

# **EMBRYOLOGIE** Science qui étudie le développement de l'œuf et de l'embryon

Dr Philip Wood 2013

La formation d'un enfant a toujours fasciné les hommes.

Son étude aide :

1. Dans la compréhension de la structure et fonction moléculaire de nos corps
2. De comprendre notre sexualité
3. De comprendre les malformations congénitales

Plan du cours : 1. Introduction 2. Principes généraux de développement 3. Appareils génitaux et gamétogenèse 4. Développement embryonnaire précoce 5. Les malformations congénitales. 6. Développement du fœtus et les modifications à la naissance

## **1. Principes Généraux du développement :**

Il y a 4 processus fondamentaux pour un œuf fécondé de devenir un enfant :

### **1. La différenciation**

Différenciation veut dire une diversité anatomique et physiologique des cellules (Structure et fonction)

L'un des faits les plus marquant du développement embryonnaire est la génération d'une diversité de cellules à partir d'une cellule unique (l'œuf fécondé). Un organisme unicellulaire est constitué d'une seule cellule qui doit assurer de très nombreuses fonctions. Cette cellule unique doit être capable de prendre en charge toutes les fonctions nécessaires au métabolisme cellulaire. Au contraire, chez les organismes pluricellulaires, il y a répartition des tâches, si bien que certaines cellules (en général regroupé en organe) assurent certaines fonctions pour l'ensemble de l'organisme alors que d'autres se spécialisent et assurent d'autres fonctions.

Les différents niveaux de différenciation

1. Différenciation au niveau tissulaire
2. Différenciation au niveau cellulaire
3. Différenciation moléculaire.

Les mécanismes de différenciation les plus importants sont :

### **1. mitose asymétrique et 2 inductions**

1. Les mitoses asymétriques

Si une cellule divise en 2 cellules qui sont en tout point semblables entre elles la mitose est dite symétrique. Si les 2 cellules filles différentes par leurs quantité ou constituants cytoplasmiques la mitose est dite asymétrique

- 2 Les inductions. On parle d'induction lorsque le devenir d'une population cellulaire est modifiée par une autre population cellulaire (ordinairement dans le voisinage). C'est une influence de proximité : La population modifiée est dite « induite » et répond aux signaux donne par une population « inductrice ». Les cellules induite auront les caractéristiques différentes des originaux.

### **2. La morphogenèse**

L'acquisition de la forme des organes est un processus hautement régulé qui entraîne la formation des structures similaires (avec quelques variantes mineures) chez tous les animaux d'une même espèce. Les organes ne sont pas une masse amorphe des cellules :

### 3. La régulation de la croissance

La croissance est régulée et ne se fait pas de façon anarchique. Afin de limiter la taille de chacun des organes, il faut imaginer qu'il existe des phénomènes de contrôle du nombre des divisions cellulaires. Ainsi, plus que par le problème de la prolifération cellulaire, le problème de la croissance est dominé par la notion d'arrêt (ou de restriction) des mitoses. Quand il n'y a plus de restriction vous avez un cancer.

La direction du cellule et de sa croissance se trouve au noyau, dans les chromosomes, et petits segments des chromosomes qui s'appellent les gènes. Les gènes sont constitués de l'ADN et comprissent la matière génétique d'un individu (le génome d'un individu).

Genotype = les instructions génétiques contenues chez un individu = le même pour chaque cellule.

Phénotype = l'expression du génotype dans la structure physique de quelqu'un.

La mort cellulaire (Apoptose) joue un rôle très actif pendant le développement. Exemple : la morphogenèse de certaines parties du corps. Ainsi, les mains et les pieds sont produits sous la forme de palettes dans lesquelles tous les doigts sont fusionnés. Les cellules interdigitales sont éliminées par mort cellulaire ce qui permet la morphogenèse des doigts et des orteils. En cas de défaut de mort cellulaire, il y aura fusion totale ou partielle de plusieurs doigts. Cette malformation est appelée syndactylie.

### 4. La reproduction

Après avoir donné naissance à toutes les cellules dans notre corps comment est-ce que certaines cellules puissent retenir la possibilité de se reproduire ? Ainsi, il faut essayer de comprendre comment des cellules de l'embryon échappent à toutes les stimulations de différenciation pour garder leur pluripotentialité, seule garante de la possibilité d'une reproduction ultérieure.

## 2. Appareils génitaux et gamétogenèse

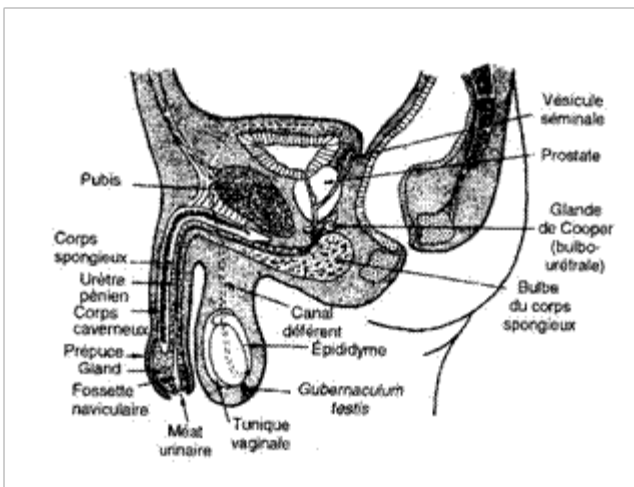
L'appareil génital masculin Anatomie (voir TP 2)

Le testicule est situé dans les bourses hors de la cavité abdominale où il s'est primitivement différencié.

Le testicule est en rapport étroit, par une de ses faces, avec l'épididyme, structure en cimier de casque qui constitue les premières voies génitales masculines. Le testicule a une forme ovoïde et est recouvert sur sa face antérieure par une séreuse, la vaginale du testicule. La vaginale est constituée comme toutes les séreuses de l'organisme par deux feuillets.

À partir de cette capsule, s'individualisent des cloisons conjonctives qui séparent le testicule en 200 à 300 lobules qui contiennent chacun 2 à 3 tubes séminifères.

Ces tubes extrêmement contournés se terminent dans les tubes droits qui se jettent dans un réseau commun qui communique avec les voies de sortie du testicule (l'épididyme). Les tubes séminifères sont le lieu de la gamétogenèse masculine.



### Histologie

On peut distinguer plusieurs tissus au sein du testicule.

un compartiment exocrine chargé de la formation des gamètes (spermatozoïdes), les tubes séminifères

un compartiment interstitiel et un compartiment endocrine responsable de la synthèse et de la sécrétion des hormones masculines (testostérone)

Les cellules responsables de la synthèse des hormones sont les cellules de Leydig,

Contrôle des fonctions testiculaires est par l'axe hypothalamo-hypophysaire

### Les voies génitales extratesticulaires

La voie de sortie du testicule correspond à l'épididyme, structure en cimier de casque qui coiffe le testicule.

L'épididyme est divisé en 3 portions : la tête, le corps et la queue.

Ces canaux confluent pour former le canal épидидymaire qui draine les spermatozoïdes de la tête vers la queue de l'épididyme.

À partir de la queue de l'épididyme, les voies génitales s'écartent du testicule et forment le canal déférent ou Vas deferens.

Ce canal suit un trajet complexe dans les bourses, le canal inguinal puis la région pelvienne.

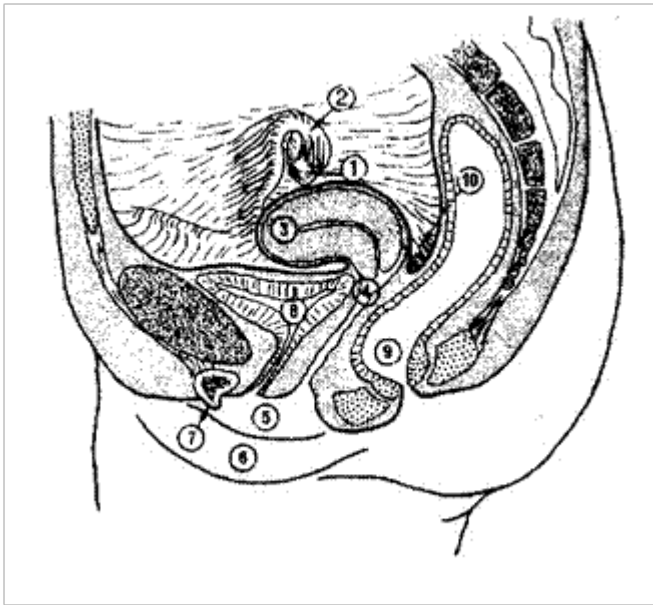
Dans cette région, les vésicules séminales (glandes associées aux voies génitales) s'ouvrent sur le canal déférent qui prend alors le nom de canal éjaculateur : Ce canal s'abouche à la face dorsale de l'urètre prostatique. à partir de ce moment, les voies génitales sont confondues avec les voies urinaires (les différentes portions de l'urètre).

Les glandes associées aux voies génitales Ces glandes déversent leur sécrétion dans les voies génitales et participent ainsi à l'élaboration du sperme (liquide de composition complexe permettant la survie, lors de leur transport, des spermatozoïdes).

1 Les vésicules séminales sont des glandes branchées sur l'extrémité des canaux déférents.

Elles sécrètent des glycoprotéines, de l'acide ascorbique, des prostaglandines et surtout du fructose nécessaire à la survie des spermatozoïdes.

2. La prostate sécrète un liquide riche en enzymes, acide citrique et en ions (Zn Mg Ca)



### L'APPAREIL GENITAL FEMININ

Après la puberté, l'activité génitale de la femme est caractérisée par la survenue de cycles.

En effet, l'activité n'est pas continue comme chez l'homme mais se déroule selon des variations cycliques qui affectent tous les organes de l'appareil génital. Ainsi, on peut décrire un cycle hypophysaire, hormonal, ovarien (ou folliculaire) et utérin (endométrial ou menstruel).

Ces cycles durent en moyenne 28 jours.

Conventionnellement, le cycle féminin débute le 1er jour des règles.

Le cycle féminin est divisé en 2 phases : (1) la phase proliférative (pendant laquelle l'épithélium utérin se reconstitue et les follicules mûrissent) qui se termine lors de l'ovulation au 14<sup>e</sup> jour du cycle et (2) la phase sécrétoire (ou phase progestative) qui s'achève avec les règles suivantes.

Ce cycle est contrôlé par les hormones hypophysaires gonadostimulantes que sont la FSH (hormone stimulant la folliculogénèse) et la LH (hormone lutéinisante). La FSH et la LH sont libérées sous l'action de la GnRH (ou gonadolibérine), hormone hypothalamique.

### Anatomie (voir TP 1)

L'ovaire est en situation pelvienne, mesure 4 à 5 cm de diamètre et est en étroit contact avec le pavillon de la trompe qui le recouvre.

La surface ovarienne est constituée par un épithélium cubique unicellulaire (l'épithélium germinatif) qui est en continuité avec l'épithélium péritonéal.

Le stroma sous-jacent est formé par un tissu conjonctif dense appelé albuginée de l'ovaire.

Le parenchyme ovarien est divisé en 2 zones : une zone périphérique corticale et une zone centrale médullaire.

La zone corticale contient les follicules ovariens et est le siège de la folliculogénèse. La zone médullaire est riche en tissu conjonctif lâche au sein duquel on trouve des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les nerfs et les vaisseaux

ovariens pénètrent par le hile ovarien qui est en rapport avec le mésovarium (le feuillet de péritoine qui attache l'ovaire).

La maturation des gamètes féminins se fait dans le cortex ovarien au niveau des follicules. Cette maturation se fait de façon cyclique et représente le cycle folliculaire.

## Le cycle folliculaire

**La maturation morphologique des follicules** La maturation des follicules dure environ 6 mois chez la femme.

**Les follicules primordiaux** Ils mesurent environ 50 µm de diamètre. Ils sont composés d'un ovocyte 1 bloqué en prophase de la 1<sup>re</sup> division méiotique et d'une seule assise cellulaire de 3-4 cellules folliculaires aplaties.

Leur nombre total est fixé au cours de la vie fœtale dès la fin du 7<sup>e</sup> mois de la grossesse. Il existe à ce stade environ 7 millions d'ovocytes 1.

Entre le 7<sup>e</sup> mois intra-utérin et la fin de la grossesse, de nombreux follicules primordiaux s'atrophient (apoptose) si bien qu'il existe 2 millions de follicules à la naissance. Cette atrophie se poursuit jusqu'à la puberté où l'on compte 300 000 follicules.

**Les follicules primaires** Les follicules primaires mesurent 60 à 80 µm. **Les follicules secondaires** : L'ovocyte est entouré par 3 ou 4 couches de cellules folliculaires et par la

thèque interne : **Les follicules antraux** une cavité liquidienne se forme, l'antrum.

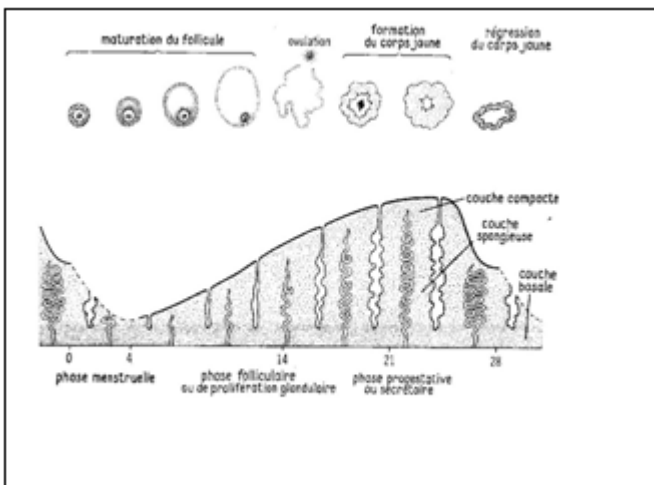
Comme la cavité est asymétrique elle refoule l'ovocyte entouré de cellules folliculaires formant la corona radiata, vers un des pôles du follicule.

**Les follicules sélectionnés et le follicule dominant**

À la fin du cycle précédent, certains follicules mesurant 2 à 5 mm sont sélectionnés dans chaque ovaire.

Ces follicules, suite à l'augmentation du taux de FSH qui est concomitante de la période péri-menstruelle, sont stimulés et augmentent encore de taille (multiplication des cellules de la granulosa et augmentation de la synthèse des stéroïdes).

Après les règles (donc au cours du nouveau cycle menstruel), un follicule est sélectionné sur sa taille (5 à 8 mm) et devient le follicule dominant. Celui-ci inhibe la croissance des autres follicules sélectionnés précédemment.



Il continue de croître jusqu'à la période ovulatoire. Au 12<sup>e</sup> jour du cycle, il mesure plus de 2 cm de diamètre et produit de grandes quantités d'œstradiol.

Après l'ovulation, sous l'action de la LH, la granulosa est envahie par des capillaires provenant de la thèque interne.

Les cellules de la granulosa sont transformées en cellules du **corps jaune** qui sécrètent progestérone.

En absence de grossesse, à la fin du cycle, le corps jaune s'atrophie et laisse place à une cicatrice fibreuse, le corpus albicans.

La croissance folliculaire basale = follicule secondaire en follicule préantral et dure 70 jours.

**La sélection** Chez la femme âgée de 24 à 33 ans, 3 à 11 follicules sont sélectionnés par ovaire chaque mois.

**La dominance** Un des follicules sélectionnés devient dominant et le développement des autres follicules est arrêté.

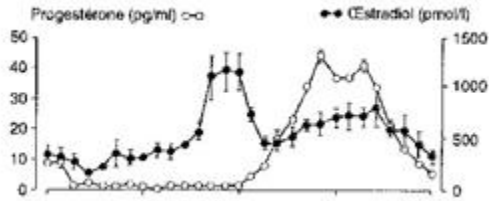
## Le cycle hormonal a Deux phases (voir TP 3)

Les hormones sexuelles féminines varient au cours du temps, réalisant un appelé cycle hormonal.

Ce cycle dure environ 28 jours et est caractérisé par 2 phases de 14 jours.

La 1<sup>re</sup> phase est dite oestrogénique. Elle fait immédiatement suite aux règles. La sécrétion oestrogénique est assurée par les follicules en maturation.

La 2ème phase est caractérisée par la présence d'œstrogènes avec progestérone. Par abus de langage, on caractérise souvent cette phase sous la phase progestative.



## Les trompes

Le pavillon, l'ampoule, l'isthme, la portion interstitielle

Quelle que soit la région anatomique, la trompe est formée d'une muqueuse, musculuse et d'un tissu externe (séreuse ou adventice).

Constituée de fibres musculaires lisses, elle se contracte de façon rythmique permettant le transport de l'embryon de l'ovaire (lieu de l'ovulation) et l'ampoule tubaire (lieu de la fécondation) vers la cavité utérine (lieu l'implantation).

On peut comprendre comment le blenno puisse interrompre ce mouvement.

## L'utérus

La paroi utérine est composée par une musculuse très épaisse (ou myomètre) faite de fibres musculaires lisses entrecroisées. L'ensemble est limité par une adventice. On décrit plusieurs portions dans l'utérus: le corps utérin et le col utérin (portion de l'utérus qui s'extériorise dans le vagin).

## Le cycle menstruel

Après les règles, l'endomètre régénère à partir de la couche basale qui persiste. Pendant la phase œstrogénique, l'endomètre subit une prolifération qui assure la régénération (phase proliférative). Il s'ensuit une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre.

Après l'ovulation, sous l'action de la progestérone, les cellules des glandes endométriales sécrètent (phase sécrétoire). Les cellules du chorion se gonflent, leur cytoplasme s'emplit de glycogène. La muqueuse est alors réceptive pour la nidation.

En absence de fécondation, le taux sanguin des hormones chute, entraînant une constriction des vaisseaux du chorion. Il s'ensuit une ischémie conduisant à la desquamation de l'endomètre (les règles).

Le vagin Le vagin fait suite à l'utérus et s'ouvre à l'extérieur par la région vulvaire.

## 3. MEIOSE ET GAMETOGENESE (Voir TP 4)

Chez les êtres humains comme chez tous les vertébrés, la fécondation permettant la reproduction est réalisée par la fusion d'une cellule d'origine maternelle (l'ovocyte) et d'une cellule d'origine paternelle (le spermatozoïde).

Tout individu contient 2 lots de 23 chromosomes dans ses cellules, on parle de cellules diploïdes (avec 46 chromosomes).

Chaque paire de chromosomes a une origine double, un chromosome provient du père et l'autre de la mère.

Pour que l'individu issu de la fécondation soit diploïde, il est nécessaire que la quantité de chromosomes des gamètes soit divisée par 2. On parle alors de cellule haploïde. Le passage d'une cellule diploïde à une cellule haploïde est réalisé par 2 divisions cellulaires successives, appelées méiose.

Dans l'espèce humaine il y a 23 paires de chromosomes. La ségrégation méiotique peut donc faire apparaître  $2^{23}$  soit 8.4 millions de gamètes différents (sans tenir compte de l'enjambement ou crossing over).

Spermatogenèse (voir TP 5)

La spermatogenèse permet la formation des gamètes masculins. Dans l'espèce humaine, la spermatogenèse dure environ 74 jours.

Le spermatozoïde Le gamète masculin est une cellule dont la structure est très complexe, correspondant à une cellule très différenciée. On distingue 4 régions. La tête correspond au noyau très condensé coiffé par l'acrosome. La pièce intermédiaire contient 2 centrioles dont un est associé au complexe flagelle, l'axonème, qui

occupe une position centrale. Dans cette région, se trouvent les mitochondries qui assurent les apports énergétiques du spermatozoïde ; cellule mobile. La pièce intermédiaire se termine au niveau de l'anneau.

La pièce principale est centrée par l'axonème entouré par une gaine fibrillaire. La pièce terminale ne contient plus que le complexe de l'axonème.

Maturation du spermatozoïde dans l'épididyme

Au cours de son séjour dans l'épididyme, le spermatozoïde acquiert une maturité qui lui est indispensable pour pouvoir être fécondant. Cette maturation entraîne l'acquisition de mouvements directionnels et non plus au hasard. De plus, des protéines membranaires, indispensables pour la fécondation, se mettent en place au cours de cette phase de maturation. Toutefois, ces protéines sont encore masquées, non accessibles à l'extérieur.

La capacitation

C'est la dernière étape de maturation du spermatozoïde. Elle permet l'acquisition du pouvoir fécondant. Elle se déroule dans les voies génitales féminines. La capacitation démasque les protéines membranaires permettant la liaison avec la zone (ou membrane) pellucide préalable à la fécondation. C'est un processus transitoire qui dure entre 50 et 240 minutes, puis en absence de fécondation, le spermatozoïde perd sa capacitation.

Chez l'homme les 2 testicules forment environ 200 millions de spermatozoïdes par jour dans un volume entre 2 à 6 ml. La concentration varie entre 30 à 100 millions de spermatozoïdes par ml.

Ovogenèse

A noter ici les différences entre la formation des ovocytes et celle des spermatozoïdes.

1. La différence majeure est le blocage de la méiose, rendant compte du caractère discontinu de l'ovogenèse. Ainsi, toutes les cellules de la lignée germinale féminine sont bloquées au stade de prophase de la 1<sup>re</sup> division de méiose vers la fin du 7<sup>e</sup> mois foetal. La reprise de la gamétogenèse féminine se fait lors de l'ovulation ; l'ovocyte I qui est libéré lors de cette phase, reprend le processus de méiose sous l'action des hormones hypophysaires. La 1<sup>re</sup> division de méiose se poursuit et permet de donner naissance à 2 cellules filles.
2. Contrairement aux spermatocytes, les cellules féminines issues de la 1<sup>re</sup> division de méiose sont très asymétriques. Ainsi, la méiose masculine produit 4 gamètes qui sont potentiellement fécondants alors que la méiose féminine ne donne naissance qu'à un seul gamète fonctionnel. On suppose que cette sélection (aussi que les 144 ovocytes parmi 7 millions qui sont libérés lors des règles) est pour assurer les embryons forts.

## LA FECONDATION (voir TP 6)

La 1<sup>re</sup> étape du développement est la formation d'un nouvel individu (ou reproduction) issu de la fusion entre un gamète mâle et un gamète femelle. Cette étape essentielle dans la création d'un nouvel organisme est appelée la fécondation. Elle permet la fusion des 2 gamètes produits par les organismes mâle et femelle. Ce mécanisme est une nécessité imposée par la méiose qui assure la formation de cellules haploïdes. Lors de la fécondation, les 2 gamètes haploïdes fusionnent pour restaurer la diploïdie.

Ainsi est assurée la pérennité (vie éternelle) de l'espèce avec des descendants différents de leurs parents mais porteurs de la même quantité de matériel génétique.

L'attraction des spermatozoïdes par l'ovocyte

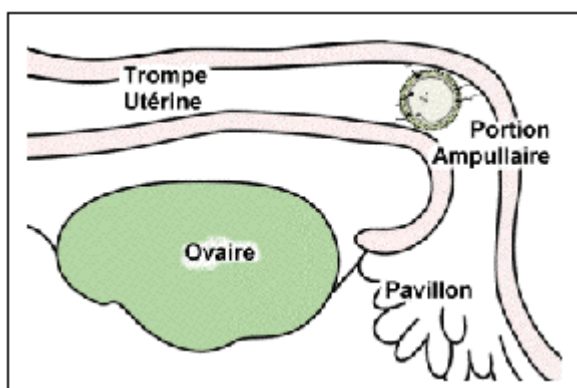
Dans l'espèce humaine, la fécondation est interne et se déroule dans l'ampoule de la trompe. L'un des problèmes de la fécondation humaine est le petit nombre de gamètes qui sont présents sur les lieux d'une possible fécondation. En effet, seul un ovocyte est produit par cycle. Au contraire, les spermatozoïdes déposés dans les voies génitales féminines sont très nombreux (entre 60 et 600 millions par éjaculat).

Toutefois, les gamètes mâles ont une longue distance à parcourir pour parvenir au niveau de l'ampoule de la trompe. On estime que seuls 100 à 150 spermatozoïdes parviendront à destination. Ainsi pourra être réalisée une sélection des gamètes les plus performants pour assurer la fécondation.

Plusieurs mécanismes différents et successifs assurent la prévention de la polyspermie.

### 1. Blocage rapide

Le blocage rapide de la polyspermie fait intervenir des modifications du potentiel de repos de l'œuf. (grâce au fait que la membrane est semi perméable il agit comme une pile de batterie. Le potentiel de repos de l'ovocyte est de



l'ordre de 70 mV différences de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane (la concentration cytoplasmique en ions  $\text{Na}^+$  est particulièrement faible).

Secondes après la fusion membranaire entre les 2 gamètes, le potentiel de se modifie et devient positif à +20 mV.

La membrane spermatozoïde ne peut pas fusionner avec un oeuf dont le potentiel est positive.

## 2. Blocage lent

La zone pellucide est transformée sur le plan biochimique, la rend inapte à la liaison avec d'autres spermatozoïdes.

## 2. Développement embryonnaire précoce

### 1. Premier semaine du développement :

La 1re semaine du développement correspond à la phase préimplantatoire, (Voir TP 7)

c'est à dire la phase de migration de l'embryon dans la trompe puis dans la cavité utérine avant la phase de nidation.

L'embryon est libre dans les liquides de sécrétion tubaire et utérin.

Il ne grandit pas mais se divise activement (entraînant de ce fait une diminution de la taille des cellules filles).

Les cellules filles issues de l'oeuf fécondé sont appelées blastomères.

Les divisions de l'oeuf produisent une segmentation qui intéresse l'ensemble du zygote.

Dans l'espece humaine, les divisions sont asymétriques, entraînant la formation de cellules qui n'ont pas toutes la même taille. Les cellules les plus grosses sont appelées macromères, les plus petites micromères.

De plus, ces divisions sont asynchrones. Au 4e jour, lorsque l'embryon humain est composé de 16 à 30 cellules, il entre dans la cavité utérine et a un aspect sphérique (on l'appelle morula).

À ce moment il absorbe du liquide qui se collecte entre les cellules formant une cavité (le blastocèle)(future sac viteline) et l'embryon prend le nom de blastocyste ou blastula (5e jour).

La formation du blastocèle s'accompagne d'une croissance du diamètre de l'embryon.. Cette croissance associée à la perforation de la zone pellucide par digestion enzymatique entraîne une sortie de l'embryon de la zone pellucide (un espece de coq d'oeuf fait des glycoproteines) (ou éclosion), permettant les interactions de l'embryon et de la muqueuse utérine qui seront primordiales pour la nidation (qui se déroule pendant la 2' semaine).

### La compaction

Jusqu'aux stades de 16 à 32 cellules (chez l'être humain), les blastomères sont sphériques, tous visibles au microscope et peuvent être séparés facilement les uns des autres (mécaniquement).

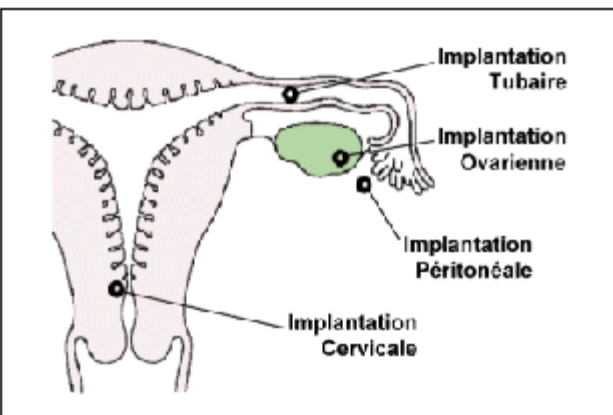
À partir de ces stades les blastomères s'aplatissent, augmentent leur surface de contact avec les cellules voisines, réduisent la taille de l'espace intercellulaire. Ce phénomène est appelé compaction.

Le résultat le plus spectaculaire de la compaction est la formation de 2 types cellulaires distincts au sein de l'embryon : Les cellules externes polarisées, jointes par des jonctions serrées qui forment le trophoctoderm et les cellules internes qui forment du reste des tissus.

Les cellules externes, dans les heures qui suivent la compaction, développent des complexes de jonction intercellulaire.

## DEUXIEME SEMAINE DU DEVELOPPEMENT

La 2e semaine du développement correspond à la phase d'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine (= nidation). La nidation fait suite directement à l'éclosion qui a conduit à la libération du blastocyste de la zone pellucide (une espèce de coq d'oeuf fait des glycoprotéines) couche.



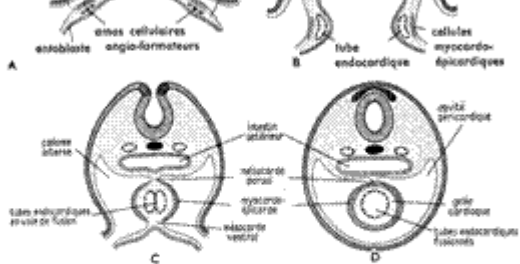


FIG. 4-7. — Représentation schématisée de coupes transversales d'embryons à différents stades du développement, montrant la formation du tube cardiaque impair à partir des deux tubes primitifs.

A, Embryon à un stade pré-somitique précoce (approximativement 17 jours). — B, Embryon à un stade pré-somitique avancé (approximativement 18 jours). — C, A 4 somites (approximativement 21 jours). — D, A 8 somites (approximativement 22 jours) (d'après plusieurs sources). Remarquez comment les amas cellulaires angio-formateurs situés dans la splanchoptéure (cf. également fig. 4-5) se croisent progressivement d'une lumière, se rapprochent l'un de l'autre sur la ligne médiane et se fusionnent pour former le tube cardiaque.

## La nidation

L'ovocyte de mammifère, est une cellule pauvre en réserves cytoplasmiques. (cf œuf poule).

La nidation est un temps essentiel puisqu'elle va permettre à l'embryon de contacter l'organisme maternel et de pouvoir recevoir des apports nutritionnels.

Pour que la nidation se déroule correctement, il faut que le blastocyste et la muqueuse utérine puissent interagir.

L'anomalie de la nidation donne une grossesse ectopique (Voir TP 8)

D'un point de vue schématique, on peut distinguer 4 temps durant la nidation :

- les modifications du blastocyste et de la muqueuse utérine permettant leur interaction ultérieure,
- les interactions blastocyste-épithélium utérin,
- le franchissement de l'épithélium utérin par le blastocyste,
- les interactions entre le blastocyste et le chorion de la muqueuse utérine.

## Développement du trophoctoderme

### Syncytio et cytotrophoblaste

Le trophoctoderme résulte de la compaction qui entraîne une première ségrégation de lignage (différentiation) lors de la 1<sup>re</sup> semaine du développement.

Les cellules externes du blastocyste (= trophoctoderme) à la fin de la 1<sup>re</sup> semaine subit de considérables modifications au cours de la 2<sup>e</sup> semaine, sous l'action d'interactions avec la muqueuse utérine. Les cellules du trophoctoderme au contact de la muqueuse utérine fusionnent entre elles et prennent, de ce fait, un caractère syncytial (cellules multinucléaires) (formant ainsi le syncytiotrophoblaste). Ces cellules sont responsables des propriétés d'invasion de la muqueuse utérine. Au 9<sup>e</sup>/10<sup>e</sup> jour embryonnaire, le blastocyste est entièrement à l'intérieur de la muqueuse utérine et il est complètement recouvert de syncytiotrophoblaste.

Par contre, les cellules du trophoctoderme interne (qui ne sont pas au contact de la muqueuse utérine) ne se transforment pas en syncytium et gardent leur caractère mononucléé. Elles forment le cytotrophoblaste.

À partir de la formation des 2 dérivés syncytio et cytotrophoblastes, on n'utilise plus le terme de trophoctoderme (réservé au stade précoce préimplantatoire) mais le terme général de trophoblaste. (voir TP 9)

## TROISIEME SEMAINE DU DEVELOPPEMENT

À l'issue de la 2<sup>e</sup> semaine du développement, la masse cellulaire interne a vacuolé pour produire une cavité amniotique et un disque embryonnaire qui est organisé en 2 couches : l'endoderme primitif et l'épiblaste.

Seul l'épiblaste (feuillet le plus superficiel) participe à la formation de l'embryon dans l'espèce humaine.

### Formation de la ligne primitive

#### La ligne primitive

À la fin de la 2<sup>e</sup> semaine du développement, l'épiblaste forme une structure discoïde baignée par le liquide contenu dans la cavité amniotique. (voir TP 10) Celle-ci est limitée par l'épiblaste à un côté et les amnioblastes à l'autre.

Si on découpe les bords de la cavité amniotique et qu'on observe l'épiblaste par voie supérieure, celui-ci forme un feuillet unicellulaire parfaitement homogène morphologiquement à la fin de la 2<sup>e</sup> semaine.

À partir du 15<sup>e</sup> jour embryonnaire (environ), l'épiblaste subit une transformation qui aboutit à la formation d'un sillon médian et caudal (la ligne primitive). La ligne primitive est une gouttière qui apparaît au niveau de la partie caudale du disque embryonnaire et qui s'étend vers l'avant. Vingt-quatre heures après le début de sa formation, elle est limitée en avant par une dépression et un amas de cellules épiblastiques qui forme le noeud (dit noeud de Hensen). La ligne primitive établit l'axe céphalocaudal (ou rostrocaudal) de l'embryon.

### Formation des feuillets primordiaux

#### Formation de l'endoderme définitif



Le 1er feuillet qui se met en place lors de la gastrulation (= la mise en place des feuillets primordiaux) est l'endoderme définitif (dès le 16e jour embryonnaire). Les cellules endodermiques prennent naissance dans l'épiblaste au niveau du noeud, migrent et s'insinuent entre les cellules de l'endoderme primitif qu'elles refoulent latéralement (phénomène d'intercalation). (Voir TP 11)

### Formation du mésoderme - Ingression des cellules mésodermiques

A partir du 16e jour embryonnaire, le 3e feuillet embryonnaire (ou mésoderme embryonnaire) se met en place à partir de l'épiblaste.

Les cellules qui produisent le mésoderme embryonnaire sont initialement situées au niveau du feuillet superficiel le long de la ligne primitive. Ces cellules migrent et occupent un feuillet intermédiaire entre endoderme et ectoderme.

### Évolution du mésoderme - somites et lames latérales

L'évolution du mésoderme commence dès la 3e semaine. Le mésoderme paraaxial produit des structures segmentées (ou métamérisées) qui prennent le nom de « somites ». Le premier somite est formé le 20e jour. Puis, la formation des somites se fera selon un gradient rostrocaudal. Chez l'homme, il se forme 42 à 44 paires de somites qui seront les vertèbres et les structures associées.

Le mésoderme des lames latérales se dispose en 2 couches : une couche ventrale associée à l'endoderme et appelée splanchnopleure, et une couche dorsale associée à l'ectoderme et appelée somatopleure.

#### Formation des vaisseaux et du cœur

Dès le 19e jour embryonnaire, des ébauches vasculaires (tubes endocardiques) se mettent en place dans une région en forme de fer à cheval (aire précardiaque) et située en avant et latéralement par rapport à la plaque neurale et à la membrane pharyngée. (voir TP 12)

## QUATRIEME SEMAINE DU DEVELOPPEMENT

### 1. La neurulation

La plaque neurale encore superficielle et dorsale se modifie, forme le tube neural qui est internalisé dans l'embryon et recouvert par l'ectoderme de surface. Cette étape morphogénétique est appelée neurulation. (Voir TP 7)

La neurulation primaire - Façonnage et courbure de la plaque pour former le système nerveuse centrale

La neurulation primaire rend compte de la formation du tube neural rostral. On distingue 2 temps successifs : le façonnage (shaping) et la courbure (bending).

La neurulation secondaire

Le tube neural s'allonge caudalement par formation d'un cylindre plein qui se creuse secondairement de cavités qui fusionnent pour former une lumière centrale en relation avec la lumière du tube neural sus-jacent.

### 2. La délimitation

Le deuxième temps essentiel de la 4e semaine du développement est la séparation progressive des tissus embryonnaires et extra embryonnaires. Cette phase, complexe car elle fait intervenir des mouvements dans les 3 directions de l'espace et dans le temps, est appelée délimitation.

Délimitations céphalique et caudale forme la tête et les fesses

Délimitation corporelle

1. Croissance et dissociation des somites (la segmentation du corps)
2. L'endoderme forme un cylindre ou tube. (Le canal alimentaire)

Avec la délimitation céphalique et caudale il y a une rotation des membranes à chaque bout de ce tube – les membranes pharyngée et cloacale.

### 3. Le bourgeon de membre.

Chez l'homme c'est au cours de la 4e semaine que s'ébauchent les bourgeons de membres. (voir TP13)

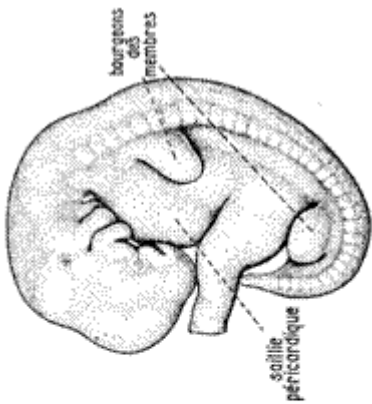


FIG. 4-11. — Schéma d'un embryon humain de 5 semaines, vu du côté gauche. La longueur vertex-coccyx est d'environ 7 mm. Re-marquez les bourgeons des membres en forme de palette, les vésicules optiques et optiques visibles par transparence (modifié d'après STRAUSS).

#### 4. Le pronephros (Rein primitif)

Au niveau le plus rostral se différencie le pronephros. Il dégénère et disparaît vers le 24<sup>e</sup> ou le 25<sup>e</sup> jour embryonnaire chez l'homme pour être remplacé par les reins définitifs.

### 5. Malformations congénitales = les fœtopathies ou embryopathies.

Il y a 9 causes des malformations congénitales. Probablement les agressions pendant les 3 premiers mois sont les plus importantes.

#### 1. Trauma

- a) Un coup de pied (accident de route) sur l'abdomen d'une femme enceinte au moment de la formation d'une structure peut donner une malformation. Par exemple un accident pendant la fusion des processus labiaux peut donner une fente labiale.
- b) Hyperpyrexie – paludisme (les femmes enceintes sont plus susceptibles à le paludisme). Hyperpyrexie puisse donner craniosynostose (prématurée fusion des os de la crâne) et microcéphalie.
- c) Rayons X. Les rayons X puissent donner les changements dans la matière génétique. On ne fait pas les radiographies des femmes enceintes sauf si c'est absolument nécessaire. (Il n'y a point de danger (connu) des ultrasons.) Malformations à St George – petite ville aux États-Unis 180 km du site d'explosions des bombes atomiques (en testes). On note la base beaucoup des cas de leucémie, cancer de thyroïde et malformations bizarres, comme un enfant né avec 2 têtes.
- d) Oligohydramnios – peut donner une malformation des membres (pied bot) à cause de la pression par l'utérus.

#### 2. Infection

Toxoplasmose Syphilis Cytomégalovirus Rubéole Hépatite Herpes et VIH (Surtout au moment de la naissance) Autres

Tous peuvent donner les malformations multiples – cardiaques, céphaliques, dentaires etc. Rubéole est une maladie banale mais importante pendant les 3 premiers mois d'une grossesse

#### 3. Métabolisme

- a) Les maladies endocriniennes chez la mère donnent souvent les problèmes chez l'embryon – par exemple maladie de Cushing.
- b) La malnutrition de la femme puisse donner les malformations chez le fœtus.

Maladies carentielles

- a) Acide folique. On connaît que l'acide folique est indispensable pour la neurulation dans la quatrième semaine (quand une femme sait à peine qu'elle est enceinte. On propose d'ajouter l'acide folique dans tous les farines vendus en Europe. Le canal neural ne ferme complètement, ce qui donne le spina bifida. Des recherches ont récemment démontré que les femmes qui prennent des suppléments d'acide folique avant et après la conception peuvent réduire considérablement le risque de malformations du tube neural chez leur bébé. Dans une récente étude internationale, la prise de suppléments d'acide folique avant la conception et pendant les douze premières semaines de la grossesse, a permis de réduire de 72% le nombre de malformations du tube neural chez des femmes à risque (grossesse antérieure avec malformation).
  - b) Vit A – soit une carence ou excédent de vitamine A donné les problèmes de neurulation.
4. Néoformations Le placenta est une barrière efficace pour empêcher que les cellules cancéreuses de la femme n'entrent jamais le corps de l'enfant. 5. Allergies (inflammations) et problèmes immunitaires 6 Psychoses. Les problèmes psychotiques donneront les malformations par trauma (tente de suicide) ou mauvaise nutrition. 7 Dégenerescences : Mongolisme est plus fréquent chez les femmes âgées.

#### 5 Génétique

- a) Faute de méiose, un gamète puisse avoir 22 ou 24 chromosomes au lieu de 23. S'il s'agit des chromosomes sexuels on aura : Maladie de Turner = XO (23 chromosomes de la mère mais seulement 22 du père c'est à dire sans ni le Y ni X du père) Syndrome de Klinefelter XXY (47 chromosomes au total)

Mongolisme (= Syndrome de Down) = 47 chromosomes au lieu de 46. Ordinairement un chromosome 21 extra (trisomie 21). Il se manifeste par un faciès de type asiatique (face ronde, aplatie, yeux bridés et obliques), des mains et des pieds courts et larges, une arriération mentale et souvent d'autres malformations (surtout cardiaques). Donc c'est une maladie par aberration chromosomique, due à la présence dans chaque cellule d'un chromosome supplémentaire sur la paire no 21.

- b) Faute d'un ou a l'autre gène (chacun des petits segments des chromosomes qui sont responsables de la transmission d'un caractère héréditaire. Les gènes sont constitués d'ADN)

Drépanocytose (gène de l'hémoglobine S – gène récessif) Albinisme – Absence congénitale totale ou presque totale généralisée ou localisées de la pigmentation de la peau et des poils, c'est à dire de la mélanine. Trait récessif.

Pour éviter les malformations congénitales à cause des problèmes génétiques on conseil les mariages entre les gens sans aucune parenté. Donc un mariage entre les races différentes donnera le meilleur mixe des gènes et le moindre risque des malformations congénitales. Dans ce même perspectif l'inceste et le mariage entre frère et sœur, ou cousins sont défendus dans la plupart des pays du monde. Dans le Moyen Orient on peut arranger les mariages entre les membres d'une seule famille ce qui donne un nombre élevé des malformations – surdité etc. Dans les petites communautés de Terre Nouveau (au Canada) il y a plusieurs mariages dans la même famille avec plusieurs ma formations congenitales.

#### 6 Iatrogène – médicaments.

- a) Thalidomide : Dans les années '60, tout a coup on a vu beaucoup des enfants avec « phocomélie » une malformation congénitale très rare dans laquelle les mains (ou les pieds) s'attachent directement sur le tronc. Plus tard on a réalisé que ceci était due à une intoxication à la thalidomide pendant la grossesse.

Ce désastre a comme résultat le contrôle beaucoup plus strict de l'essai des nouveaux médicaments avant de les vendre sur le marché. Entre autre on les teste dans les animaux enceintes. Malheureusement les médicaments n'ont pas les mêmes effets parmi les espèces différentes. Donc l'aspirine donne les malformations congénitales dans le cobaye. Si l'aspirine était découvert après 1960 il est douteux qu'il soit disponible sur la marche aujourd'hui.

- b) Isotretinoïne (accutane) est un médicament très efficace contre l'acné. On le vend toujours parce qu'il n'y a pas un autre médicament aussi efficace mais chaque emballage contient un avis que ceci est un produit tératogène, c'est à dire qui peut provoquer des malformations ou des monstruosités chez le fœtus ou l'embryon.
- c) Tétracycline donne les troubles des dents et ongles de l'enfant. La streptomycine peut atteindre l'appareil auditif.
- d) Les traitements hormonaux pendant la grossesse ont les effets variés. Le stilboestrol puisse donner une tumeur (adénose) vaginale chez le fœtus.
- e) Les vaccinations avec vaccins vivants (antipoliomyélitique, anti-rougeole, contre la rubéole et rougeole) sont formellement contraindiquées.
- f) Beaucoup des autres médicaments sont impliqués dans les malformations congénitales. Les antithyroïdiennes, les hypoglycémisants oraux, les antimétabolites, quelques sulfamides etc.. On déconseille la prise des médicaments par les femmes enceintes lors du premier trimestre.

## 6. La croissance de l'embryon :

À 4 semaines le cœur commence à battre. À 6 semaines les yeux sont visibles et d'autres traits de la face se forment. À 8 semaines tous les organes majeurs du corps sont formés et l'embryon commence à bouger.

Une femme primigravide ne sent pas ce mouvement jusqu'à la 18<sup>ème</sup> semaine tandis qu'une multipare peut le sentir à 16 semaines.

Avec la croissance le sac amniotique devient de plus en plus grande et le sac vitellin de plus en plus petite. Le sac vitellin reste comme un petit nodule dans le placenta. C'est le placenta qui assume le rôle de nourrisseur du fœtus. Le fœtus se développe dans la cavité amniotique, pleine de liquide amniotique. Le fœtus avale une petite quantité de ce liquide qui passe ensuite dans son sang ; l'excédent est excrété par l'urine et les déchets éliminés par le placenta. Dans les cas d'atrésie de l'œsophage il y a toujours un hydramnios (présence d'une quantité excessive (plus que 2 litres) de liquide amniotique entourant le fœtus. (Voir TP 14)

À 12 semaines l'embryon est appelé fœtus. Il présente désormais des traits humains bien reconnaissables. Ses principaux organes internes sont formés, des ongles s'ébauchent sur ses doigts et ses orteils. Les oreilles externes, les paupières et les bourgeons qui donneront naissance aux dents définitives sont généralement également formés.

À 16 semaines le fœtus se développe rapidement et bouge vigoureusement, bien que la mère ne le sente toujours pas. Les organes génitaux externes sont visibles et une pilosité fine et duveteuse, le lanugo, recouvre son corps.

A partir de 28 semaines le fœtus peut vivre hors du ventre de sa mère. Une perte de grossesse avant cette date s'appelle un « avortement », après cette date une « naissance prématurée ». Donc à partir de ce moment il n'y a que de croissance en taille et maturité du fœtus.

L'enfant né après 36 semaines peut sucer du sein maternel.

À 40 semaines la naissance est imminente. Une substance blanchâtre légèrement grasse, le vernix caseosa protège sa peau et facilite son passage lors de l'accouchement.

## Le développement du placenta

Le placenta est un tissu particulier qui apporte au fœtus nutriments et oxygène, absorbe les déchets qu'il produit et agit comme une barrière contre les substances nocives. Il se développe à partir du trophoblaste, la couche cellulaire externe du blastocyste qui s'implante dans l'endomètre. À la fin de la quatrième semaine qui suit la fécondation, il est bien établi. Les hormones qu'il sécrète aident à préserver l'endomètre afin d'assurer la poursuite de la grossesse.

Les échanges placentaires : Le sang maternel et celui du fœtus n'entrent jamais en contact direct dans le placenta ; ils sont séparés par une barrière cellulaire. L'oxygène, les nutriments et les anticorps protecteurs traversent cette barrière pour atteindre l'organisme du fœtus. Les déchets de son métabolisme effectuent le parcours inverse. Certains microbes, comme le tréponème pallidum peut franchir cette barrière mais d'autre comme le VIH ne peut pas.

Le cordon ombilical

Le placenta est relié au centre de l'abdomen du fœtus par le cordon ombilical. Ce cordon renferme des vaisseaux sanguins et mesure de 30 à 90 cm de long. Il renferme 2 artères et une veine entourées d'une substance gélatineuse.

La circulation sanguine chez le fœtus :

Il y a 3 vaisseaux (ou trous) qui ferment à la naissance qui permet le fœtus de trouver l'oxygène au placenta au lieu des poumons :

1. Dans le cœur le foramen ovale, ou trou de Bocal, autorise le passage de sang (oxygéné) de l'oreillette droite du cœur vers l'oreillette gauche.
2. Pour le sang qui entre dans le ventricule droit le canal artériel court-circuite la circulation pulmonaire, envoyant le sang vers l'aorte au lieu des poumons.
3. Le canal veineux qui permet le veine ombilicale de contourner le foie pour envoyer le sang oxygène au cœur.

(Voir TP 15)

À la naissance les premières inspirations du bébé induisent des changements : ces 3 passages se referment, (aussi que le veine ombilicale et les artères ombilicales) tout le sang passe désormais par les poumons.

Ainsi se passent les effets étonnants de la formation d'un enfant qui ont toujours fasciné les hommes.

