudales fusionnent sur la ligne médiane et dont les parties céphaliques s'infléchissent sur la face ventrale pour entrer en connexion avec l'extrémité céphalique du tube cardiaque.



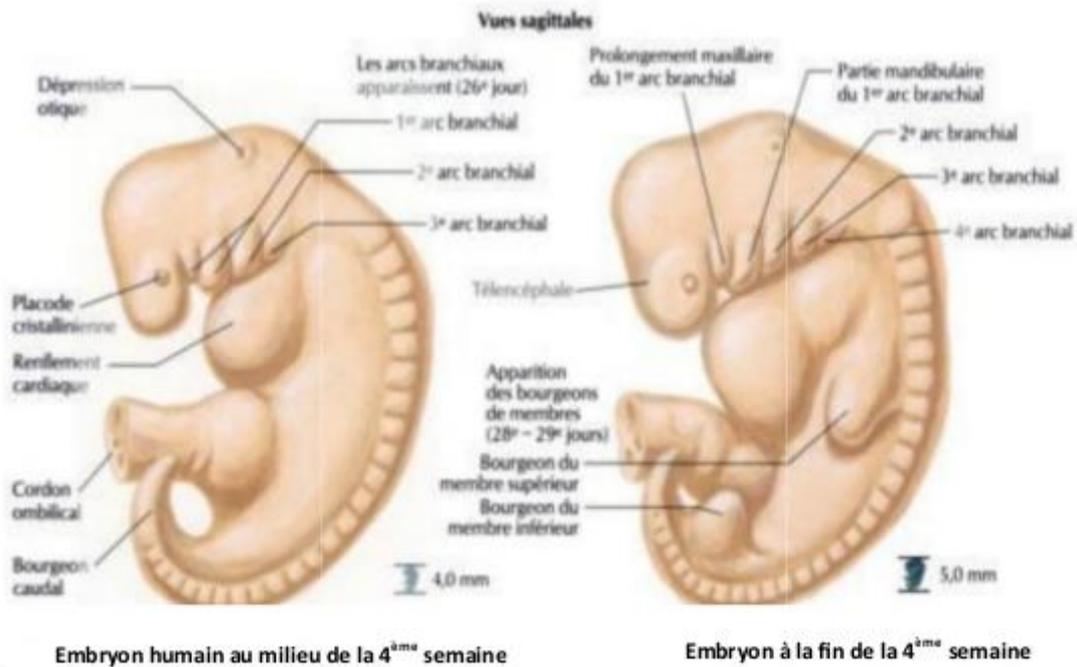
4) En avant de la membrane pharyngienne

La zone cardiogène est également le siège de la formation d'ébauches vasculaires sous la forme de deux tubes, les tubes endocardiques qui vont se rapprocher pour fusionner sur la ligne médiane, constituant ainsi un tube cardiaque impair entouré par une zone dense splanchnopleurale, elle-même circonscrite par le cœlome intra-embryonnaire (future cavité péricardique). Les premiers battements cardiaques apparaissent vers J23.



Conclusion

En résumé, la quatrième semaine marque une étape importante de l'embryogenèse. L'embryon est désormais délimité et prend sa forme définitive tandis que toutes les ébauches des organes sont constituées. Période essentielle dans la formation initiale des principaux organes, la quatrième semaine est une phase très critique du point de vue tératologique.



Evolution embryonnaire et fœtale

Introduction

Le développement prénatal est divisé en 3 phases :

- **pré-embryonnaire** de la fécondation à 3^{ème} semaine du développement,
- puis **embryonnaire** de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine du développement,
- et enfin **fœtale** de la 9^{ème} semaine à la naissance. La période fœtale est caractérisée par 2 processus : la croissance rapide du fœtus, et la maturation des organes et des tissus.

C'est pendant la quatrième semaine que l'embryon va prendre forme. **L'organogénèse** a déjà commencé pendant la 3^{ème} semaine et va perdurer jusqu'à la fin de la 8^{ème} semaine. Par la suite, la période embryonnaire s'étalera jusqu'à la 8^{ème} semaine. Ainsi, à la fin du deuxième mois, les principales formes extérieures sont reconnaissables.

A partir de la 9^{ème} semaine, on entrera dans la **période fœtale**. Au cours du 2^{ème} mois va apparaître **la morphogénèse**, l'embryon va commencer à prendre des traits «humains». De plus les modifications du corps maternel vont s'accroître.

1- Marqueurs de l'aspect extérieur de l'embryon

Globalement l'embryon peut être caractérisé selon trois critères: son âge, sa taille et ses caractéristiques morphologiques. C'est la corrélation de ces trois critères qui va permettre d'identifier **les stades embryonnaires ou stades de Carnegie**.

Cette classification initialement développée par **Streeter** (1942), qui a appelé ces différents **degrés d'organisation des «horizons»**, a été complétée par **O'Rahilly et Müller** (1987), qui ont plus simplement défini des «stades embryonnaires» ou «stades de Carnegie». Ces stades représentent pour les embryologistes un repérage plus fiable que la taille (bien que la relation entre la taille et les stades soit assez fiable) et surtout une précision nettement supérieure à la datation.

C'est donc sur cette base que les 8 semaines (56 jours) de la période embryonnaire ont été subdivisées en **23 stades de Carnegie**. La période fœtale qui débute après la 8^{ème} semaine est caractérisée par la croissance en taille et la maturation des organes de l'embryon. Les modifications morphologiques y sont moins remarquables et il n'y a dès lors plus de classification en stades de Carnegie au cours de cette période.



2- Organogenèse :

2-1- Le devenir de l'ectoderme

La neurulation est une étape au cours de laquelle se met en place **le système nerveux central**.

L'ectoderme se différencie et produit l'encéphale et la moelle épinière. La notochorde (d'origine mésodermique) envoie des signaux chimiques à l'ectoderme voisin qui formera la plaque neurale. Puis il se replie, produisant le sillon neural et, dans un deuxième temps, le tube neural. La partie antérieure du tube neural deviendra l'encéphale et l'autre aboutira à la moelle épinière. Les cellules de la crête neurale migrent pour donner les nerfs crâniens et rachidiens ainsi que les ganglions associés, mais aussi les ganglions de la chaîne sympathique latérovértébrale, la médulla des glandes surrénales, et une partie de certains tissus conjonctifs.

À la fin du premier mois de développement, les trois vésicules cérébrales primaires sont apparentes. À la fin du deuxième mois, toutes les courbures sont présentes, les hémisphères cérébraux recouvrent l'extrémité supérieure du tronc cérébral.

Une grande partie de l'ectoderme restant est à l'origine de l'épiderme de la peau.

2-2- Le devenir de l'endoderme

Le corps de l'embryon acquiert petit à petit forme et volume. Tandis que la tête et l'extrémité caudale se replient. Dans le mouvement, l'endoderme englobe une partie du sac vitellin. Il forme un tube ou intestin primitif qui constitue la muqueuse du tube digestif. Le pharynx, l'œsophage et les autres organes du système digestif se mettent en place. Les orifices buccal et anal aussi. La glande thyroïde, les parathyroïdes et le thymus sont issus de l'endoderme pharyngien. Le foie et le pancréas dérivent de la muqueuse intestinale.

2-3- Le devenir du mésoderme

Il donne en premier lieu la notochorde, qui sera remplacée par la colonne vertébrale mais subsistera en partie dans le nucleus pulposus chez le très jeune adulte.

Un somite comprend **le sclérotome, le dermatome et le myotome**. Les cellules du sclérotome après migration donnent les vertèbres et une partie des côtes. Celles du dermatome forment le derme de la peau. Les cellules du myotome suivent le développement des vertèbres et produisent les muscles squelettiques du cou, du tronc, des membres.

Les gonades (glandes sexuelles) et les reins sont formés à partir des cellules du mésoderme intermédiaire. Le mésoderme latéral est fait de deux feuilletts : le mésoderme somatique et le mésoderme splanchnique. Les cellules du premier donneront naissance aux muscles. Et le second produit les cellules mésenchymateuses qui formeront le cœur, les vaisseaux et la majorité des tissus conjonctifs. Les cellules du mésoderme splanchnique contribuent au tissu musculaire lisse, aux tissus conjonctifs et aux séreuses (membranes) du tube digestif et du système respiratoire.

À la fin du développement embryonnaire, **l'ossification** a démarré, les muscles squelettiques se contractent. Dans l'ensemble, l'évolution des membres supérieurs précède de peu celle des membres inférieurs ; vers la douzième semaine les points d'ossification primaires sont apparus.

PRINCIPAUX DERIVES DES FEUILLETS EMBRYONNAIRES	
FEUILLET EMBRYONNAIRE	PRINCIPAUX DERIVES
ECTOBLASTE	<ul style="list-style-type: none"> - Système nerveux central - Système nerveux périphérique - Epithélium sensoriel - Hypophyse - Epiderme, phanères - Glandes sous-cutanées - Glande mammaire - Email des dents - Médullo-surrénale
MESOBLASTE	<ul style="list-style-type: none"> - Squelette (os, cartilage) - Tissu conjonctif - Muscles (striés, lisses) - Système cardio-vasculaire et lymphatique, cellules sanguines - Reins, voies urinaires hautes - Appareil génital (gonades, voies génitales) - Péricarde, plèvre, péritoine - Rate - Cortico-surrénale
ENDOBLASTE	<ul style="list-style-type: none"> - Tube digestif (épithélium) - Foie, pancréas - Appareil respiratoire (épithélium) - Oreille moyenne, trompe d'Eustache - Thyroïde, parathyroïdes (parenchyme) - Thymus, amygdales (parenchyme) - Vessie, urètre (épithélium)

3- La détermination du sexe

Le sexe d'un individu peut être défini à trois niveaux qui correspondent à trois étapes chronologiques de la différenciation sexuelle. On définit tout d'abord le **sexe génétique** qui est déterminé à la **fécondation** et qui dépend de la nature **des chromosomes sexuels**. Le **sexe gonadique** c'est à dire la **présence d'ovaire ou de testicule**, il est déterminé pendant la **vie fœtale** et il est sous contrôle génétique. Enfin le **sexe phénotypique** (ou somatique) qui s'établit pendant deux périodes différentes : néonatale et la période de la puberté.

3-1- Bases génétiques de la détermination du sexe

L'être humain possède dans le noyau de chacune de ses cellules 46 chromosomes, dont 22 paires d'autosomes, numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels ou gonosomes appelés X et Y. La femme compte deux chromosomes X alors que l'homme possède un X et un Y. Chez la femme l'un de deux chromosomes X est inactivé sous la forme **d'un amas d'hétérochromatine**, ou chromatine sexuelle, le **corpuscule de Barr**. La présence de ce dernier va permettre de faire le diagnostic de sexe génétique. Cette inactivation se produit au stade de **blastocyste** et touche au hasard soit le chromosome X d'origine paternelle ou maternelle.

La présence d'un chromosome Y induit le développement de gonades masculines (testicules) alors que son absence entraîne la formation de gonades féminines (ovaires). Ce n'est pas le nombre de chromosomes sexuels qui affecte la détermination du sexe mais bien **la présence ou l'absence** du chromosome Y

3-2- Différenciation morphologique de l'appareil génital

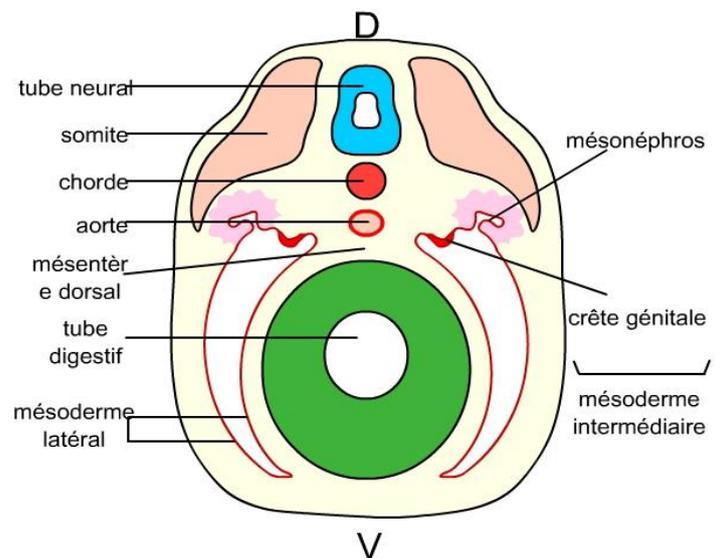
Bien que le sexe de l'embryon soit déterminé par la présence des chromosomes X et Y dès la fécondation, la gonade embryonnaire passe par un stade indifférencié. Pendant ce stade indifférencié, elle ne possède aucun caractère mâle ou femelle. Cette différenciation se réalise dans un second temps.

➤ Première étape : formation d'une ébauche de gonade indifférenciée

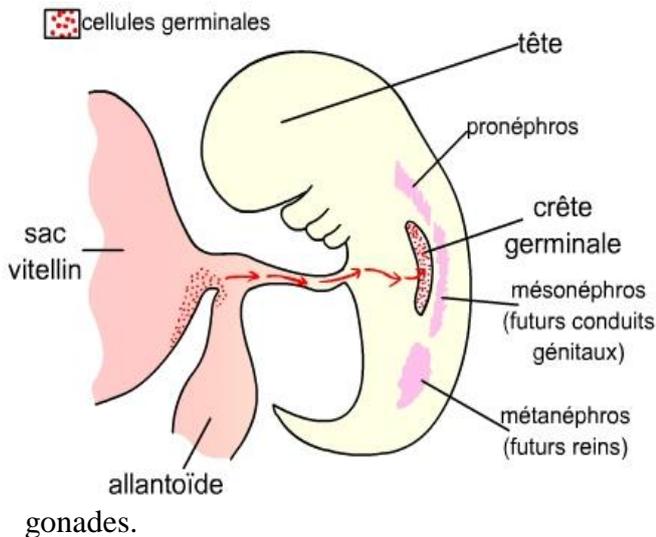
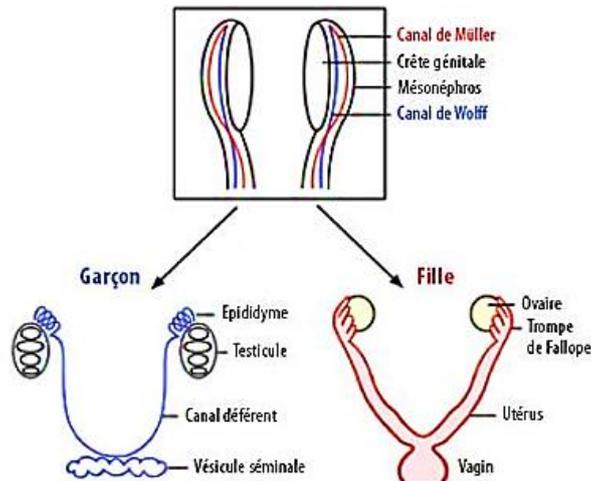
*Crête génitale et cellules germinales

Au début de l'organogenèse, on observe la formation d'une crête génitale qui est colonisée par les cellules germinales. La crête génitale est issue (de même que les reins) du mésoderme intermédiaire, situé entre le mésoderme latéral et les somites.

La gonade prend forme sous le mesonephros (rein) et apparaît d'abord comme un épaissement de l'épithélium coelomique. Au niveau du mésonéphros on a deux canaux qui seront à l'origine des voies génitales mâle et femelle= canal de Müller (femelle) et de Wolf (male).



Représentation schématique d'un embryon au début de l'organogenèse, en coupe transversale



Migration des cellules germinales

L'arrivée des cellules germinales primordiales (CGP) aide à former la crête ; Ce sont les cellules primitives des cellules sexuelles. Ces CGP apparaissent initialement loin de future gonade, dans la partie caudale de l'embryon au niveau du pédicule allantoïdien. Elles dérivent de l'épiblaste. Elles viennent colonisées (après migration) la crête. Elles migrent au départ de façon passive puis chimiotactisme par les gonades.

*Développement de la crête génitale

L'ébauche de la gonade peut, au cours de son développement, se développer soit en ovaire soit en testicule, selon ses déterminants génétiques. Elle apparaît, chez l'Homme, dans le mésoderme intermédiaire pendant la quatrième semaine de développement, et se développe d'abord de la même manière chez les deux sexes jusqu'à la septième semaine.

L'épithélium de la crête génitale se développe dans le tissu conjonctif ; il se forme alors des cordons sexuels primitifs qui s'entourent de cellules germinales. Ces cordons sexuels vont proliférer jusqu'à la huitième semaine dans le tissu conjonctif.

➤ Deuxième étape : formation d'une gonade

*Formation d'une gonade mâle

Pour les fœtus XY, on observe dans la crête génitale la formation de deux types de cordons : **les cordons testiculaires** qui contiennent les cellules germinales qui produiront les futurs spermatozoïdes ; et **les cordons du rete testis** qui se trouvent à l'extrémité des cordons testiculaires.

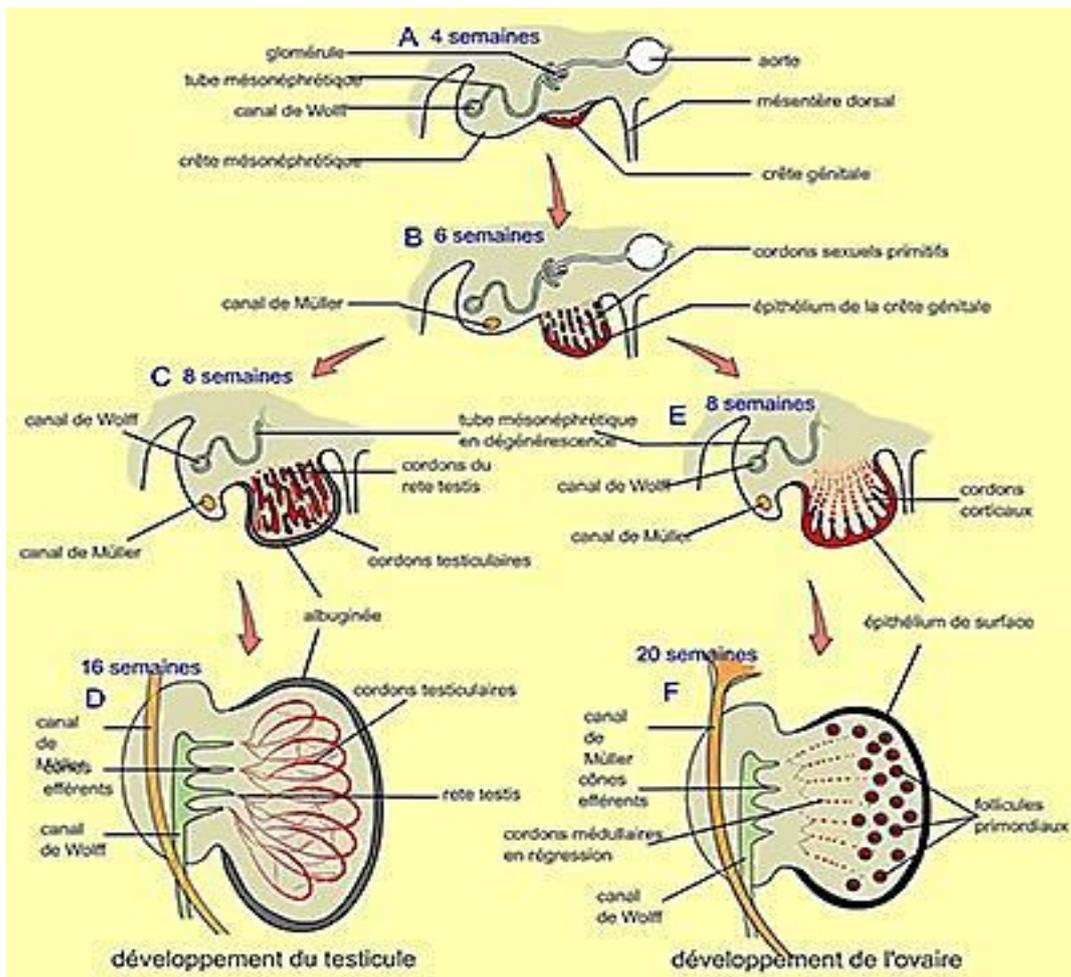
Le canal de Wolff est relié aux cordons du rete testis par des restes du tube mésonéphrétique et se différencie en canal déférent pour permettre la sortie des spermatozoïdes. Au cours de ce développement, les cellules du mésenchyme interstitiel des testicules vont devenir **les cellules de Leydig** (production de la testostérone qui favorise le maintien du canal de Wolff) et les cellules des cordons testiculaires, autres que les cellules germinales, vont se différencier en **cellules de Sertoli** (nutrition des spermatozoïdes et sécrétion de l'hormone anti-Müllérienne qui favorise la dégénérescence du canal de Müller).

Pendant la puberté, il y a formation des tubes séminifères par creusement des cordons testiculaires, et les cellules germinales produisent les spermatozoïdes.

*Formation d'une gonade femelle

Chez les fœtus de type femelle ou XX, les cordons sexuels primitifs dégèrent. Néanmoins, l'épithélium de surface produit de nouveaux cordons qui ne pénètrent pas dans le tissu conjonctif mais qui restent en contact avec la surface corticale de la crête génitale. Ils forment les amas cellulaires différenciés de la granulosa (d'origine somatique) et entourent les cellules germinales. Les cellules des thèques (cellules périphériques et protectrices) se forment ensuite autour de chaque ensemble (granulosa + cellule germinale), pour former les follicules. Ces follicules secrètent des hormones stéroïdes. La formation d'un follicule n'est possible que s'il entoure une cellule germinale.

Pour les individus XX, on observe une dégénérescence du canal de Wolff par l'absence de testostérone et le canal de Müller se développe pour former l'appareil génital femelle (l'oviducte, l'utérus, le canal cervical et le vagin supérieur).



Troisième étape : acquisition du sexe phénotypique

Les gonades en développement secrètent un certain nombre d'hormones. En particulier, le testicule secrète testostérone et hormone anti-Müllérienne. Ces hormones permettent le développement de l'ensemble de l'appareil génital vers un phénotype mâle ou femelle. Cette acquisition du sexe phénotypique est visible en particulier au niveau des canaux de Wolff et de Müller :

- Au stade indifférencié de l'appareil génital, les canaux de Wolff et de Müller sont présents.
- Les canaux de Wolff constituent le spermiducte chez le mâle des Vertébrés. Ils sont en relation avec le mésonéphros mis en place au cours de la quatrième semaine du développement. L'extension du canal de Wolff jusqu'à l'urètre se fait pendant la cinquième semaine. Ces canaux dégèrent chez la femelle.
- Les canaux de Müller se développent en parallèle aux canaux de Wolff par une invagination de l'épithélium au niveau du pronéphros (région antérieure du mésonéphros) au cours de la sixième semaine. Ils deviendront les oviductes de la femelle et déboucheront dans l'utérus. Ces canaux dégèrent chez le mâle.

Conclusion

Le développement embryo -fœtal peut être considéré comme une succession d'événements programmés par le génome et qui vont conduire le zygote à travers une cascade de formes de plus en plus élaborées et le transformer en un individu cons • tué d'un ensemble cellulaire organisé en conformité avec la morphologie de son espèce. A l'échelle cellulaire, les étapes du développement

procèdent d'interactions cellulaires dans une fenêtre chronologique précise grâce au jeu de sécrétion-réception de molécules de signalisation qui déterminent la différenciation des cellules embryonnaires de manière irréversible. La régulation de ce système hiérarchisé est assurée par des facteurs génétiques et épigénétiques. Les facteurs génétiques sont les gènes régulateurs du développement, ils interviennent précocement et sont nécessaire à la détermination du plan du corps. Ces gènes établissent successivement la polarité, le plan de base du corps et l'identité positionnelle de telle sorte que chaque type de cellule ou tissu puisse prendre naissance au bon moment et au bon endroit.