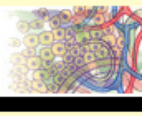
Embryogénèse

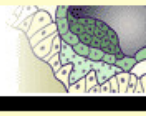
Module 1 Objectifs 

Module 2 Vue d'ensemble 

Module 3 Gamétogenèse 

Module 4 Fécondation 

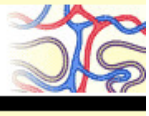
Module 5 Préimplantation 

Module 6 Implantation 

Module 7 Disque embryonnaire 

Module 8 Période embryonnaire 

Module 9 Période foetale 

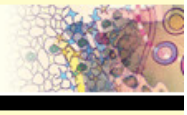
Module 10 Membranes foetales et placenta 

Module 11 Aberrations chromosomiques et géniques 

1. CENTRE.S.O.S Association, Chez M Seulin, Rue centrale, CP 9, 1884 Villars sur Ollon, Suisse
Tel : +41 78 918 56 00 Email : 1.centre.s.o.s@gmail.com Site : www.1-centre-sos.com

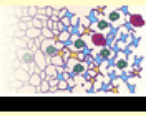
Organogénèse

Module 12 Objectifs 

Module 13 Vue d'ensemble 

Module 14 Musculature 

Module 16 Système cardiovasculaire 

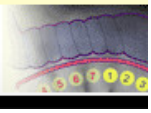
Module 17 Sang et tissu lymphatique 

Module 18 Système respiratoire 

Module 19 Système digestif 

Module 20 Système urinaire 

Module 21 Système génital 

Module 22 Système nerveux 

Tables des matières

Chapitre 1 : Objectifs **12**
1.1. Vue d'ensemble **12**
1.2. Gamétogenèse **12**
1.3. Fécondation **12**
1.4. Préimplantation **12**
1.5. Implantation **12**
1.6. Disque embryonnaire **12**
1.7. Période embryonnaire **13**
1.8. Période foetale **13**
1.9. Membranes foetales et placenta **13**
1.10. Aberrations chromosomiques et géniques **13**

Chapitre 2 : Vue d'ensemble **14**
2.1. Gamétogenèse **14**
2.2. Fécondation **15**
2.3. Préimplantation **15**
2.4. Implantation **16**
2.4. Disque embryonnaire **17**
2.5. Période embryonnaire **17**
2.6. Période foetale **18**
2.7. Membranes foetales et placenta **18**
2.8. Aberrations chromosomiques et géniques **19**

Chapitre 3. Gamétogenèse **20**
3.1. Objectifs, Prérequis, Introduction, Questions & réflexions **20**
3.1.a. Objectifs 20
3.1.b. Prérequis 20
3.1.c. Questions & réflexions 20
3.1.d. Introduction 21
3.2. La lignée germinale - origine des cellules germinales **22**
3.2.a. Introduction 22
3.2.b. Migration des cellules germinales 22
3.2.c. La crête génitale 23
3.2.d. L'ébauche gonadique indifférenciée 24
3.3. La détermination du sexe 24
3.3.a. Introduction 24
3.3.b. Ébauche des gonades mâles 24
3.2 La détermination du sexe **24**
3.2.a. Introduction 24
3.2.b. Ebauche des gonades mâles 25
3.3.c. Ebauche des gonades femelles 25

3.4. Spermatogenèse **26**
3.4. a. Introduction 26
3.4.b. Structure de l'épithélium germinal 27
3.4.c. Stades du développement de la spermatogenèse 28
3.4.d. Déroulement temporel de la spermatogenèse 28
3.4.e. La spermatocytogenèse 29
3.4.f. Déroulement local de la spermatogenèse - la vague de spermatogenèse 30
3.4.g. Spermio(histo)genèse et structure des spermatozoïdes 30
3.4.h. Cellules interstitielles de Leydig et régulation hormonale 33

3.5. Ovogenèse **33**
3.5.a. Remarque 33
3.5.b. Développement des cellules germinales dans l'ovaire 33
3.5.c. Structure de l'ovaire 34
3.6. Comparaison spermatogenèse - ovogenèse **35**
3.6.a. Résumé **36**
La gamétogenèse en quelques mots 36

Chapitre 4. Fécondation **37**
Objectifs 37
Prérequis 37
Questions & réflexions 37
4.1 Introduction 37
4.2. Ovulation **38**
4.2.a. Le tractus génital féminin 38
4.2.b. L'ovaire et le follicule dominant 39
4.2.c Maturation de l'ovule dans le follicule dominant peu avant l'ovulation 40
4.2.c.1. Rétrospection: l'ovocyte primaire 41
4.2.c.2. Achèvement de la première division de maturation 42
4.2.d. Le rôle de la progestérone dans le liquide folliculaire 42
4.2.e. Le follicule avant sa rupture 42
4.2.e. L'ovulation en elle-même 43

4.2.f. L'interception de l'ovule par la trompe ... 44
4.2.g. L'ovule dans le nuage de cellules du cumulus après l'ovulation ... 45
4.3. Mise en place des spermatozoïdes ... 45
4.3.a. Survol ... 45
4.3.b. Le passage du col (cervix) ... 46
4.3.c. La capacitation des spermatozoïdes ... 48
4.4. Le parcours des spermatozoïdes jusqu'à l'ovule - la capacitation ... 49
4.4.a. La pénétration des cellules du cumulus ... 49
4.4.b. Le contact avec la zone pellucide ... 50
4.5. Les spermatozoïdes parviennent à l'ovule - la réaction acrosomique ... 52
4.5.a. Le mécanisme d'arrimage du spermatozoïde à l'ovocyte (principe de la clé dans la serrure) ... 52
4.5.b. Le blocage de la polyspermie ... 53
4.5.c. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovule (imprégnation) ... 53
4.5.d. L'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte ... 54
4.6. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte ... 55
4.6.a. Le mécanisme d'arrimage du spermatozoïde à l'ovocyte (principe de la clé dans la serrure) ... 55
4.6.b. Le blocage de la polyspermie ... 56
4.6.c. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovule (imprégnation) ... 57
4.6.d. L'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte ... 58
4.7. La fécondation s'achève. La formation du zygote ... 59
Introduction à la formation et au développement des pronuclei ... 59
4.7.a. Introduction à la formation et au développement des pronuclei ... 59
4.7.b. Rapprochement des pronuclei ... 60
4.7.c. La formation du zygote ... 61
4.8.Résumé ... 62
4.8.a. La fécondation en quelques mots ... 62

Chapitre 5 - Préimplantation ... 63
Objectifs ... 63
Prérequis ... 63
Questions & réflexions ... 63
Introduction ... 63
5.2. Les divisions de segmentation et la migration de l'embryon le long des trompes ... 64
5.2.a. Les divisions de segmentation qui aboutissent à la morula ... 64
5.2.b. La formation du blastocyste ... 64
5.2.c. L'éclosion du blastocyste (Hatching) ... 65
5.2.d. La polarité de l'embryon ... 66
5.2.e. La migration de l'embryon le long des trompes ... 66
5.3. Résumé ... 67
5.3.a. La préimplantation en quelques mots ... 67

Chapitre 6- Implantation ... 67
Objectif ... 67
Prérequis ... 68
Questions & réflexions ... 68
6.1. Introduction ... 68
6.2. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre ... 69
6.2.a. Introduction ... 69
6.2.b. Anatomie fonctionnelle de l'endomètre ... 69
6.2.c. Définition du rôle fonctionnel de l'endomètre ... 70
6.2.d. Modifications hormonales cycliques de l'endomètre ... 70
6.3. Etapes de l'implantation ... 72
6.3.a. Zone d'implantation normale ... 72
6.3.b. Etapes ... 72
6.4. Aspects moléculaires de l'implantation ... 75
6.4.a. Introduction ... 75
6.4.b. Echanges de signaux pré-implantatoires ... 75
6.4.c. Blastocyste et épithélium utérin ... 76
6.4.d. Echanges blastocyste et endomètre (invasion trophoblastique) ... 76
6.5. Méthodes contraceptives empêchant l'implantation ... 77
6.5.a. Introduction ... 77
6.5.b. Méthodes chimiques ... 77
6.5.c. Méthode mécanique ... 78
6.6. Résumé ... 78
L'implantation en quelques mots ... 78

Chapitre 7- Disque embryonnaire ... 79
Objectifs ... 79
Prérequis ... 80
Questions & réflexions ... 80
7.1. Introduction ... 80
7.2. Le disque embryonnaire didermique (2ème semaine) ... 80
7.2.a. Rappel du développement durant la 2ème semaine ... 80
7.3. Le disque embryonnaire tridermique (3ème semaine) ... 81
7.3.a. Introduction ... 81

7.3.b. Formation de la ligne primitive ... 81
7.3.c. Formation des feuillets primordiaux ... 82
7.3.d. Formation de la notochorde ... 84
7.3.e. Quelle est la destinée des cellules épiblastiques et le devenir de la ligne primitive? ... 85
7.3.f. Membrana oropharyngea et cloacalis ... 86
7.3.g. Evolution du mésoblaste ... 87
7.3.h. Le coelome intra-embryonnaire ... 90
7.3.i. Induction de la plaque neurale - Neurulation ... 90
7.4. Pathologie ... 92
7.4.a. Le tératome sacro-coccygien ... 92
7.4.b. Le chordome ... 92
7.4.c. La dysplasie caudale ... 92
7.4.d. Malformation de la fermeture du tube neural ... 93
7.5. Résumé ... 95
Le disque embryonnaire en quelques mots ... 95

Chapitre 8- Période embryonnaire ... 96
Objectifs ... 96
Prérequis ... 96
Questions & réflexions ... 96
8.1. Introduction ... 96
8.2. Les stades de Carnegie ... 97
8.2.a. Définition ... 97
8.2.b. Tableau synoptique des stades de Carnegie 1 – 6 ... 97
8.2.c. Tableau synoptique des stades de Carnegie 7 - 10 ... 100
8.2.d. Tableau synoptique des stades de Carnegie 11 – 13 ... 101
8.2.e. Tableau synoptique des stades de Carnegie 14 – 16 ... 102
8.2.f. Tableau synoptique des stades de Carnegie 17 - 19 ... 102
8.2.g. Tableau synoptique des stades de Carnegie 20 - 23 ... 103
8.3. Des feuillets primitifs à l'embryon ... 103
8.4. Délimitation (4e semaine) ... 104
8.4.a. Introduction ... 104
8.4.b. L'inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal) ... 104
8.4.c. L'inflexion dans le sens transversal (enroulement) ... 106
8.5. Evènements clés de la 3e à la 8e semaine du développement ... 110
8.5.a. Introduction et rappel de la troisième semaine (stade 6-7; env. 17-19 jours) ... 110
8.5.b. Quatrième semaine (stade 8-10; env. 23-28 jours) ... 110
8.5.c. Cinquième semaine (stade 11-14; env. 29-33 jours) ... 111
8.5.d. Sixième semaine (stade 15-17; env. 36-41 jours) ... 112
8.4.e. Septième semaine (stade 18-20; env. 44 - 49 jours) ... 113
8.4.f. Huitième semaine (stade 21-23; env. 51-56 jours) ... 113
8.6. Contrôle du développement embryonnaire ... 114
8.6.a. Introduction ... 114
8.6.b. Facteurs d'origine embryonnaire et foetale ... 115
8.6.c. Facteurs d'origine maternelle ... 115
8.7. Malformations congénitales ... 116
8.7.a Stade des malformations congénitales ou innées ... 116
8.8. Embryopathies ... 116
8.8.a. Introduction ... 116
8.8.b. Classification des malformations congénitales ... 117
8.8.c. Malformations primaires ... 118
8.8.d. Malformations secondaires ... 118
8.8.e. Les agents infectieux viraux ... 119
8.8.f. Les agents infectieux non viraux ... 120
8.8.g. Les médicaments, hormones et produits chimiques ... 121
8.8.h. Les agents physiques ... 122
8.8.I. Autres facteurs ... 122
8.8.J. Résumé ... 123
8.9 Résumé ... 123
La période embryonnaire en quelques mots ... 123

Chapitre 9- Période fœtale ... 124
Objectifs ... 124
Prérequis ... 124
Questions & réflexions ... 124
Introduction ... 124
9.1. Stades du développement ... 125
9.1.a. Période embryonnaire ... 125
9.1.b. Période foetale ... 125
9.2. Morphologie et position de l'enfant in utero ... 127
9.2.a. Développement de la morphologie de l'embryon ... 127
9.2.b. Développement de la forme et de la position du foetus ... 128
9.2.c. Développement de la forme et de la position du foetus ... 128
9.2.d. Développement pondéral ... 129
9.3. Diagnostic prénatal ... 130

9.3.a. Remarques préliminaires....130
9.3.b. Méthodes non invasives....130
9.3.b.1. Ultrasons standards....131
9.3.c. Méthode....133
9.3.d. Thérapie prénatale....134
9.4 L'accouchement....135
9.4.a. Accouchement prématuré....135
9.4.b. Accouchement à terme....136
9.4.c. Accouchement après terme....138
9.4.d. Le nouveau-né....138
9.5. Interruption prématurée de la grossesse....139
9.5.a. Avortement spontané....139
9.5.b. Avortement provoqué....139
9.6 Foetopathies....140
9.6.a. Vue d'ensemble des foetopathies....140
9.6.b. Substances chimiques....141
9.6.c. Rayonnements ionisants et hyperthermie....142
9.6.d. Infections....142
9.6.e. Troubles du métabolisme maternel....143
9.7 Résume....143
La période foetale en quelques mots....143

Chapitre 10- Membrane fœtales et placenta....144
10.1. Développement précoce et implantation....144
10.1.a. Développement précoce....144
10.1.b. Implantation....146
10.2. Mise en place des villosités placentaires....148
10.2.a. Anatomie placentaire....148
10.2.b. Les trois types de villosités....149
10.2.b. Jonction des tissus maternels et foetaux....152
10.3 La circulation placentaire....155
10.3.a. Introduction....155
10.3.b. Les deux circulations maternelle et foetale....155
10.3.c. La barrière placentaire....156
10.4. Physiologie placentaire: rôle du placenta dans les échanges foeto-maternels....157
10.4.a. Mécanismes des transferts foeto-maternels....157
10.4.b. Fonction respiratoire....158
10.4.c. Fonction nutritive et excrétrice....159
10.4.d. Placenta et barrière immunologique....159
10.4.e. A propos du transfert des protéines....160
10.4.f. Fonction protectrice....161
10.4.g.Fonction endocrine....161
10.5. Membranes foetales, placenta et grossesse gémellaire....162
10.5.a. Introduction....162
10.5.b. Les jumeaux dizygotes....162
10.5.c. Les jumeaux monozygotes....163
10.5.d. Clivage incomplet de l'axe embryonnaire....163
10.6. Le cordon ombilical....164
10.6.a. Evolution du cordon ombilical....164
10.6.b. Rôle et pathologies du cordon ombilical....165
10.7. Les differents types de placentas....166
10.7.a. Introduction....166
10.7.b. Forme externe....166
10.7.c. Interdigitations foeto-maternelles....167
10.7.d. Couches de la barrière foeto-maternelle....167
10.8.Le liquide amniotique....168
10.8. a. Physiologe du liquide amniotique....168
10.8.b Pathologie du liquide amniotique....168
10.9. Pathologies du placenta....169
10.9.a Introduction....169
10.9.b. Anomalies de l'implantation et de forme....169
10.9.c. La toxémie gravidique....169
10.9.d. L'érythroblastose foetale....170
10.9.e. Inflammations placentaires....171
10.9.f. Môle hydatiforme....171
10.9.g. Le choriocarcinome....172
10.10. Résumé....172
10.10.a. Le placenta en quelques mots....172

Chapitre 11- Aberrations chromosomiques et génique....173
Objectifs....173
Prérequis....174
Questions & réflexions....174
Introduction....174
11.1 Anomalies au niveau d'un seul gène ou mutation génique....175

11.1.a. Introduction 175
11.1.b. Hérédité autosomique dominante 176
11.1.c. Hérédité autosomique récessive 176
11.1.d. Hérédité liée au chromosome X 177
11.2 Anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes 178
11.2.a. Introduction 178
11.2.b. Origines des anomalies du nombre de chromosomes 178
11.2.c. Origine des anomalies de structure des chromosomes 180
11.2.d. Polyploïdie 184
11.2.e. Mosaïcisme 184
11.3 Le génome - plus complexe que la somme de ses gènes 185
11.3.a. Introduction 185
11.3.b. SNP's ou single nucleotide polymorphism 186
11.3.c. Polygénie et maladie héréditaire multifactorielle 186
11.4 Aspects cliniques et examens prénataux 187
11.4.a. Aspects cliniques 187
11.4.b. Méthodes de diagnostic prénatal 188
11.4.c. Tableau clinique 188
11.5 Résumé 189

Chapitre 12- objectif de l'organogénèse 192
12.a. Objectifs 192
12.b. Vue d'ensemble 192
12.c. Musculature 192
12.d. Système cardiovasculaire 192
12.e. Sang et tissu lymphatique 192
12.f. Système respiratoire 192
12.g. Système digestif 193
12.h. Système urinaire 193
12.i. Système génital 193
12.j. Système nerveux 193

Chapitre 13- Vue d'ensemble de l'organogénèse 194
13.a. Objectif 194
13.b. Vue d'ensemble 194
13.c. Système cardiovasculaire 194
13.d. Sang et tissu lymphatique 195
13.e. Système respiratoire 196
13.f. Système digestif 196
13.g. Système Urinaire 198
13.h. Système génital 199
13.I. Système nerveux 200

Chapitre 14 - Système Musculaire 202
Ce que vous devez déjà savoir 202
Introduction 202
Approfondir 202
14.1. L'origine du tissu musculaire 202
14.1.a. Genèse de la couche germinale moyenne (mésoderme) 203
14.1.b. Différenciation de la couche mésodermique en tissu musculaire 203
14.2. Histogenèse 204
14.2.a. L'histogenèse illustrée par la musculature striée 204
14.2.b. Des préméyoblastes aux myotubes 204
14.2.c. La jonction neuromusculaire 205
14.2.d. La musculature adulte et ses structures 205
14.3. Musculature squelettique 206
14.3.a. Origine de la musculature squelettique 206
14.3.b. Différenciation des somites 207
14.3.c. Musculature des membres 208
14.3.d. Musculature du dos autochtone 209
14.3.e. Muscles du thorax ventrolatéral et de la paroi abdominale, diaphragme 210
14.3.f. Muscles des arcs pharyngés 211
14.3.G. Musculature de la langue 212
14.3.H. Musculature oculaire externe 212
14.4. Cardiaque musculature 212
14.4.a. Développement précoce de la musculature cardiaque 212
14.4.b. Aspects histologiques 213
14.5. Musculature lisse 214
14.5.a. Origine de la musculature lisse 214
14.5.b. Aspects histologiques 214
14.5.c. Les muscles oculaires internes 214
14.6. Regeneration 214
14.6.a. Regeneration processes of the musculature 214
14.7. Abnormal muscle development 214
14.7.a. Hernie diaphragmale congénitale (CDH) 215

14.7.b. Omphalocèle....215
14.7.c. syndrome du ventre pruneau -The prune-belly syndrome....215
14.7.d. Dystrophie myotonique....215
14.7.e. Torticolis congénital....215
14.7.f. Autres maladies rares....215
14.8. Résumé....215

Chapitre 16 - Système Cardiovasculaire....216
Objectifs....216
Prérequis....216
Questions & réflexions....216
Introduction....217
16.a. Le disque embryonnaire didermique (2ème semaine)....217
Rappel du développement durant la 2ème semaine....217
16.b. Le disque embryonnaire tridermique (3ème semaine)....218
16.b.1. Introduction....218
16.b.2. Formation de la ligne primitive....218
16.b.3. Formation des feuillets primordiaux....219
16.b.4. Formation de la notochorde....221

Chapitre 17 - Sang et tissu lymphatique....222
Objectifs....222
Prérequis....222
Questions & réflexions....222
Introduction....223
17.1 Le sang....223
17.1.a. Introduction....223
17.1.a. Hématopoïèse....223
17.1.b. Erythropoïèse....225
17.1.c. Mécanismes physiologiques de l'apport prénatal en oxygène....226
17.1.d. Myélopoïèse....227
17.1.e. Lymphopoïèse....227
17.1.f. Coagulation....227
17.2. Tissu lymphatique....228
17.2.a. Introduction....228
17.2.b. Organes lymphatiques primaires....228
17.2.c. Organes lymphatiques secondaires....231
17.3 Acquisition de la compétence immunitaire....235
17.3.a. Introduction....235
17.3.b. Immunité à médiation cellulaire....236
17.3.c. Immunité à médiation humorale....237
17.3.d. Développement de la tolérance immunitaire....237
17.4 Pathologie....238
17.4.a. Introduction....238
17.4.b. Hémoglobinopathies....239
17.4.c. Myélopathies....239
17.4.d. Coagulopathies....239
17.4.e. Altérations du plexus lymphatique....240
17.4.f. Altérations immunologiques....240
17.5 Résumé....241
Le sang et le tissus lymphatique en quelques mots....241

Chapitre 18 - Système respiratoire....242
Objectifs....242
Prérequis....242
Questions & réflexions....242
Introduction....242
18.1 Stades du développement pulmonaire....243
18.1.a. Introduction....243
18.1.b. Stade embryonnaire....244
18.1.c. Stade pseudoglandulaire....245
18.1.d. Stade canaliculaire....246
18.1.e. Stade sacculaire....247
18.1 Stades du développement pulmonaire....248
Stade sacculaire....249
18.1.f. Stade alvéolaire....249
18.1.g. Structure du poumon adulte....250
18.2 Vascularisation, innervation et vaisseaux lymphatiques pulmonaires....251
18.2.a. Introduction....251
18.2.b. Approvisionnement fonctionnel et nutritif des poumons....252
18.2.c. Innervation pulmonaire....252
18.2.d. Vaisseaux lymphatiques pulmonaires....252
18.3. Modifications à la naissance....253
18.3.a.Situation circulatoire....253
18.4 Cavités corporelles....254

18.4.a. Introduction....254
18.4.b. Formation des cavités pleurales....254
18.5 Pathologie....257
18.5.a. Introduction....257
18.5.b. Atrésie pulmonaire....257
18.5.c. Fistules laryngotrachéales....257
18.5.c. Syndrome de détresse respiratoire (SDR)....258
18.5.d. Kystes pulmonaires congénitaux....258
18.5.e. Trachéomalacie....258
18.6 Résumé....259
Le sytème respiratoire en quelques mots....259

Chapitre 19 - Système digestif....260
Objectifs....260
Prérequis....260
Questions & réflexions....260
Introduction....260
19.1 La face et la partie supérieure de l'intestin antérieur....261
19.1.a. Introduction....261
19.1.b. Développement de la face....263
19.1.c. La cavité buccale....264
19.1.d. La langue....265
19.1.e. Le développement des dents....266
19.1.f. Le développement des glandes salivaires....268
19.1.g. Pharynx définitif: Dérivés des 1er et 2ème arcs pharyngiens....268
19.1.h. Pharynx définitif: Dérivés des 3ème et 4ème arcs pharyngiens....270
19.1.I. Poumons....271
19.2 Partie inférieure de l'intestin antérieur....272
19.2.a. Introduction....272
19.2.b. Oesophage....272
19.2.c. Estomac....273
19.2.d. Duodenum....274
19.3 Intestin moyen....274
19.3.a. Introduction....274
Rotation intestinale....275
19.5 Rapports mésentériques et vascularisation de l'intestin....276
19.5.a. Introduction....276
19.5.b. Rapports mésentériques....277
19.5.c. Vascularisation de l'intestin....278
19.6 Pancréas....279
19.6.a. Introduction....279
19.6.b. Pancréas dorsal....279
Pancréas ventral....279
19.7 Foie, vésicule et voies biliaires....280
19.7.a.Introduction....280
19.7.b. Développement et fonctions du foie....281
19.7.c. Vascularisation du foie....282
19.8 Pathologie....283
19.8.a. Malformations de la face....283
19.8.b. Pathologie de l'intestin céphalique....284
19.8.c. Pathologie de l'intestin antérieur....286
19.8.d. Pathologie de l'intestin moyen....287
19.8.e. Pathologie de l'intestin postérieur....288
19.8.f. Malformations hépatiques....288
19.8.g. Malformations du pancréas....289
19.9 Résumé....289
Le système digestif en quelques mots....289

Chapitre 20 - Système Urinaire....291
Objectifs....291
Prérequis....291
Questions & réflexions....291
Introduction....292
20.1 Constitution de l'appareil urinaire....292
20.1.a. Développement du système urinaire (3e semaine - 4e semaine)....292
20.2 Développement des ébauches rénales....293
20.2.a. Introduction....293
20.2.b. Pronéphros: structure éphémère....294
20.2.c. Mésonéphros: rein transitoire....294
20.2.d.Métanéphros: rein définitif....296
20.3 Voies urinaires hautes: évolution du métanéphros....297
20.3.a. Bourgeon urétéral et blastème métanéphrogène: induction réciproque....297
20.3.b. Le bourgeon urétéral et la formation de l'appareil excréteur....298
20.3.c. Le blastème métanéphrogène et la formation du néphron....299
20.3.d. Evolution fonctionnelle....301

20.3.e. Migration rénale 302
20.4 Voies urinaires basses 303
20.4.a. Cloisonnement du cloaque 303
20.4.b. Développement de la vessie 304
20.4.c. Développement de l'urètre féminin et masculin 305
20.7 Pathologie 305
20.7.a.Introduction 305
20.7.a. Anomalies de nombre 306
20.7.b. Anomalies de rotation 306
20.7.c. Anomalies de la migration ou ectopie rénale 307
20.7.d. Anomalies de volume 308
20.7.e. Anomalies de structure 308
20.7.f. Anomalies de la vascularisation 309
20.7.g. Anomalies congénitales de l'uretère 310
20.7.h. Malformations de l'orifice urétéral 311
20.7.I. Extrophie vésicale 311
20.7.J. Anomalies de la formation de l'ouraque 311
20.8 Résumé 312
Le système urinaire en quelques mots 312

Chapitre 21 - Système génital 313
Objectifs 313
Prérequis 313
Questions & réflexions 313
Introduction 313
21.1. Facteurs génétiques et hormonaux de la détermination du sexe 314
21.1.a. Facteurs génétiques: introduction 314
21.1.b. Historique et fonctionnement du gène SRY 315
21.1.c. Les autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle 315
21.1.c. Facteurs hormonaux: introduction 316
21.1.d. Cellules interstitielles de Leydig: fonction, mode d'action et sécrétion hormonale 316
21.1.e. Les cellules de soutien de Sertoli: fonction, mode d'action et sécrétion hormonale 317
21.2 L'embryon aux gonades indifférenciées 318
Rapports anatomiques entre le système génital et urinaire 318
21.3 Différenciation des gonades 319
21.3.a. Les gonades: stade indifférencié 319
21.3.b. Différenciation du testicule 321
21.3.c. Différenciation de l'ovaire 323
21.3.d.Descente testiculaire 326
21.3.e. Déplacement de l'ovaire 327
21.4 Le développement des voies génitales internes 328
21.4.a. Stade indifférencié 328
21.4.b. Sexe masculin: 329
21.4.c. Sexe féminin 332
21.4.d. Résumé de l'évolution des voies génitales internes 334
21.5 Les organes génitaux externes 335
21.5.a. Stade indifférencié 335
21.5.b. Sexe masculin: Stade différencié 335
21.5.c. Sexe féminin: stade différencié 337
21.6 Pathologie 337
21.6. a. Introduction 337
21.6.b. Pathologies de la différenciation sexuelle d'origine génétique et hormonale 338
21.6.c. Malformations des voies génitales chez l'homme 340
21.6.d. Malformations des voies génitales chez la femme 343
21.6.e. Tumeurs germinales 344
21.8 Résumé 345
21.8.a. Le système génital en quelques mots 345

Chapitre 22 - Système nerveux 346
Objectifs 346
Prérequis 347
Questions & réflexions 347
Introduction 347
22.1 Définitions et généralités 348
22.1.a. Définitions 348
22.1.b. Généralités 349
22.2 Développement précoce du système nerveux: différenciation du tube neural et des crêtes neurales 350
22.2.a. Neurulation primaire et secondaire 350
22.2.b. Formation du tube neural 350
22.2.c. Les mécanismes moléculaires dans le développement précoce du SNC 352
22.2.d. Formation des crêtes neurales 354
22.3 Développement général du système nerveux central: formation des vésicules et des courbures cérébrales 355
22.3.a. Formation des vésicules cérébrales primitives 355
22.3.b. Formation des vésicules cérébrales secondaires et des courbures 356
22.4 Vue d'ensemble de l'histogénèse et de la myélinisation du tube neural 357

22.4.a. Introduction....357
22.4.b. Prolifération des cellules souches matricielles neuroépithéliales....357
22.4.c. Différenciation et migration cellulaire....359
4.4.d. Myélinisation....361
22.5 Développement de la moelle épinière....362
22.5.a Introduction....363
22.5.b. Métamérie....364
22.5.c. Morphogénèse médullaire....364
22.5.d. Histogénèse médullaire....365
22.5.e. Croissance différentielle de la moelle épinière....366
22.6 Phénomènes de base du développement de l'encéphale....368
22.6.a. Introduction....368
22.6.b. Différenciation cellulaire du cortex cérébral....368
22.6.c. Différenciation cellulaire du cortex cérébelleux....372
22.6.d. Croissance axonale vers les cellules cibles: les cônes de croissance....374
22.6.e. Apoptose....375
22.6.f. Episssage neuronal et remodelage des connexions synaptiques....376
22.7 Tronc cérébral: Développement du rhombencéphale (myélencéphale - 5e vésicule et métencéphale - 4e vésicule)....377
22.7.a. Introduction....377
22.7.b. Développement du myélencéphale (5ème vésicule ou medulla oblongata ou bulbe rachidien)....379
22.7.c. Développement du métencéphale (4 ème vésicule - pont, cervelet)....382
22.8 Tronc cérébral: Développement du mésencéphale (3e vésicule - pédoncules cérébraux)....386
22.8.a. Introduction....386
22.8 Tronc cérébral: Développement du mésencéphale (3e vésicule - pédoncules cérébraux)....386
22.8.a. Introduction....386
22.8.b. Développement du plancher: lame fondamentale et pédoncules cérébraux....387
22.8.c. Développement du toit: lame alaire et tubercules quadrijumeaux....388
22.8.d. Vue synoptique du développement du mésencéphale....388
22.9 Développement du diencéphale (2e vésicule) et de l'hypophyse....388
22.9.a. Introduction....388
22.9.b. La plaque du toit et le 3e ventricule....389
22.9.c. Les lames alaires (parois latérales et plancher du diencéphale)....390
22.9.d. Développement de l'hypophyse....394
22.10 Développement du télencéphale (1ère vésicule)....396
22.10.a. Introduction....396
22.10.b. Evolution au cours de la période embryonnaire (8 premières semaines)....397
22.10.c. Evolution au cours de la période foetale....398
22.10.d. Commissures du télencéphale....399
22.10.e. Le ventricule latéral et les noyaux gris centraux....401
22.10.f. Les bulbes et les tractus olfactifs....401
22.10.G. Vue synoptique du développement du télencéphale....403
22.11 Le développement embryonnaire de la vascularisation cérébrale....403
22.11.a. Introduction....403
22.11.b. Le polygone artériel de Willis....404
22.11.c. Territoires vasculaires artériels....404
22.11.d. Le système cérébral veineux....405
22.12 Résumé....405
Le système nerveux en quelques mots....405

Embryogénèse

Chapitre 1 : Objectifs

Brève **énumération**, module par module, des objectifs poursuivis par ce cours. Autrement dit, des **connaissances que l'étudiant devrait avoir assimilées** au terme de l'étude de chaque module.

1.1. Vue d'ensemble

Introduction au cours à l'aide des résumés des différents modules.

1.2. Gamétogenèse

Les sujets suivants seront traités dans ce module:

- Origine et migration des cellules de la lignée germinale
- Ebauche des gonades mâles
- Ebauche des gonades femelles
- Spermatogenèse
- Ovogenèse

Prérequis

- Cytologie générale
- Mitose
- Méiose

1.3. Fécondation

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- d'expliquer les processus qui ont lieu lors de l'ovulation
- de connaître les étapes importantes qui mènent à la mise en place des spermatozoïdes
- de décrire le processus de capacitation des spermatozoïdes
- de décrire la pénétration de l'ovule par le spermatozoïde
- de connaître les processus menant à la formation du zygote

Prérequis

- Anatomie du tractus génital féminin
- Développement de l'ovule dans l'ovaire
- Anatomie du tractus génital mâle
- Spermatogénèse

1.4. Préimplantation

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire le développement de l'embryon depuis la première cellule jusqu'au blastocyste
- de connaître les stades importants de la préimplantation
- de décrire la signification de ces stades
- de connaître la durée de la préimplantation

Prérequis

- Les processus de la fécondation qui mènent à la formation du zygote

1.5. Implantation

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire les structures histologiques de l'endomètre
- d'expliquer les phases de maturation de l'endomètre au cours du cycle menstruel
- de connaître le rôle des hormones hypophysaires dans le contrôle du cycle menstruel
- de détailler les étapes de l'implantation
- de rapporter les mécanismes moléculaires fondamentaux associés aux étapes de l'implantation
- de mentionner les zones d'implantation normale et les anomalies de grossesses extra-utérines
- d'énumérer les interventions possibles sur l'implantation pour empêcher le développement d'une grossesse

Prérequis

- Fécondation
- Préimplantation

1.6. Disque embryonnaire

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de connaître le devenir des cellules des feuillets embryonnaires dans la constitution du disque tridermique

- de décrire le mécanisme de la gastrulation et en particulier le rôle morphogénétique de la ligne primitive
- de présenter les subdivisions du mésoblaste intra-embryonnaire, sa métamérisation et la formation de la cavité coelomique intra-embryonnaire
- d'expliquer la formation de la notochorde (Chorda dorsalis) et son rôle dans la différenciation du tissu nerveux
- de présenter les étapes de la neurulation et les premières étapes de la mise en place du système nerveux central et périphérique

Prérequis

- Placenta
- Implantation

1.7. Période embryonnaire

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire la différentiation des feuillets primitifs au cours de la 4ème semaine de développement qui concourent à l'individualisation de l'embryon par rapport aux annexes extra-embryonnaires
- de présenter les évènements clés qui se succèdent aux cours de la période embryonnaire, et qui constituent les premières étapes de l'organogénèse
- de définir les différents types de malformations congénitales et de citer quelques exemples caractéristiques

Prérequis

- Préimplantation
- Implantation
- Disque embryonnaire

1.8. Période foetale

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de déterminer la durée et les différents stades du développement de la grossesse
- d'expliquer les diverses techniques du diagnostic prénatal
- d'expliquer la différence entre des enfants prématurés, nés à terme et nés après terme
- de décrire le développement intra-utérin de la morphologie de l'enfant
- de décrire la position de l'enfant durant l'accouchement
- d'expliquer les aspects juridiques d'une interruption volontaire de la grossesse
- de nommer les causes d'embryopathies ou de foetopathies, ainsi que les possibilités thérapeutiques
- de décrire la sensibilité de l'embryon et du foetus aux substances tératogènes

Prérequis

- Période embryonnaire

1.9. Membranes foetales et placenta

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de nommer les enveloppes foetales et les cavités, leur composition et leur fonction
- de distinguer les éléments d'origine maternelle ou foetale du placenta
- de décrire la morphologie macroscopique du placenta
- d'expliquer l'évolution de la structure du placenta pendant la grossesse et son incidence sur les fonctions physiologiques du placenta
- de présenter les caractéristiques structurales et fonctionnelles de la circulation foetale et les propriétés de la barrière hémato-placentaire
- de répertorier les fonctions endocriniennes du placenta
- de décrire les modifications associées aux grossesses gémellaires
- de citer quelques pathologies du développement embryonnaire (grossesse ectopique, môle, érythroblastose foetale)

Prérequis

- Préimplantation
- Implantation

1.10. Aberrations chromosomiques et géniques

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- De différencier entre différent type d'anomalies chromosomiques et de mutations génomiques
- De comprendre l'origine de ces altérations
- D'évaluer l'interaction entre patrimoine génétique et environnement
- De comprendre les notions de polygénie et de malformations
- De décrire les symptômes cliniques des anomalies chromosomiques

Prérequis

- Bases de biologie moléculaire

Chapitre 2 : Vue d'ensemble

Brève **énumération**, module par module, des objectifs poursuivis par ce cours. Autrement dit, des **connaissances que l'étudiant devrait avoir assimilées** au terme de l'étude du module en question. (Les exigences peuvent néanmoins varier sensiblement d'une université à une autre.)

Introduction au cours à l'aide des résumés des différents modules.

2.1. Gamétogenèse

Les **gamètes et leurs précurseurs** (**cellules germinales primordiales**) se séparent très tôt des cellules somatiques et migrent depuis l'épiblaste (3e semaine), en passant par l'entoblaste extraembryonnaire (5e semaine), dans l'**ébauche des futures gonades, la crête génitale**. Suite à son interaction avec les cellules de l'épithélium coelomique, l'**ébauche testiculaire** se développera dès la septième semaine en présence du chromosome Y, ou à défaut l'**ébauche ovarienne** dès la huitième semaine.
La **testostérone** joue un rôle clé dans le **développement testiculaire**. Elle est sécrétée par les cellules interstitielles de Leydig, issues du mésenchyme de la crête génitale, au cours de leur première poussée proliférative (début de la 7e semaine). La seconde poussée proliférative des cellules de Leydig a lieu au moment de la puberté (période durant laquelle se fait la maturation de l'épithélium germinal) avec la croissance, suivie de la perméabilisation des tubes séminifères contournés.
Le **cycle de la spermatogenèse** (de la spermatogonie à la maturation du spermatozoïde) a lieu **dès la puberté** et dure **64 jours**. Trois **mitoses** ont lieu au début de la spermatogenèse jusqu'à ce que le spermatocyte primaire entre en **méiose**.
La **première division méiotiqu**e dure **24 jours**. Sa prophase avec ses quatre phases histologiques caractéristiques est la phase la plus longue. Les spermatocytes secondaires sont formés à l'issu de la première division méiotique. Ils entrent alors immédiatement dans la deuxième division méiotique. Cette phase est très courte car il n'y a pas de synthèse d'ADN ni de nouvelle répartition des chromosomes. Les spermatides haploïdes sont formées à l'issu de la **deuxième division méiotique**. Elles se différencient en spermatozoïdes qui vont migrer dans la lumière tubulaire. La synthèse des spermatozoïdes se déroule sur toute la longueur des tubes contournés, où d'innombrables **générations de spermatogenèse** s'enchevêtrent de manière spiralée. La production de spermatozoïdes subit de grandes fluctuations et atteint une valeur moyenne de 100 millions par jour.
L' **ovogenèse** débute approximativement au cours de la **7e semaine** (stade 20). Les **cordons sexuels corticaux** invaginés se disloquent en **clones cellulaires isolés**. Il s'en suit une prolifération active. Les **ovogonies** restent, comme les spermatogonies, reliées par des ponts cytoplasmiques. Cela permettra la synchronisation de la mitose et des étapes subséquentes de la méiose (prophase). Dès que les ovogonies entrent en méiose, on les appelle ovocytes primaires. Cette méiose est possible au plus tôt au cours de la 12e semaines.
Tous les ovocytes sont **bloqués** à la fin de la prophase de la première division meiotique. Cette phase de repos est appelée **dictyotène** et peut durer jusqu'à l'âge adulte. A ce stade les ovocytes primaires se libèrent de leur réseau clonal. Ils sont entourés de cellules épithéliales somatiques aplaties (cellules folliculaires ou de la granulosa) et sont appelés **follicules primordiaux**. Au cours de la 20e semaines il y a environ 7 millions d'ovocytes et la totalité du cortex ovarien contient des follicules primordiaux. Puisque les follicules primordiaux humains peuvent rester dormants jusqu'à 50 ans, ce temps n'est pas inclus dans la durée du cycle ovarien. L'offre de follicules diminue légèrement **avant la naissance** (1-2 millions). **Après la puberté**, on compte encore environ 500'000 par ovaire (la population à la puberté varie de 25 000 à 1,5 million).

2.2. Fécondation

Pour une fécondation couronnée de succès il faut un **spermatozoïde mature** qui contient un jeu de chromosomes haploïde et un **ovocyte mature type II** arrêté en métaphase de la deuxième division de maturation de la méiose. La fusion a lieu dans la partie ampoulaire de la **trompe utérine**. Le processus de pénétration du spermatozoïde dans l'ovule est appelé **imprégnation**. L'ovocyte est alors amené à achever sa deuxième division de maturatione et ainsi finit également par contenir un jeu de chromosomes haploïde. La fertilisation complète jusqu'à la formation du zygote (état d'union des jeux chromosomiques des deux pronuclei sur la plaque métaphasique de la première division mitotique) dure environ 24 heures et correspond au stade 1 selon Carnegie. Le but en est la **restauration d'un jeu de chromosomes diploïde et la détermination du sexe chromosomique**.

Le **spermatozoïde mature** est constitué de la tête qui contient la chape acrosomique et le noyau, du collet contenant les 2 centrioles, de la pièce intermédiaire contenant des mitochondries, de la pièce principale et de la pièce terminale. Les spermatozoïdes subissent une série de processus d'activation lors de leur ascension à travers le col, la cavité utérine et la trompe. L'ensemble de ces processus est désigné sous le nom de: **capacitation**. Certaines macromolécules qui proviennent du liquide séminal sont éliminées de la surface des spermatozoïdes. C'est ainsi que par la suite les spermatozoïdes deviennent plus mobiles et préparés à la **réaction acrosomique**.

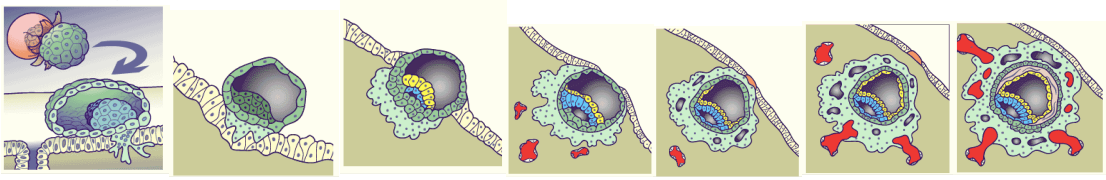
La réaction corticale a lieu après le succès de l'imprégnation de l'ovule par un spermatozoïde et conduit au **blocage de la polyspermie**. Elle déclenche également par la suite l'achèvement de la deuxième division de maturation (méiose II). Ce processus conduit à l'expulsion du deuxième globule polaire. Le matériel nucléaire haploïde (contenu dans le spermatozoïde et l'ovocyte) se dilate et forme les pronuclei **mâle** et **femelle**. Ceux-ci se rapprochent lentement. Le **zygote** se forme environ 22 h après l'imprégnation de l'ovule. Les deux jeux chromosomiques se trouvent arrangés sur une plaque métaphasique commune. La première division de segmentation est accomplie par l'appareil microtubulaire de division qui provient du centrosome proximal du spermatozoïde. La fertilisation s'achève avec la formation des deux cellules filles. La phase de préimplantation commence.

2.3. Préimplantation

Si la fécondation (qui a lieu dans la partie ampoulaire de la trompe) **est réussie**, l'ovule migre le long de la trompe jusqu'à la cavité utérine. Cette migration dure six jours et elle comprend les stades 2 à 4 selon Carnegie. Simultanément, le **zygote** se **divise** plusieurs fois sans augmentation du volume total dans un premier temps car il est encore enveloppé par la zone pellucide. Des cellules filles naissent de ces division et on parle désormais du **stade des blastomères**. La **compaction** a lieu dès 16 cellules environ (**la morula**); durant ce processus, les cellules externes (**les trophoblastes**) forment une paroi épithéliale compacte. Elles sont liées entres elles par des complexes de liaison et des microvillosités croissent sur leur surface externe. Les cellules internes sont ainsi abritées de l'influence du milieu externe et peuvent ainsi se différencier indépendamment. L'**embryoblaste** se forme à l'intérieur. Simultanément, une cavité remplie de liquide se constitue également, le **blastocoele**. On parle désormais de blastocyste. A la fin du stade 3 selon Carnegie, le **blastocyste** s'extrait de la zone pellucide (**hatching**) et il se trouve désormais à l'entrée de la cavité utérine en tant que blastocyste libre. On peut dès lors distinguer deux couches cellulaires chez l'embryoblaste: l'**épiblaste** et l'**hypoblaste**. Par la suite, le **blastocyste libre** se fixe à la muqueuse de l'utérus par le pôle où se trouve l'embryoblaste; ce processus est appelé **adplantation**. Le blastocyste dégrade la muqueuse utérine à l'aide de ses enzymes et il y pénètre progressivement. Ainsi débute l'implantation.

2.4. Implantation

Ce module décrit les étapes de l'implantation du blastocyste dans la paroi de l'endomètre. Ce processus s'étend de la fin de la première semaine de développement embryonnaire c.a.d. depuis l'éclosion du blastocyste (hatching) jusqu'au milieu de la seconde semaine de développement c.a.d. jusqu'à l'ébauche de la circulation placentaire primitive.



L'**endomètre** (6.1) a une **structure** adaptée à l'implantation du blastocyste. Il subit, lors de la période génitale active, des **modifications structurelles** régulées par le cycle des hormones sexuelles. Ce cycle se divise en trois phases (menstruelle, folliculaire et lutéinique), chacune caractérisée par une structure histologique de l'endomètre et en particulier de l'épithélium glandulaire bien définie.

Les **étapes de l'implantation** (6.2) commencent par une apposition du blastocyste à la muqueuse utérine ce produisant dans une **partie spécifique de la paroi utérine**. Une implantation du blastocyste hors de cette zone donne lieu à une grossesse extra-utérine, avec des conséquences graves pour la santé. Les **étapes** de l'implantation du blastocyste dans l'endomètre utérin se divisent en trois phases: l'apposition, l'adhésion, et l'enfouissement.
L'apposition ne peut se réaliser que dans une fenêtre temporelle précise au cours du cycle en rapport avec la maturation de la muqueuse utérine.
Lorsque l'adhésion à la muqueuse est réalisée, les cellules périphériques du blastocyste, le trophophoblaste, se différencient en deux populations: le syncytiotrophoblaste (ST, externe) et le cytotrophoblaste (CT, interne). Par leur action lytique, les cellules du ST érodent plusieurs structures de la muqueuse utérine et induisent la réaction décidiuale de cette muqueuse. Ce processus conduit à l'**enfouissement** du blastocyste dans la muqueuse qui est alors entièrement entouré par les cellules du ST. Au cours de la deuxième semaine, des vacuoles extra-cytoplasmiques apparaissent dans le ST. Elles confluent ensuite pour former des lacunes qui seront ultérieurement remplies par le sang maternel provenant des vaisseaux érodés par l'activité lytique du ST. La mise en place de la circulation utéro-placentaire primitive est ainsi achevée.

Les étapes de l'implantation résultent d'une cascade de **mécanismes moléculaires** (6.3) d'interactions entre les cellules trophoblastiques d'une part et les cellules et la matrice extracellulaire de la muqueuse utérine d'autre part. Ces interactions commencent déjà au moment de l'éclosion du blastocyste (**signaux pré-implantatoires**) pour modifier les propriétés structurelles et fonctionnelles de l'utérus qui favorisent le déplacement du blastocyste vers le site d'implantation et la modification de ce dernier pour favoriser l'adhésion du blastocyste. Les **interactions** entre **blastocyste et épithélium utérin** assurent l'orientation de l'embryon et son adhésion à la paroi utérine. Celles entre le blastocyste et l'endomètre régulent l'invasion trophoblastique et l'enfouissement dans la muqueuse.

Plusieurs facteurs peuvent provoquer des **anomalies de l'implantation** (6.4). Il existe plusieurs sites, hors de la zone normale d'implantation, au niveau du corps de l'utérus ou même à l'extérieur de l'utérus où le blastocyste (**grossesse extra-utérine**) peut se fixer et ultérieurement se développer. Dans la cavité utérine, une implantation dans la partie inférieure (**placenta praevia**) provoque une obstruction du col utérin et empêche un accouchement normal. Cela peut également entraîner de graves complications cliniques (hémorragies) lors d'un décollement.

Les **méthodes contraceptives antinidatoires** (6.5) visent le blocage de l'implantation du blastocyste. Il

faut distinguer les **méthodes mécaniques** des **méthodes chimiques**.
Les méthodes mécaniques (stérilet) ont une fonction double: anti-nidatoire et immobilisatrice sur les spermatozoïdes.
Les méthodes chimiques empêchent l'implantation ou le développement précoce de l'embryon et consistent à administrer de fortes doses hormonales (pilule du lendemain) ou des antagonistes des récepteurs à la progestérone (mifépristone - RU486).

2.4. Disque embryonnaire

Ce module décrit les étapes de la différenciation du disque embryonnaire de la 2ème à la 4ème semaine de développement.

Au cours de la 2ème semaine (7.1), l'embryoblaste se différencie en deux feuillets: l'**épiblaste** qui est à l'origine des tissus embryonnaires et de l'enveloppe amniotique, et l'**hypoblaste** qui formera la membrane de Heusser et le sac vitellin primitif.

Durant la troisième semaine du développement, l'épiblaste va subir des transformations complexes qui amènent à la différenciation des trois feuillets embryonnaires. Cette transformation commence par l'apparition de la **ligne primitive** (7.2), un épaississement cellulaire le long de la ligne médiane. Cette ligne est le lieu de passage des cellules en migration qui formeront les couches profondes du **mésoblaste** et de l'**entoblaste** pour constituer le **disque embryonnaire tridermique** par le processus de gastrulation (7.2).

Le mésoblaste se subdivise en **3 parties**:

- le mésoblaste para-axiale
- le mésoblaste intermédiaire
- le mésoblaste latéral

Le mésoblaste para-axial, voisin de la notochorde, subit une division segmentaire pour former les **somites**.

Le mésoblaste latéral se subdivisera en deux lames: **la somatopleure et la splanchnopleure**, qui ensemble délimitent le **coelome intraembryonnaire** (7.2).
Pendant ce temps sur la ligne médiane dorsalement à la **notochorde**, un amas cellulaire cylindrique induit la différenciation du neuroblaste à partir de la portion dorsale sus-jacente de l'épiblaste. C'est le processus de la **neurulation** (7.2).

La partie médiane de l'épiblaste s'épaissit, forme une gouttière, puis un tube (**le tube neural**) qui est la première ébauche du système nerveux central (7.2). Les **cellules de la crête neurale** se détachent des bords de la gouttière neurale et seront à l'origine de la majeure partie du système nerveux périphérique.

Deux structures embryonnaires transitoires, la ligne primitive et la notochorde, peuvent provoquer des anomalies de développement lorsqu'elles ne se résorbent pas complètement (7.3). Le **tératome sacro-coccygien** se développe à partir des reliquats de la ligne primitive, le **chordome** à partir de la notochorde. La **dysplasie caudale** regroupe un ensemble de syndromes touchant la partie inférieure du système locomoteur et les viscères. Finalement une fermeture incomplète de l'extrémité rostrale ou caudale du tube neural résulte en une **anencéphalie** ou une **spina bifida**, respectivement.

2.5. Période embryonnaire

La période embryonnaire correspond aux **huit premières semaines** de la grossesse.

Elle est **divisée** en une **période pré-embryonnaire** (de la 1e à la 3e semaine), occupée par la mise en place des trois feuillets embryonnaires au cours de la gastrulation, suivie de la **période embryonnaire** proprement dite (4e à la 8e semaine) pendant laquelle se développement les différentes ébauches embryonnaires des organes. Cette mise en place s'effectue grâce à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, coordonnés avec précision dans l'espace et dans le temps qui permettent d'établir des champs d'induction tissulaire.

C'est pendant la période embryonnaire que les **risques de malformations congénitales** sont les plus grands. Avant, les malformations conduisent le plus souvent à un avortement prématuré alors qu'après l'incidence des malformations et leur gravité sont plus réduites.

Les facteurs tératogènes principaux sont les **maladies infectieuses**, les **substances chimiques et médicamenteuses** et les **radiations ionisantes**.

2.6. Période foetale

La période foetale englobe environ les **deux derniers trimestres de la grossesse**, c'est-à-dire 30 semaines durant lesquelles le foetus **développe** ses systèmes d'organes

Durant cette période, la femme subit un monitorage pour pouvoir rapidement saisir des **anamolies de la grossesse**. Il existe aujourd'hui à cet effet diverses possibilités de **thérapie prénatale** et de **diagnostic prénatal non-invasives** et **invasives** en fonction du résultat escompté.

Le foetus, et encore d'avantage l'embryon, sont très sensibles à des substances tératogènes. Ces dernières peuvent provoquer des **malformations** des systèmes d'organes en formation.
La possibilité d'un diagnostic prénatal amène naturellement à la question d'une **interruption** volontaire de la grossesse dans le cas où une maladie grave a été décelée.

En Suisse, la loi des délais (Art. 118 - 120 StGB, SR 311.0) est entré en vigueur depuis le 1er octobre 2002. Dans les douze premières semaines la femme décide seule de l'interruption de sa grossesse. Une certain nombre de conditions légales doivent toutefois être remplies: la femme enceinte doit demander l'interruption par écrit et faire valoir qu'elle ne se trouve pas dans une situation de détresse. Le médecin doit avoir préalablement un entretien exhaustif avec la patiente et lui transmettre l'information nécessaire.

2.7. Membranes foetales et placenta

Ce module décrit la structure et la différenciation des tissus qui constituent les membranes foetales et le placenta, depuis l'implantation du blastocyste dans la paroi utérine jusqu'à la fin du développement intrautérin.

Le **développement** (10.1) des enveloppes extra-embryonnaires commence au moment de la différenciation des cellules du **blastocyste** en **embryoblaste** et **trophoblaste**.

La formation du **placenta** (10.2) est induite par le blastocyste logé dans l'endomètre qui provoque la réaction déciduale de la paroi utérine. Cette **transformation de la muqueuse utérine** est dépendante de la stimulation d'hormones sécrétées par le placenta et l'ovaire. La différenciation du placenta commence par la formation de **lacunes vasculaires** qui sont alimentées par le sang maternel déversé par les artères spiralées. Les parois des lacunes vasculaires sont constituées par le chorion (origine embryonnaire) et l'endomètre (origine maternelle). La circulation foeto-placentaire commence a être fonctionnelle vers la 3ème semaine de gestation lorsque les vaisseaux foetaux font

communiquer le placenta avec les tissus du corps de l'embryon. Le **développement du placenta** continue pendant toute la gestation pour s'adapter aux besoins métaboliques de l'embryon en croissance (**évolution des villosités**).
Chez l'homme le placenta est hémo-chorial, discoïde, pseudo-cotylédoné décidual et chorio-allantoïdien.

La **circulation placentaire** (10.3) se divise en deux circulations distinctes, la **circulation foetale** et la **circulation maternelle**, qui sont séparées par la **barrière placentaire**. Cette barrière contrôle les **échanges métaboliques** entre l'embryon et la mère (10.4). De plus le placenta remplit d'autres fonctions physiologiques (p.ex. endocrine) importantes pour un développement normal de la gestation.

Le développement des membranes foetales subit des modifications lors des **grossesses multiples** (différence entre jumeaux dizygotes et monozygotes) (10.5).

Le **cordon ombilical** (10.6) se développe à partir du pédicule embryonnaire. Avec l'évolution de la cavité amniotique, le cordon est entouré de l'épithélium de cette cavité et à terme ne contient plus que les artères et la veine ombilicale enrobées dans le tissu conjonctif dérivé du mésoblaste extra-embryonnaire. Le cordon ombilical s'allonge avec le développement de l'embryon qui flotte dans la cavité amniotique. Cette dernière est remplie par le **liquide amniotique** (10.8) qui remplit des fonctions mécaniques et d'échanges entre le foetus et la circulation maternelle. Des brides de la membrane amniotique peuvent provoquer des malformations foetales.

Parmi les **pathologies** variées qui affectent le développement du placenta, quelques-unes sont décrites car elles sont directement en relation avec des anomalies de structure ou de fonction décrites dans ce module (10.9). Ce sont des complications soit d'origine foetale (**érythroblastose foetale**, **choriocarcinome**, **môle hydatiforme**) ou maternelle (**toxémie gravidique**, éclampsie, diabete). D'autre part, certaines anomalies sont liées à des localisations anormales du site de nidation (**grossesses ectopiques**), du développement du placenta (**placenta praevia**) ou de l'insertion du cordon ombilical sur le placenta (**insertion marginale ou excentrique**). Toutes ces anomalies conduisent soit à un développement anormal du foetus, soit à une fausse couche.

2.8. Aberrations chromosomiques et géniques

Les mutations pathogènes sont des modifications du matériel génétique provoquant une maladie. Fondamentalement un «**plus**» ou un «**moins**» au niveau du matériel génétique conduit à un dysfonctionnement. Le matériel **n'est plus équilibré**. La plupart des mutations conduisent à une modification du produit du gène. Ceci peut conduire à une perturbation d'une seule fonction métabolique ou à un changement complet du phénotype.

On distingue 2 types de mutations:

- Les mutations au niveau d'un seul gène
- Les mutations chromosomiques

Dans le cas de **mutations génique**, les troubles surviennent au sein d'un seul gène. Si le défaut touche une partie du chromosome, on parle alors d'**anomalie de structure** du chromosome et si le nombre de chromosomes est modifié, on parlera alors de trisomie, monosomie ou plus généralement d'**aneuploïdie** ou d'anomalie du nombre de chromosomes.

Il est important de noter que la plupart des anomalies chromosomiques surviennent **accidentellement durant la formation des gamètes** à cause d'une **non-disjunction** ou d'une **cassure des chromosomes**. Soit ces anomalies (délétion, duplication, isochromosomie d'un seul

chromosome = anomalie de la structure du chromosome; trisomie, monosomie = anomalie du nombre de chromosomes) ont des conséquences cliniques immédiates soit elles ne sont pas détectables à cette génération, parce que le matériel génétique, quoi qu'il ait été réarrangé, est complet et donc **équilibré**. Cependant, des aberrations chromosomiques équilibrées entraînent une **formation de gamètes défectueuse**. Ainsi l'anomalie apparaîtra phénotypiquement à la génération suivante, voir à la génération d'après. Par exemple, la fusion acrocentrique des chromosomes 14/21 (translocation robertsonienne) peut conduire à une forme héréditaire de trisomie 21 ou syndrome de Down.

Un plus petit nombre d'anomalies chromosomiques peuvent survenir après la fécondation dans une lignée cellulaire, ce qui entraîne un mosaïcisme.
On a souvent observé, dans les cas de malformations et de maladies, qu'il y avait une prédisposition génétique (fréquence élevée d'une maladie dans une famille). Soit plusieurs gènes sont responsables pour l'expression du caractère (maladie ou malformation) ==> polygénie, soit d'autres facteurs jouent aussi un rôle pour que la maladie se déclare ou que les malformations apparaissent ==> **hérédité multifactorielle**. À cela s'ajoute que, pour certaines mutations, l'empreinte génomique parentale (**genomic imprinting**) a une grande influence sur le phénotype.

Cliniquement, les enfants qui ont des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes présentent souvent de **multiples malformations** souvent associées à un **retard mental**. Si des plus petits domaines d'un gène sont touchés, les dysfonctionnements peuvent aussi se manifester plus tard suivant le degré de sévérité. Les critères cliniques suivants indiquent une anomalie chromosomique:

- Croissance pré- et postnatale perturbée
- Retard mental
- Malformation
- Signes dysmorphiques

Si l'anamnèse comprend des indications de risque accru de malformations congénitales, de maladies héréditaires monogéniques ou d'avortements répétés, une consultation génétiques s'impose alors.

Chapitre 3. Gamétogenèse

3.1. Objectifs, Prérequis, Introduction, Questions & réflexions

3.1.a. Objectifs

Les sujets suivants seront traités dans ce module:
Origine et migration des cellules de la lignée germinale

- Ebauche des gonades mâles
- Ebauche des gonades femelles
- Spermatogenèse
- Ovogenèse

3.1.b. Prérequis

- Cytologie générale
- Mitose
- Méiose

3.1.c. Questions & réflexions

- Pourquoi les gamètes doivent-elles être haploïdes ?

- Comment l'haploïdie est-elle atteinte ?
- Quand les gamètes sont-elles produites ?
- Comment expliquer les différences énormes qu'il y a entre les gamètes mâles et femelles ?
- Quelle est la signification de la lignée germinale ?

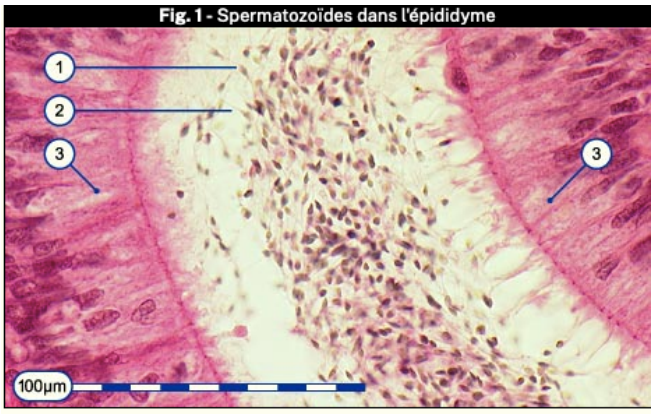
Notions clés : Termes ayant une importance dans le module gamétogénèse.

3.1.d. Introduction

Les cellules germinales matures sont également appelées **gamètes**. Il y a des **gamètes mâles**, les **spermatozoïdes (sperme)**, et des **gamètes femelles, les ovocytes (ovule)**. La première cellule d'un nouvel individu est le **zygote**. Il se forme grâce à la fusion des gamètes lors de la fécondation. Afin de conserver un nombre normal de 46 chromosomes dans le zygote, 23 chromosomes se trouvent dans chaque gamète, à savoir la moitié. La **réduction du nombre de chromosomes et la recombinaison de l'information génétique** sont des processus se produisant au cours de la méiose. Cette dernière est une forme particulière de division cellulaire qui n'a lieu que lors de la **gamétogenèse**.

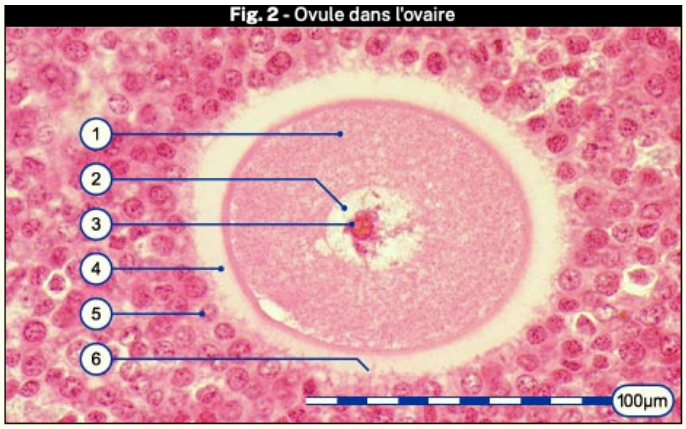
La gamétogenèse décrit pour l'essentiel la formation des ovules et des spermatozoïdes, respectivement dans l'ovaire et le testicule et ceci au cours de la période fertile de l'individu.

Les **gamètes mâles** sont produites en grand nombre dans les testicules dès la puberté et durant toute la vie. Il y a plusieurs **millions** de spermatozoïdes dans un éjaculat.



Légende Fig. 1 Sur cette image on voit un grand nombre de spermatozoïdes lors de leur passage dans le canal épididymaire (= lieu de stockage des spermatozoïdes).

En revanche, les **gamètes femelles**, les ovocytes, sont déjà formées durant la période embryonnaire et foetale et existent en un nombre défini dans les deux **ovaires** dès la naissance de la fille (1 à 2 millions). Le nombre d'ovules diminue continuellement jusqu'à la ménopause. Au cours de la période fertile de la vie d'une femme, à savoir de la ménarche à la ménopause, environ **400 ovules** (env. 13 cycles par année durant 30 ans) peuvent arriver à maturation (Hatching). C'est un système hormonal cyclique de la maturation de l'ovule qui en est responsable.



Légende Fig. 2 L'image montre un ovocyte (diamètre env 0.1 mm) dans un follicule tertiaire humain.

Commentaire Sur ces deux images on remarque l'énorme différence de taille entre le spermatozoïde et l'ovule: le nucléole de l'ovule pourrait à lui seul contenir de nombreuses têtes de spermatozoïdes. L'ovule est entouré d'une épaisse couche de glycoprotéines (la zone pellucide) où s'ancrent les prolongements des cellules de la couronne radiaire, par l'intermédiaire desquels a lieu la nutrition de l'ovule.

Les **cellules germinales matures et leurs précurseurs directs** sont des cellules particulières. Elles migrent initialement dans la vésicule vitelline extraembryonnaire (stade 11) et ne réintègrent l'embryon, où elles achèvent leur maturation, qu'après une période de latence (stade 14).
On peut déjà mettre en évidence chez l'embryon ces cellules au cours de la deuxième semaine. Bien que le sexe chromosomique de l'embryon soit établi, les ébauches gonadiques correspondantes ne sont pas encore apparentes.

A la sixième semaine, après une **longue migration**, les cellules germinales primordiales atteignent l'ébauche gonadique primitive. Celle-ci est sexuellement indifférenciée (crête génitale). C'est seulement suite à cette invasion par les cellules germinales primordiales que l'ébauche gonadique peut continuer à se développer et ce désormais spécifiquement en fonction du sexe.

La lignée germinale: lignée cellulaire qui aboutit à la formation des gamètes. Les cellules germinales primordiales se développent et migrent indépendamment des autres cellules du corps

3.2. La lignée germinale - origine des cellules germinales

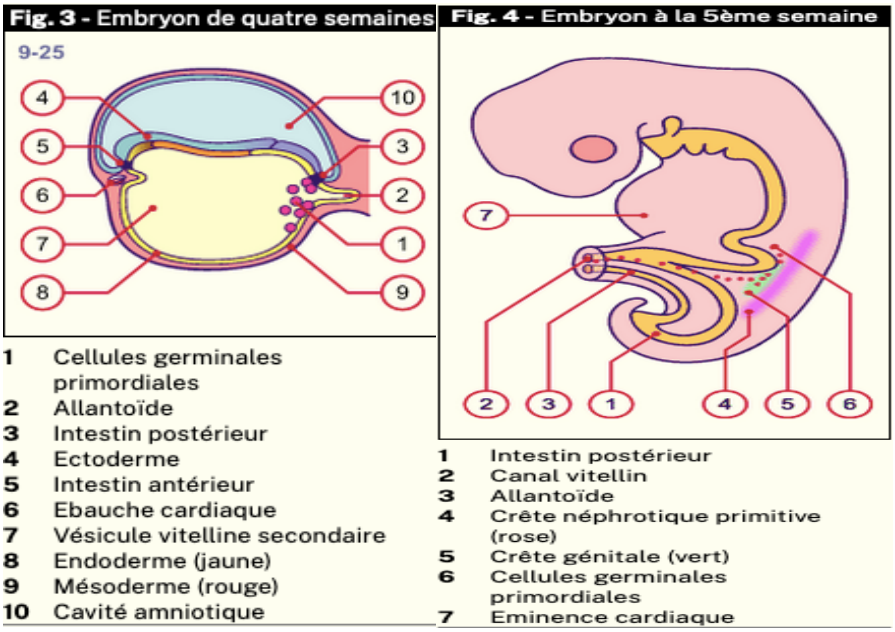
3.2.a. Introduction

Les **cellules germinales primordiales** constituent l'origine commune des spermatozoïdes et des ovules et donc de la lignée germinale. Elles sont diploïdes, tout comme les autres cellules du corps et elles peuvent déjà être mises en évidence à la deuxième semaine dans l'**ectoderme primaire** (épiblaste) de l'embryon humain.

3.2.b. Migration des cellules germinales

A la **troisième semaine**, les cellules germinales primordiales migrent par mouvements amiboïdes depuis l'ectoderme primaire dans la paroi de la vésicule vitelline et se rassemblent près de l'abouchement de l'allantoïde. Les cellules germinales primordiales sont désormais disposées de

manière **extraembryonnaire** dans l'endoderme et le mésoderme de la paroi de la vésicule vitelline.



Légende Fig. 3 Les cellules germinales primordiales qui ont migré depuis l'ectoderme sont situées entre les cellules de l'endoderme, dans la paroi de la vésicule vitelline secondaire.

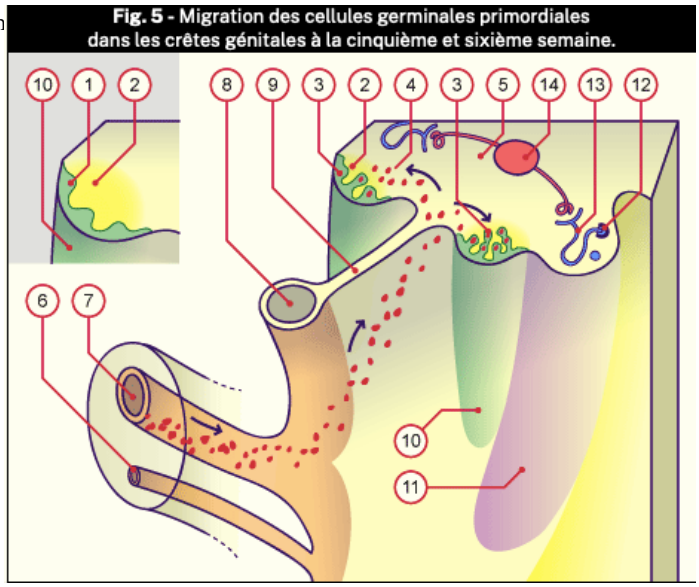
Légende Fig. 4 Les cellules germinales primordiales migrent le long du canal vitellin et du mésentère dorsal depuis la paroi de la vésicule vitelline vers la crête génitale, qu'elles l'atteignent à la sixième semaine.

Aidées par la flexion crânio-caudale et la plicature latérale de l'embryon, les **cellules germinales primordiales migrent** à nouveau dans l'embryon entre la quatrième et la sixième semaine. Elles migrent le long de la paroi de la vésicule vitelline jusqu'au canal vitellin et le long de la paroi de l'intestin postérieur. Après avoir traversé le mésentère dorsal, elles colonisent la crête génitale. Les cellules germinales primordiales se multiplient encore par mitoses non seulement lors de leur migration, mais aussi dans la crête génitale. L'image 4 montre une vue d'ensemble de cette migration. Un aperçu plus détaillé est illustré dans l'image 5.

3.2.c. La crête génitale

Dans les deux sexes, les gonades se forment dans la **crête génitale** (petite image de la figure 5). C'est un renflement longitudinal qui apparaît ventro-médialement par rapport à la crête urinaire primitive. Il se forme à la cinquième semaine par **prolifération de l'épithélium coelomique** et **épaississement du mésenchyme** sous-jacent.
La crête génitale constitue à ce moment l'ébauche gonadique primitive. Sa colonisation par **les cellules germinales primordiales** est toutefois nécessaire, pour permettre aux gonades définitives et sexuellement différenciées de se développer.

1. Epithélium coelomique en prolifération
2. Epaississement du mésenchyme
3. Cordons sexuels
4. Cellules germinales primordiales
5. Mésenchyme
6. Allantoïde
7. Canal vitellin
8. Tube intestinal
9. Mésentère dorsal
10. Crête génitale
11. Crête urinaire primitive
12. Canal mésonephrotique (canal de Wolff)
13. Tubules mésonéphrotiques
14. Aorte



Légende Fig. 5 Petite image: ébauche de la crête génitale vers la cinquième semaine.
Image principale: illustration de l'ébauche gonadique indifférenciée au cours de la sixième semaine avec migration des cellules germinales primordiales.

3.2.d. L'ébauche gonadique indifférenciée

A la sixième semaine, les cellules germinales primordiales qui ont migré pendant la cinquième semaine colonisent les deux crêtes génitales. Les cellules germinales primordiales sont **entourées par les cellules de l'épithélium coelomique** qui ont proliféré en profondeur dans le mésenchyme. Les **cordons sexuels** se forment et restent encore reliés à la surface de l'épithélium coelomique. A ce moment on ne peut pas encore faire la différence entre l'ébauche gonadique mâle et femelle, c'est pourquoi on nomme aussi cet état l'**ébauche gonadique indifférenciée**.

Commentaire Les gonades (crête génitale + cellules germinales primordiales) forment un renflement longitudinal dans la cavité coelomique. Sa partie crâniale et caudale involue plus tard en ligaments des glandes sexuelles, le reste continue quand à lui de proliférer et atteint bientôt la taille des reins primitifs.

3.3. La détermination du sexe

3.3.a. Introduction

La clé pour la **différenciation sexuelle** se trouve sur le **chromosome Y** plus spécifiquement sur le gène SRY (sex determining region of the Y chromosome). Celui-ci induit la différenciation sexuelle masculine. L'expression du gène SRY correspond à la période de la détermination sexuelle, il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines
La testostérone est notamment produite dès la 7e semaine. En l'absence de chromosome Y, et donc de gène SRY, on observe le développement d'un phénotype féminin.

3.3.b. Ébauche des gonades mâles

3.2 La détermination du sexe

3.2.a. Introduction

La clé pour la **différenciation sexuelle** se trouve sur le **chromosome Y** plus spécifiquement sur le gène SRY (sex determining region of the Y chromosome). Celui-ci induit la différenciation sexuelle masculine. L'expression du gène SRY correspond à la période de la détermination sexuelle, il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines

La testostérone est notamment produite dès la 7e semaine. En l'absence de chromosome Y, et donc de gène SRY, on observe le développement d'un phénotype féminin.

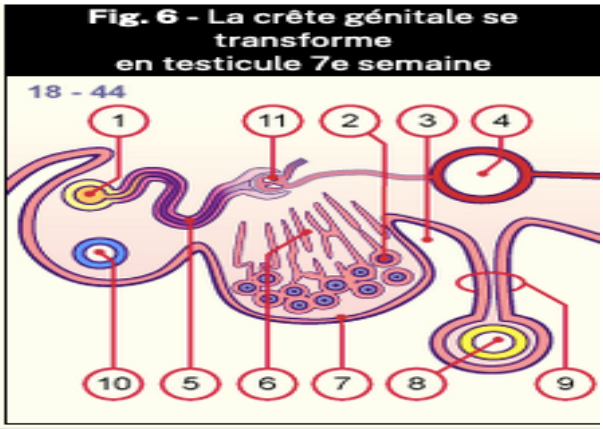
3.2.b. Ebauche des gonades mâles

Sous l'influence du SRY ainsi que d'autres gènes, les **cordons sexuels** prolifèrent, croissent en profondeur et deviennent des **cordons séminifères (cordons testiculaires)**. Au cours du développement ultérieur, les cordons testiculaires perdent le contact avec l'épithélium superficiel.

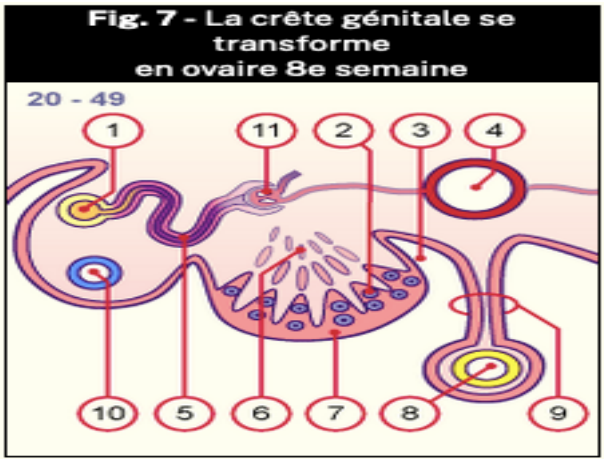
Jusqu'à la **puberté**, les cordons séminifères sont pleins. Ce n'est qu'à partir de ce moment qu'ils se creusent d'une lumière et que les cellules germinales primordiales deviennent des **spermatogonies**.

Commentaire Les spermatogonies sont les cellules germinales primordiales à partir desquelles se développent, après plusieurs divisions mitotiques et une division méiotique, les spermatozoïdes.

1. Conduit mésonéphrotique (Wolff)
2. PGC
3. Cavité péritonéale
4. Aorte
5. Tubule mésonéphrotique
6. Cordons sexuels
7. Epithélium coelomique
8. Intestin
9. Mésentère
10. Ebauche du conduit para-mésonéphrotique (Müller)
11. Régression des néphrons mésonéphrotique



1. Conduit mésonéphrotique (Wolff)
2. PGC
3. Cavité péritonéale
4. Aorte
5. Tubule mésonéphrotique
6. Cordons sexuels
7. Epithélium coelomique épaissi
8. Intestin
9. Mésentère dorsal
10. Ebauche du conduit para-mésonéphrotique (Müller)
11. Régression des néphrons mésonéphrotiques



Légende
Fig. 6 Développement chez l'homme: les cordons testiculaires pénètrent en profondeur dans le mésenchyme de l'ébauche gonadique et perdent le contact avec l'épithélium superficiel.
Fig. 7 Développement chez la femme: les cordons sexuels dégénèrent dans le région médullaire. Suite à la persistance de la prolifération de l'épithélium coelomique seuls les cordons sexuels qui ont gardé le contact avec l'épithélium coelomique se développent.

3.3.c. Ebauche des gonades femelles

La femme n'étant pas porteuse du gène SRY, les **cordons sexuels de la zone médullaire** se désagrègent. La prolifération de l'épithélium coelomique dans les régions corticales est en revanche maintenue. L'épithélium pénètre dans le mésenchyme et entoure des cellules germinales en multiplication. Ils se forment ainsi les **cordons sexuels dits corticaux**. Ils restent en contact avec la surface, par opposition aux **cordons sexuels primaires**.

Au cours du **4e mois,** les cordons corticaux se désagrègent en amas cellulaires isolés et les cellules épithéliales entourent une à deux cellules germinales primordiales. Ces dernières se différencient alors en **ovogonies**. Chaque ovogonie s'entoure d'une couche de cellules folliculaires provenant des cordons sexuels pour constituer un follicule primordial. Dans les follicules primordiaux, les ovogonies entament la première division méiotique et se transforment en **ovocytes I**. L'interaction des cellules folliculaires avec l'ovocyte I bloque alors la méiose jusqu'à la puberté.

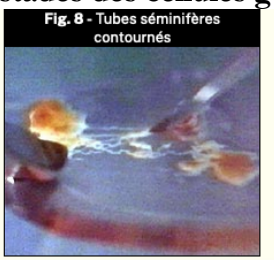
Chez la femme, les cellules germinales primordiales se différencient déjà durant la période foetale en **ovogonies**.

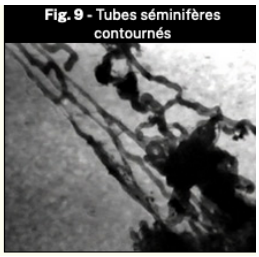
Résumé : Le sexe d'un embryon est déterminé au moment de la fertilisation et dépend du chromosome (X ou Y) dont est porteur le spermatocyte. Dans les embryons XX, ils ne se développent pas de **cordons sexuels médullaires**. Ce sont les cordons sexuels corticaux qui vont entourer les ovogonies. Dans les embryons XY, en revanche, les **cordons médullaires deviennent les cordons testiculaires**. Ceux-ci prolifèrent également en profondeur et établissent un contact avec le **mésonéphros (rein primitif)**.

3.4. Spermatogenèse

3.4. a. Introduction

La spermatogenèse commence dans les testicules de l'homme au début de la puberté. Celle-ci englobe la totalité du développement, allant de la **spermatogonie (cellule germinale primordiale différenciée)** jusqu'au **spermatozoïde**. Les cordons sexuels jusqu'alors pleins dans les testicules de l'enfant se perméabilisent au début de la puberté et se transforment alors en **tubes séminifères contournés** **(Tubuli seminiferi contorti)** atteignant une longueur d'environ 50-60 cm; ils sont si nombreux que leur longueur totale peut atteindre 300 à 350 m chez un homme adulte. Ils sont constitués par un épithélium germinal qui est composé de deux différentes populations cellulaires: les cellules de soutien (**cellule de Sertoli**) et les **différents stades des cellules germinales en division et en différenciation**.

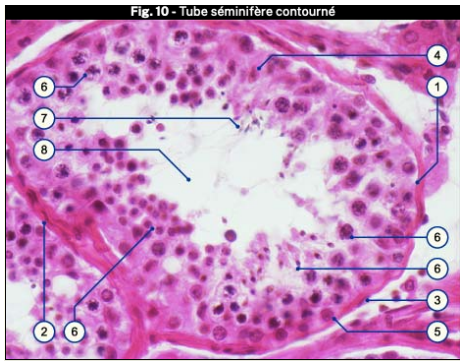

Fig. 8 - Tubes séminifères contournés


Fig. 9 - Tubes séminifères contournés

Légende Dans certaines formes d'impuissance, on peut procéder à une biopsie des testicules pour une fertilisation assistée. On tire et démêle les tubes séminifères contournés d'un fragment de parenchyme testiculaire à l'aide d'une pincette.
Fig. 8 Biopsie testiculaire: les tubes séminifères deviennent visibles lorsqu'on les étire à l'aide d'une pincette.
Fig. 9 Sous la loupe binoculaire les tubes sont bien visibles. (Vidéo)

Pour en savoir plus
Un milieu particulier est requis pour une production optimale de spermatozoïdes. La descente testiculaire dans le scrotum réduit la température dans les testicules de 2-3° C par rapport à celle du reste du corps. En outre, la pression environnante doit être un peu plus élevée. C'est la raison pour laquelle le parenchyme testiculaire sourd à l'extérieur lors de l'incision de la tunique albuginée. Une pression accrue et une température abaissée sont toutes deux manifestement nécessaires à la formation des spermatozoïdes.

1. Membrane basale (non visible)
2. Fibromyoblaste
3. Fibrocyte
4. Cellule de Sertoli
5. Spermatogonie A
6. Différents stades des cellules germinales pendant la spermatogenèse
7. Spermatozoïde
8. Lumière

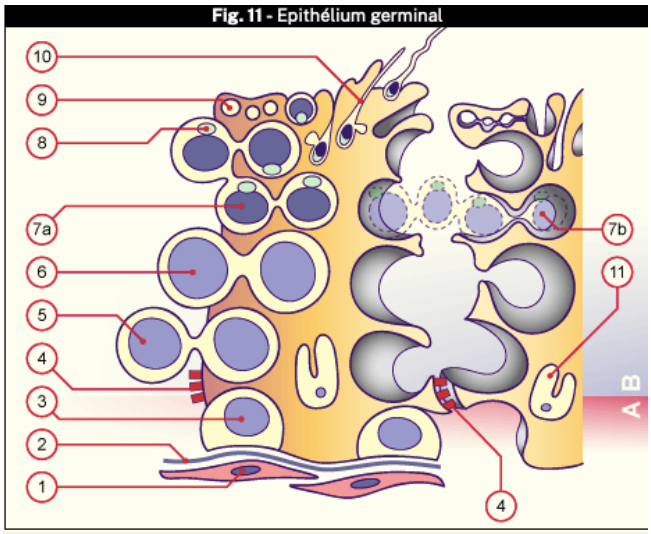


Légende Fig. 10
Préparation histologique d'une section à travers un tube séminifère contourné chez un adulte. Le tube séminifère est entouré à l'extérieur de sa membrane basale par une couche de fibromyoblastes et de fibrocytes.
L'épithélium germinal est apposé à la paroi interne du tube.
Sur la membrane basale reposent les spermatogonies aisément reconnaissables. Les noyaux des cellules de Sertoli sont plus rares. On les reconnaît grâce à leur noyau entaillé, pauvre en chromatine avec un nucléole net.
L'aspect général montre une prédominance des cellules de la spermatogenèse.

La maturation des cellules germinales débute avec les **spermatogonies** situées en périphérie des tubes séminifères sous la membrane basale et progresse en direction de la lumière en passant par les **spermatocytes I** (spermatocytes primaires) et les **spermatocytes II** (spermatocytes secondaires) et les **spermatides** jusqu'aux **spermatozoïdes matures**.

3.4.b. Structure de l'épithélium germinal

L'épithélium germinal est constitué par les **cellules de soutien de Sertoli** et par **les cellules germinales**. Les cellules de Sertoli forment une couche unistratifiée qui s'étend de la membrane basale à la lumière des tubes. Elles entourent, avec leurs prolongements cellulaires, les différents types de cellules germinales plus ou moins complètement. La spermatogenèse s'effectue ainsi au contact étroit des cellules de Sertoli. Celles-ci n'ont pas seulement une fonction de soutien et de nutrition, mais aussi une activité sécrétrice et phagocytaire. Elles sont reliées les unes aux autres un peu au-dessus de la membrane basale par des **jonctions serrées (tight junction).** Il en résulte 2 zones dans l'épithélium: une **zone basale** dans laquelle sont alignées les **spermatogonies** et une **zone adluminale** où se développement les cellules de tous les **autres stades de la spermatogenèse**



1 Cellule péritubulaire
2 Membrane basale
3 Spermatogonie
4 Tight junction (Jonction serrée)
5 Spermatocyte I
6 Spermatocyte II
7a Spermatide
7b Spermatide
8 Acrosome
9 Corps résiduel
10 Spermatozoïde
11 Noyau de la cellule de soutien de Sertoli
A Zone basale
B Zone adluminale

Légende Fig. 11
Structure schématique de l'épithélium germinal: deux cellules de Sertoli reposent sur la membrane basale. Après les spermatogonies, en direction de la lumière, les cellules de Sertoli sont reliées les unes aux autres par des jonctions serrées (tight junction). Ces jonctions constituent la barrière hémato-testiculaire. Devant entourer l'ensemble des cellules de la spermatogenèse, le cytoplasme des cellules de Sertoli forme des prolongements complexes.

Pour en savoir plus
Les jonctions serrées (tight junction) des cellules de Sertoli permettent d'établir dans le tube séminifère une "barrière hémato-testiculaire". Cela signifie qu'à l'extérieur de cette barrière, dans la zone basale, les éléments et les hormones du sang ont un accès libre. La barrière est perméable sélectivement et contrôle l'accès des substances dans la zone adluminale du tube. Ceci a son importance car les cellules haploïdes présentent des caractéristiques antigéniques. Elles doivent de ce fait être séparées du reste de l'organisme par la "barrière hémato-testiculaire".
Pour en savoir plus
Fonctions que les cellules de Sertoli remplissent dans l'épithélium germinal.

3.4.c. Stades du développement de la spermatogenèse

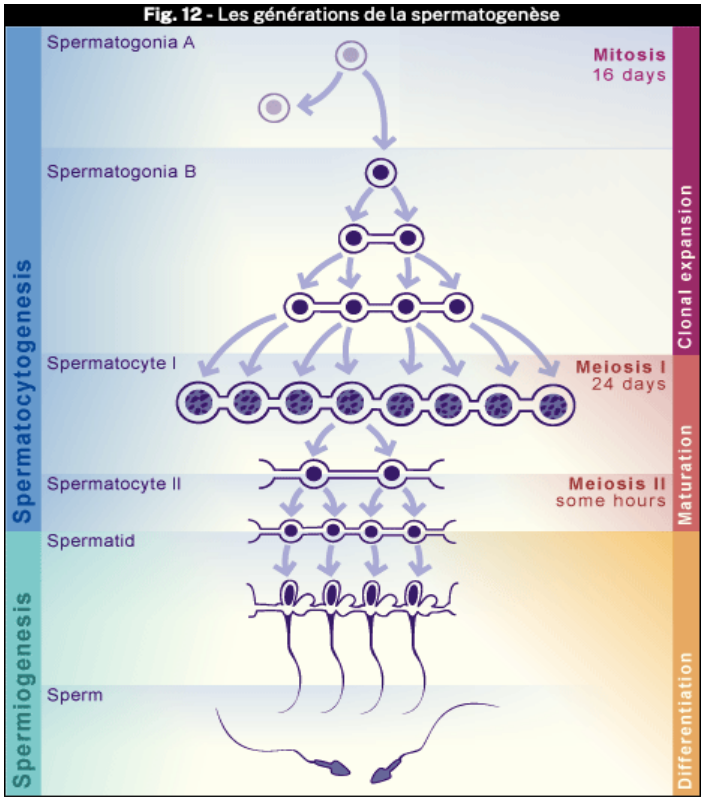
Au cours de la spermatogenèse, les **cellules germinales en voie de différenciation** se déplacent entre les cellules de Sertoli adjacentes en direction de la lumière. Elles passent par les stades suivants du développement:

- Spermatogonie A
- Spermatogonie B
- Spermatocyte primaire (= spermatocyte de 1er ordre)
- Spermatocyte secondaire (= spermatocyte de 2e ordre)
- Spermatide
- Spermatozoïde

La spermatogenèse peut être répartie en **deux étapes successives**:

- la première étape comprend les cellules allant de la spermatogonie au spermatocyte secondaire inclus: elle est appelée **spermatocytogenèse**.
- la seconde étape comprend la **différenciation/maturation** des spermatozoïdes à partir du spermatide: elle est appelée **spermiogenèse** respectivement **spermiohistogenèse**.

Fig. 12 - Les générations de la spermatogenèse



3.4.d. Déroulement temporel de la spermatogenèse

Le cycle de la spermatogenèse qui dure environ **64 jours** peut être réparti en quatre phases de durée inégale:

Cycle de la spermatogenèse		
Mitose des spermatogonies	16j	jusqu'au spermatocytes primaires
Méiose I	24j	pour la division des spermatocytes primaires en **spermatocytes secondaires**
Méiose II	Quelques heures	pour la formation des **spermatides**
Spermiogenèse	24j	jusqu'au **spermatozoïde** mature
Total	**~64j**	

Légende Fig. 12 C'est sur la membrane basale des tubes séminifères contournés que se trouve la population des cellules souches des cellules germinales. Ce sont les spermatogonies de type A.
Elles se divisent par mitose: une des cellules filles renouvelle le stock des spermatogonies de type A, l'autre devient une spermatogonie du type B. Elles se divisent et leurs cellules filles migrent en direction de la lumière. Durant leur migration jusqu'à la surface de l'épithélium et qui dure environ 64 jours, elles se différencient en spermatozoïdes. (Lors des divisions cellulaires susmentionnées, la division du cytoplasme n'est pas complète. Les cellules filles restent attachées par des ponts cytoplasmiques. Dans la dernière génération, des spermatides notamment, beaucoup plus de cellules sont attachées les unes aux autres que celles représentées ici).

3.4.e. La spermatocytogenèse

On distingue dans la couche basale de l'épithélium germinal plusieurs types de **spermatogonies** (au total plus de 1 milliard dans les deux testicules). Certaines cellules de **type A** sont considérées comme des cellules souches, elles se divisent et forment leurs homonymes (**division homonyme**) permettant ainsi à la population des cellules souches de rester constante.
Le début de la spermatogenèse commence par une division **hétéronyme**. Suite à cette division, les deux cellules filles (**deuxième groupe des cellules de types A**) restent liées les unes aux autres par un **mince pont cytoplasmique**. C'est à travers ce processus qu'une spermatogonie est engagée dans le processus de la spermatogenèse.

Après une division mitotique supplémentaire, les **spermatogonies de type B** se forment. Celles-ci se diviseront également par mitose pour donner les spermatocytes primaires (I).

Les **spermatocytes primaires (I)** nouvellement formés subissent alors une première division méiotique. Ils entament immédiatement la phase S (phase **préléptotène** de la méiose), dédoublent leur contenu en ADN, quittent la zone basale et atteignent le milieu spécial de la zone adluminale en rompant transitoirement les complexes jonctionnels (tight junction) des cellules de Sertoli. Après la phase S, ces cellules entament les stades complexes de la **prophase méiotique** et sont **nettement visibles au microscope optique**.
Cette prophase qui dure **24 jours** peut être répartie en 5 stades:

- **léptotène**
- **zygotène**
- **pachytène**
- **diplotène**
- **diacinèse**

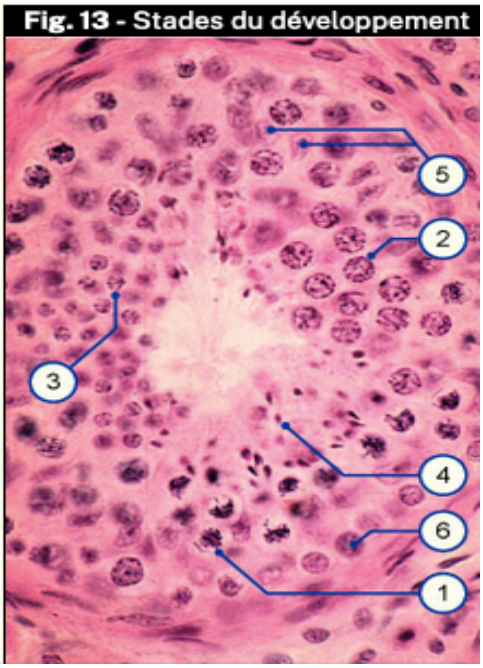
Commentaire : Lors de la division hétéronyme des ponts cytoplasmiques subsistent entre les cellules filles. Il en est de même lors des méioses subséquentes. Les dérivés d'une cellule souche forment donc un **syncytium de cellules filles** qui doublent à chaque génération. La formation du syncytium assure que l'ensemble des **processus se déroule de façon synchrone dans chaque génération**.

Lors de la prophase chaque cellule germinale subit une recombinaison du matériel génétique hérité du père et de la mère. A cette longue prophase font suite rapidement une métaphase, une anaphase et une télophase. Chaque spermatocyte primaire donne deux spermatocytes secondaires.

Commentaire : Sur la méiose

Les spermatocytes secondaires (II) abordent directement la deuxième division méiotique dont sont issus les spermatides. Comme il n'y a ni duplication de l'ADN, ni recombinaison du matériel héréditaire, la deuxième division méiotique progresse rapidement. Elle ne dure qu'environ 5 heures. Il est donc rare de trouver des spermatocytes secondaires sur les coupes histologiques. La division des chromatides d'un spermatocyte secondaire donne naissance à deux spermatides haploïdes qui ne possèdent plus que la moitié du contenu en ADN.

Les spermatides sont avec les spermatozoïdes les plus petites cellules de l'épithélium germinal. Ils sont activement transformés en spermatozoïdes au cours d'un processus de plusieurs semaines (nommé spermiogenèse ou spermiohistogenèse) avec le soutient actif des cellules de Sertoli.



3.4.f. Déroulement local de la spermatogenèse - la vague de spermatogenèse

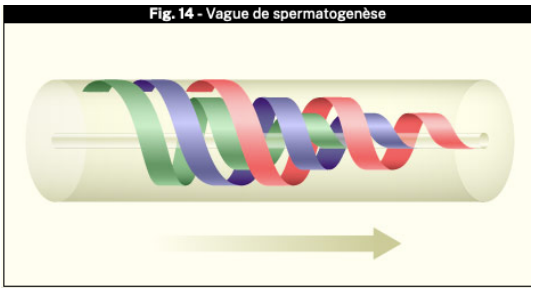
Lors de l'observation d'une section d'un tube séminifère contourné, on remarque que les cellules d'un même stade apparaissent en groupes (clones). Toutefois tous les stades de la spermatogenèse ne sont pas représentés sur une section d'un tube séminifère.

1. stade léptotène/zygotène spermatocytes type I
2. stade pachytène spermatocytes type I
3. spermatides jeunes
4. spermatides plus âgées (têtes des spermatozoïdes visibles)
5. cellules de soutien de Sertoli
6. spermatogonie

Légende Fig. 13
Différents stades de développement dans une section d'un tube séminifère contourné en microscopie optique.

Cette apparence est liée au fait qu'à chaque division cellulaire d'une spermatogonie B, les cellules filles restent **reliées par des ponts cytoplasmiques** alors que leur nombre à la génération suivante sera doublé. Les dérivés d'une spermatogonie B forment ainsi à terme un grand syncytium avec des groupes cellulaires **au même stade de développement**.
En outre, plusieurs générations de spermatogenèse sont enroulées en spirale les unes sur les autres. Raison pour laquelle on rencontre sur une section de tube séminifère des groupes de différentes générations. Malgré cela, il n'est presque pas possible de trouver tous les stades du développement réunis sur une section.

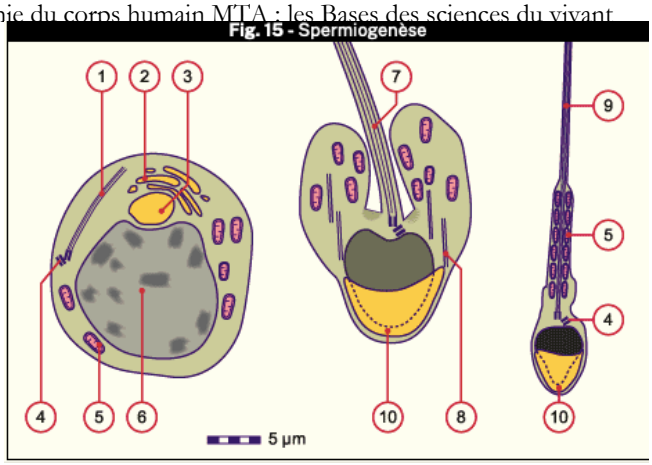
Conformément à l'illustration, les cellules se dirigent en spirale, à la manière d'un tire-bouchon, vers l'intérieur de la lumière. En périphérie du tubule et au début de la spirale, se trouvent les spermatogonies, à la fin de la spirale, les spermatozoïdes, libérés dans la lumière tubulaire. Cette illustration permet de comprendre pourquoi on rencontre toujours plusieurs générations sur une section de tube. Au cours du temps, la vague de spermatogenèse se déplace vers la droite pour recommencer continuellement.



Légende Fig. 14 Cette figure montre trois vagues de générations de spermatogenèse.

3.4.g. Spermio(histo)genèse et structure des spermatozoïdes

La différenciation des spermatides en spermatozoïdes est appelée **spermiogenèse** (env. 23 jours). Elle correspond à la dernière partie de la spermatogenèse et comprend les étapes successives suivantes qui peuvent se dérouler de manière synchrone:



- **Condensation du noyau**: compaction et réduction du noyau, condensation du contenu du noyau à un volume minimal.
- **Formation de l'acrosome**: formation d'un capuchon céphalique (acrosome) contenant des enzymes qui jouent un rôle important dans la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte.
- **Formation du flagelle**: formation de la queue du spermatozoïde
- **Réduction cytoplasmique**: rejet de tous composants cellulaires inutiles du cytoplasme (corps résiduels).

Les spermatides sont les plus petites cellules de l'épithélium germinal. Ils se trouvent à proximité de la lumière du tube séminifère.

1. Structure axonémale, ébauche initiale du flagelle
2. Appareil de Golgi
3. Vésicule acrosomiale
4. Paire de centrioles (distal et proximal)
5. Mitochondrie
6. Noyau
7. Ebauche initiale du flagelle
8. Microtubules
9. Queue du spermatozoïde
10. Capuchon céphalique acrosomial

Légende Fig. 15 Trois différents stades de la spermiogenèse:
à gauche: une spermatide jeune
à droite: un spermatozoïde immature
au milieu: un stade intermédiaire.

Suite à une rotation du noyau, la vésicule acrosomiale change de position. Cette dernière se glisse comme un capuchon sur le noyau de plus en plus condensé (ligne pointillée). Les composants cellulaires inutiles du cytoplasme sont ligaturés (puis éliminés sous la forme d'un corps résiduel) et les mitochondries sont concentrées en manchon autour de la portion initiale du flagelle. Signe de son immaturité, le spermatozoïde libéré dans la lumière possède encore un peu de cytoplasme au niveau du col (Comp. avec fig. 16 ci-dessous).

Condensation du noyau

Le noyau devient de plus en plus petit, se condense et adopte sa forme typiquement aplatie. Vu d'en haut le noyau est ovale, de profil il est piriforme. Il est coiffé à sa partie antérieure par l'acrosome. Le noyau et l'acrosome forment la tête du spermatozoïde. Celle-ci est reliée à la queue par le col.

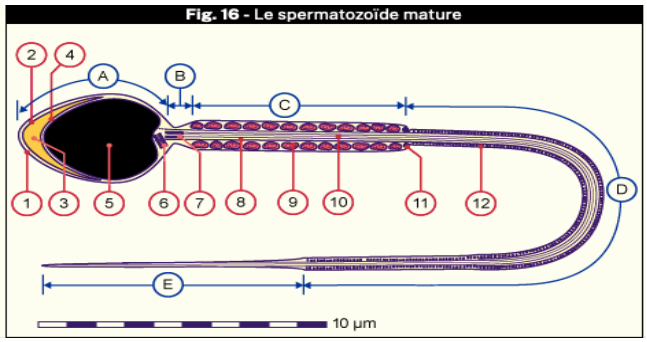
Formation de l'acrosome

La spermatide encore au contact de la cellule de Sertoli change de polarité. L'appareil de Golgi se déplace du côté du noyau de la spermatide proche de la cellule de Sertoli. Les centrioles, elles, migrent en direction opposée, c'est-à-dire vers la lumière du tube séminifère.
A l'intérieur de l'appareil de Golgi se forment des granules qui confluent pour former une grande structure: l'acrosome. Celui-ci se plaque sur le noyau et recouvre sa plus grande partie comme un capuchon. Cet acrosome correspond fonctionnellement à un lysosome et contient de ce fait des enzymes lysosomiales (entre autre des hyaluonidases).

Formation du flagelle

Il se développe à partir des deux centrioles, petites structures de forme cylindrique

perpendiculaires l'une à l'autre, qui se trouvent d'abord à proximité de l'appareil de Golgi. La future structure axonémale croît à partir de l'un des centrioles (distal). Celle-ci est constituée de 9 doublets de microtubules périphériques et d'une paire de microtubules centrale. Suite à la rotation susmentionnée du noyau et de la vésicule acrosomiale, l'ébauche initiale du flagelle se situe au cours du développement au pôle opposé à l'acrosome.



Le flagelle à terme comporte quatre parties:

- Le **col** qui contient entre autres les deux centrioles (proximal et distal).
- La **pièce intermédiaire** constituée d'une gaine de mitochondries regroupées en forme d'anneau autour de l'axonème et produisant l'énergie pour les mouvements du flagelle.
- La **pièce principale** qui comporte une gaine de fibres denses externes autour de l'axonème.
- La **pièce terminale** qui ne contient plus que les microtubules (9+2) de l'axonème.

Le spermatozoïde mature mesure environ 60 µm de long et est totalement enveloppé par la membrane plasmique.

1. Membrane plasmique
2. Membrane acrosomiale externe
3. Acrosome
4. Membrane acrosomiale interne
5. Noyau
6. Centriole proximal
7. Restes du centriole distal
8. Faisceaux longitudinaux extérieurs denses
9. Mitochondrie
10. filament axial (axonème)
11. Anneau cytoplasmique dense (anulus)
12. Fibres denses externes
13.

A Tête
B Collet
C Pièce intermédiaire
D Pièce principale
E Pièce terminale

Légende Fig. 16 Le spermatozoïde mature est filiforme; les mitochondries dans la partie intermédiaire constituent une gaine autour de l'axonème. L'ADN dans le noyau est compacté.
Pour en savoir plus Plus d'information sur cette illustration

Réduction cytoplasmique

Le cytoplasme inutile des spermatides est éliminé (formation d'un corps résiduel) et phagocyté par les cellules de Sertoli ou expulsé dans la lumière du tube. Il arrive qu'un résidu cytoplasmique reste accroché au col ou à la pièce intermédiaire de manière transitoire.

La spermatogenèse est soumise à des variations individuelles considérables, influencées en partie par des facteurs psychologiques. Environ 100 millions de spermatozoïdes sont produits par jour. En moyenne 50-200 millions de spermatozoïdes sont libérés par éjaculation (norme OMS > 40 millions).

3.4.h. Cellules interstitielles de Leydig et régulation hormonale

Les cellules interstitielles de Leydig se situent dans le tissu conjonctif lâche des espaces intertubulaires. Ce sont des cellules endocrines qui sécrètent surtout l'hormone sexuelle mâle, la **testostérone**, qui diffuse dans le sang ainsi que dans le voisinage immédiat. Cette hormone est responsable (avec les hormones corticosurrénales) du déclenchement de la puberté et de ce fait, de la maturation des spermatozoïdes. Les cellules interstitielles de Leydig acquièrent durant la puberté et sous l'influence de la **LH** hypophysaire (hormone lutéinisante) une « seconde jeunesse ». (« La première jeunesse » des cellules interstitielles de Leydig se situant au moment du développement embryonnaire des testicules.)

1. Cellules interstitielles de Leydig
2. Cristaux de Reinke

Légende Fig. 17 La caractéristique des cellules interstitielles de Leydig est qu'elles contiennent de grands cristaux protéiques (cristaux de Reinke), dont la signification est inconnue. Les cristaux sont incolores et ressortent en tant que structures claires sur le fond rouge du cytoplasme des cellules interstitielles de Leydig.

Commentaire La **production de testostérone** est commandée par la **LH** hypophysaire (hormone lutéinisante). Il existe un mécanisme de rétrocontrôle négatif incluant l'hypothalamus. Des cycles marqués de la production hormonale comme chez la femme n'existent pas.
Le **FSH** hypophysaire agit sur les **cellules de Sertoli** en provoquant la synthèse dans ces dernières d'une protéine liant la testostérone (ABP = androgen binding protein).
De cette façon, la testostérone peut être transportée par les cellules de Sertoli dans la zone luminale et y être concentrée. La testostérone est essentielle pour la spermatogenèse.
La testostérone est aussi transportée par le sang et la lymphe. Elle agit apparemment sur tous les tissus, en particulier sur le cerveau (!) et sur les organes génitaux eux-mêmes.

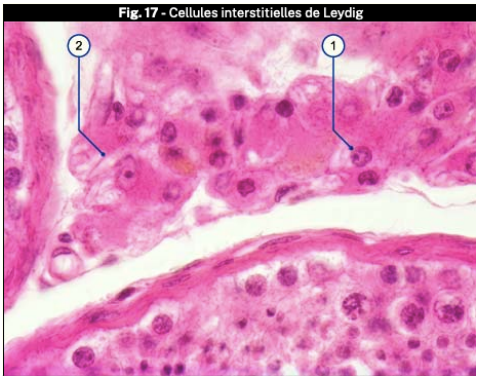
3.5. Ovogenèse

3.5.a. Remarque

L'évolution des différents stades folliculaires est indissociable de l'ovogenèse. Toutefois, comme le follicule tertiaire mûr avec son ovocyte effectue les dernières étapes de sa maturation juste avant l'ovulation, et le cas échéant juste avant la fécondation, les évènements complexes accompagnant cette maturation seront traités dans le module fécondation.

3.5.b. Développement des cellules germinales dans l'ovaire

Après leur migration dans les crêtes génitales les **cellules germinales (PGC)** prolifèrent. Elles sont entourées d'épithélium coelomique et forment des cordons sexuels qui conservent leur contact avec l'épithélium coelomique. On distinguera ainsi une zone corticale (cortex ovarien) et une zone médullaire (médullaire ovarienne). Il faut souligner que dans le sexe féminin les cordons sexuels n'atteignent



probablement jamais la zone médullaire. Les évènements suivants se déroulent alors dans la crête génitale:

- Une **poussée proliférative** (15e semaine au 7e mois) a lieu. A partir des cellules germinales primordiales, des **clones cellulaires d'ovogonies** (amas d'ovogonies) reliés par des **ponts cytoplasmiques** sont formés par mitoses successives rapides dans la zone corticale de l'ovaire. Les ponts cytoplasmiques sont apparemment indispensables pour une entrée en méiose subséquente synchronisée.

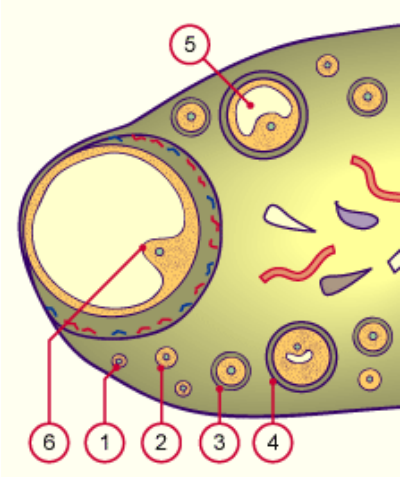
- Avec l'entrée en méiose (entrée en prophase au plus tôt durant la 12e semaine) la dénomination des cellules germinales change: les ovogonies deviennent les **ovocytes primaires**. Les ovocytes primaires sont bloqués au stade diplotène de la prophase I (prophase de la **première** division méiotique). Juste avant la naissance, tous les ovocytes du foetus ont atteint le stade diplotène. La phase de repos de la méiose qui suit est nommée **dictyotène** et persiste jusqu'à la **puberté**, date à partir de laquelle quelques **ovocytes primaires** (5 à 15) achèvent à chaque cycle leur première division méiotique. Cependant seuls quelques rares ovocytes (le plus souvent un seul) atteindront la **deuxième division méiotique** avec l'ovulation consécutive (ovocytes secondaires et 1e globule polaire). Les autres ovocytes ayant commencé leur maturation cyclique dégénèrent.

- Pendant que les ovogonies se différencient en ovocytes primaires, elles subissent une restructuration. Au moment de leur blocage en prophase I, les ovocytes I sont isolés et entourés chacun d'une couche unistratifiée de **cellules épithéliales folliculaires aplaties** (provenant de l'épithélium coelomique), formant ainsi un **follicule primordial** (ovocyte I + épithélium folliculaire = follicule primordial)

Pour en savoir plus
Stades de la prophase de la première division méiotique de l'ovule.

Dès la naissance, il y a donc deux structures différentes qu'il s'agit de bien différencier et qui ne se **développent pas forcément de manière synchrone**:

- la **cellule germinale femelle** qui a atteint le stade de l'ovocyte primaire au moment de la naissance, mais qui ne peut continuer son développement qu'après la puberté (lors de l'instauration d'un cycle hormonal et ovarien).
- **le follicule** (épithélium folliculaire + ovocyte) qui se développe à partir du follicule primordial en passant par plusieurs stades folliculaires. (Une évolution limitée peut déjà avoir lieu pour certains follicules avant la naissance).



Chronologie du **développement** de la cellule germinale femelle est le suivant:
- Cellule germinale primordiale - ovogonie - ovocyte primaire - ovocyte primaire en dictyotène
Naissance
La **poursuite du développement / de la maturation** de l'ovocyte ne reprendra que quelques jours avant l'ovulation (voir module fécondation).

La chronologie du **développement** d'un follicule passe par plusieurs **stades folliculaires**:

- **Follicule primordial - follicule primaire - follicule secondaire - follicule tertiaire**

Comme le follicule peut involuer (= **atrésie**) à tout moment durant le développement, tous n'atteignent pas le stade de follicule tertiaire.

3.5.c. Structure de l'ovaire

L'ovaire peut être divisé en une **zone corticale** (cortex ovarien) et une **zone médullaire** (médullaire ovarienne). Dans le tissu conjonctif lâche de la médullaire ovarienne se trouvent des vaisseaux sanguins et lymphatiques, alors que les ovocytes se trouvent dans la **zone corticale à différents stades folliculaires**.

La croissance du follicule primordial, associée à sa transformation structurelle, commence sous l'influence d'hormones sexuelles. A partir du follicule primordial se développe le follicule primaire, secondaire, puis tertiaire. Toutefois, seul un **faible pourcentage** des follicules

primordiaux atteint le stade de follicule tertiaire. La majorité de follicules "s'atrophient" à divers stades avant la fin de la maturation. Les grands follicules laissent une cicatrice dans la zone corticale, les petits disparaissent sans laisser de traces.
Les follicules tertiaires sont les plus grands. Ils peuvent atteindre peu avant l'ovulation, suite à une poussée de croissance particulière, une taille de 25 mm et sont alors appelés **follicules de Graaf**.

Fig. 18 - Structure de l'ovaire

1. Follicule primordial
2. Follicule primaire
3. Follicule secondaire
4. Follicule tertiaire
5. Cavité folliculaire
6. Cumulus oophorus

Légende Fig. 18
Des follicules à différents stades sont représentés dans la zone corticale de l'ovaire. Il s'agit d'une illustration schématique qui représente les proportions peu avant l'ovulation. En réalité, les follicules primordiaux sont les plus nombreux.

Pour en savoir plus
Plus d'information sur cette illustration

3.6. Comparaison spermatogenèse - ovogenèse

Tableau comparatif de la spermatogenèse et de l'ovogenèse
En résumé, voici un tableau comportant les homologies entre spermatogenèse et ovogenèse.

Spermatogenèse	Ovogenèse
Nombre des gamètes	
Principe: néoformation continue Bien que la production de spermatozoïdes se fasse de la puberté à la mort, elle est soumise à des fluctuations extrêmes en ce qui concerne la quantité et la qualité.	Principe: épuisement des réserves Diminution exponentielle en continue du nombre d'ovules depuis la période foetale. Epuisement des réserves avec la ménopause.
Résultat de la méiose	
A la fin de la méiose, on trouve quatre gamètes fonctionnels.	A la fin de la méiose, on trouve un ovocyte et ses trois globules polaires.
Période foetale	
Pas de début de méiose.	Entrée en méiose (arrêtée au dyctyotène).
Pas de production de cellules germinales.	Production de la totalité des réserves des cellules germinales.

3.6.a. Résumé

La gamétogenèse en quelques mots

Les **gamètes et leurs précurseurs** (**cellules germinales primordiales**) se séparent très tôt des cellules somatiques et migrent depuis l'épiblaste (3e semaine), en passant par l'entoblaste extraembryonnaire (5e semaine), dans l'**ébauche des futures gonades, la crête génitale**. Suite à son interaction avec les cellules de l'épithélium coelomique, l'**ébauche testiculaire** se développera dès la septième semaine en présence du chromosome Y, ou à défaut l'**ébauche ovarienne** dès la huitième semaine.

La **testostérone** joue un rôle clé dans le **développement testiculaire**. Elle est sécrétée par les cellules interstitielles de Leydig, issues du mésenchyme de la crête génitale, au cours de leur première poussée proliférative (début de la 7e semaine). La seconde poussée proliférative des cellules de Leydig a lieu au moment de la puberté (période durant laquelle se fait la maturation de l'épithélium germinal) avec la croissance, suivie de la perméabilisation des tubes séminifères contournés.

Le **cycle de la spermatogenèse** (de la spermatogonie à la maturation du spermatozoïde) a lieu **dès la puberté** et dure **64 jours**. Trois **mitoses** ont lieu au début de la spermatogenèse jusqu'à ce que le spermatocyte primaire entre en **méiose**.
La **première division méiotiqu**e dure **24 jours**. Sa prophase avec ses quatre phases histologiques caractéristiques est la phase la plus longue. Les spermatocytes secondaires sont formés à l'issu de la première division méiotique. Ils entrent alors immédiatement dans la deuxième division méiotique. Cette phase est très courte car il n'y a pas de synthèse d'ADN ni de nouvelle répartition des chromosomes. Les spermatides haploïdes sont formées à l'issu de la **deuxième division méiotique**. Elles se différencient en spermatozoïdes qui vont migrer dans la lumière tubulaire. La synthèse des spermatozoïdes se déroule sur toute la longueur des tubes contournés, où d'innombrables **générations de spermatogenèse** s'enchevêtrent de manière spiralée. La production de spermatozoïdes subit de grandes fluctuations et atteint une valeur moyenne de 100 millions par jour.
L' **ovogenèse** débute approximativement au cours de la **7e semaine** (stade 20). Les **cordons sexuels corticaux** invaginés se disloquent en **clones cellulaires isolés**. Il s'en suit une prolifération active. Les **ovogonies** restent, comme les spermatogonies, reliées par des ponts cytoplasmiques. Cela permettra la synchronisation de la mitose et des étapes subséquentes de la méiose (prophase). Dès que les ovogonies entrent en méiose, on les appelle ovocytes primaires. Cette méiose est possible au plus tôt au cours de la 12e semaines.

Tous les ovocytes sont **bloqués** à la fin de la prophase de la première division meiotique. Cette phase de repos est appelée **dictyotène** et peut durer jusqu'à l'âge adulte. A ce stade les ovocytes primaires se libèrent de leur réseau clonal. Ils sont entourés de cellules épithéliales somatiques aplaties (cellules folliculaires ou de la granulosa) et sont appelés **follicules primordiaux**. Au cours de la 20e semaines il y a environ 7 millions d'ovocytes et la totalité du cortex ovarien contient des follicules primordiaux. Puisque les follicules primordiaux humains peuvent rester dormants jusqu'à 50 ans, ce temps n'est pas inclus dans la durée du cycle ovarien. L'offre de follicules diminue légèrement **avant la naissance** (1-2 millions). **Après la puberté**, on compte encore environ 500'000 par ovaire (la population à la puberté varie de 25 000 à 1,5 million).

Chapitre 4. Fécondation

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- d'expliquer les processus qui ont lieu lors de l'ovulation
- de connaître les étapes importantes qui mènent à la mise en place des spermatozoïdes
- de décrire le processus de capacitation des spermatozoïdes
- de décrire la pénétration de l'ovule par le spermatozoïde
- de connaître les processus menant à la formation du zygote

Prérequis

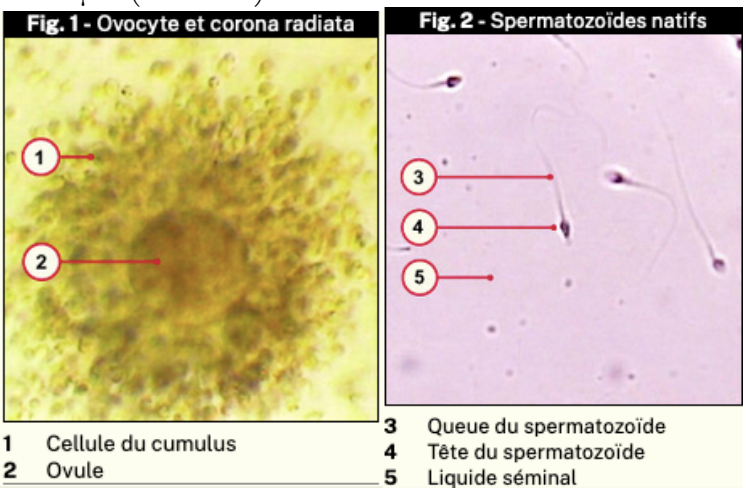
- Anatomie du tractus génital féminin
- Développement de l'ovule dans l'ovaire
- Anatomie du tractus génital mâle
- Spermatogénèse

Questions & réflexions

- Lorsque le spermatozoïde quitte le testicule, il n'est pas encore capable de féconder. Quelles sont les modifications qui doivent avoir lieu chez le spermatozoïde pour qu'il puisse s'unir à l'ovule?
- Comment l'ovule parvient-il depuis l'ovaire dans la trompe?
- Comment le spermatozoïde parvient-il à pénétrer dans l'ovule?
- Comment garantir qu'un spermatozoïde d'une autre espèce ne puisse pas déposer son information génétique?
- Au moment où la fécondation est complètement terminée, le patrimoine héréditaire des deux parents s'est uni. Comment se déroule la fusion du matériel génétique?

4.1 Introduction

Pour une fécondation réussie, le **spermatozoïde mature doit pénétrer dans l'ovule mature**. C'est en même temps la rencontre de l'une des plus petites des cellules humaines avec l'une des plus grandes. En effet la tête du spermatozoïde mesure juste 4µm alors que l'ovule a un diamètre de 120µm (0.12mm !).



Légende
Fig. 1 L'ovule après l'ovulation, entouré d'un nuage de cellules constitué de cellules du cumulus qui forment une enveloppe autour de l'ovule, la corona radiata. © Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne

Fig. 2 Spermatozoïdes dans un éjaculat. Ces spermatozoïdes doivent encore passer par plusieurs étapes de maturation pour qu'ils aient la capacité de féconder l'ovule.

On parle d'une **fécondation complètement terminée** lorsque l'information génétique du spermatozoïde mâle et celle de l'ovule femelle s'unit pour former un nouvel individu qui est unique.

Pour en savoir plus Voilà ce que dit actuellement la législation suisse à propos de cet ensemble thématique.

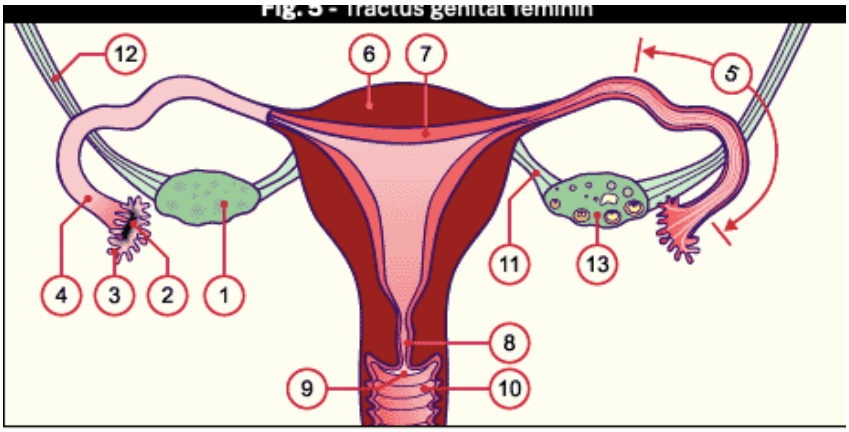
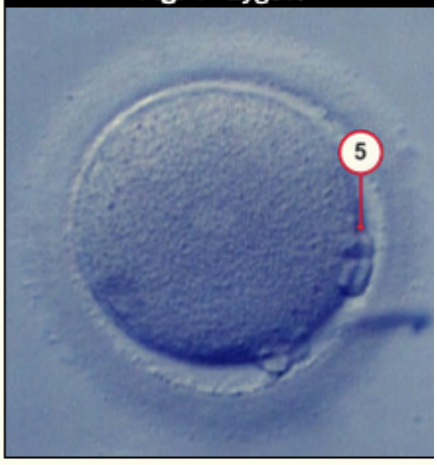


Fig. 3 - Ovule imprégné



1 Pronucleus mâle
2 Pronucleus femelle aux abords du globule polaire
3 Un globule polaire
4 Zone pellucide

Fig. 4 - Zygote



5 plusieurs globules polaires

Légende
Fig. 3 La fusion des deux pronuclei est imminente. Plus de 18 - 20 heures ont passé depuis l'entrée du spermatozoïde dans l'ovule. On a désenveloppé l'ovule de ses cellules du cumulus pour une meilleure vue.
Fig. 4 Après la fusion des pronuclei on reconnaît l'appareil microtubulaire et les chromosomes en anaphase. Le zygote, la première cellule de l'embryon, se divise immédiatement en deux cellules.

4.2. Ovulation

4.2.a. Le tractus génital féminin

Les processus aboutissants à la fécondation ont lieu dans le tractus génital féminin

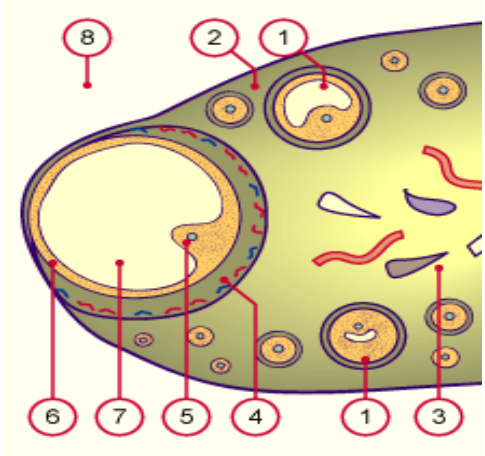
1. Ovaire
2. Ampoule tubaire
3. Fimbriae
4. Trompe
5. Partie ampoulaire de la trompe
6. Musculature de l'utérus
7. Muqueuse de l'utérus
8. Cervix
9. Portio
10. Vagin
11. Lig. ovarii proprium
12. Lig. suspensorium ovarii
13. Ovaire vu en coupe (follicules à différents stades)

Légende Fig. 5 Représentation schématique des organes sexuels femelles.
Le vagin, l'utérus, la trompe et l'ovaire droit sont ouverts.

4.2.b. L'ovaire et le follicule dominant

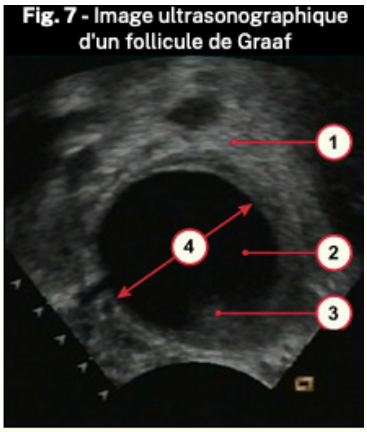
Le **follicule dominant** se développe dans un des deux ovaires environ une semaine avant le milieu du cycle. Il croît plus vite que les autres follicules tertiaires et il se prépare à l'ovulation. Il atteint un diamètre de 25mm et est aussi appelé **follicule de Graaf**.
Fig. 6 - Follicule de Graaf

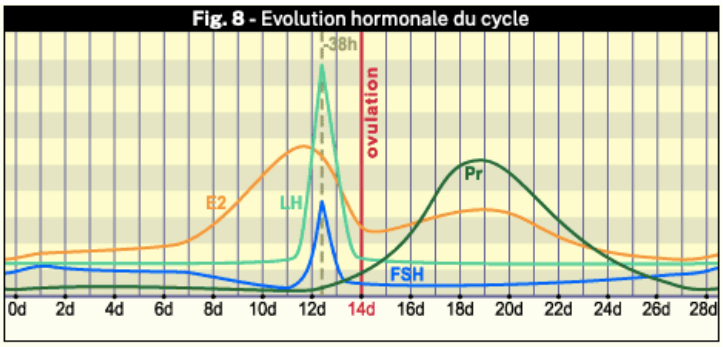
1. Follicule tertiaire
2. Corticale de l'ovaire
3. Medulla de l'ovaire
4. Thèque avec le réseau capillaire du follicule de Graaf
5. Ovule dans le cumulus oophorus
6. Stratum Granulosum (Granulosa)
7. Antrum folliculi et liquide folliculaire
8. Cavité abdominale



Légende Fig. 6 Dessin schématique d'un follicule de Graaf dans son milieu ovarien

L'image ultrasonographique de la fig. 7 montre le liquide folliculaire sous forme d'une surface noire. L'image a été prise peu avant l'ovulation. Comme à ce moment le cumulus oophorus s'est détaché de la granulosa, l'ovule «baigne» dans le liquide folliculaire, entouré par ses cellules du cumulus (appelées corona radiata). Ceci n'est toutefois pas reconnaissable sur cette image. Le follicule de Graaf forme une protubérance à la surface de l'ovaire. Il est prêt à se rompre: sa paroi va bientôt se déchirer et son contenu visqueux et collant ainsi que l'ovule vont se déverser dans l'ampoule tubaire. Le diamètre de l'**antrum folliculi** mesure ici 22mm (cela correspond à 5ml de liquide folliculaire).





1 Tissu ovarien
2 Antrum folliculi
3 Vestiges du cumulus oophorus
4 Mesure de 22mm

E2 Oestradiol
Pr Progestérone
LH Hormone lutéinique
FSH Hormone folliculo-stimulante

Légende Fig. 7 Image arrêtée tirée d'une séquence vidéo qui montre un follicule avant sa rupture.

Une oscillation hormonale perfectionnée est responsable de la maturation folliculaire. Les critères de sélection du follicule dominant ne sont toutefois pas connus. Le schéma suivant donne l'évolution de la concentration des hormones impliquées pendant le cycle.

Légende Fig. 8 Les courbes montrent l'évolution des concentrations dans le sang des hormones FSH, LH, oestradiol et progestérone. Elles sont reportées tout au long du cycle qui dure en moyenne 28 jours. On observe un pic de LH environ 38 heures avant l'ovulation.

Commentaire Comment le pic de LH est-il atteint? A quoi ressemblent les relations hormonales qui aboutissent au pic de LH? Comment influencent-elles le follicule dans son processus de maturation?.
Pour en savoir plus: popup interactif

La concentration de l'hormone lutéinique (LH) augmente fortement environ un jour et demi avant le milieu du cycle. Le pic de LH est responsable de toute une série de processus. Ils ont pour but de déclencher l'**ovulation**, de créer un **milieu** optimal pour une fécondation réussie et de synchroniser le **déroulement temporel** des processus.

Le **pic de LH induit les processus suivants dans l'ovule**:

- achèvement de la première division de maturation et début de la deuxième

Le **pic de LH induit les processus suivants dans le follicule**:

- relâchement des cellules du Stratum granulosum dans la zone du cumulus oophorus
- augmentation de la concentration de progestérone dans le liquide folliculaire
- relâchement du tissu périvasculaire et vascularisation croissante

Conséquences de ces processus:

- déplacement adéquat des ampoules tubaires à la surface de l'ovaire
- rupture de la paroi du follicule et passage du liquide folliculaire avec l'ovule dans l'ampoule tubaire
- inhibition de la maturation d'autres follicules

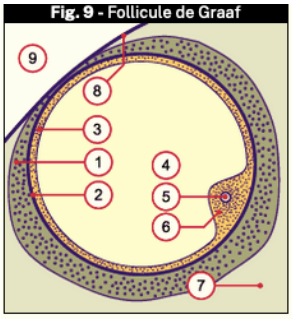
Ces points vont être approfondis dans les pages suivantes.

4.2.c Maturation de l'ovule dans le follicule dominant peu avant l'ovulation

4.2.c.1. Rétrospection: l'ovocyte primaire

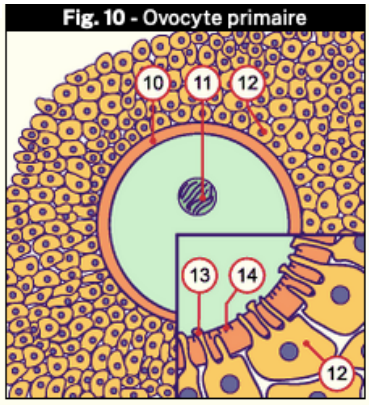
Pendant la **première semaine du cycle**, la **maturation de l'ovule** dans le follicule correspondant est **dépendante** de la progression du processus de maturation des **cellules folliculaires environnantes**. Le follicule le plus en forme ainsi que son ovule deviendront pendant la deuxième semaine du cycle le follicule dominant et plus tard, le follicule de Graaf (fig. 9).
Jusqu'à précisément deux jours avant l'ovulation, la maturation de l'ovule se restreint à l'absorption de substances (**constitution du vitellus**) qui lui sont mises à disposition par les cellules environnantes de la granulosa. Cet échange de substances est effectué par les **prolongements cytoplasmiques** des cellules de la granulosa qui traversent la zone pellucide et qui sont ancrés à la surface de l'ovule (fig. 10). Le **noyau de l'ovocyte** [2n, 4C] lui aussi est «maturé» dans les derniers jours qui précèdent le pic de LH. Il était jusqu'alors arrêté dans une prophase extrêmement longue (= **dictyotène**) de la première division de maturation. (L'arrêt date de la période foetale.) Par le biais de la maturation, le noyau entre en **diacinèse** (de la prophase) et se prépare à l'achèvement de la première division de maturation qui est induite par le pic de LH.

Fig. 9 - Follicule de Graaf



1 Thèque interne et externe
2 Membrane basale entre la thèque et la granulosa
3 Granulosa
4 Antrum folliculi et liquide folliculaire
5 Ovocyte primaire
6 Cumulus oophorus
7 Tissu ovarien
8 Tunica albuginea de l'ovaire
9 Cavité abdominale

Fig. 10 - Ovocyte primaire



10 Zone pellucide
11 Noyeau en diacinèse
12 Cellules de la granulosa
13 Prolongements cellulaires d'une cellule de la granulosa
14 Microvilli de la surface de l'ovule

Commentaire : **Comment le pic de LH est-il atteint?** Comment les facteurs hormonaux influencent-ils le follicule dans son processus de maturation? Voir à ce sujet la série d'images.
Pour en savoir plus: popup interactif

Légende
Fig. 9 Représentation d'un follicule de Graaf peu avant le pic de LH: les cellules de la granulosa enveloppent l'ovocyte primaire (5) de manière compacte dans le cumulus oophorus (6). La taille effective de l'ovule correspond à la grandeur d'un point sur le i dans ce texte.
Fig. 10 Coupe à travers le cumulus oophorus avec vue sur l'ovocyte primaire. Les prolongements cellulaires (13) des cellules de la granulosa (12) approvisionnent l'ovocyte primaire à travers la zone pellucide (10). Le noyau est entré en diacinèse.

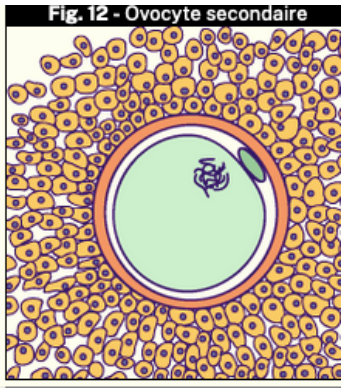
Suite au pic de LH, les étapes de maturation suivantes sont déclenchées dans l'ovule et à ses alentours.
Dans l'ovule:

- Achèvement de la première division de maturation et production du premier globule polaire. (fig. 11b)
- Initiation de la deuxième division de maturation et arrêt en métaphase (fig. 14).
- Maturation du cytoplasme de l'ovule par la mise en place de molécules et de structures qui seront utiles au moment de la fécondation.

Dans le follicule:

- Les cellules de la granulosa qui se trouvent juste à l'extérieur de la zone pellucide rétractent de la surface de l'ovule leurs prolongements cellulaires formés pour le transport de substances et ceux-ci retournent dans la zone pellucide (fig. 11a).
- La fente périvitelline se forme entre l'ovule et la zone pellucide. Elle est nécessaire non seulement pour que l'ovule puisse se diviser, mais aussi pour que le globule polaire créé lors de cette division puisse y être expulsé.
- Relâchement des cellules de la granulosa dans la zone du cumulus oophorus et multiplication des cellules de la granulosa.
- Augmentation de la concentration de progestérone dans le liquide folliculaire suite à l'augmentation de sa production dans les cellules de la granulosa.

4.2.c.2. Achèvement de la première division de maturation



L'action de la LH sur les **cellules de la granulosa** a pour conséquence que celles-ci commencent à **relâcher leurs attaches cellulaires** et se mettent à se multiplier. Elles produisent désormais de la **progestérone** qu'elles libèrent dans le liquide folliculaire.
Suite à la séparation des chromosomes homologues durant la première division de maturation, on trouve dès lors dans l'ovocyte primaire un jeu de chromosomes **haploïde** (redupliqué) (1n, 2C). Le premier globule polaire contient également 1n, 2C. Le globule polaire et l'ovule restent liés après la division méiotique par un fin cordon de cytoplasme, comme c'est le cas lors de la formation des gamètes mâles.

Légende Fig. 12 Image instantanée 21h après le pic de LH: les cellules de la granulosa sont très relâchées

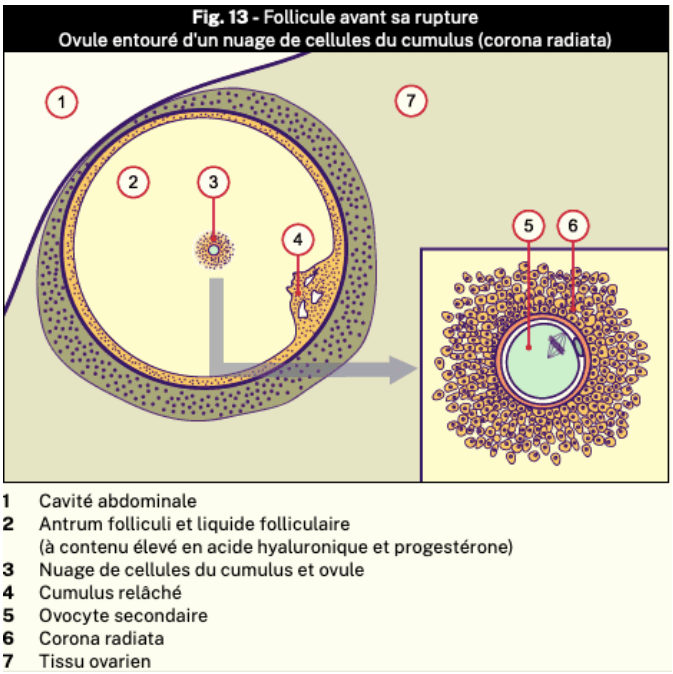
4.2.d. Le rôle de la progestérone dans le liquide folliculaire

La progestérone dans le liquide folliculaire a, d'après les connaissances actuelles, **deux** fonctions principales:

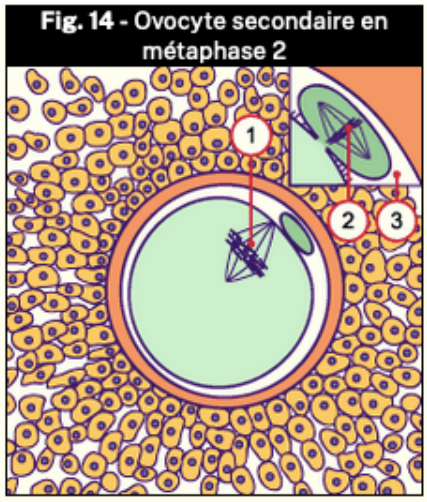
- Elle stimule la suite de la **maturation de l'ovule**.
- Elle aboutit dans les trompes lors de l'ovulation et conduit à la formation d'un gradient de concentration visant à **attirer les spermatozoïdes**.

4.2.e. Le follicule avant sa rupture

En dehors des hormones, les cellules de la granulosa sécrètent également de la matrice extracellulaire dans le liquide folliculaire, principalement de l'acide hyaluronique. Le volume de liquide folliculaire augmente fortement avant l'ovulation. L'amas de cellules du cumulus continue à se relâcher. Avec l'ovule qu'il entoure, cet amas se détache ainsi de son support et baigne désormais dans le liquide folliculaire. On appelle corona radiata la couronne de cellules de la granulosa qui forment l'amas de cellule du cumulus et qui entourent l'ovule.



1 Cavité abdominale
2 Antrum folliculi et liquide folliculaire (à contenu élevé en acide hyaluronique et progestérone)
3 Nuage de cellules du cumulus et ovule
4 Cumulus relâché
5 Ovocyte secondaire
6 Corona radiata
7 Tissu ovarien



1 Appareil microtubulaire et chromosomes formant la plaque métaphasique
2 Appareil microtubulaire arrêté dans le globule polaire
3 Fente périvitelline

Légende Fig. 13 Image instantanée 35 heures après le pic de LH. L'ovule baigne dans un nuage de cellules du cumulus dans le liquide folliculaire. Le follicule forme une protubérance à la surface de l'ovaire. La taille effective de l'ovule dans le follicule correspond à la grandeur d'un point sur un i dans ce texte.

L'ovule a désormais terminé toutes les étapes de maturation qui sont induites par le pic de LH. Dans le cytoplasme, les préparatifs moléculaires et structuraux pour la période suivant la pénétration du spermatozoïde sont achevés. Un appareil microtubulaire s'est de nouveau formé (2ème division de maturation) et les chromosomes se trouvent sur le plan équatorial (**plaque métaphasique**). Les microtubules sont alors ancrés à la membrane cellulaire tout près du globule polaire et disposés de manière radiaire par rapport à celle-ci. Les mêmes processus ont également lieu dans le globule polaire. La **deuxième division de maturation se fige dans cette position**. Le reste des étapes de maturation, à savoir la reprise de la deuxième division de maturation, engendrant l'ovocyte secondaire n'a lieu que lorsque le spermatozoïde entre dans l'ovule.

Le follicule et l'ovule sont désormais prêts pour l'ovulation qui a lieu environ 38 heures après le pic de LH.

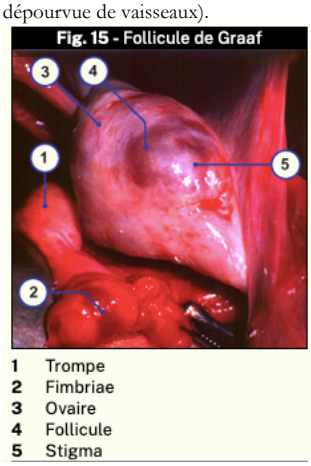
Légende Fig. 14 Ovocyte secondaire: ovule et globules polaires arrêtés en métaphase de la deuxième division de maturation (sur l'agrandissement on distingue le cordon cytoplasmique subsistant).
Les globules polaires dégénèrent avec le temps.

4.2.e. L'ovulation en elle-même

L'ovulation, à savoir la sortie de l'ovocyte secondaire hors du follicule, dépend de la rupture de la paroi du follicule et de la paroi de l'ovaire.
Quelques heures après le pic de LH et FSH on observe une vascularisation renforcée et une modification oedémateuse des alentours du follicule dominant. Il migre vers la surface de l'ovaire où il forme une protubérance (fig. 15).

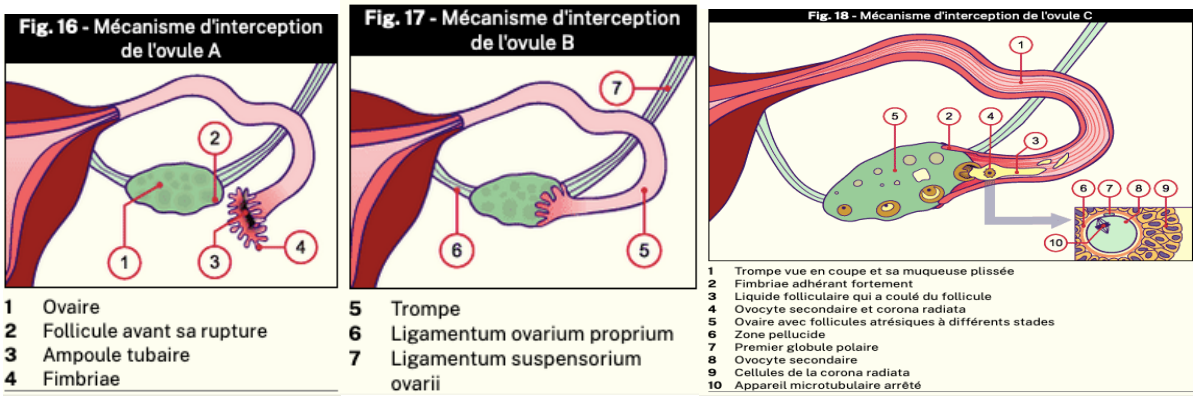
L'acide hyaluronique sécrété par les cellules de la granulosa a la capacité de lier l'eau: plus la production d'acide hyaluronique est importante, plus l'eau s'accumule. Ainsi **l'augmentation rapide de la quantité de liquide folliculaire** provoque une **augmentation drastique de la tension de la paroi**. Ce processus, en coopération avec l'action d'enzymes destructrices et lytiques, aboutit finalement à la rupture du follicule en un endroit bien précis. Un point blanc (compression des vaisseaux) appelé **stigma** se forme à la surface de l'ovaire au-dessus du follicule juste avant sa rupture.

Légende Fig. 15 Le follicule de Graaf forme une protubérance à la surface de l'ovaire. Constitution débutante d'un stigma (zone blanche dépourvue de vaisseaux).



4.2.f. L'interception de l'ovule par la trompe

Entre-temps, les fimbriae de l'ampoule tubaire se sont disposées autour du stigma de l'ovaire et assurent l'étanchéité avec cet endroit.
L'ovaire peut tourner le follicule prêt à se rompre en direction de la trompe par rotation autour de l'axe du ligamentum suspensorium ovarii et du ligamentum ovarii proprium.



Légende
Fig. 16 Mécanisme d'interception de l'ovule: situation initiale
Fig. 17 Mécanisme d'interception de l'ovule: les fimbriae adhérent

Imbibée d'acide hyaluronique, l'amas de cellules du cumulus qui abrite l'ovule en son sein parvient dans la trompe avec le liquide folliculaire visqueux et jaune lors de la rupture de la surface.

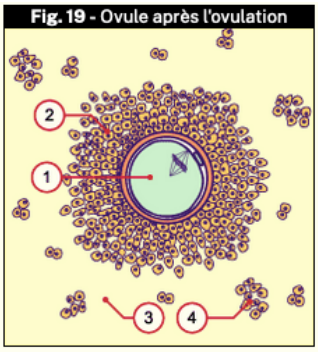
Légende Fig. 18 Mécanisme d'interception de l'ovule: à travers les fimbriae et la trompe, on voit l'ovule et le liquide folliculaire dans la trompe.

L'écoulement du contenu du follicule est un **mouvement lent** qui est accompagné de processus de coagulation. Cette lente expulsion de l'ovule hors du follicule rend intelligible le fait que l'ampoule tubaire de la trompe a bien assez de temps pour recouvrir le point d'ovulation et réceptionner le complexe ovocyte-cumulus ainsi que le volume de liquide folliculaire

4.2.g. L'ovule dans le nuage de cellules du cumulus après l'ovulation

Dans la trompe, l'ovocyte secondaire est entouré de la corona radiata et d'amas dispersés de cellules du cumulus (le nuage de cellules du cumulus). Le liquide qui se trouve entre ces amas est visqueux et filamenteux (conséquence de l'acide hyaluronique) et il contient beaucoup de progestérone (pour attirer les spermatozoïdes).

Fig. 19 - Ovule après l'ovulation



1 Ovocyte secondaire (arrêté en métaphase de la deuxième division de maturation)
2 Corona radiata
3 Liquide folliculaire et matrice acide hyaluronique
4 Cellules du cumulus en amas isolés

Pour en savoir plus L'ovule «attend» désormais dans la trompe la fécondation par un spermatozoïde. La matrice d'acide hyaluronique le retient «prisonnier» dans la trompe. Après plusieurs heures, la matrice se fluidifie de plus en plus et l'ovule est transporté en direction de l'utérus par le battement des cils des cellules épithéliales de la trompe. Comme l'ovule ne peut être fécondé que pendant quelques heures après l'ovulation, la fécondation doit avoir lieu presque inévitablement dans la partie ampoulaire de la trompe

Légende Fig. 19 Représentation schématique de l'ovule après l'ovulation.
Vidéo Dans cette vidéo on voit le nuage de cellules du cumulus, l'ovule et la corona radiata et l'action de l'acide hyaluronique in vivo. Enregistré avec l'aimable soutien du Dr. A. Senn, Lausanne und S. von Wyl, Bern

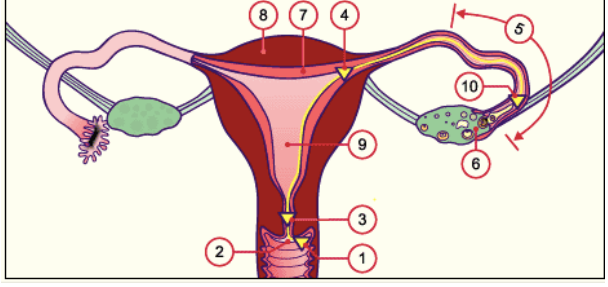
4.3. Mise en place des spermatozoïdes

4.3.a. Survol

Après l'éjaculation, les spermatozoïdes se trouvent en grand nombre dans le fornix vaginal, près de la portion vaginale du col utérin («l'entrée» de l'utérus). Le chemin que les spermatozoïdes doivent escalader depuis la portion vaginale de l'utérus jusqu'à ce qu'ils atteignent l'ovule dans la partie ampoulaire de la trompe mesure de 13 à 15cm. En route, les spermatozoïdes subissent un processus de maturation supplémentaire, la **capacitation**.

Les mécanismes qui régissent le cheminement des spermatozoïdes vers l'ovule n'ont pas été étudiés sous toutes leurs facettes. Les spermatozoïdes doivent être très nombreux pour **qu'une quantité suffisante** se trouve **dans l'ampoule au moment voulu**.

Fig. 25 - Tractus génital féminin: cheminement des spermatozoïdes



1. Fornix vaginal
2. Portion vaginale du col utérin (portio vaginalis)
3. Canal du col utérin (cervix uteri)
4. Angle tubaire
5. Partie ampoulaire de la trompe (ampoule)

6. Ovaire et franges (fimbriae) adhérantes
7. Endomètre
8. Myomètre
9. Cavité utérine (cavum uteri)
10. Lieu de rencontre entre les spermatozoïdes et l'ovule

Légende Fig. 25 Le chemin qu'arpentent les spermatozoïdes est mis en évidence en couleur. Les points désignent les endroits le long du chemin où les spermatozoïdes s'arrêtent et attendent probablement pendant des périodes relativement longues. Ces endroits sont les cryptes du col, les environs de l'angle tubaire et l'ampoule de la trompe.

Parmi les quelques 200 millions de spermatozoïdes éjaculés, **seules quelques centaines** parcourent le long chemin qui passe par le col de l'utérus (cervix), l'utérus, l'angle tubaire et la trompe et qui aboutit dans l'ampoule de la trompe où ils **atteignent l'ovule**.
Des groupes entiers de spermatozoïdes peuvent s'arrêter en chemin et entrer dans une phase de moindre activité. C'est pourquoi une partie des spermatozoïdes conserve son aptitude à féconder jusqu'à quatre jours.

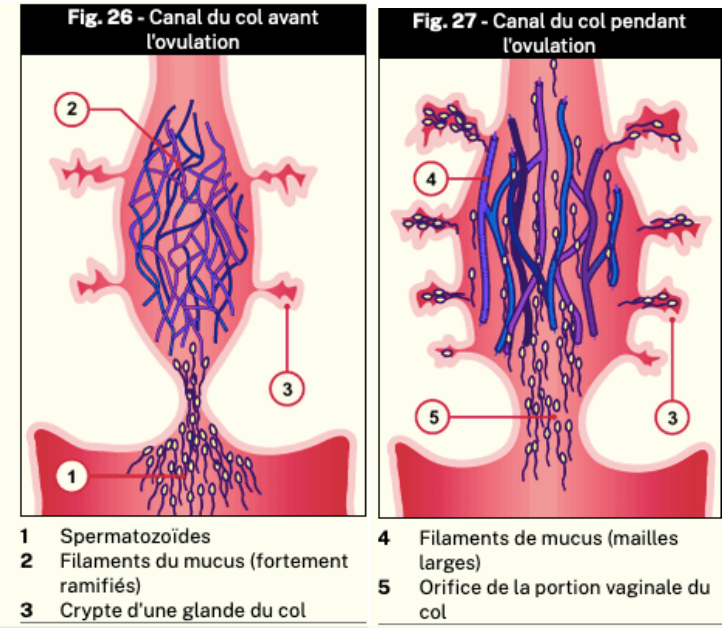
4.3.b. Le passage du col (cervix)

Après l'éjaculation, les spermatozoïdes sont entourés de liquide séminal; c'est un tampon légèrement alcalin qui les protège du milieu vaginal acide. Malgré cela une grande partie des spermatozoïdes meure à cet endroit. Les survivants sont accueillis par le col, un milieu alcalin et approprié aux spermatozoïdes.

Au moment de l'ovulation, les propriétés du col et du mucus du col se modifient. Ainsi l'environnement «inamical aux spermatozoïdes» est remplacé par un environnement «amical aux spermatozoïdes».

Avant l'ovulation (fig. 26), le canal du col utérin est **étroit** et le mucus du col est **très ramifié** (il constitue ce qu'on appelle le bouchon du col), ce qui empêche le passage des spermatozoïdes.

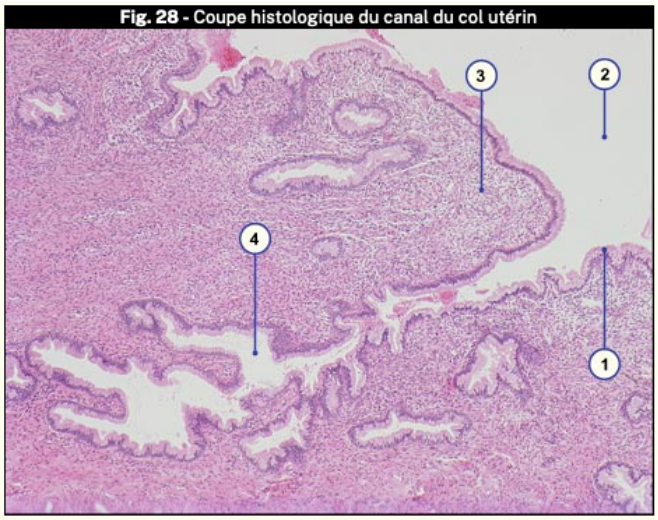
Au moment de l'ovulation (fig. 27), le col devient plus lâche et le canal s'**élargit**. Les plis de la muqueuse (fig. 28) s'approfondissent et forment des cryptes encaissées et ramifiées; il y a de **nombreuses glandes du col**.
Sous l'influence de l'augmentation des oestrogènes qui a lieu peu avant l'ovulation, **le mucus du col est restructuré**. Le bouchon de mucus devient ainsi **perméable aux spermatozoïdes**.



Légende
Fig. 26 Avant l'ovulation, le canal du col est étroit et ne contient que quelques petites glandes; le mucus est très ramifié. Les spermatozoïdes «bouchonnent» à l'orifice de la portion vaginale du col.
Fig. 27 Lors de l'ovulation, le canal du col s'élargit et se peuple de nombreuses glandes très ramifiées; les mailles du mucus s'agrandissent et des canaux s'y forment. Les spermatozoïdes peuvent passer. Des dessins semblables ont déjà été faits en 1953 par Hempel qui décrivait les modifications dans la structure du mucus du col aux abords de la période d'ovulation.

Suite à la transformation du bouchon du col, le mucus devient **plus liquide**. De véritables **canaux** s'y forment; ceux-ci sont **recouverts de molécules chémotactiques** et les spermatozoïdes peuvent facilement passer le col en les empruntant.
De plus le mucus a un **pH alcalin** au moment de l'ovulation, ce qui convient mieux aux spermatozoïdes par rapport aux sécrétions vaginales acides.

Le passage actif du col est d'une grande signification quant à la sélection des spermatozoïdes. Le **bouchon muqueux du col fait office de filtre**; les spermatozoïdes atypiques y restent accrochés. Leur ascension est empêchée par un effet hydrodynamique. Ce mécanisme simple garantit que seuls les spermatozoïdes normalement formés et bien motiles puissent franchir la barrière muqueuse du col.



Commentaire Lors de l'insémination artificielle, on reproduit ce processus de filtration et sélection des spermatozoïdes par centrifugation dans du gel de percoll.

Légende Fig. 28 Les cellules épithéliales qui recouvrent le canal du col produisent du mucus. Les plis de la muqueuse forment des cryptes fortement ramifiées dans lesquelles le mucus s'accumule. C'est pourquoi on les appelle aussi glandes du col. Au moment de l'ovulation, elles s'élargissent et s'approfondissent. Elles peuvent immobiliser des spermatozoïdes pendant plusieurs jours.

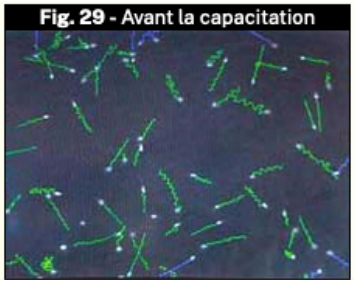
4.3.c. La capacitation des spermatozoïdes

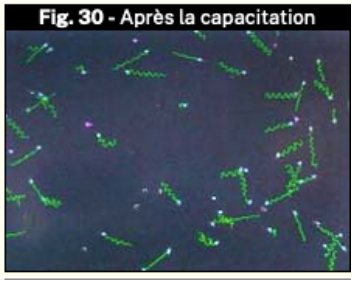
Après leur éjaculation dans le tractus génital féminin, les spermatozoïdes subissent quelques modifications physiologiques essentielles avant qu'ils puissent finalement pénétrer la membrane cellulaire de l'ovule.

La **capacitation** est la première modification de cette cascade. Elle est accomplie par les spermatozoïdes durant l'ascension du tractus génital (en contact avec les sécrétions de celui-ci). Il s'agit d'un processus de maturation physiologique de la membrane des spermatozoïdes; c'est une condition préalable à l'étape suivante, la réaction acrosomique.

La **capacitation est une maturation fonctionnelle du spermatozoïde**. Les modifications ont lieu sur la membrane cellulaire des spermatozoïdes; des récepteurs sont probablement libérés en retirant une couche glycoprotéique. La zone de la chape acrosomique est également modifiée par ce processus, de sorte que la réaction acrosomique devient possible.
Les modifications membranaires influent aussi sur l'aptitude à la motilité des spermatozoïdes. La **queue** se meut en **décharges de coups de fouet** et la **tête** effectue de grands **mouvements pendulaires latéraux**. Ce type de motilité est décrit comme une hyperactivité. On peut aussi dire que la conséquence visible de la capacitation consiste en une hyperactivité du spermatozoïde.

La capacitation est décrite comme un ensemble de modifications qui mènent à l'hyperactivité du spermatozoïde et qui lui permettent de subir plus tard la réaction acrosomique.





Légende
Fig. 29 Ce sont des photos de l'écran d'un appareil qui relève les mouvements de la tête des spermatozoïdes (points blancs) pendant une période définie et qui les représente par des lignes vertes. Avant la capacitation, les lignes sont plutôt droites.
Fig. 30 Après la capacitation, presque tous les spermatozoïdes se sont mis à balancer la tête, ce qui se manifeste par des lignes en zigzag.

Comme on ne peut pas prévoir le moment exact où l'ovocyte et le spermatozoïde vont se rencontrer, les **mécanismes de maturation** sont ainsi faits que différents groupes de spermatozoïdes maintiennent leurs chances de fécondation pendant une longue période après le coït. Dans ce but, les spermatozoïdes éjaculés n'achèvent pas tous leur capacitation simultanément. Ainsi des **groupes hétérogènes** de spermatozoïdes se forment.

Chaque groupe a une histoire différente derrière lui en ce qui concerne son âge et ses conditions de stockage. Par conséquent, ils ne se trouvent pas au même niveau de maturation/capacitation; ceci permet de conserver pendant une longue période des spermatozoïdes capables de féconder car ceux-ci arrivent à maturité par échelons. (On peut s'imaginer que chaque fois une **petite population de spermatozoïdes achève** sa capacitation et est donc prête à féconder un ovule éventuel qui aurait pénétré dans la partie ampoulaire de la trompe).

4.4. Le parcours des spermatozoïdes jusqu'à l'ovule - la capacitation

4.4.a. La pénétration des cellules du cumulus

Les spermatozoïdes atteignent par vagues l'ovule entouré des cellules du cumulus. Cela ne pose pas de problème dans une fécondation in vivo; en revanche lors de la fécondation en éprouvette (in vitro), la quantité de spermatozoïdes à ajouter requiert la plus grande attention car une quantité insuffisante ne donne pas de fécondation et une quantité excessive a une action agressive sur l'ovule.

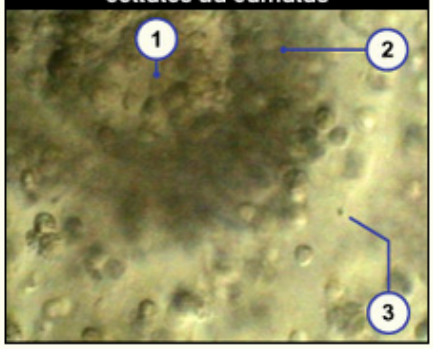
Des enzymes sont libérées par la réaction acrosomique; la **hyaluronidase lyse la matrice intercellulaire** qui se trouve entre les cellules du cumulus; d'autres enzymes détruisent la zone pellucide qui recouvre l'ovule. En règle générale, cette réaction du spermatozoïde a lieu seulement lorsque celui-ci entre en contact avec la zone pellucide.

Chez un faible pourcentage de spermatozoïdes, la réaction acrosomique a lieu spontanément, de la même manière qu'un faible pourcentage de spermatozoïdes subit la capacitation directement après l'éjaculation. Ce fait a pour conséquence qu'une petite quantité de **hyaluronidase** est libre dès le début, lorsque la vague de spermatozoïdes atteint l'ovule et qu'elle contribue à creuser pour ceux-ci le chemin qui mène à la zone pellucide. Lorsqu'ils atteignent la zone pellucide, les spermatozoïdes subissent la réaction acrosomique et libèrent une quantité supplémentaire de hyaluronidase et d'autres enzymes. De cette manière, l'amas de cellules du cumulus continue à se relâcher et de plus en plus de spermatozoïdes peuvent subir eux-mêmes la réaction acrosomique aux abords de la zone pellucide.

L'**hyperactivité** du spermatozoïde résultant de la capacitation est un facteur déterminant qui permet au spermatozoïde de s'insinuer dans l'amas des cellules du cumulus en faisant des mouvements en coups de fouet et ce dès le début du contact même sans grande contribution de la hyluronidase.

En résumé, il s'agit d'une attaque «dirigée» sur les structures qui entourent l'ovule par de nombreux spermatozoïdes et ayant pour but final de permettre l'union d'**un seul** spermatozoïde avec l'ovule

Fig. 31 - Ovule entouré par les cellules du cumulus



1 Centre de l'ovule
2 Corona radiata (entoure et masque partiellement l'ovule)
3 Tête du spermatozoïde

Légende Fig. 31 Image d'une fécondation in vitro. On ajoute des spermatozoïdes à l'ovule entouré de cellules du cumulus. Les spermatozoïdes fécondent l'ovule par la voie naturelle.

Observer dans la première vidéo la manière dont un spermatozoïde essaye de pénétrer les cellules du cumulus.
Observer dans la deuxième vidéo plusieurs spermatozoïdes encerclent l'ovule.

4.4.b. Le contact avec la zone pellucide

Lorsque les spermatozoïdes atteignent la zone pellucide, ils se lient à celle-ci. La **réaction acrosomique est induite** par la ZP3 (Zona Protein 3) après la **liaison du spermatozoïde à la zone pellucide**.

4.4.b.1. La réaction acrosomique

Lors de la réaction acrosomique, le contenu de l'acrosome est libéré vers l'extérieur. La membrane cellulaire du spermatozoïde **fusionne** avec la membrane extérieure de l'acrosome qui se trouve en dessous. Le contenu de l'acrosome parvient à l'extérieur par les pores qui sont ainsi formés.

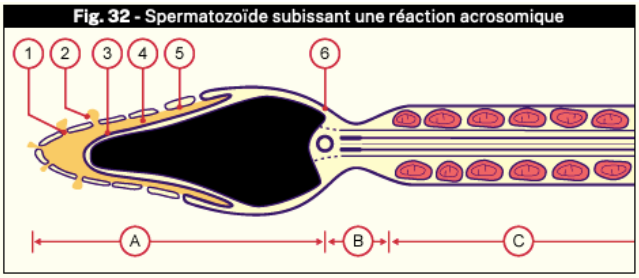


Fig. 32 - Spermatozoïde subissant une réaction acrosomique

1 Pores
2 Sortie du contenu acrosomique
3 Membrane acrosomique interne
4 Contenu acrosomique (enzymes)
5 Membrane acrosomique externe
6 Membrane cellulaire
A Tête
B Collet
C Pièce intermédiaire

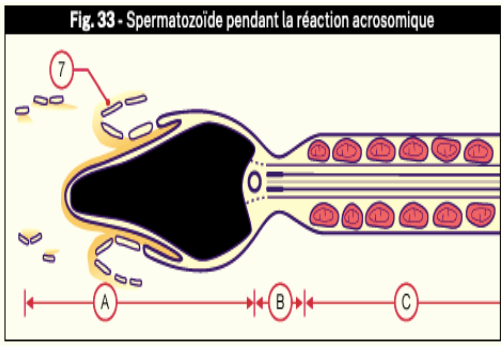


Fig. 33 - Spermatozoïde pendant la réaction acrosomique

7 Restes de membrane qui se décrochent
A Tête
B Collet
C Pièce intermédiaire

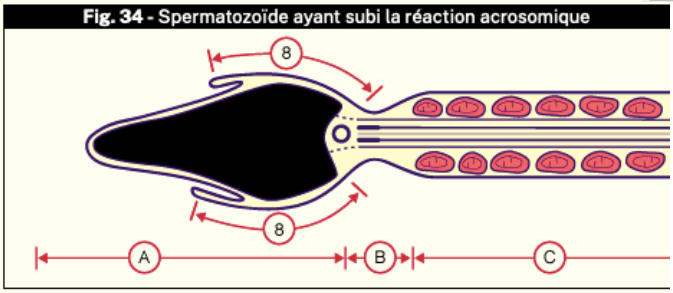


Fig. 34 - Spermatozoïde ayant subi la réaction acrosomique

8 Zone membranaire post-acrosomique
A Tête
B Collet
C Pièce intermédiaire

Légende
Fig. 32 Lors de la réaction acrosomique, la membrane cellulaire fusionne avec la membrane acrosomique externe.
Fig. 33 La réaction acrosomique est achevée. Des restes de la membrane vésiculaire sont encore partiellement retenus par des liaisons moléculaires adhérentes. Ces restes sont cependant rapidement perdus en raison des mouvements vigoureux des spermatozoïdes vers l'avant.
Fig. 34 La partie antérieure de la tête du spermatozoïde n'est recouverte plus que par ce qui était auparavant la membrane interne de l'acrosome. En revanche la zone post-acrosomique qui est désormais «active» est déterminante pour la liaison à l'ovule.

La liaison préliminaire du spermatozoïde à la zone pellucide est une condition préalable à la réussite de la réaction acrosomique.

Le fait que la **liaison à la zone pellucide est spécifique de l'espèce** nous laisse penser que c'est une étape déterminante dans la cascade de la fécondation; en revanche, la liaison à l'ovule qui à lieu ensuite n'est pas spécifique de l'espèce.

Lorsque la réaction acrosomique s'est achevée, le spermatozoïde n'est alors recouvert à l'avant plus que par ce qui était la membrane acrosomique interne. Ceci est déterminant pour la suite de la fécondation car des structures indispensables pour le contact avec l'ovule sont ainsi découvertes. À la suite de cela des modifications ont lieu en particulier dans **la zone membranaire post-acrosomique**.

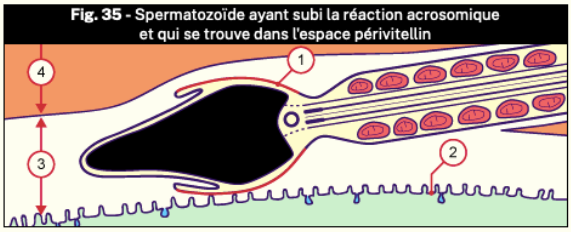
4.4.b.2. La pénétration de la zone pellucide

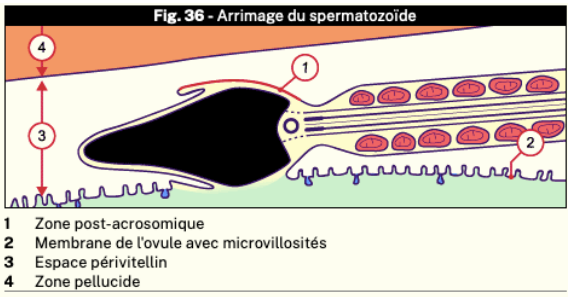
Les enzymes qui sont libérées dans les environs immédiats de la zone pellucide lors de la réaction acrosomique la relâchent localement et permettent ainsi au spermatozoïde de passer à travers la zone pellucide. De nombreuses enzymes sont libérées; les plus connues, la hyaluronidase et l'acrosine, ont déjà été mentionnées. L'**acrosine** est responsable du passage du spermatozoïde à travers la zone pellucide.

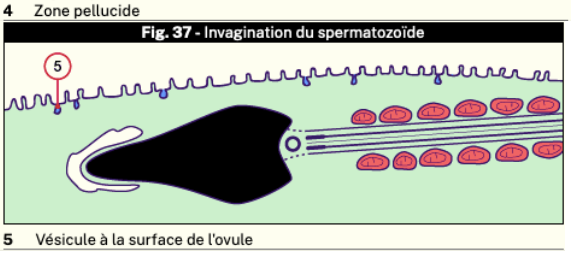
4.5. Les spermatozoïdes parviennent à l'ovule - la réaction acrosomique

4.5.a. Le mécanisme d'arrimage du spermatozoïde à l'ovocyte (principe de la clé dans la serrure)

Finalement, l'entrée du spermatozoïde dans l'ovule ne peut réussir qu'après le déroulement d'une suite complexe de processus ayant lieu chez le spermatozoïde et chez l'ovule. Voir chapitre précédent.
Sur le plan moléculaire, la reconnaissance du spermatozoïde et sa fixation à la membrane de l'ovule fonctionne de la même manière que l'arrimage des virus sur une cellule hôte adaptée, c'est-à-dire selon un principe de clé dans la serrure.
La serrure et la clé sont des protéines qui sont implantées dans la membrane cellulaire et qui ont une grande affinité réciproque. Le spermatozoïde porte la clé et l'ovule les serrures qui sont appelées **récepteurs**.
Ainsi un spermatozoïde qui se rapproche et qui porte la clé adaptée peut aussitôt s'arrimer à l'ovule.
La partie «clé» du spermatozoïde se trouve à la tête dans les environs de l'équateur. Pour que l'arrimage réussisse, cette zone de la membrane doit d'abord être découverte. Cela arrive grâce à la réaction acrosomique.
Le déroulement de la réaction acrosomique est une condition préalable à la fusion des membranes du spermatozoïde et de l'ovule.







Légende
Fig. 35 Lorsqu'un spermatozoïde ayant subi la réaction acrosomique atteint la membrane de l'ovule après la pénétration de la zone pellucide et qu'il l'effleure, les récepteurs membranaires se lient mutuellement.
Fig. 36 La zone membranaire post-acrosomique s'est liée avec la surface de l'ovule.
Fig. 37 Le «contenu» du spermatozoïde a complètement été intégré au cytoplasme de l'ovule

La réaction acrosomique libère des enzymes qui contribuent à l'affaiblissement et au relâchement local de la zone pellucide. Le spermatozoïde pénètre la zone pellucide notamment à l'aide de violents coups de flagelle et parvient finalement dans l'espace périvitellin. Lorsqu'il effleure l'ovule, les lieux d'arrimage se reconnaissent mutuellement.

Une cascade d'événement se déclenche dans l'ovule lors de l'arrimage du spermatozoïde.

L'arrimage déclenche une cascade d'événements qui ont les buts suivants:

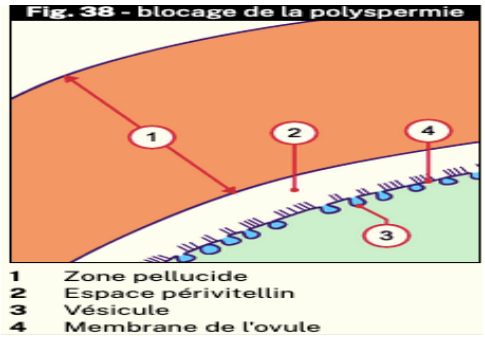
- blocage de la polyspermie: l'entrée d'autres spermatozoïdes doit être empêchée
- durcissement de la zone pellucide qui fait office de protection mécanique de l'embryon
- intégration du spermatozoïde dans l'ovocyte
- achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte et expulsion du deuxième globule polaire
- dans l'ovocyte, préparation à la décondensation de l'ADN mâle au plan moléculaire.

4.5.b. Le blocage de la polyspermie

Aussitôt qu'un spermatozoïde s'est arrimé, il faut empêcher que d'autres spermatozoïdes puissent faire de même. Des modifications appropriées ont lieu aussi bien au niveau de la **membrane de l'ovule** qu'au niveau de la **zone pellucide**.

L'arrimage libère une **onde de dépolarisation rapide** qui conduit à des modifications de la surface de la membrane.

L'onde de dépolarisation provoque également la **libération dans l'espace périvitellin du contenu** de toutes petites **vésicules** qui se trouvent du côté interne de la membrane de l'ovule. La zone pellucide s'en trouve «durcie». Elle ne laisse plus passer les spermatozoïdes et elle offre une meilleure protection à l'embryon qui se développera dans les prochains jours à l'intérieur des murs formés par la zone pellucide.



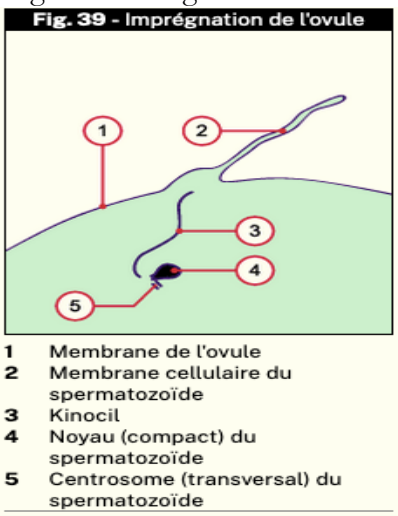
Légende Fig. 38 Le contenu des vésicules qui est libéré dans l'espace périvitellin conduit à un durcissement de la zone pellucide.

4.5.c. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovule (imprégnation)

Après l'arrimage du spermatozoïde à l'ovule, les deux membranes fusionnent. Cela permet aux structures qui se trouvent à l'intérieur du spermatozoïde de passer dans le cytoplasme de l'ovule. On appelle ce processus **imprégnation** de l'ovule. Le **noyau** et son ADN fortement condensé, le **centrosome** disposé transversalement entre le noyau et l'implantation de la queue et le kinocil qui constitue la queue sont entre autres ainsi transférés.

Le kinocil se lyse par la suite. L'information génétique provenant du père et qui se trouve dans le noyau se décondense en vue de la formation du pronucleus mâle. Lors du rapprochement des deux pronuclei, le centrosome joue ensuite un rôle important. Plus tard, après qu'une division ait eu lieu, il sera également responsable de la formation du premier appareil microtubulaire de division du nouvel être vivant. Tous les centrosomes des cellules du corps d'un homme

proviennent de cet unique centrosome paternel.
Les autres éléments du spermatozoïde, tel que le flagelle, qui pénètrent normalement dans l'ovocyte au moment de la fécondation sont en temps normal éliminés. Il en est de même des mitochondries du spermatozoïde. Cela explique pourquoi toutes les mitochondries du corps sont en général d'origine maternelle.



Légende Fig. 39 L'imprégnation de l'ovule: la membrane de la tête du spermatozoïde et de la pièce intermédiaire fusionne avec la membrane de l'ovule et la totalité du contenu du spermatozoïde pénètre dans l'ovule. La membrane de la queue persiste comme appendice.

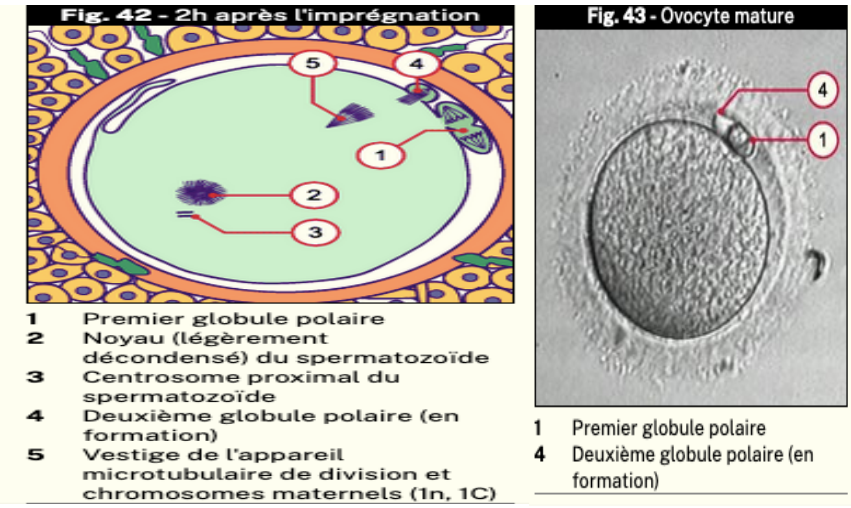
Pour en savoir plus
Dans de rares cas, le mécanisme responsable de l'élimination des mitochondries paternelles est déficitaire. Ces dernières survivent alors dans l'ovocyte et se retrouveront finalement dans les tissus de l'enfant. Ceci ne pose en règle générale pas de problème. Il arrive toutefois que des maladies causées par une altération de l'ADN mitochondrial soient transmises de cette manière du père à l'enfant.

4.5.d. L'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte

L'ovocyte secondaire qui s'est formé peu avant l'ovulation se trouve, au moment de l'imprégnation, dans l'état suivant :
L'**appareil microtubulaire de division** qui se trouvait arrêté en métaphase de la deuxième division de maturation est **réactivé** par l'imprégnation. L'arrimage et l'imprégnation par le spermatozoïde déclenche un signal qui induit la reprise et l'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte. On parle désormais d'**ovule imprégné**.

Pendant les deux heures qui suivent l'imprégnation, l'appareil microtubulaire de division sépare les chromatides qui sont arrangées sur le plan équatorial, de telle sorte qu'il ne reste que 1n1C dans l'ovule. Le **deuxième globule polaire néoformé** contient l'autre 1n1C. Le premier globule polaire qui est resté attaché par un fin cordon cytoplasmique reçoit le même signal et se divise aussi.
L'achèvement de la deuxième division de maturation signifie:
la division de l'ovocyte secondaire (1n, 2C) en un ovocyte mature (1n, 1C) et l'expulsion du deuxième globule polaire (1n, 1C) dans l'espace périvitellin

Par la suite, les structures de l'appareil microtubulaire de division se lysent. Les futurs appareils microtubulaires de division se forment à partir du centrosome paternel.

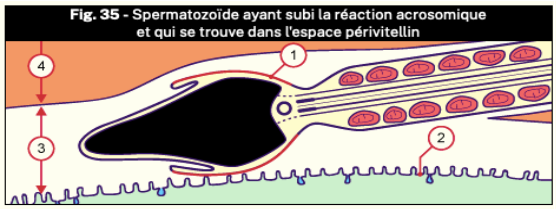


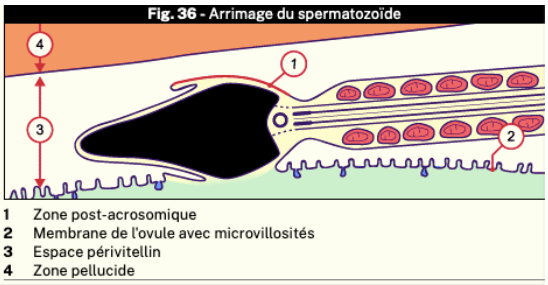
Légende
Fig. 42 Image instantanée environ deux heures après l'imprégnation de l'ovule. Le deuxième globule polaire est sur le point de se former. À côté, on voit le premier globule polaire en cours de division. (pour en savoir plus à l'aide d'une vidéo).
L'ADN du noyau du spermatozoïde a commencé à se décondenser.
Fig. 43 Trois globules polaires sont désormais reconnaissables: le deuxième globule polaire et le premier qui s'est divisé.

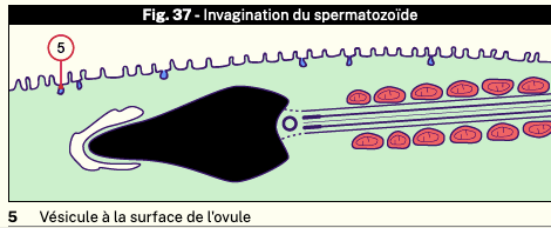
4.6. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte

4.6.a. Le mécanisme d'arrimage du spermatozoïde à l'ovocyte (principe de la clé dans la serrure)

Finalement, l'entrée du spermatozoïde dans l'ovule ne peut réussir qu'après le déroulement d'une suite complexe de processus ayant lieu chez le spermatozoïde et chez l'ovule. Voir chapitre précédent.
Sur le plan moléculaire, la reconnaissance du spermatozoïde et sa fixation à la membrane de l'ovule fonctionne de la même manière que l'arrimage des virus sur une cellule hôte adaptée, c'est-à-dire selon un principe de clé dans la serrure.
La serrure et la clé sont des protéines qui sont implantées dans la membrane cellulaire et qui ont une grande affinité réciproque. Le spermatozoïde porte la clé et l'ovule les serrures qui sont appelées **récepteurs**.
Ainsi un spermatozoïde qui se rapproche et qui porte la clé adaptée peut aussitôt s'arrimer à l'ovule.
La partie «clé» du spermatozoïde se trouve à la tête dans les environs de l'équateur. Pour que l'arrimage réussisse, cette zone de la membrane doit d'abord être découverte. Cela arrive grâce à la réaction acrosomique.
Le déroulement de la réaction acrosomique est une condition préalable à la fusion des membranes du spermatozoïde et de l'ovule.







Légende
Fig. 35 Lorsqu'un spermatozoïde ayant subi la réaction acrosomique atteint la membrane de l'ovule après la pénétration de la zone pellucide et qu'il l'effleure, les récepteurs membranaires se lient mutuellement.
Fig. 36 La zone membranaire post-acrosomique s'est liée avec la surface de l'ovule.
Fig. 37 Le «contenu» du spermatozoïde a complètement été intégré au cytoplasme de l'ovule.

La réaction acrosomique libère des enzymes qui contribuent à l'affaiblissement et au relâchement local de la zone pellucide. Le spermatozoïde pénètre la zone pellucide notamment à l'aide de violents coups de flagelle et parvient finalement dans l'espace périvitellin. Lorsqu'il effleure l'ovule, les lieux d'arrimage se reconnaissent mutuellement.

Une cascade d'événement se déclenche dans l'ovule lors de l'arrimage du spermatozoïde.

L'arrimage déclenche une cascade d'événements qui ont les buts suivants:

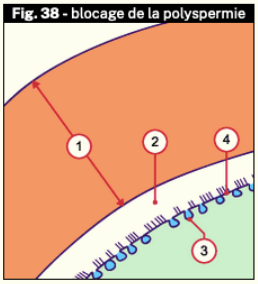
- blocage de la polyspermie: l'entrée d'autres spermatozoïdes doit être empêchée
- durcissement de la zone pellucide qui fait office de protection mécanique de l'embryon
- intégration du spermatozoïde dans l'ovocyte
- achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte et expulsion du deuxième globule polaire
- dans l'ovocyte, préparation à la décondensation de l'ADN mâle au plan moléculaire.

4.6.b. Le blocage de la polyspermie

Aussitôt qu'un spermatozoïde s'est arrimé, il faut empêcher que d'autres spermatozoïdes puissent faire de même. Des modifications appropriées ont lieu aussi bien au niveau de la **membrane de l'ovule** qu'au niveau de la **zone pellucide**.

L'arrimage libère une **onde de dépolarisation rapide** qui conduit à des modifications de la surface de la membrane.

L'onde de dépolarisation provoque également la **libération dans l'espace périvitellin du contenu** de toutes petites **vésicules** qui se trouvent du côté interne de la membrane de l'ovule. La zone pellucide s'en trouve «durcie». Elle ne laisse plus passer les spermatozoïdes et elle offre une meilleure protection à l'embryon qui se développera dans les prochains jours à l'intérieur des murs formés par la zone pellucide.

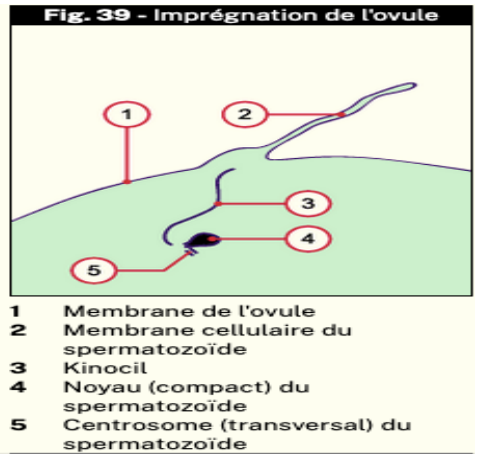


Légende Fig. 38 Le contenu des vésicules qui est libéré dans l'espace périvitellin conduit à un durcissement de la zone pellucide

4.6.c. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovule (imprégnation)

Après l'arrimage du spermatozoïde à l'ovule, les deux membranes fusionnent. Cela permet aux structures qui se trouvent à l'intérieur du spermatozoïde de passer dans le cytoplasme de l'ovule. On appelle ce processus **imprégnation** de l'ovule. Le **noyau** et son ADN fortement condensé, le **centrosome** disposé transversalement entre le noyau et l'implantation de la queue et le kinocil qui constitue la queue sont entre autres ainsi transférés.

Le kinocil se lyse par la suite. L'information génétique provenant du père et qui se trouve dans le noyau se décondense en vue de la formation du pronucleus mâle. Lors du rapprochement des deux pronuclei, le centrosome joue ensuite un rôle important. Plus tard, après qu'une division ait eu lieu, il sera également responsable de la formation du premier appareil microtubulaire de division du nouvel être vivant. Tous les centrosomes des cellules du corps d'un homme proviennent de cet unique centrosome paternel.
Les autres éléments du spermatozoïde, tel que le flagelle, qui pénètrent normalement dans l'ovocyte au moment de la fécondation sont en temps normal éliminés. Il en est de même des mitochondries du spermatozoïde. Cela explique pourquoi toutes les mitochondries du corps sont en général d'origine maternelle.



Légende Fig. 39 L'imprégnation de l'ovule: la membrane de la tête du spermatozoïde et de la pièce intermédiaire fusionne avec la membrane de l'ovule et la totalité du contenu du spermatozoïde pénètre dans l'ovule. La membrane de la queue persiste comme appendice.

Pour en savoir plus Dans de rares cas, le mécanisme responsable de l'élimination des mitochondries paternelles est déficitaire. Ces dernières survivent alors dans l'ovocyte et se retrouveront finalement dans les tissus de l'enfant. Ceci ne pose en règle générale pas de problème. Il arrive toutefois que des maladies causées par une altération de l'ADN mitochondrial soient transmises de cette manière du père à l'enfant.

4.6.d. L'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte

L'ovocyte secondaire qui s'est formé peu avant l'ovulation se trouve, au moment de l'imprégnation, dans l'état suivant :
L'**appareil microtubulaire de division** qui se trouvait arrêté en métaphase de la deuxième division de maturation est **réactivé** par l'imprégnation. L'arrimage et l'imprégnation par le spermatozoïde déclenche un signal qui induit la reprise et l'achèvement de la deuxième division de maturation de l'ovocyte. On parle désormais d'**ovule imprégné**.

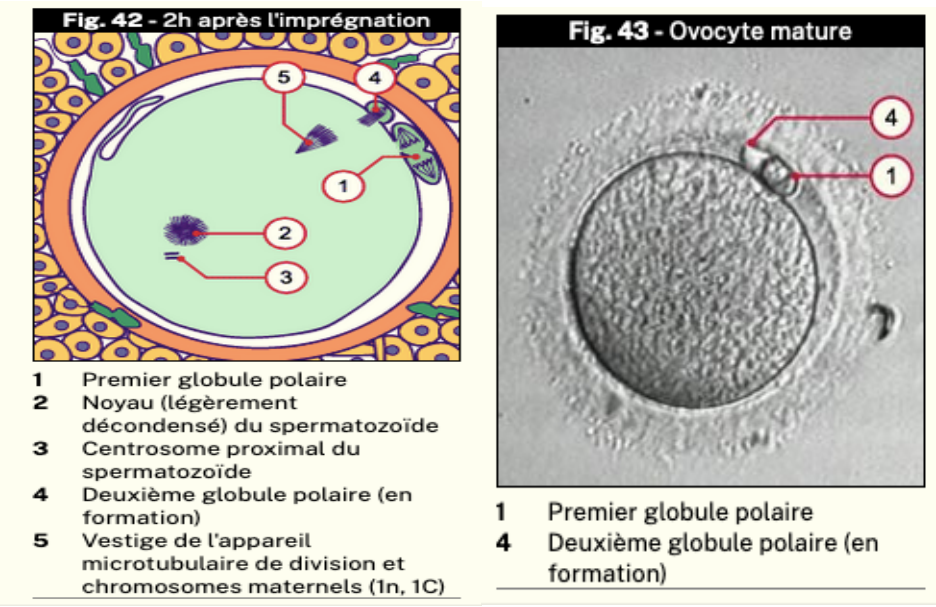




Légende
Fig. 40 Image instantanée au moment de l'imprégnation de l'ovule (heure zéro). L'appareil microtubulaire de division qui est organisé de manière radiaire et qui est ancré près du premier globule polaire est devenu actif; ici, il est arrêté en anaphase.
Fig. 41 Juste après l'imprégnation, on ne peut observer aucune caractéristique de celle-ci chez l'ovocyte secondaire. L'ovule se distingue par la présence du premier globule polaire. (celui-ci est parfois déjà légèrement segmenté dans l'attente de la division à venir, comme ici).

Pendant les deux heures qui suivent l'imprégnation, l'appareil microtubulaire de division sépare les chromatides qui sont arrangées sur le plan équatorial, de telle sorte qu'il ne reste que 1n1C dans l'ovule. Le **deuxième globule polaire néoformé** contient l'autre 1n1C. Le premier globule polaire qui est resté attaché par un fin cordon cytoplasmique reçoit le même signal et se divise aussi.
L'achèvement de la deuxième division de maturation signifie:
la division de l'ovocyte secondaire (1n, 2C) en un ovocyte mature (1n, 1C) et l'expulsion du deuxième globule polaire (1n, 1C) dans l'espace périvitellin

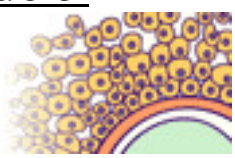
Par la suite, les structures de l'appareil microtubulaire de division se lysent. Les futurs appareils microtubulaires de division se forment à partir du centrosome paternel.



Légende
Fig. 42 Image instantanée environ deux heures après l'imprégnation de l'ovule. Le deuxième globule polaire est sur le point de se former. À côté, on voit le premier globule polaire en cours de division. (pour en savoir plus à l'aide d'une vidéo).
L'ADN du noyau du spermatozoïde a commencé à se décondenser.
Fig. 43 Trois globules polaires sont désormais reconnaissables: le deuxième globule polaire et le premier qui s'est divisé.

4.7. La fécondation s'achève. La formation du zygote

Introduction à la formation et au développement des pronuclei

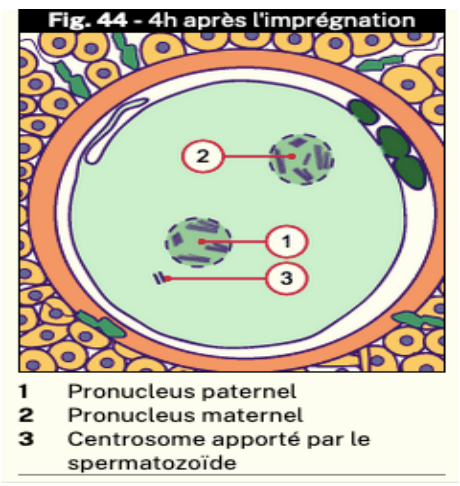


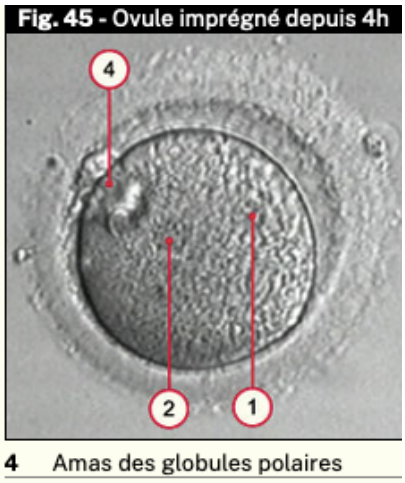
Fécondation

4.7.a. Introduction à la formation et au développement des pronuclei

Après que le spermatozoïde ait imprégné l'ovule, donc après avoir transmis la partie paternelle de l'information génétique, il s'agit dans l'ovule de mettre aussi bien l'information génétique mâle que femelle sous une forme qui leur permettent de s'unir de manière adéquate. Chaque ADN décondensé est enveloppé dans les **pronuclei paternel et maternel** qui se forment progressivement. Le dédoublement de l'ADN à lieu dans ces pronuclei durant une phase de synthèse.
Après cette phase de synthèse qui dure presque un jour, l'ADN se condense en chromosomes. Ceux-ci s'organisent immédiatement sur l'appareil microtubulaire de division du zygote pour que celui-ci puisse se diviser et atteindre le stade bicellulaire.
Les processus mentionnés ci-dessus vont être expliqués en détail par la suite.

Pour en savoir plus - Le pronucleus maternel est le plus proche des globules polaires. Le pronucleus paternel se forme près du point d'entrée du spermatozoïde, qui se trouve presque toujours à une certaine distance des globules polaires.





Légende
Fig. 44 Représentation schématique quatre heures après l'imprégnation. Une membrane nucléaire se forme autour des deux pronuclei. (Un dédoublement de l'ADN des chromosomes décondensés a lieu dans le pronucleus-même.)
Fig. 45 Image instantanée environ quatre heures après l'imprégnation de l'ovule. La formation du pronucleus est déjà reconnaissable dans ses grandes lignes.

4.7.a.1. Formation du pronucleus paternel

Par le biais de la tête du spermatozoïde, c'est un demi jeu de chromosomes (1n1C) très condensé qui pénètre dans le cytoplasme de l'ovule. Cet ADN condensé doit dans un premier temps être décondensé. Les protamines autour desquelles le brin d'ADN est enroulé sont dégradées. En ayant recours à des enzymes et des molécules qui se trouvent dans le cytoplasme de l'ovule, le pronucleus paternel se forme progressivement. Cela signifie qu'une **membrane nucléaire** entoure progressivement l'**ADN décondensé**. La formation d'un (pro)noyau est nécessaire à la phase de synthèse qui a lieu ensuite et pendant laquelle l'ADN est dédoublé.

4.7.a.2. Formation du pronucleus maternel

Le pronucleus maternel se forme au même moment que le pronucleus paternel.
La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte secondaire induit dans celui-ci la reprise et l'achèvement de la deuxième division de maturation. Après la formation du deuxième globule polaire, **les chromosomes maternels qui restent dans l'ovocyte sont entourés d'une membrane nucléaire** et sont décondensés. Les chromosomes doivent êtres décondensés en vue de la phase terminale de synthèse pendant laquelle l'ADN est dédoublé.

4.7.a.3. Phase de synthèse de l'ADN dans les pronuclei

L'ADN doit être dédoublé avant toute division cellulaire à venir pour qu'il puisse être réparti entre les cellules filles qui vont se former. Dans l'ovule imprégné, cela a lieu **pour chaque jeu de chromosomes** - celui du père et celui de la mère - **dans leur pronucleus respectif**. Le temps nécessaire au dédoublement de l'ADN est d'environ 12 à 18h. Pendant cette période, les deux pronuclei se rapprochent également l'un de l'autre.

Commentaire
A partir de 1n, 1C du spermatozoïde 1n, 2C sera synthétisé dans le pronucleus paternel. , Les 1n, 1C restant dans l'ovocyte après la deuxième division de maturation seront convertis en 1n, 2C dans le pronucléus maternel.

4.7.b. Rapprochement des pronuclei

Les pronuclei paternel et maternel s'approchent l'un de l'autre à l'aide de **microtubules** qui commencent à se former juste après la pénétration du spermatozoïde (l'imprégnation). Ces microtubules croissent **en étoile** à partir du centrosome paternel (= constitution d'un aster

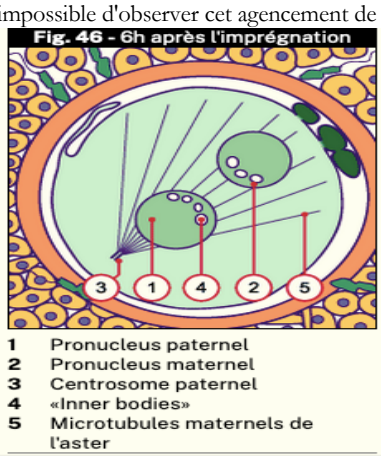
composé de douzaines de microtubules) juste à côté du pronucleus paternel en formation. Les protéines microtubulaires elles-mêmes proviennent du cytoplasme de l'ovocyte.

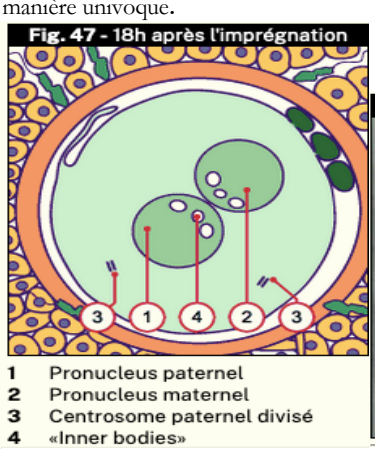
La **synthèse** du duplicata de l'ADN a lieu dans les pronuclei pendant que les microtubules de l'aster attirent ces mêmes pronuclei **vers le centre de l'ovule**. Cette synthèse **dure environ 12 heures**. Les pronuclei grossissent pendant cette période.

Pour en savoir plus
Comment peut-on distinguer le pronucleus paternel du pronucleus maternel ?
Deux caractéristiques peuvent nous aider:

- le pronucleus maternel est plus proche des globules polaires.
- Le pronucleus paternel est légèrement plus grand.

Mais comme l'angle d'observation de l'ovule au microscope n'est pas toujours optimal, il peut tout à fait arriver qu'il soit impossible d'observer cet agencement de manière univoque.







Légende
Fig. 46 Schéma représentant un ovule imprégné: un aster (pour en savoir plus) s'est formé à partir du centrosome paternel initial. A l'intérieur des pronuclei, on reconnaît les «inner bodies» qui s'alignent de manière typique.
Fig. 47 Les pronuclei maternel et paternel ont atteint leur taille maximale. Ils se sont fortement rapprochés et le centrosome s'est divisé en prévision de la division cellulaire.
Fig. 48 Ovule imprégné, 20 heures après l'insémination artificielle. Les cellules du cumulus ont été enlevées comme d'habitude. Les pronuclei se sont rapprochés l'un de l'autre au maximum mais on peut encore bien les distinguer.

4.7.c. La formation du zygote

Il n'y a **pas de fusion** des deux pronuclei après qu'ils se soient rapprochés au maximum; une mise en commun des chromosomes des deux pronuclei à l'intérieur d'une seule membrane nucléaire n'a pas lieu. Au contraire, **les membranes des deux pronuclei se lysent** et les chromosomes des deux pronuclei s'arrangent sur le plan équatorial de l'appareil microtubulaire. L'arrangement des chromosomes paternels et maternels ensembles dans un appareil microtubulaire commun marque le début du zygote, la première cellule du nouvel organisme; celle-ci possède un génome individuel (2n4C).

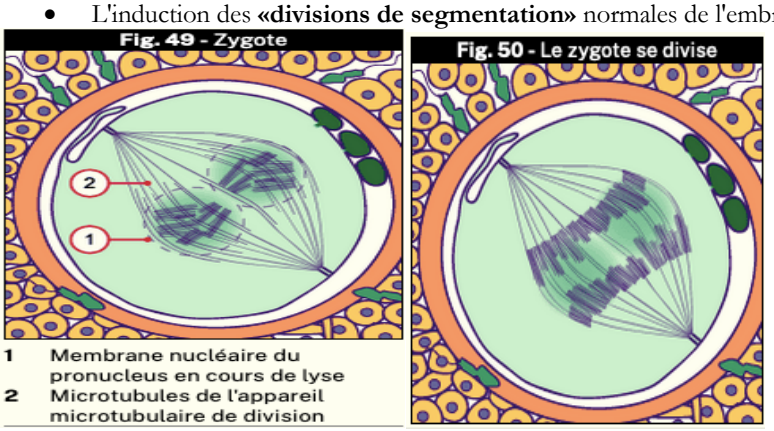
L'appareil microtubulaire de division répartit les chromosomes (qui viennent d'être rassemblés) dans les deux premières cellules de l'embryon. Ce processus qui mène **au stade bicellulaire** a lieu en moyenne **entre 22 et 26 heures** après la fécondation

Commentaire et résumé:
Le **zygote** - selon la définition: la première cellule de l'embryon - ne subit qu'**un cycle cellulaire incomplet**. Cela vient du fait que l'ovule n'achève les dernières étapes de sa maturation qu'au moment où le spermatozoïde l'a pénétré. Le zygote se forme donc selon un mode légèrement différent de celui que l'on pourrait supposer. Les informations génétiques des deux parents **ne sont pas** directement mises en commun lors de la pénétration du

spermatozoïde pour être dédoublées ensembles et finalement séparées par une mitose. En réalité, les informations génétiques aussi bien paternelles que maternelles sont d'abords dédoublées dans deux pronuclei indépendants; elles y sont également recondensées en chromosomes pour s'aligner juste ensuite sur le plan équatorial de l'appareil microtubulaire de division.

Le but de la cascade de la fécondation est ainsi atteint:

- La formation d'un jeu de chromosomes **diploïde**
- La détermination du sexe chromosomique du nouvel **individu**
- L'induction des **«divisions de segmentation»** normales de l'embryogénèse



Légende
Fig. 49 Un appareil microtubulaire de division s'est formé 22 heures après la fécondation (Pour en savoir plus).
La membrane nucléaire des deux pronuclei se lyse. Ceci indique sans équivoque que le zygote s'est formé.
Fig. 50 23 heures après la fécondation. L'appareil microtubulaire est en anaphase. Les chromosomes vont être séparés.

4.8.Résumé

4.8.a. La fécondation en quelques mots

Pour une fécondation couronnée de succès il faut un **spermatozoïde mature** qui contient un jeu de chromosomes haploïde et un **ovocyte mature type II** arrêté en métaphase de la deuxième division de maturation de la méiose. La fusion a lieu dans la partie ampoulaire de la **trompe utérine**. Le processus de pénétration du spermatozoïde dans l'ovule est appelé **imprégnation**. L'ovocyte est alors amené à achever sa deuxième division de maturatione et ainsi finit également par contenir un jeu de chromosomes haploïde. La fertilisation complète jusqu'à la formation du zygote (état d'union des jeux chromosomiques des deux pronuclei sur la plaque métaphasique de la première division mitotique) dure environ 24 heures et correspond au stade 1 selon Carnegie. Le but en est la **restauration d'un jeu de chromosomes diploïde et la détermination du sexe chromosomique**.

Le **spermatozoïde mature** est constitué de la tête qui contient la chape acrosomique et le noyau, du collet contenant les 2 centrioles, de la pièce intermédiaire contenant des mitochondries, de la pièce principale et de la pièce terminale. Les spermatozoïdes subissent une série de processus d'activation lors de leur ascension à travers le col, la cavité utérine et la trompe. L'ensemble de ces processus est désigné sous le nom de: **capacitation**. Certaines macromolécules qui proviennent du liquide séminal sont éliminées de la surface des spermatozoïdes. C'est ainsi que par la suite les spermatozoïdes deviennent plus mobiles et préparés à la **réaction acrosomique**.

La réaction corticale a lieu après le succès de l'imprégnation de l'ovule par un spermatozoïde et conduit au **blocage de la polyspermie**. Elle déclenche également par la suite l'achèvement de la deuxième division de maturation (méiose II). Ce processus conduit à l'expulsion du deuxième globule polaire. Le matériel nucléaire haploïde (contenu dans le spermatozoïde et l'ovocyte) se

dilate et forme les pronuclei **mâle** et **femelle**. Ceux-ci se rapprochent lentement. Le **zygote** se forme environ 22 h après l'imprégnation de l'ovule. Les deux jeux chromosomiques se trouvent arrangés sur une plaque métaphasique commune. La première division de segmentation est accomplie par l'appareil microtubulaire de division qui provient du centrosome proximal du spermatozoïde. La fertilisation s'achève avec la formation des deux cellules filles. La phase de préimplantation commence.

Chapitre 5 - Préimplantation

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire le développement de l'embryon depuis la première cellule jusqu'au blastocyste
- de connaître les stades importants de la préimplantation
- de décrire la signification de ces stades
- de connaître la durée de la préimplantation

Prérequis

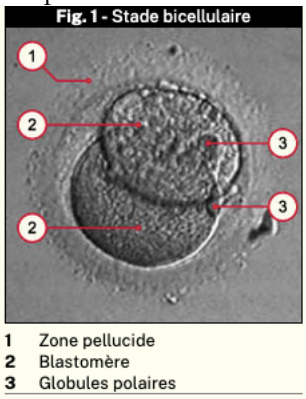
Les processus de la fécondation qui mènent à la formation du zygote

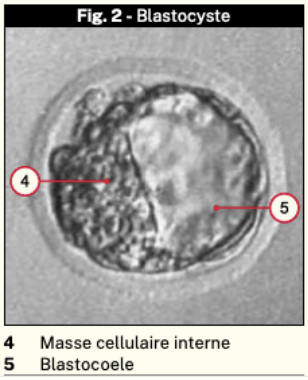
Questions & réflexions

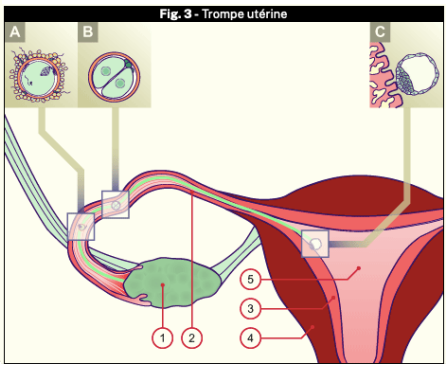
- Comment l'embryon parvient-il jusqu'à l'utérus, comment trouve-t-il son chemin?
- De quoi l'embryon se nourrit-il jusqu'à l'implantation?
- Comment le blastocyste se forme-t-il?

Introduction

Si la fécondation de l'ovule est réussie, la préimplantation commence; elle dure 6 jours (env. une semaine) et elle se présente ainsi:
Pendant que l'ovule fécondé migre depuis l'ampoule dans la cavité utérine en passant par les trompes, il se développe, par le biais de divisions cellulaires, en un blastocyste prêt à l'implantation. Au terme du sixième jour qui suit la fécondation, il s'implante dans l'endomètre.







1 Ovaire
2 Trompe utérine
3 Endomètre
4 Myomètre
5 Cavité utérine
A Ovule imprégné
B Stade bicellulaire
C Blastocyste

Légende

Fig. 1 La division du zygote engendre un embryon bicellulaire. Photographie prise 24h après la fécondation.
Fig. 2 Cette forme de l'embryon est appelée blastocyste car les cellules circonscrivent une cavité qui se trouve à l'intérieur et qui est remplie de liquide. Photographie prise au terme du quatrième jour.
Fig. 3 La ligne verte indique le chemin que parcourt l'embryon jusqu'au lieu d'implantation.

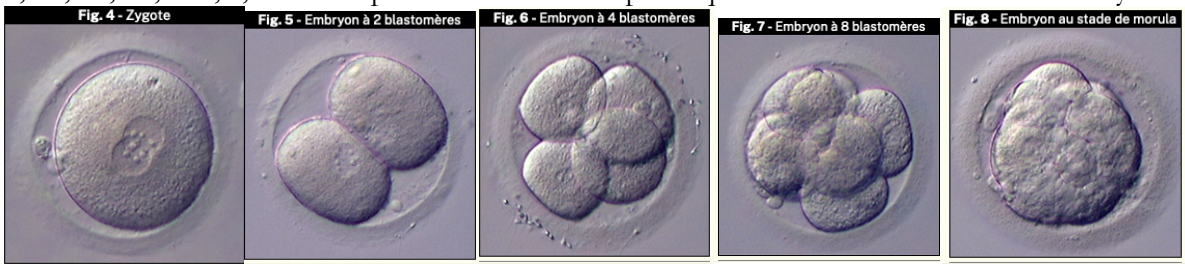
5.2. Les divisions de segmentation et la migration de l'embryon le long des trompes

5.2.a. Les divisions de segmentation qui aboutissent à la morula

L'ovule commence ses premières divisions de segmentation environ 24h après la fécondation.

La **morula** se forme à 96 heures; c'est un amas d'une trentaine de cellules (les blastomères). Leur taille n'augmente pas puisque ces cellules se sont formées uniquement par segmentation du zygote et puisqu'elles se trouvent toutes à l'intérieur de la zone pellucide qui est inextensible. Chaque nouvelle cellule est ainsi deux fois plus petite que la cellule dont elle est issue. La morula doit son nom à sa ressemblance avec la mûre qui apparaît en fait comme un **amas de cellules sphériques.**

Les divisions de segmentation des cellules ne doivent pas forcément avoir lieu de manière synchrone. En ce qui concerne le moment de la division cellulaire, les phases peuvent être décalées. La division cellulaire n'a donc pas forcément besoin de se dérouler selon la succession 4, 8, 16, 32, 64, 128,..., mais elle peut conduire à n'importe quel nombre de cellules de l'embryon.

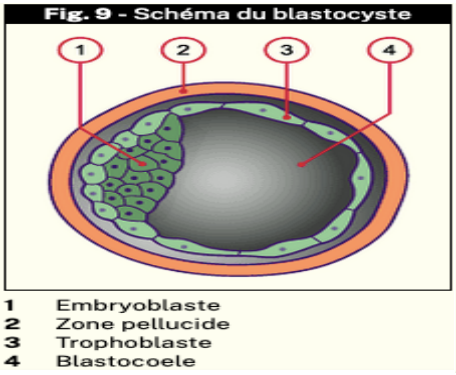


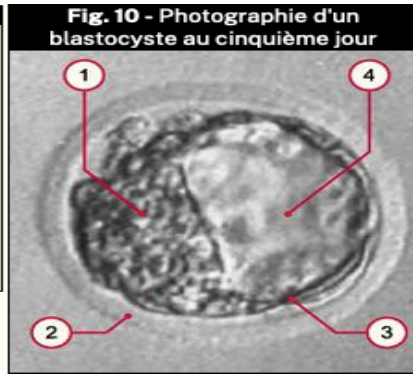
Légende
Fig. 4 Zygote au stade de deux pronuclei (env. 16-20h après une insémination).
Fig. 5 Embryon bicellulaire (env. 24h après une insémination).
Fig. 6 Embryon à 4 blastomères (env. 45h après une insémination).
Fig. 7 Embryon à 8 blastomères (env. 72h après une insémination).
Fig. 8 Embryon au stade de morula (env. 96h après une insémination).

5.2.b. La formation du blastocyste

Les cellules les plus externes de la morula se connectent les unes aux autres (qui est toujours enfermée dans la zone pellucide) et commencent à se resserrer entre elles (c'est la compaction). Une paroi cellulaire épithéliale étanche se forme et les cellules qui la constituent s'aplatissent et rétrécissent. Les cellules s'adjoignent à l'aide de complexes de liaison, de tight junctions et de gap junctions. Une cavité se forme à l'intérieur du blastocyste et se remplit de liquide (c'est le blastocoele). Les deux à quatre cellules les plus internes de la jeune morula se développent pour former la masse cellulaire interne du blastocyste. L'embryon à proprement parler se développera uniquement à partir de cette masse cellulaire (l'embryoblaste ou bouton embryonnaire). Les cellule de l'embryoblaste s'accumulent à un pôle; c'est le pôle embryonnaire du blastocyste. Les

structures qui se sont formées sont: une masse cellulaire externe (le trophoblaste) qui est constituée de très nombreuses cellules et l'embryoblaste qui n'est constitué que de peu de cellules. Le rapport entre le nombre de cellules qu'il y a dans l'embryoblaste et le nombre de cellules qu'il y a dans le trophoblaste est de 1:10. Le trophoblaste entrera dans la constitution des enveloppes et des parties du placenta qui proviennent de l'enfant.

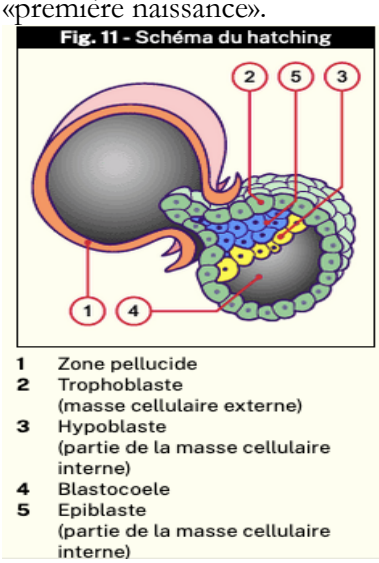




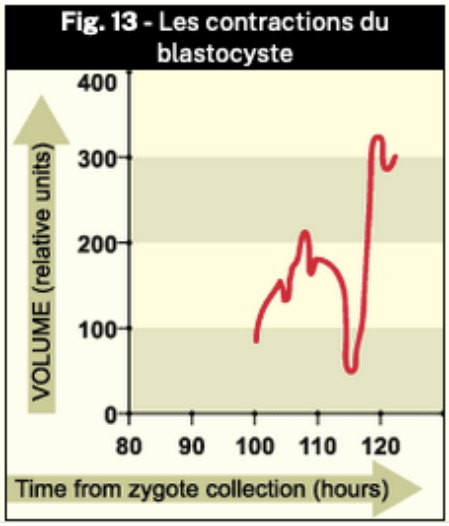
Légende Fig. 9, 10 Le blastocyste s'est formé par compaction des cellules et accumulation d'un liquide intercellulaire qui a conduit à la formation du blastocoele. A ce moment, l'embryoblaste qui se trouve à l'intérieur du blastocyste (la bosse sur la gauche) est constitué d'une douzaine de cellules. A ce même moment, le trophoblaste qui l'entoure est constitué d'une couche cellulaire unique formée par une centaine de cellules.

5.2.c. L'éclosion du blastocyste (Hatching)

Au terme du cinquième jour environ, l'embryon se libère de la zone pellucide qui l'enveloppe. L'embryon fait éclater cette enveloppe par une suite de contractions d'expansion (expansion contractions). Il est aidé par des enzymes qui dégradent la zone pellucide au pôle abembryonnaire (le pôle qui se trouve à l'opposé de l'embryon). Ces contactions d'expansion rythmiques permettent à l'embryon de s'extraire de l'enveloppe rigide. On appelle également hatching cette «première naissance».







Le volume d'un embryon se met à croître dès que la formation du blastocoele à l'intérieur de la morula commence.

Fig. 11, 12 L'embryon s'extrait de la zone pellucide en commençant par le pôle abembryonnaire.
Le volume d'un embryon commence à augmenter dès la formation du blastocoele à l'intérieur de la morula.
Fig. 13 Les contractions d'expansion rythmiques sont caractéristiques de l'augmentation de volume; on peut les reconnaître sur ce graphique. D'après M.P. Primi, CHUV, Lausanne

5.2.d. La polarité de l'embryon

La polarité de l'embryon se manifeste par la formation d'un pôle **embryonnaire** et un pôle **abembryonnaire**. Cette polarité devient tout à fait évidente si l'on observe un blastocyste lors de la formation de la masse cellulaire interne (**ICM**). Celle-ci **s'amasse à un pôle**, sur la face interne de la sphère creuse qui est formée par des blastomères. (L'embryon à proprement parler se formera plus tard à partir des blastomères de la masse cellulaire interne; les structures extraembryonnaires telles que les enveloppes et une partie du placenta se constitueront à partir des blastomères de la sphère creuse.)

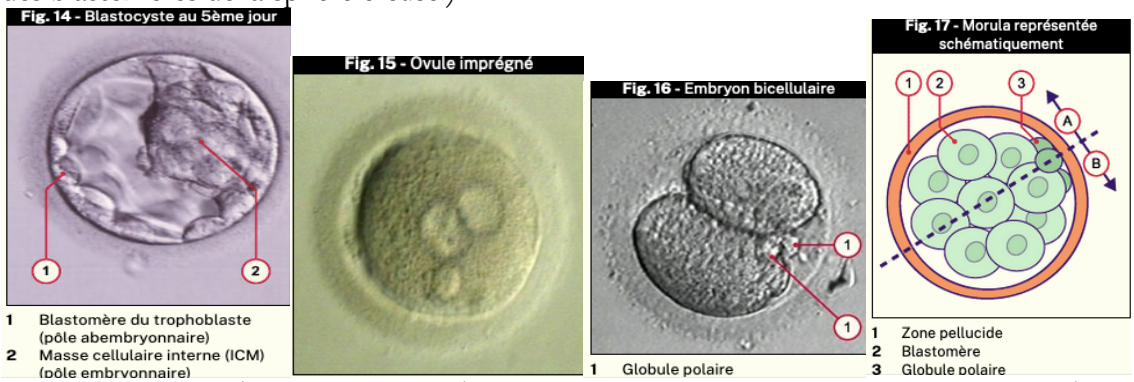


Fig. 14 Blastocyste qui s'est développé à partir d'un ovule inséminé artificiellement; photographie prise peu avant l'introduction chez la patiente.
Fig. 15 Sur cette photographie qui est focalisée à la surface de l'ovule, la structure de la surface de l'hémisphère droit apparaît lisse alors que celle de l'hémisphère gauche est grossière.
En arrière plan on distingue les deux pronuclei dans leur position caractéristique, l'un en face de l'autre, et un globule polaire.
Fig. 16 Les deux globules polaires sont reconnaissables; il se trouvent précisément dans le sillon de division, entre les deux cellules.
Fig. 17 Embryon au stade morula représenté de manière schématique. Un plan équatorial imaginaire traverse l'amas de globules polaires (ligne discontinue). On trouve un pôle de chaque côté de celui-ci (A et B).

Cette polarité a déjà été instaurée chez l'ovule non-fécondé. C'est le cytosquelette qui joue un rôle déterminant dans ce mécanisme. Dans des conditions d'observation favorables, on peut **différencier** chez l'ovule non-fécondé **une surface plutôt lisse d'une surface plutôt rugueuse** puisque le cytosquelette est ancré à la membrane de l'ovule. Ces deux surfaces différentes reflètent la polarité du futur embryon.

La division du zygote qui mène au stade bicellulaire a désormais lieu de manière à ce que chaque cellule s'oriente vers son pôle respectif. De plus, les **globules polaires aboutissent toujours dans le sillon de division**. Il n'est donc pas étonnant que le cytosquelette et l'appareil microtubulaire de division contribuent ensemble à l'expulsion des globules polaire. Par ailleurs, on peut considérer l'appareil microtubulaire de division comme une partie du cytosquelette.

Cette polarité est déterminée une fois pour toutes et elle s'exprime dans les deux cellules. Elle est conservée par la suite et on la retrouve donc au stade morula. Un **plan équatorial imaginaire** défini par les globules polaires sépare ici aussi **le pôle embryonnaire du pôle abembryonnaire**

5.2.e. La migration de l'embryon le long des trompes

Pendant que l'ovule fécondé se développe en morula puis en blastocyste et qu'il finit par s'extraire de la zone pellucide, il migre depuis l'ampoule jusqu'à la cavité utérine en passant par la trompe. Au terme du sixième jour, il s'implante dans l'endomètre de la cavité utérine. Ce sont les battements microciliaires et les contractions de la trompe qui transportent l'ovule, respectivement l'embryon.

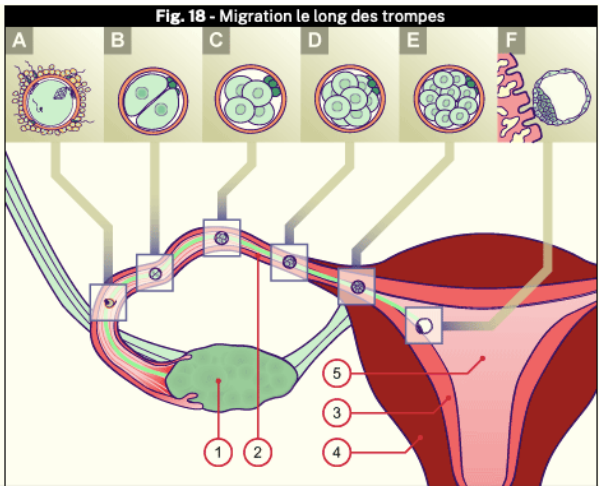
1 Ovaire
2 Trompe
3 Endomètre
4 Myomètre
5 Cavité utérine
A Ovule imprégné, jour 0
B Stade bicellulaire, jour 1
C Stade quadricellulaire, jour 2
D Stade huit cellules, jour 3
E Morula (16 cellules), jour 4
F Blastocyste libre (après le hatching), jour 6

Commentaire Le déroulement chronologique des stades de la préimplantation est résumé dans ce schéma.
Légende Fig. 18 L'embryon subit ces stades de segmentation pendant sa migration le long de la trompe. Au terme du quatrième jour, il atteint la cavité utérine en tant que blastocyste. Le hatching a lieu à cet endroit au cours du cinquième jour et l'implantation au cours du sixième jour.

5.3. Résumé

5.3.a. La préimplantation en quelques mots

Si la fécondation (qui a lieu dans la partie ampoulaire de la trompe) **est réussie**, l'ovule migre le long de la trompe jusqu'à la cavité utérine. Cette migration dure six jours et elle comprend les stades 2 à 4 selon Carnegie. Simultanément, le **zygote** se **divise** plusieurs fois sans augmentation du volume total dans un premier temps car il est encore enveloppé par la zone pellucide. Des cellules filles naissent de ces division et on parle désormais du **stade des blastomères**. La **compaction** a lieu dès 16 cellules environ (**la morula**); durant ce processus, les cellules externes (**les trophoblastes**) forment une paroi épithéliale compacte. Elles sont liées entres elles par des complexes de liaison et des microvillosités croissent sur leur surface externe. Les cellules internes sont ainsi abritées de l'influence du milieu externe et peuvent ainsi se différencier indépendamment. L'**embryoblaste** se forme à l'intérieur. Simultanément, une cavité remplie de liquide se constitue également, le **blastocoele**. On parle désormais de blastocyste. A la fin du stade 3 selon Carnegie, le **blastocyste** s'extrait de la zone pellucide (**hatching**) et il se trouve désormais à l'entrée de la cavité utérine en tant que blastocyste libre. On peut dès lors distinguer deux couches cellulaires chez l'embryoblaste: l'**épiblaste** et l'**hypoblaste**. Par la suite, le **blastocyste libre** se fixe à la muqueuse de l'utérus par le pôle où se trouve l'embryoblaste; ce processus est appelé **adplantation**. Le blastocyste dégrade la muqueuse utérine à l'aide de ses enzymes et il y pénètre progressivement. Ainsi débute l'implantation.



Chapitre 6- Implantation

Objectif

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire les structures histologiques de l'endomètre
- d'expliquer les phases de maturation de l'endomètre au cours du cycle menstruel
- de connaître le rôle des hormones hypophysaires dans le contrôle du cycle menstruel
- de détailler les étapes de l'implantation
- de rapporter les mécanismes moléculaires fondamentaux associés aux étapes de l'implantation
- de mentionner les zones d'implantation normale et les anomalies de grossesses extra-utérines
- d'énumérer les interventions possibles sur l'implantation pour empêcher le développement d'une grossesse

Prérequis

- Fécondation
- Préimplantation

Questions & réflexions

- Comment assurer une maturation coordonnée des gamètes et de l'utérus pour optimiser les conditions de développement et d'implantation de l'embryon?
- Comment les apports nutritifs au blastocyste peuvent être assurés pendant la période implantatoire qui précède la mise en place d'une circulation utéro-placentaire?
- Quels mécanismes doivent être mis en jeux pour contrôler la réponse de la muqueuse utérine à la présence du blastocyste qui a un génotype différent et un développement invasif lié à une activité protéolytique intense?
- Compte tenu de vos connaissances sur les mécanismes impliqués dans les étapes de l'implantation du blastocyste, quels procédures peut-on envisager pour interrompre le développement d'un embryon après la fécondation de l'ovule?

6.1. Introduction

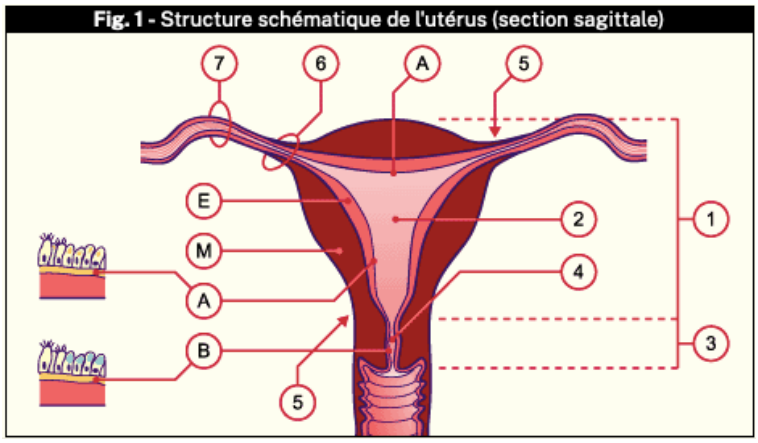
L'implantation (nidation), qui correspond au stade 5 de Carnegie, **commence** entre le **6e et le 7e jour** après la fécondation, et se **termine vers le 12e jour** avec la mise en place de la circulation utéro-placentaire primitive. Il s'agit d'une étape fondamentale du développement, indispensable à la survie du blastocyste pauvre en réserves nutritives (oeuf alécithique). L'implantation de l'embryon humain est de **type interstitiel**, correspondant à son enfouissement complet dans la muqueuse utérine. Cette étape cruciale permet non seulement l'**isolement** de l'embryon du monde extérieur, mais en même temps son **contact étroit** avec l'organisme maternel garantissant l'**appoint nutritif indispensable** à son développement.

6.2. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre

6.2.a. Introduction

L'utérus à pour fonction principale de recevoir et d'**héberger l'embryon**, puis le **foetus,** au cours de la grossesse. Il s'agit d'un organe musculaire piriforme et creux, constitué d'une paroi formée de trois couches: une tunique séreuse externe, le **périmètre**, une tunique musculaire épaisse, le **myomètre**, et un revêtement muqueux interne, **l'endomètre.** L'endomètre, site de l'implantation, subit des modifications morphologiques et fonctionnelles étroitement liées aux **hormones sexuelles**. En effet, en l'absence d'imprégnation hormonale cyclique avant la puberté et après la ménopause, c'est un tissu **inactif au repos**. Pendant la période génitale active, l'utérus se prépare à l'implantation d'un ovule fécondé à chaque cycle par la prolifération et la différenciation de sa muqueuse. Lorsque l'implantation n'a pas lieu, la partie fonctionnelle (superficielle) de l'endomètre sera éliminée.

1 corps utérin
2 cavité utérine
3 col utérin
4 canal endocervical
5 isthme
6 segment interstitiel
7 trompes
A muqueuse endométriale
B muqueuse endocervicale
E endomètre
M myomètre



Légende
Fig. 1 La muqueuse endométriale (A) est formée d'un épithélium prismatique unistratifié comportant trois types cellulaires, des cellules sécrétantes (sécrétion de glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales. Le tissu conjonctif est riche en glandes utérines (Glandulae uterinae).
Fig. 1 La muqueuse endocervicale (B) est formés d'un épithélium cylindrique simple avec des cellules basales, des cellules ciliées, des cellules sécrétantes (sécrétion de mucus) et d'un stroma contenant des glandes tubulaires ramifiées (Glandulae cervicales).

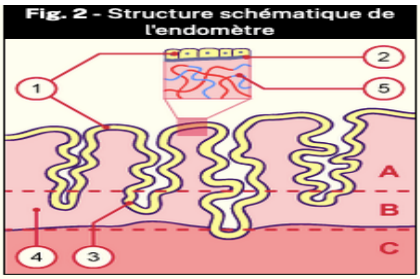
Pour en savoir plus L'utérus se compose de deux régions anatomiques distinctes le **corps** (Corpus uteri avec la cavité utérine) tapissé par la muqueuse endométriale et le **col** (cervix uteri avec le canal endocervical) tapissé par la muqueuse endocervicale.

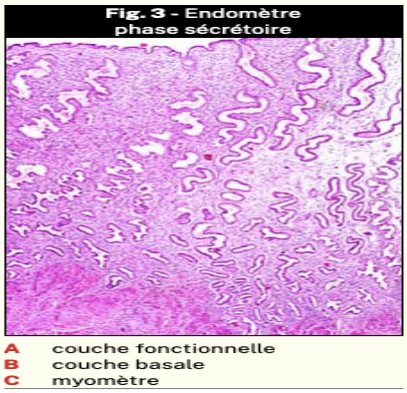
La muqueuse du **corps utérin** appelée endomètre est formée d'un épithélium prismatique unistratifié comportant trois types cellulaires, des cellules sécrétantes (glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales, ainsi qu'un tissu conjonctif riche en cellules, abritant les glandes utérines. C'est la région profonde de l'endomètre, constituant la couche basale (résiduelle), située près du myomètre, qui reconstruira à chaque cycle la zone fonctionnelle.

6.2.b. Anatomie fonctionnelle de l'endomètre

L'endomètre est constitué par un épithélium prismatique unistratifié (cilié ou non selon le stade fonctionnel) avec sa lame basale, des glandes utérines, un tissu conjonctif (stroma) hautement spécialisé riche en cellules contenant les vaisseaux sanguins, notamment les artères spiralées branches des artères utérines, ainsi qu'un système de drainage veineux.

Légende Fig. 2, 3 Structure schématique montrant la couche fonctionnelle et basale de l'endomètre, ainsi que les glandes utérines et le myomètre. Les cellules de l' épithélium prismatique unistratifié, la lame basale et les vaisseaux sanguins, sont représentés au plus fort grossissement dans l'encadré. Notez bien que l'extrémité de certaines glandes utérines plonge dans le myomètre ce qui permet leur régénération lors d'un curetage notamment.





6.2.c. Définition du rôle fonctionnel de l'endomètre

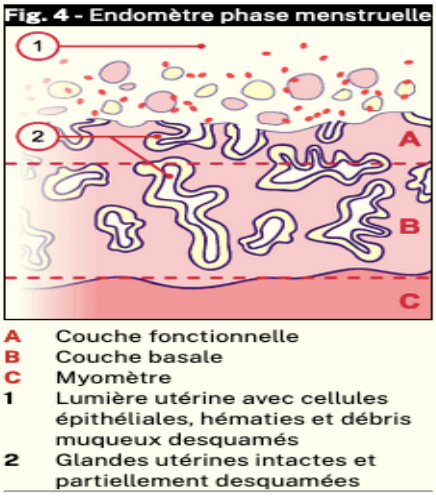
- site des modifications glandulaires et vasculaires du cycle utérin
- lieu d'implantation normal du blastocyste
- site du développement du placenta

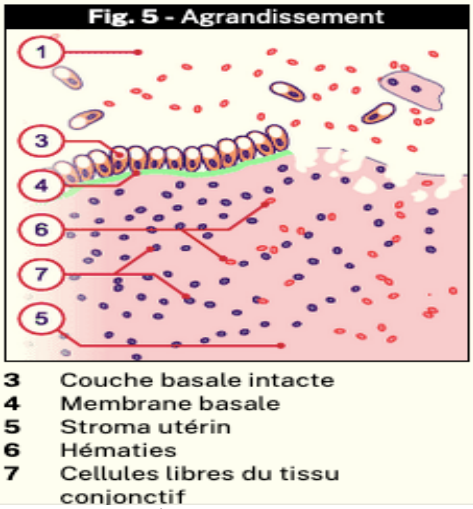
6.2.d. Modifications hormonales cycliques de l'endomètre

L'endomètre est soumis à des modifications hormonales **cycliques** durant toute la période d'activité génitale (de la puberté à la ménopause). Rappelons que la régulation hormonale de l'ovulation s'effectue aux trois niveaux hypothalamo-hypophyso-ovarien par des mécanismes de rétrocontrôle longs et courts.

6.2.d.1. La phase menstruelle

La **phase menstruelle (1e au 4e jour)** marque le début de chaque cycle. En l'absence d'implantation, la régression du corps jaune provoque la chute des taux circulants de l'oestradiol et de la progestérone et provoque l'élimination de la partie fonctionnelle de l'endomètre.





Légende Fig. 4, 5 Desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre (spongieuse et compacte) avec élimination de sang, de débris endométriaux et de lymphocytes.

Pour en savoir plus

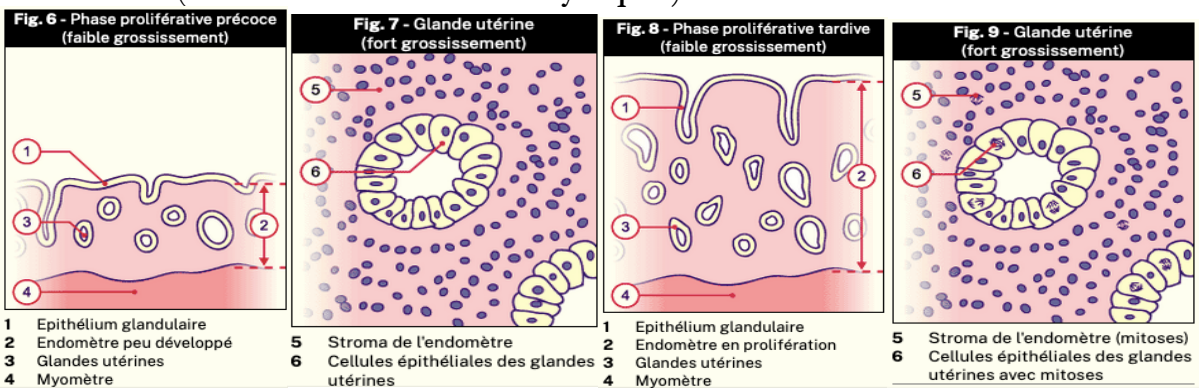
Mécanismes vasculaires à la base du phénomène de menstruation

Nous avons vu que les mécanismes vasculaires présidant à la phase menstruelle (jour 1 à 4) sont subordonnés à la chute des taux plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone résultant de l'involution du corps jaune en l'absence d'implantation.

Seule la partie **fonctionnelle** de l'endomètre est toutefois concernée par ces modifications cycliques, la partie **basale** restant intacte.
C'est la contraction spasmodique de la média des artérioles spiralées qui est responsable d'une ischémie entraînant la nécrose de la partie fonctionnelle de l'endomètre. Celle-ci sera éliminée avec du sang rendu incoagulable par un facteur fibrinolytique local lors de la menstruation.
Les réseau vasculaire utérin (schéma) présente une **sensibilité sélective** aux variations hormonales cycliques. Les artérioles radiales et basales ne réagissent pas à la chute hormonale alors que les **artérioles spiralées** sont **hormono-sensibles.**
Cette sensibilité sélective s'explique par l'évolution de la structure anatomique du réseau vasculaire. L'endomètre est traversé, de la profondeur vers la surface, par des artérioles dont la paroi se transforme. La structure élastique qui entoure les vaisseaux au contact du myomètre disparaît lors de leur progression vers la lumière utérine réduisant leurs propriétés contractiles. La fine paroi fibreuse qui subsiste est, quant à elle, sensible à l'imprégnation hormonale. Au cours de la phase lutéale, sous l'effet de la progestérone notamment, ces vaisseaux vont se transformer en artérioles spiralées à paroi épaisse et fort potentiel contractile.

6.2.d.2. La phase folliculaire ou proliférative

Au cours de la **phase folliculaire ou proliférative (4 au 14e jour)**, la **sécrétion d'oestrogènes** par les follicules ovariens en croissance est responsable de la prolifération de l'endomètre (**mitoses** intenses dans l'épithélium glandulaire). L'épithélium utérin desquamé se reforme à ce stade et un certain nombre de cellules épithéliales **deviennent ciliées**. Les glandes du stroma endométrial s'allongent et les artères spiralées sont légèrement contournées. A la fin de la phase proliférative, le **pic d'oestradiol** (secrété par le follicule en croissance) exerce un rétrocontrôle positif au niveau de l'hypophyse et l'ovulation survient 35 à 44h après le début de la montée initiale de LH (**modifications hormonales cycliques**).



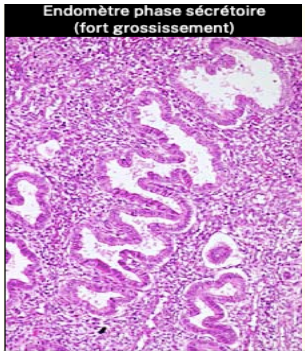
Légende
Fig. 6, 7 Phase proliférative précoce caractérisée par un endomètre fin relativement homogène
Fig. 8, 9 Phase proliférative tardive: endomètre épaissi (développement de la couche spongieuse: Zona spongiosa) avec augmentation des glandes et mitoses visibles dans l'épithélium glandulaire

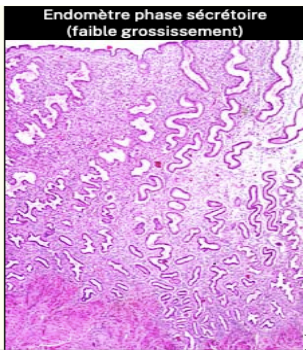
Pour en savoir plus Histologie faible et fort grossissement

6.2.d.3. La phase lutéale ou sécrétoire

Enfin, lors de la **phase lutéale ou sécrétoire (14 au 28e jour)**, sous l'effet de la sécrétion de la progestérone (corps jaune) l'endomètre se différencie et atteint sa maturité. Les glandes deviennent tortueuses et les artères sinueuses. Le stroma conjonctif est le siège de transformations oedémateuses. La période de **réceptivité maximale** est atteinte du **20 au 23e jours**. Cette phase de réceptivité de l'endomètre est de 4 jours et est communément appelée «**fenêtre d'implantation**»

Fig. 10, 11 Phase sécrétoire précoce: l'épaisseur de l'endomètre va progressivement atteindre sa maturité, le noyau des cellules épithéliales est arrondi. En raison de la production et du stockage basal important de glycogène il se trouve en position apicale proche de la lumière
Fig. 12, 13 Phase sécrétoire moyenne: l'endomètre atteint sa maturité, le glycogène transite du pôle basal vers le pôle apical, repoussant les noyaux des cellules épithéliales vers le pôle basal. Des amas de sécrétion chargés de glycogène sont alors évacuées dans la lumière des glandes.
NB: 2a + 2b = couche fonctionelle





Pour en savoir plus Histologie faible et fort grossissement

6.3. Etapes de l'implantation

6.3.a. Zone d'implantation normale

Afin que l'implantation puisse se dérouler correctement, il faut que le **blastocyste** et la **muqueuse utérine** puissent interagir. Ces deux structures indépendantes doivent donc subir des modifications **synchrones**. L'implantation s'effectue en général dans la couche fonctionnelle de l'endomètre de la **paroi supérieure et postérieure** du corps utérin et ceci au cours de la phase progestative (sécrétoire) du cycle menstruel.

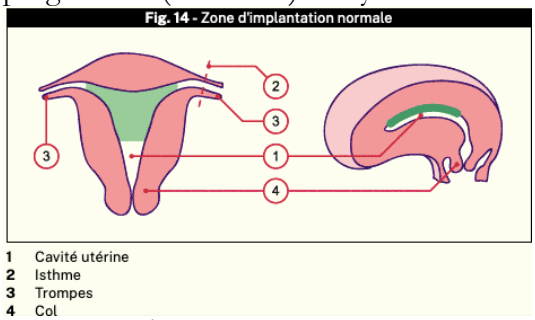


Fig. 14 Zone d'implantation normale du blastocyste dans la paroi supérieure et postérieure de l'endomètre utérin.
Pour en savoir plus Zones d'implantation ectopique

6.3.b. Etapes

De manière schématique on peut distinguer 3 étapes dans l'implantation:

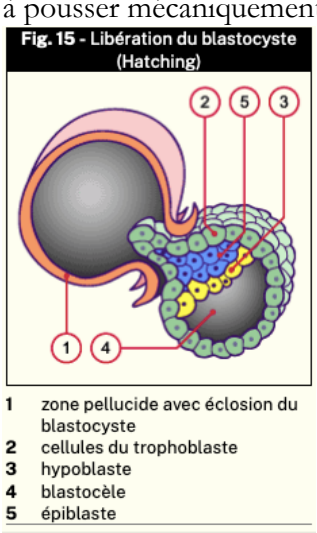
- Apposition du blastocyste à la muqueuses utérine
- Adhésion du blastocyste à l'endomètre
- Invasion du trophoblaste et enfouissement

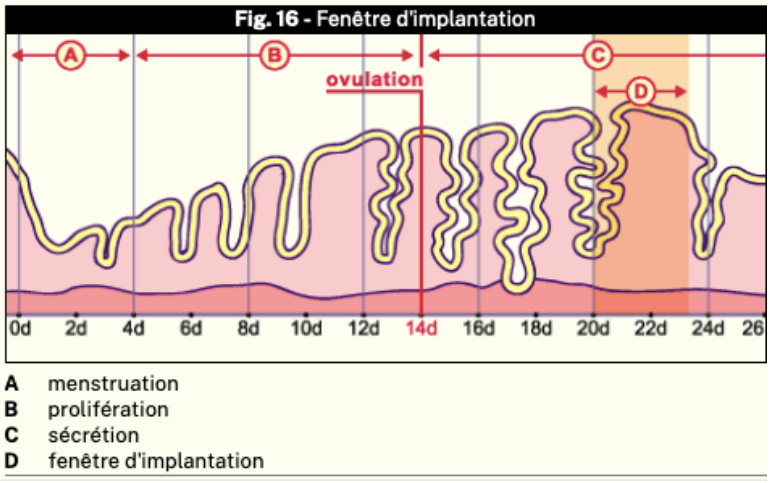
6.3.b.1. Apposition du blastocyste à la muqueuses utérine

Lorsque le blastocyste se libère de sa zone pellucide au 5e jour, il entre en contact avec le muqueuse utérine maternelle, en s'orientant face à l'endomètre du côté de son pôle embryonnaire.

Toutefois la fixation ne peut avoir lieu que si l'utérus est entré dans sa phase sécrétoire (lutéinique). Cette phase de réceptivité de l'endomètre qui dure 4 jours (20-23e j.) est communément appelée «fenêtre d'implantation». Elle correspond à la période suivant d'environ 6 jours le pic LH. Elle est caractérisée par l'apparition de microprotusions au pôle apical des cellules épithéliales de l'endomètre. Un des rôles fonctionnels de ces protrusions serait notamment l'absorption du fluide utérin, rapprochant le blastocyste de l'endomètre et l'immobilisant. A ce stade le blastocyste peut encore être éliminé par lavage. Il existe également une hypothèse stipulant que la progestérone et les oestrogènes produits par le blastocyste seraient

responsables d'un oedème colmatant la cavité utérine déjà aplatie. Ce qui contribuerait également à pousser mécaniquement le blastocyste contre l'épithélium utérin.





Légende
Fig. 15 Le blastocyste se libère de sa zone pellucide en partie lysée. On distingue le trophoblaste constituant la masse cellulaire externe, ainsi que les cellules de l'embryoblaste (masse cellulaire interne: hypoblaste et épiblaste) et la cavité du blastocyste.
Fig. 16 Cycle menstruel avec modifications cycliques de l'endomètre. La fenêtre d'implantation, correspondant à la période de réceptivité maximale, est représentée en D.

Pour en savoir plus
Zone pellucide
Pendant toute la période allant de l'ovulation jusqu'à la l'implantation, l'ovule est entouré par la zone pellucide. Le rôle de celle-ci évolue. Initialement elle facilite, avec les cellules de la couronne radiaire, le transport de l'ovule dans la trompe. Au moment de la fertilisation, elle favorise la réaction acrosomique des spermatozoïdes. Enfin, alors que la réaction corticale a eu lieu, elle subit des modifications physiques et chimiques, empêchant d'autres spermatozoïdes de pénétrer dans l'ovule. Une polyspermie est ainsi évitée.
La zone pellucide est dépourvue d'antigènes HLA et agit donc également comme barrière immunologique face à la mère. Un autre rôle essentiel est également la prévention d'une implantation prématurée de l'embryon dans la région tubaire.

6.3.b.2. Adhésion du blastocyste à l'endomètre

Suite à l'apposition du blastocyste sur l'épithélium utérin, les **microvillosités** à la surface des cellules trophoblastiques les plus externes établissent avec celles des cellules épithéliales utérines un système d'interpénétration. Il se forme des **complexes jonctionnels** responsables d'une adhésion plus solide. A ce stade le blastocyste **ne peut plus être éliminé** par simple lavage. L'adhésion du blastocyste à l'endomètre serait médiée par des **glycoprotéines de surface**, le mécanisme spécifique n'est toutefois pas encore connu.

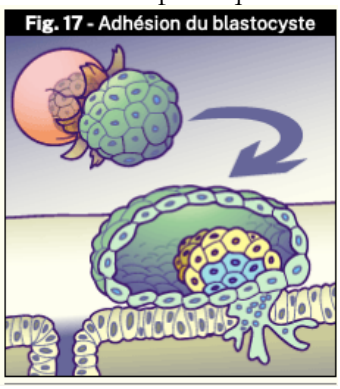


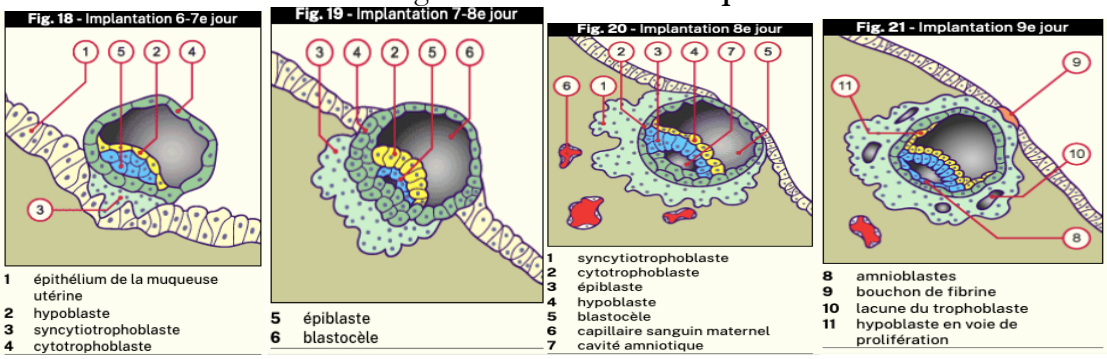
Fig. 17 Eclosion du blastocyste et adhésion à l'endomètre. On voit les cellules du syncytiotrophoblaste s'infiltrant entre les cellules de l'épithélium utérin.

6.3.b.3. Invasion du trophoblaste et enfouissement

Le trophoblaste va se différencier en deux masses cellulaires distinctes juste avant d'entrer en contact avec l'endomètre:

- le syncytiotrophoblaste à l'extérieur (ST)
- le cytotrophoblaste à l'intérieur (CT).

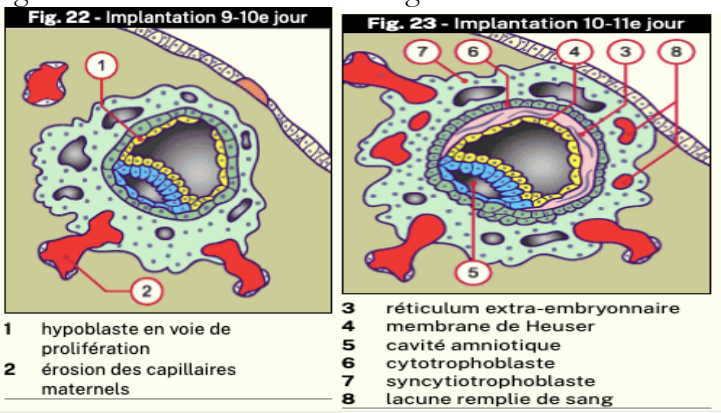
Le **cytotrophoblaste**, en profondeur, consiste en une couche interne irrégulière de cellules ovoïdes mononuclées. Il est le siège d'une **activité mitotique intense**.



Légende
Fig. 18 Blastocyste libre (après rupture de la zone pellucide) au début de son adhésion à la paroi utérine (6 à 7 jours). Les cellules trophoblastiques du pôle embryonnaire se différencient et prolifèrent pour former le syncytiotrophoblaste invasif. Le pôle abembryonnaire est quant à lui formé par les cellules du cytotrophoblaste.
Fig. 19 Disque embryonnaire didermique (hypoblaste et épiblaste) à 8 jours. On note l'apparition de la cavité amniotique dans l'épiblaste. Le ST poursuit son activité lytique invasive au sein du tissu maternel.
Fig. 20, 21 Implantation complète de l'embryon dans l'endomètre avec obturation du point d'implantation par un caillot de fibrine. La cavité amniotique s'agrandit et une couche de cellules (amnioblastes) la sépare désormais du CT. Les cellules hypoblastiques commencent également à proliférer. Des vacuoles extracytoplasmiques apparaissent dans le ST, elles confluent pour former des lacunes. Ces lacunes sont initialement remplies de fluides tissulaires et de sécrétions utérines.

En périphérie, le **syncytiotrophoblaste** forme une couche multinuclée sans limites cellulaires distinctes (**syncytium**) provenant de la fusion des cellules externes du cytotrophoblaste. Le syncytiotrophoblaste est pourvu de **capacités enzymatiques lytiques** et sécrète des facteurs qui lui permettent d'induire l'apoptose des cellules épithéliales de la muqueuse utérine, de traverser la lame basale et de pénétrer dans le stroma sous-jacent au contact des vaisseaux sanguins utérins. Avec la pénétration du blastocyste dans l'endomètre, le syncytiotrophoblaste se développe rapidement et lorsque la pénétration est complète, il va entourer complètement l'embryon.

La muqueuse utérine réagit à l'implantation par la réaction déciduale qui transforme l'endomètre en caduque. Les cellules du ST vont phagocyter les cellules déciduales apoptotiques de la muqueuse utérine et résorber les protéines, les sucres et les lipides ainsi libérés. Elles vont également éroder les canaux des glandes endométriales et les capillaires du stroma.



Légende
Fig. 22, 23 L'activité lytique du ST érode les capillaires de l'endomètre. Le sang maternel s'engouffre dans les lacunes. Le ST enveloppe les capillaires maternels, étendant son réseau lacunaire et établissant un réservoir artériel et un système de drainage veineux.

Au milieu de la 2e semaine des vacuoles extra-cytoplasmiques apparaissent dans le ST. Elles vont confluer pour former des **lacunes**. Ces lacunes sont initialement remplies de fluides tissulaires et de sécrétions utérines. Après l'érosion des vaisseaux maternels le sang va remplir ces lacunes, qui convergent pour former les chambres intervilleuses. La croissance invasive du ST s'arrête dans la **couche compacte** de la muqueuse utérine. Ainsi est mis en place, vers le 13e jour, **la circulation utéro-placentaire primitive.**

A la fin de la 2e semaine, lorsque la nidation est achevée, le bouton embryonnaire est constitué schématiquement de deux cavités hémisphériques superposées: la cavité amniotique (dorsal) et la vésicule vitelline (ventral).
Le plancher de la cavité amniotique est formé par l'épiblaste et le toit de la vésicule vitelline par l'hypoblaste. Ces deux feuillets accolés constituent l'embryon ou le disque embryonnaire didermique.

6.4. Aspects moléculaires de l'implantation

6.4.a. Introduction

Les **mécanismes moléculaires** de l'implantation sont actuellement en cours d'élucidation. Il font appel à des **interactions** complexes **«en cascade»** entre, d'une part les cellules trophoblastiques embryonnaire, et d'autre part, les cellules épithéliales, déciduales, immunitaires et la matrice extracellulaire (MEC) de l'endomètre maternel.
Ces interactions cellulaires utilisent **divers médiateurs** tels que les facteurs de croissance, les protéinases et leurs inhibiteurs, les composants de la MEC, les molécules d'adhésion (intégrines, cadhérines) et les hormones.
En effet, les cellules déciduales et les glandes endométriales sécrètent **des facteurs de croissance** et divers autres **métabolites** nécessaires à l'implantation de l'embryon. Le blastocyste quant à lui exprime à son tour des facteurs de croissance et de nombreux **récepteurs** permettant les interactions tissulaires avec l'épithélium utérin.

De manière schématique les interactions moléculaires entre le blastocyste et l'organisme maternel s'effectuent à 3 niveaux:

- Echanges de signaux pré-implantatoires
- Echanges blastocyste et épithélium utérin
- Echanges blastocyste et endomètre (invasion trophoblastique)

6.4.b. Echanges de signaux pré-implantatoires

L'endomètre et l'embryon sont en relation **avant même l'apposition** du dernier sur l'épithélium utérin. En effet, dès son éclosion le blastocyste **secrète des molécules** qui agissent sur l'activité ovarienne, sur la motilité tubaire et sur l'endomètre (EPF, hCG).
Avec la compaction de la morula on voit s'exprimer des **récepteurs** du facteur de stimulation des colonies (**CSF**), du facteur de croissance épithélial (**EGF**), du facteur inhibiteur de la leucémie (**LIF**) et de la E-cadhérine.

Les **cadhérines** sont des molécules d'adhérence cellulaire, Ca++ dépendantes, qui jouent un rôle lors de l'ancrage du blastocyste à l'endomètre.
L'embryon produit également à ce stade l'**interleukine** 1 (IL-1α et β), qui joue un rôle clé dans l'**orientation de l'embryon** vers la muqueuse utérine, ainsi que le facteur d'activation des

plaquettes (PAF). L'interleukine (IL-1), dont les récepteurs sont localisés sur les cellules épithéliales de l'endomètre pendant la phase lutéale, est nécessaire pour produire le LIF dans l'utérus.

Au cours de la phase pré-implantatoire l'épaisseur des **glycoprotéines de surface** (glycocalyx) ainsi que la **répulsion électrostatique** entre le blastocyste et l'endomètre diminuent, favorisant ainsi l'implantation.

6.4.c. Blastocyste et épithélium utérin

L'apposition, puis l'adhésion du blastocyste à l'épithélium utérin passe par le biais de la sécrétion de facteurs se liant à des récepteurs spécifiques (un tissu doit sécréter le ligand, l'autre exprimer le récepteur).

On connaît de nombreux «facteurs d'implantation» impliqués à ce niveau: **IL-1** (interleukine-1), **LIF** (facteur inhibiteur de la leucémie, Leukemia Inhibitory Factor), **CSF** (facteur de stimulation de colonies, Colony Stimulating Factor) ainsi que **EGF** (facteur de croissance épithélial , Epidermal Growth Factor) et son récepteur **EGF-R**.

L'**IL-1** embryonnaire se lie à son récepteur exprimé à la surface des cellules épithéliales de l'endomètre au cours de l'implantation.

Le **LIF** (une glycoprotéine appartenant au groupe de cytokines) est synthétisé par les cellules épithéliales utérines dès le 18e jour du cycle menstruel, son récepteur est exprimé par la blastocyste. Il semble jouer un rôle dans la différenciation du CT en ST et contribuerait à la sécrétion d'hCG.

Le **récepteur de l'EGF** est capable de se lier à de nombreux ligands. Chez l'homme l'EGF-R est exprimé dès le 4e jour par les cellules de la masse cellulaire interne et du trophoblaste. Entre le 4e et le 7e jour son expression se restreint à la masse cellulaire interne et au trophoblaste du pôle embryonnaire, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'implantation intéresse exclusivement cette partie du blastocyste dans l'espèce humaine.

6.4.d. Echanges blastocyste et endomètre (invasion trophoblastique)

Le trophoblaste se comporte comme un «tissu pseudo-tumoral» envahissant l'endomètre. Les cellules trophoblastiques sécrètent des **enzymes à activité protéolytique** agissant sur la matrice extracellulaire (**MEC**), la rendant plus perméable à son invasion. Il s'agit notamment des métalloprotéinases matricielles (**MMP**) et des activateurs du plasminogène.

Après la destruction de la membrane basale, le trophoblaste envahit le tissu conjonctif utérin décidualisé (trophoblaste extravilleux). Les cellules du trophoblaste expriment certaines **intégrines** (molécules d'adhésion cellulaire). Les intégrines formées par la chaîne α6 sont exprimées par les **cellules profondes** et n'interagissent pas avec la muqueuse utérine. En revanche, les intégrines α5β1 et α1β1 sont exprimées par les **cellules superficielles** et interagissent avec la muqueuse. Il est donc évident que la modulation des récepteurs va déterminer les propriétés invasives du trophoblaste.

L'**invasion trophoblastique** et la dégradation de la MEC sont contrôlées par des facteurs endométriaux (secrétés par les cellules épithéliales, fibroblastes, macrophages et leucocytes). Ces

facteurs agissent sur un mode autocrine et paracrine pour inhiber ou faciliter le degré d'invasion des trophoblastes.

6.5. Méthodes contraceptives empêchant l'implantation

6.5.a. Introduction

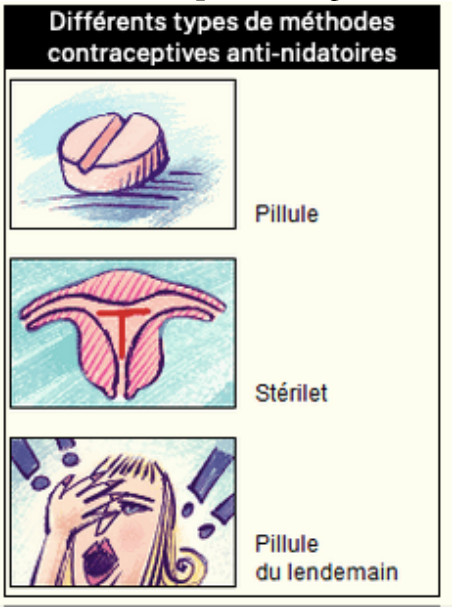
Les méthodes contraceptives concernent l'ensemble des dispositions permettant d'éviter qu'un rapport sexuel ne soit fécondant.

Il existe des méthodes archaïques et des méthodes sophistiquées, notamment hormonales présentant un taux d'efficacité optimal lorsqu'elles sont appliquées correctement.
La contraception peut avoir lieu à trois niveaux:

- Empêcher la rencontre de l'ovule et du spermatozoïde
- Empêcher l'ovulation
- Empêcher l'implantation de l'oeuf fécondé

Nous nous intéressons ici au méthodes empêchant l'implantation.

Pour en savoir plus Compléments d'information sur la contraception hormonale



6.5.b. Méthodes chimiques

La pilule du lendemain

Consiste à administrer de fortes doses d'un oestrogène associé à un progestatif ou une forte dose de progestatif pur, le plus rapidement possible après un rapport sexuel non protégé et **au plus tard 72 heures** après celui-ci. L'efficacité de cette méthode se situe autour de 99%, mais suppose une intervention rapide et implique un surdosage hormonal important.
Plusieurs mécanismes d'action semblent s'associer, notamment une inhibition de l'ovulation, du transport de l'oeuf et/ou du sperme dans la trompe, interférence avec la fertilisation, modifications de l'endomètre qui le rendent inapte à la nidation. Dans tous les cas, la contraception intervient avant l'implantation de l'oeuf dans l'utérus.

La mifépristone-RU486

Le principe actif est une molécule stéroïde synthétique dont les très fortes propriétés

antiprogestatives agissent sur les récepteurs de la progestérone (inhibition compétitive).
La mifépristone ou RU 486, qui donne son nom à la pilule, a un **effet antinidatoire** sur le muscle utérin, l'endomètre et le col.
Dans ce type d'IVG, l'association d'une **prostaglandine** à la mifépristone permet d'augmenter le taux de réussite à 95% et d'accélérer l'expulsion de l'embryon. Ceci n'est valable que si l'interventaion a lieu au plus tard dans les **49 premiers jours d'aménorrhée**.

6.5.c. Méthode mécanique

Le stérilet
Les premiers exemplaires **datent de 1920 !** Les modèles en plastique souple avec fil de cuivre ne sont apparus qu'au cours des années 1970; les plus récents libèrent des progestatifs.
Il s'agit d'un dispositif intra-utérin (DIU) dont la fonction est double: anti-nidatoire et immobilisatrice sur les spermatozoïdes. C'est un moyen de contraception efficace à 90% et couramment utilisé.

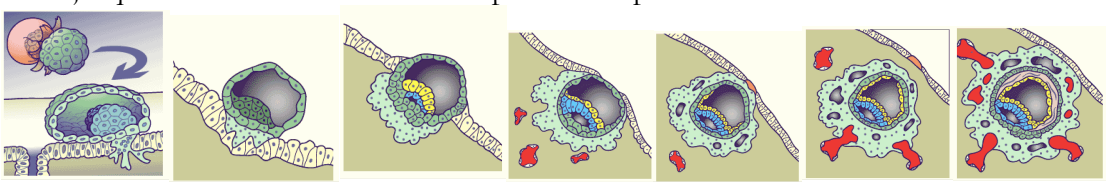
En effet, le stérilet est un petit dispositif souple en plastique, comportant un fil de cuivre, que l'on insère dans la cavité utérine. Les DIU peuvent être **inertes ou médicamentés** (libérant lentement de petites quantités de cuivre ou de progestatifs).
Les DIU au cuivre immobilisent les spermatozoïdes en inhibant leur métabolisme des mitochondries.

Les DIU libérant un progestatif épaississent aussi la glaire cervicale (ce qui empêche l'accès des spermatozoïdes à la cavité utérine) et changent le revêtement endométrial.
Tous les DIU déclenchent une réaction inflammatoire au niveau de l'endomètre avec leucocytose et libération de prostaglandines. Ces dispositifs intra-utérin agissent simultanément au niveau du col, de la cavité utérine et des trompes et empêchent ainsi la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde.

6.6. Résumé

L'implantation en quelques mots

Ce module décrit les étapes de l'implantation du blastocyste dans la paroi de l'endomètre. Ce processus s'étend de la fin de la première semaine de développement embryonnaire c.a.d. depuis l'éclosion du blastocyste (hatching) jusqu'au milieu de la seconde semaine de développement c.a.d. jusqu'à l'ébauche de la circulation placentaire primitive.



L'**endomètre** (6.1) a une **structure** adaptée à l'implantation du blastocyste. Il subit, lors de la période génitale active, des **modifications structurelles** régulées par le cycle des hormones sexuelles. Ce cycle se divise en trois phases (menstruelle, folliculaire et lutéinique), chacune caractérisée par une structure histologique de l'endomètre et en particulier de l'épithélium glandulaire bien définie.

Les **étapes de l'implantation** (6.2) commencent par une apposition du blastocyste à la muqueuse utérine ce produisant dans une **partie spécifique de la paroi utérine**. Une implantation du blastocyste hors de cette zone donne lieu à une grossesse extra-utérine, avec des conséquences graves pour la santé. Les **étapes** de l'implantation du blastocyste dans l'endomètre

utérin se divisent en trois phases: l'apposition, l'adhésion, et l'enfouissement.
L'apposition ne peut se réaliser que dans une fenêtre temporelle précise au cours du cycle en rapport avec la maturation de la muqueuse utérine.
Lorsque l'adhésion à la muqueuse est réalisée, les cellules périphériques du blastocyste, le trophophoblaste, se différencient en deux populations: le syncytiotrophoblaste (ST, externe) et le cytotrophoblaste (CT, interne). Par leur action lytique, les cellules du ST érodent plusieurs structures de la muqueuse utérine et induisent la réaction décidiuale de cette muqueuse. Ce processus conduit à l'**enfouissement** du blastocyste dans la muqueuse qui est alors entièrement entouré par les cellules du ST. Au cours de la deuxième semaine, des vacuoles extra-cytoplasmiques apparaissent dans le ST. Elles confluent ensuite pour former des lacunes qui seront ultérieurement remplies par le sang maternel provenant des vaisseaux érodés par l'activité lytique du ST. La mise en place de la circulation utéro-placentaire primitive est ainsi achevée.

Les étapes de l'implantation résultent d'une cascade de **mécanismes moléculaires** (6.3) d'interactions entre les cellules trophoblastiques d'une part et les cellules et la matrice extracellulaire de la muqueuse utérine d'autre part. Ces interactions commencent déjà au moment de l'éclosion du blastocyste (**signaux pré-implantatoires**) pour modifier les propriétés structurelles et fonctionnelles de l'utérus qui favorisent le déplacement du blastocyste vers le site d'implantation et la modification de ce dernier pour favoriser l'adhésion du blastocyste. Les **interactions** entre **blastocyste et épithélium utérin** assurent l'orientation de l'embryon et son adhésion à la paroi utérine. Celles entre le blastocyste et l'endomètre régulent l'invasion trophoblastique et l'enfouissement dans la muqueuse.

Plusieurs facteurs peuvent provoquer des **anomalies de l'implantation** (6.4). Il existe plusieurs sites, hors de la zone normale d'implantation, au niveau du corps de l'utérus ou même à l'extérieur de l'utérus où le blastocyste (**grossesse extra-utérine**) peut se fixer et ultérieurement se développer. Dans la cavité utérine, une implantation dans la partie inférieure (**placenta praevia**) provoque une obstruction du col utérin et empêche un accouchement normal. Cela peut également entraîner de graves complications cliniques (hémorragies) lors d'un décollement.

Les **méthodes contraceptives antinidatoires** (6.5) visent le blocage de l'implantation du blastocyste. Il faut distinguer les **méthodes mécaniques** des **méthodes chimiques**.
Les méthodes mécaniques (stérilet) ont une fonction double: anti-nidatoire et immobilisatrice sur les spermatozoïdes.
Les méthodes chimiques empêchent l'implantation ou le développement précoce de l'embryon et consistent à administrer de fortes doses hormonales (pilule du lendemain) ou des antagonistes des récepteurs à la progestérone (mifépristone - RU486).

Chapitre 7- Disque embryonnaire

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de connaître le devenir des cellules des feuillets embryonnaires dans la constitution du disque tridermique
- de décrire le mécanisme de la gastrulation et en particulier le rôle morphogénétique de la ligne primitive
- de présenter les subdivisions du mésoblaste intra-embryonnaire, sa métamérisation et la formation de la cavité coelomique intra-embryonnaire

- d'expliquer la formation de la notochorde (Chorda dorsalis) et son rôle dans la différenciation du tissu nerveux
- de présenter les étapes de la neurulation et les premières étapes de la mise en place du système nerveux central et périphérique

Prérequis

- Placenta
- Implantation

Questions & réflexions

- Pour une cellule en phase de migration, quels mécanismes doivent être mis en jeu pour assurer qu'elle arrive à la bonne destination dans un embryon en formation ?
- En partant d'un bourgeon embryonnaire sans orientation (embryon non polarisé), par quelles étapes successives se met en place le plan d'organisation du corps (plan de symétrie, axes, latéralisation, métamérisation) ?
- Identifiez les tissus qui par leur fonction morphogénétique induisent la différenciation et le développement des feuillets voisins et comment ces mécanismes permettent un développement structuré de l'embryon.
- Pour les anomalies de développement apparaissant au stade du disque tridermique, évaluez les conséquences sur les structures et les fonctions de l'organisme après la naissance.

7.1. Introduction

De la fin de la 2ème semaine à la 4ème semaine, l'amas de cellules à l'origine de l'embryon va subir une série de profondes modifications qui aboutissent à la formation d'un **disque embryonnaire tridermique** avec une structure qui préfigure déjà les origines des principaux tissus et organes. Ces processus de prolifération et de migration cellulaire sont les étapes de la **gastrulation**. À la fin de cette période, différents systèmes sont déjà différenciés. En particulier une grande partie du système nerveux central (**tube neural**) et du système nerveux périphérique (**crête neurale**) est déjà formé. D'autre part, les ébauches des systèmes musculaire squelettique axial et de la peau apparaissent sous la forme de somite. Les somites sont constitués d'amas de cellules mésoblastiques métamérisées. Au cours de ces processus, plusieurs structures transitoires peuvent, dans certaines anomalies, subsister et provoquer différentes pathologies caractéristiques du type de tissu impliqué.

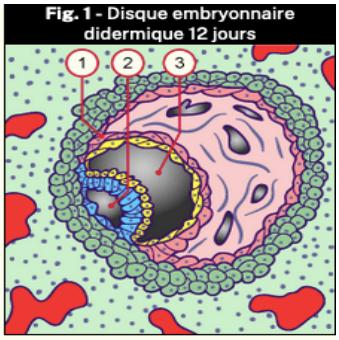
7.2. Le disque embryonnaire didermique (2ème semaine)

7.2.a. Rappel du développement durant la 2ème semaine

Le développement du **disque embryonnaire didermique** avec l'établissement de la circulation foeto-maternelle a été étudié de manière détaillée dans les modules placenta et implantation.
Le bouton embryonnaire présente au stade de deux semaines la forme d'une sphère, constituée schématiquement de deux cavités hémisphériques superposées:

- la cavité amniotique
- la vésicule vitelline primaire

Le plancher de la cavité amniotique est formé par l'épiblaste et le toit de la vésicule vitelline par l'hypoblaste. Ces deux feuillets accolés constituent l'embryon ou le disque embryonnaire didermique. En réalité seul l'**épiblaste** va générer les tissus embryonnaires, l'**hypoblaste** sera quant à lui responsable d'une partie des annexes extra-embryonnaires.



Légende Fig. 1 Le bouton embryonnaire présente au stade de deux semaines la forme d'une sphère, constituée schématiquement de deux cavités hémisphériques superposées.

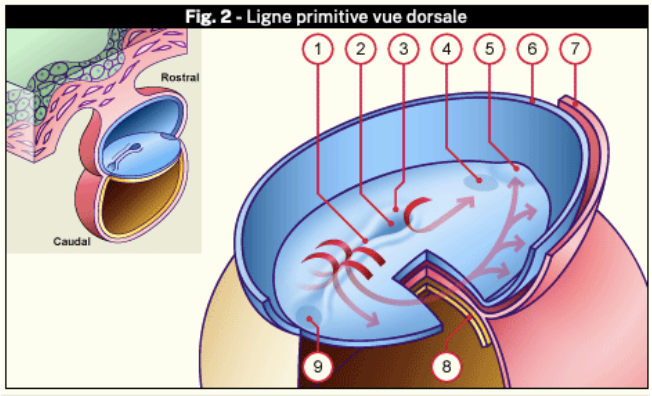
7.3. Le disque embryonnaire tridermique (3ème semaine)

7.3.a. Introduction

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**, de **mésoblaste/derme** intermédiaire et d'**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.

7.3.b. Formation de la ligne primitive

Dès la 3eme semaine, l'épiblaste forme une structure ovoïde baignée par le liquide amniotique. Le disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) est maintenant ovoide, l'extrémité large représentant la **région céphalique**, l'extrémité étroite la **région caudale**.
A ce moment, par rapport à un axe longitudinal céphalo-caudal on peut séparer l'embryon en une moitié gauche et une moitié droite.

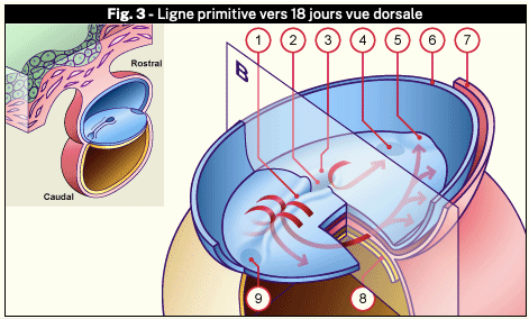


1 sillon primitif
2 dépression primitive
3 noeud primitif
4 membrane oropharyngée
5 aire cardiaque
6 bord sectionné de l'amnios
7 mésoderme
8 endoderme
9 future membrane cloacale
NB 1+2+3 = ligne primitive

Légende Fig. 2 Disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) (12-17 jours).
Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques vers leurs territoires présomptifs respectifs.

A partir du 17e jour, on voit se développer un **épaississement du disque embryonnaire** au niveau de la ligne médiane, le long de l'axe céphalo-caudal. Cette structure médiane, appelée **ligne primitive**, va s'allonger jusqu'à occuper environ la moitié de la longueur de l'embryon. La ligne primitive résulte de la prolifération et de la migration des cellules épiblastiques vers la région médiane du disque embryonnaire. A partir du 19e jour, la ligne primitive s'allonge par addition de cellules à son extrémité caudale. Il se forme dans l'ectoblast à son extrémité craniale une gouttière: le **sillon primitif**. La région rostrale est renforcée par un amas de cellules épiblastiques formant la **dépression primitive** avec le **noeud primitif** (**noeud de Hensen chez les oiseaux**). La tête de l'embryon se formera à l'extrémité du disque embryonnaire près de la dépression primitive.

Rappel de Nomenclature
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 forment l'ectoblaste, le mésoblaste (ou chordo-mésoblaste) et l'entoblaste intra-embryonnaire.
Les cellules de l'hypoblaste forment l'entoblaste extraembryonnaire (vésicule vitelline, allantoïde).



7.3.c. Formation des feuillets primordiaux

A partir du 17e jour, la ligne primitive constitue la «porte d'entrée» à partir de laquelle les cellules épiblastiques commencent à proliférer et à s'invaginer.
Grâce à des méthodes histologiques, on a pu démontrer que les cellules épiblastiques développent des pseudopodes lors de leur migration le long du sillon primitif. Elles perdent les connexions entre-elles.
Ce phénomène est appelé **gastrulation**.

1 sillon primitif
2 dépression primitive
3 noeud primitif
4 membrane oropharyngée
5 aire cardiaque
6 bord sectionné de l'amnios
7 mésoderme
8 endoderme
9 future membrane cloacale

NB 1+2+3 = ligne primitive

Légende Fig. 3 Disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) d'aspect ovoide, avec en haut la région céphalique, et en bas la région caudale.

Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques vers leurs territoires présomptifs respectifs.

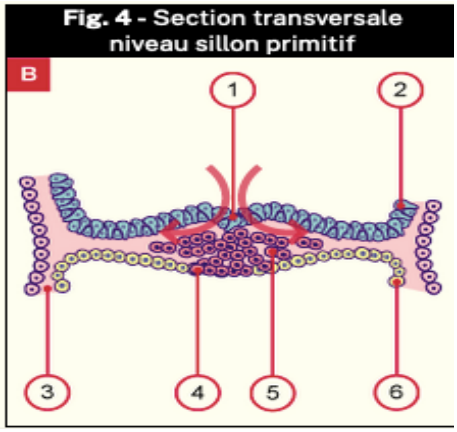
En fonction de **leur origine** sur la ligne primitive et du **moment** de leur **invagination**, les cellules de l'épiblaste migrent successivement dans différentes directions.

Les premières cellules migrant à travers le noeud et le sillon primitif **envahissent l'hypoblaste** et déplacent les cellules de ce dernier pour le remplacer finalement par une couche d'**entoblaste définitif** (à l'origine de l'épithélium du futur intestin et de ses dérivés).

Au même moment les cellules qui passent par le noeud primitif et qui **migrent crânialement** sont à l'origine de deux structures:

- **la plaque préchordale** se situant en position crâniale du noeud primitif
- le **processus notochordal**

Un autre contingent de cellules forme entre l'épiblaste et l'entoblaste définitif naissant un **troisième feuillet**, le **mésoblaste intra-embryonnaire**. Les cellules mésoblastiques migrent latéralement et en direction céphalique et caudale, **sauf** au niveau de la **membrane bucco-pharyngienne** et de la **membrane cloacale**. A ces niveaux, l'ectoderme et l'endoderme sont directement superposés.



Rostralement à la plaque préchordale, dans la zone céphalique, des cellules mésenchymateuses du disque embryonnaire formeront le **péricarde** et le **septum transversum** alors qu'à l'extrémité caudale, la **membrane cloacale** délimitera les méats uro-génitaux et du rectum.

L'épiblaste est à l'origine des trois couches cellulaires de l'embryon tridermique:

- l'ectoblaste
- le mésoblaste
- l'entoblaste définitif

Légende Fig. 4 Section transversale au niveau du sillon primitif au moment de la gastrulation montrant l'invagination des cellules épiblastiques formant le futur mésoblaste ainsi que l'entoblaste qui va progressivement remplacer l'hypoblaste.

1. sillon primitif
2. épiblaste
3. MEE
4. entoblaste définitif
5. invagination des cellules formant le futur mésoblaste intraembryonnaire
6. hypoblaste

Pour en savoir plus

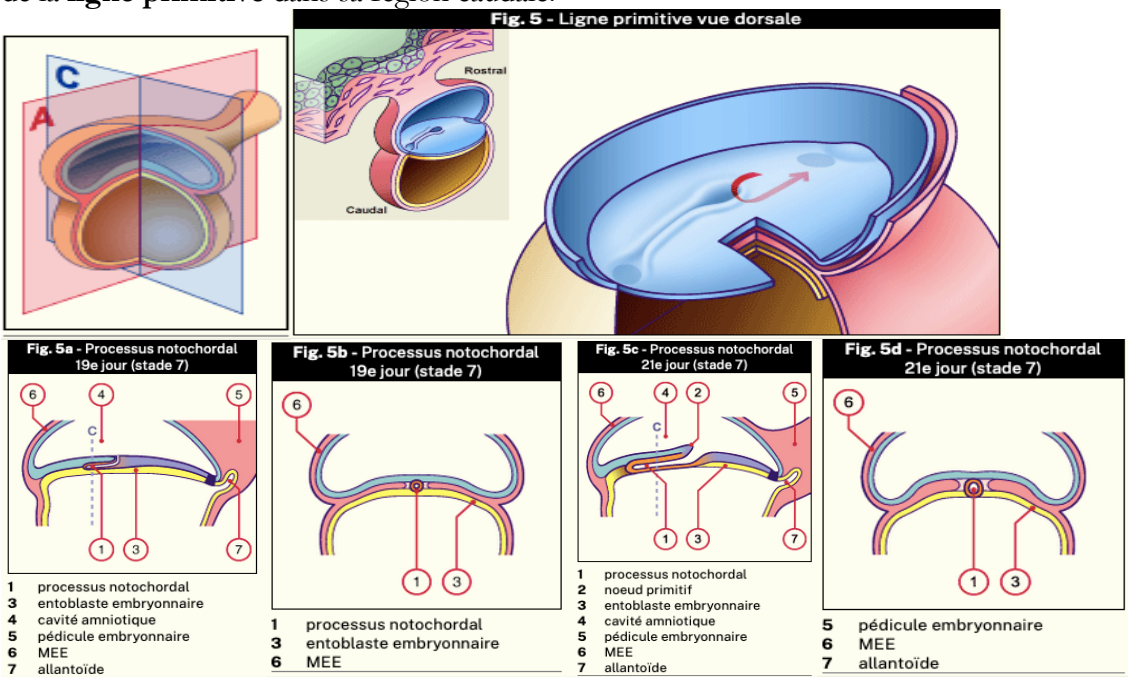
La migration de cellules épiblastiques avec formation consécutive du mésoblaste et de l'entoblaste est un processus de l'embryogénèse appelé transition épithélio-mésenchymateuse.

Pour en savoir plus

Les molécules d'adhésion cellulaire ou CAM (Cell Adhesion Molecules)
Dès le début de la gastrulation, les cellules épiblastiques produisent de l'acide hyaluronique qui s'accumule dans l'espace intercellulaire entre l'épiblaste et l'hypoblaste. L'acide hyaluronique est fréquemment associé à la migration cellulaire. Cette molécule peut lier massivement l'eau (jusqu'à 1000 fois son propre poids !) et jouerait un rôle antiagrégant au niveau des cellules mésoblastiques. Toutefois la présence de l'acide hyaluronique ne suffit pas à expliquer la migration depuis la ligne primitive. Chez tous les embryons vertébrés cette dernière serait en outre liée à la présence de fibronectine associée à la lame basale sous l'épiblaste. La fibronectine est une glycoprotéine extracellulaire.
Les intégrines
Les intégrines font partie des 4 familles de molécules d'adhésion cellulaire CAM (**C**ell **A**dhesion **M**olecules): intégrines, cadhérines, sélectines, immunoglobulines. Elles assurent la jonction et la reconnaissance entre 2 cellules ou entre une cellule et la matrice extracellulaire. Leur mode de liaison est homophilique (molécules de même type) ou hétérophilique (molécules de type différent). Il s'agit de glycoprotéines transmembranaires assurant la cohésion (agrégation) et influencant la migration cellulaire (responsable de l'organisation des cellules en tissus et des tissus en organes). Les intégrines forment des contacts avec les filaments de collagène dans la membrane basale et la matrice extracellulaire. La laminine est un ligand (molécule capable de s'attacher à un récepteur transmembranaire) de la membrane basale, alors que la fibronectine est un ligand de la substance intercellulaire du mésenchyme et joue un rôle lors la migration cellulaire.

7.3.d. Formation de la notochorde

Au 19e jour, le **processus notochordal** (appelé aussi **prolongement céphalique**) est constitué par des cellules qui s'invaginent dans la région du noeud primitif et migrent sur la ligne médiane en direction céphalique. Il s'agit d'une invagination «en doigt de gant», visible en transparence sous l'ectoblaste.
Le processus notochordal s'allonge, à son extrémité céphalique, par prolifération des cellules du noeud primitif jusqu'à la **plaque préchordale.** Au même moment, on observera une régression de la **ligne primitive** dans sa région caudale.



Légende
Fig. 5 La flèche rouge représente schématiquement la migration des cellules épiblastiques en provenance du noeud primitif qui donneront naissance au processus notochordal et finalement à la chorda dorsalis
Fig. 5a Représentation schématique de la formation du processus notochordal au 19e jour par invagination des cellules épiblastiques en provenance du noeud primitif.
Fig. 5b Coupe selon C

Vers le 23e jour, alors qu'il est entièrement constitué, le **processus notochordal** constitué par du chordo-mésoblaste et par un **canal axial central** fusionne avec l'entoblaste sous-jacent, puis se

résorbe ventralement en commençant par la dépression primitive. La cavité amniotique communique alors transitoirement (pendant environ une journée) avec la cavité vitelline au niveau du **canal neurentérique**. Le tissu chordal est à ce moment en continuité avec l'entoblaste et constitue dès lors la **plaque chordale**.

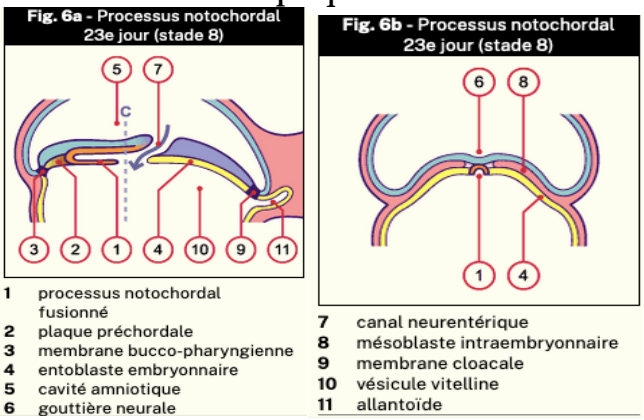


Fig. 6a La notochorde qui épousait le toit de la vésicule vitelline s'est détachée de l'entoblaste par un mécanisme semblable à celui qui participe à la formation du tube neural.
Au niveau du noeud primitif l'extrémité caudale de la notochorde ouvre une **communication transitoire** par le canal neurentérique (flèche) entre la cavité vitelline et l'amnios.
Fig. 6b Coupe selon C

Vers les 25e jours, la plaque cordalee va se **détacher de l'entoblaste** (qui se reconstitue en dessous d'elle) et former un cordon plein, la **notochorde**. Celle-ci est située au sein du mésoblaste entre l'ectoblaste et l'entoblaste. Si la notochorde est vouée à disparaître elle joue toutefois un rôle primordial dans l'**induction de l'ectoblaste** sus-jacent qui se différencie en **neuro-ectoblaste** formant la plaque neurale, ainsi que dans l'induction de la formation des **corps vertébraux**. En outre, elle sera à l'origine du **nucleus pulposus** au centre des disques intervertébraux.

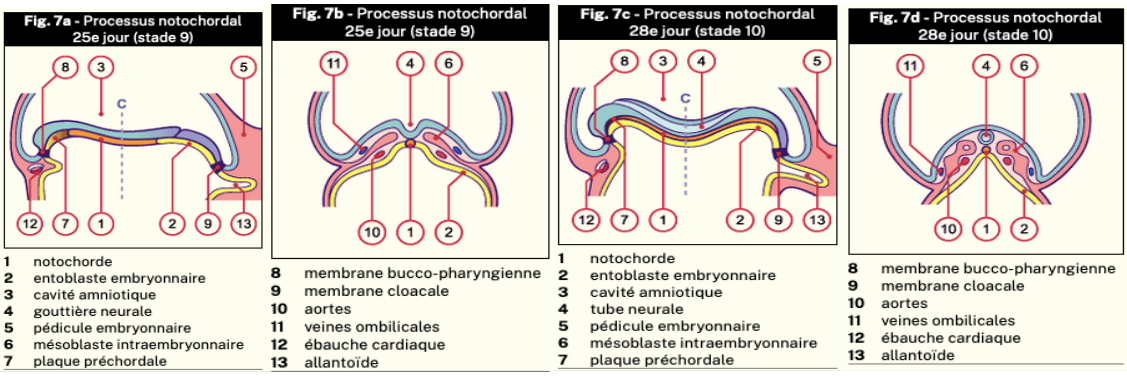


Fig. 7a Alors qu'il était en continuité avec l'entoblaste et constituait la plaque chordale vers le 20e jour, le tissu chordal va se détacher de l'entoblaste (qui se reconstitue en dessous) entre le 22e et le 24e jour et former un cordon plein, la notochorde, située au sein du mésoblaste, entre l'ectoblaste et l'entoblaste.
Fig. 7b Coupe selon C

En résumé,
la notochorde définit l'**axe longitudinal** primordial de l'embryon en indiquant l'emplacement des **futurs corps vertébraux** et joue le rôle d'**inducteur de l'ectoblaste** dans la différenciation de la plaque neurale.

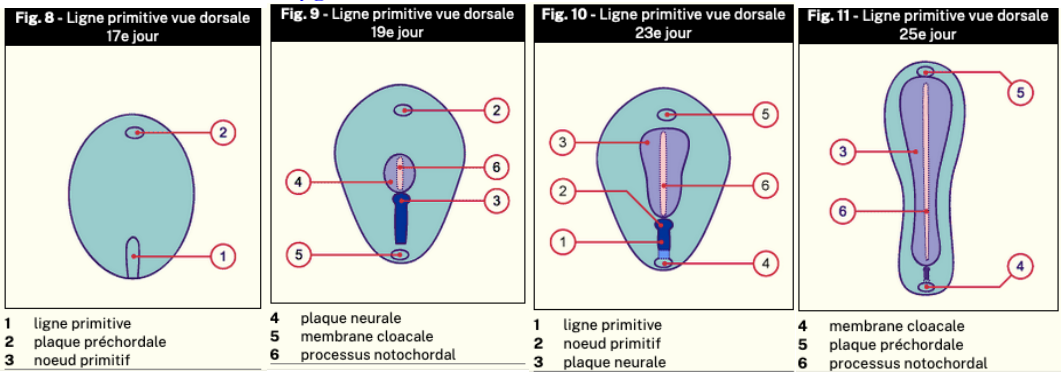
7.3.e. Quelle est la destinée des cellules épiblastiques et le devenir de la ligne primitive?

C'est le passage des cellules épiblastiques à travers la ligne primitive qui initie leur différenciation en cellules embryonnaires des trois lignées. En fonction de leur **origine** sur la ligne primitive et du **moment** de leur invagination, les cellules épiblastiques auront une destinée différente.

On suppose que le mésoblaste extraembryonnaire provienne de la partie la plus postérieure de la ligne primitive, alors que le mésoblaste intraembryonnaire serait issu des régions moyenne et crâniale. Les cellules s'invaginant depuis le **noeud primitif** sont à l'origine du mésoblaste para-axial, de la notochorde, de la plaque préchordale, de l'entoblaste et de la partie médiane des somites (expérimentation animale par technique de marquage cellulaire). La ligne primitive participe activement à la formation du mésoblaste intraembryonnaire jusqu'au début de la 4e semaine.

Vers le **19e jour** la ligne primitive s'étend sur la moitié de la longueur de l'embryon, mais avec la progression de la gastrulation elle régresse en direction caudale et ne représentera à la 4e semaine plus qu'environ 15% de la longueur de l'embryon.
Durant la **4e semaine**, la ligne primitive est réduite à une région qui s'appellera l'**éminence caudale.** Celle-ci donnera naissance à la moelle épinière (élongation caudale) et sera en plus à l'origine de l'intestin postérieur ainsi que de la notochorde et des somites avoisinés.

Au 29e jour elle disparaît. Des reliquats de la ligne primitive seront responsables de la formation de [tératomes sacro-coccygiens](#).



Légende
Fig. 8, 9 Représentation schématique de la vue dorsale du disque embryonnaire au cours de la 3e semaine montrant la croissance de la ligne primitive et la formation du processus notochordal.
Fig. 10, 11 Représentation schématique de la vue dorsale du disque embryonnaire au cours de la 4e semaine montrant la régression de la ligne primitive à la faveur de la croissance du processus notochordal.
La ligne primitive est réduite à une région, l'éminence caudale, et disparaît au stade 11 (env. 29 jours).

7.3.f. Membrana oropharyngea et cloacalis

Il existe **deux régions** où le mésoblaste ne s'interpose pas entre l'ectoblaste et l'entoblaste. Ces deux régions de forme arrondie sont situées sur la ligne médiane au delà de la plaque préchordale à l'extrémité craniale et au delà de la ligne primitive à l'extrémité caudale.
Au cours des 3e et 4e semaines, l'ectoblaste de ces régions adhère fortement à l'entoblaste pour former une membrane bilaminaire, appelée **membrane oropharyngée** du côté céphalique et **membrane cloacale** du côté caudal. Ces deux membranes sont destinées à se résorber. Elles formeront les orifices buccaux pour la membrane oropharyngée et l'anus ainsi que les ouvertures du tractus urogénital pour la membrane cloacale.

1. sillon primitif
2. dépression primitive
3. noeud primitif
4. membrane oropharyngée
5. aire cardiaque
6. bord sectionné de l'amnios
7. mésoderme
8. endoderm
9. future membrane cloacale

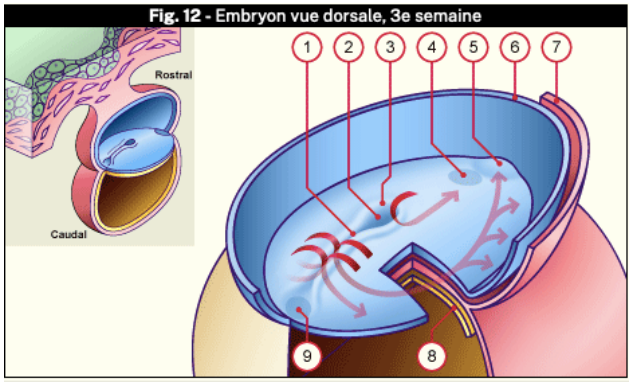
Légende Fig. 12 Représentation schématique de la vue dorsale de l'embryon (3e semaine). On voit les deux régions didermiques aux extrémités rostrale et caudale. NB 1+2+3=ligne primitive
Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques.

7.3.g. Evolution du mésoblaste

7.3.g.1. Introduction

Le mésoblaste intra-embryonnaire désigne le feuillet primitif qui se forme au cours de la gastrulation (**3e semaine**), il est à l'origine des divers tissus et organes de l'embryon.

La provenance des cellules du **mésoblaste extra-embryonnaire** n'est pas encore complètement élucidée. Elles pourraient provenir de la délamination de cellules du cytotrophoblaste ou d'une zone de prolifération de la partie caudale du disque embryonnaire (donc de l'épiblaste). Certains auteurs postulent qu'elles proviendraient des deux à la fois.
Il est déjà formé au cours de la **2e semaine**, avant l'apparition de la ligne primitive et participe à la formation du placenta et des annexes.



Initialement les cellules du mésoblaste forment une mince couche tissulaire à mailles lâches de chaque côté de la ligne médiane entre l'épiblaste et l'entoblaste. Lors de la formation de la notochorde, qui évolue en même temps que régresse la ligne primitive, les cellules du mésoblaste intra-embryonnaire prolifèrent de chaque côté de la ligne médiane et forment trois structures à l'aspect de **colonnes longitudinales et de feuillets**. Ce processus débute à l'extrémité céphalique et progresse en direction caudale jusqu'à la fin de la 4e semaine. Dans ce qui suit, nous allons voir que ces trois parties du mésoblaste sont responsables de structures spécifiques chez l'adulte.

Rappel Différenciation du blastocyste et des feuillets embryonnaires.

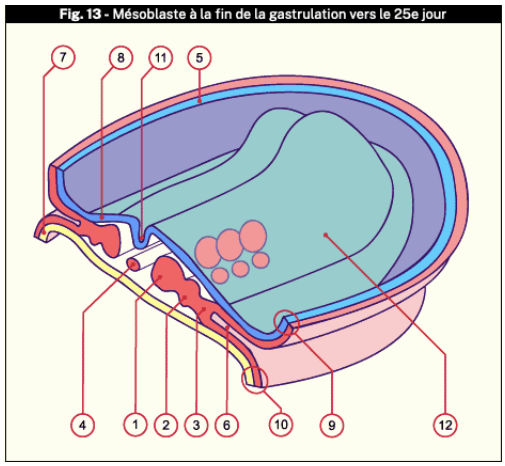
Le mésoblaste intra-embryonnaire va se différencier en trois structures de part et d'autre de la ligne primitive en voie de régression:

- **le mésoblaste para-axial**
- **le mésoblaste intermédiaire**

- **le mésoblaste latéral**

1. mésoblaste para-axial
2. mésoblaste intermédiaire
3. mésoblaste latéral
4. processus notochordal
5. amnios
6. coelome intra-embryonnaire
7. entoblaste
8. ectoblaste
9. somatopleure (mésoderme et ectoblaste)
10. splanchnopleure (mésoderme et entoblaste)
11. gouttière neurale
12. plaque neurale

Fig. 13 Représentation schématique de la section transversale et de la vision dorsale de l'embryon vers le 25e jours montrant en rouge le mésoblaste intra-embryonnaire. De chaque côté de la ligne médiane il se forme le mésoblaste para-axial (1e renflement) se prolongeant par le mésoblaste intermédiaire (2e renflement) qui va s'affiner latéralement et se dédoubler pour circonscrire le coelome intraembryonnaire et participer à la formation de la splanchnopleure et la somatopleure.

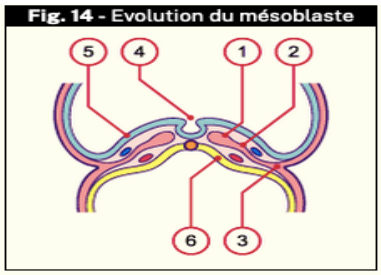


7.3.g.2. Le mésoblaste para-axial et la différenciation des somites

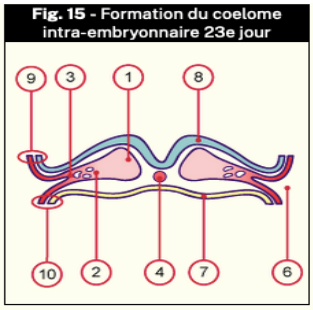
Le mésoblaste para-axial provient des cellules épiblastiques s'invaginant depuis le noeud primitif et depuis la partie crâniale de la ligne primitive. Il se forme une paire de segments mésenchymateux cylindriques au voisinage immédiat de la notochorde. Dès le début de la troisième semaine, ces cylindres vont se segmenter cranio-caudalement en somitomères (**métamérisation**). Les **somitomères** sont constitués au début d'amas de cellules mésoblastiques prismatiques enroulés autour d'un axe central.

En dehors des somitomères **1 à 7**, qui ne formeront **pas de somites** mais qui participent à la constitution du mésoblaste des **arcs branchiaux**, les autres somitomères formeront 42 à 44 somites dans une direction cranio-caudale à raison de 3-4 par jour et ceci dès le 25e jour.
Si chez l'homme 42-44 paires de somites sont mis en place le long de la notochorde, depuis la région céphalique jusqu'à la queue embryonnaire, plusieurs somites caudaux disparaissent et le nombre final se situera finalement autour de 35-37 paires de somites.
Le nombre de somites est l'un des critères utilisés pour **déterminer l'âge** de l'embryon à ces stades du développement.

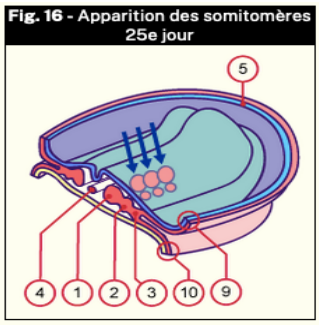
Pour en savoir plus
Le principe de la métamérie repose sur la division initiale de l'embryon en une suite de segments.



1 mésoblaste para-axial
2 mésoblaste intermédiaire
3 mésoblaste latéral
4 gouttière neurale
5 ectoblaste
6 entoblaste



1 mésoblaste para-axial
2 mésoblaste intermédiaire
3 mésoblaste latéral
4 processus notochordal
5 bord sectionné de l'amnios
6 coelome intra-embryonnaire



7 entoblaste
8 ectoblaste
9 somatopleure et ectoblaste
10 splanchnopleure et entoblaste

Fig. 14 Section transversale à 25 jours montrant la différenciation du mésoblaste en para-axial, intermédiaire et latéral.
Fig. 15 Section transversale de l'embryon à 23 jours montrant les premières lacunes du futur coelome intra-embryonnaire.
Fig. 16 Section transversale et vision dorsale vers 25 jours montrant les condensations du mésoblaste para-axial (formant les somitomères) et intermédiaire (origine du système urogénital).

Pour en savoir plus

Les somites sont des organes embryonnaires transitoires formés par la segmentation du mésenchyme para-axial et qui s'organisent sans différenciation cellulaire (organes primaires). Ils sont responsables de l'organisation segmentaire de l'embryon et concourent à la restructuration du corps de l'embryon. Ils contiennent le matériel cellulaire du squelette axial (sclérotome), de la musculature striée du cou, du tronc et des extrémités (myotome), ainsi que celui des tissus sous-cutanés et de la peau (dermatome).
Les somites constituent l'unité de base de la métamérie. La division métamérique de la colonne vertébrale, du tube neural, de la paroi abdominale et du thorax (côtes) dépend de la disposition correcte des somites.

7.3.g.3. Le mésoblaste intermédiaire

Le mésoblaste intermédiaire est situé entre le mésoblaste para-axial et le mésoblaste latéral. Il forme dans la région cervicale et thoracique supérieure des amas cellulaires présentant une métamérie: les **néphrotomes**.
Dans les régions plus caudales, en revanche, il forme une masse **non segmentée: le cordon néphrogène**. Cette crête longitudinale dorsale, appelée crête uro-génitale, sera à l'origine des futurs reins et des gonades.

7.3.g.4. Le mésoblaste latéral

Le mésoblaste latéral est constitué de cellules épiblastiques ayant migré depuis la partie médiane de la ligne primitive pendant la formation du feuillet moyen. C'est une plaque épaisse de tissu creusée par une cavité, le **coelome intra-embryonnaire** (les coelomes constituent l'ébauche des cavités séreuses du tronc: cavité péritonéale, cavité pleurale et cavité péricardique). Les deux couches entourant le coelome intra-embryonnaire sont:

- Le mésoblaste somatique intra-embryonnaire (**somatopleure**), couche bordant l'ectoderme et qui participe à la formation des parois latérales et ventrales de l'embryon
- Le mésoblaste viscéral intra-embryonnaire (**splanchnopleure**) qui tapisse l'entoblaste et participe à la formation du la paroi du tube digestif.

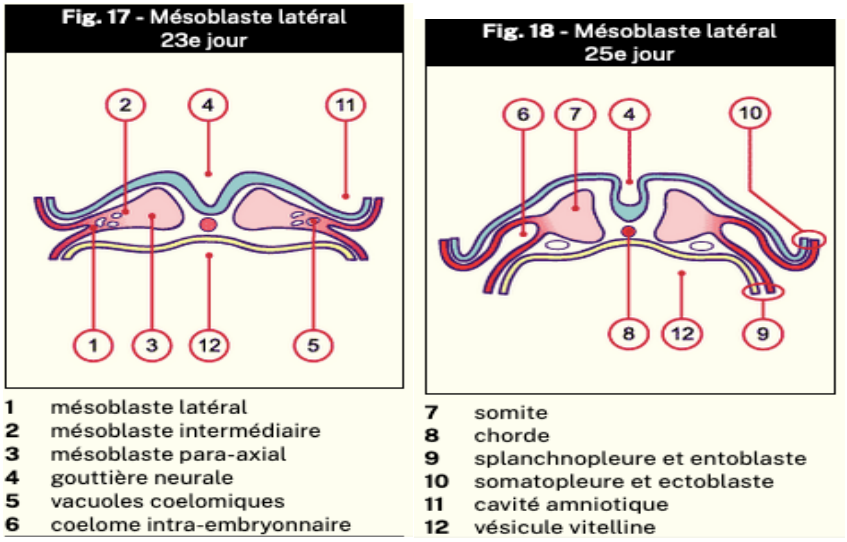


Fig. 17 Dès le 23e jour, la lame mésoblastique latérale est creusée progressivement par des vacuoles coelomiques.
Fig. 18 Au 25e jour, le coelome intraembryonnaire divise la lame latérale en splanchnopleure et somatopleure.

7.3.h. Le coelome intra-embryonnaire

Il apparaît d'abord comme un ensemble **de vacuoles isolées** dans le mésoblaste latéral. Pendant la plicature latérale de l'embryon au cours de la 4e semaine, ces vacuoles fusionnent et forment une cavité en forme de fer à cheval: **le coelome intra-embryonnaire**.
Initialement le coelome intra-embryonnaire et extra-embryonnaire communiquent. Au cours de la plicature de l'embryon, la fusions des feuillets de l'ectoblaste sur la ligne médiane va finalement cloisonner le coelome intra-embryonnaire au sein du mésoblaste latéral.

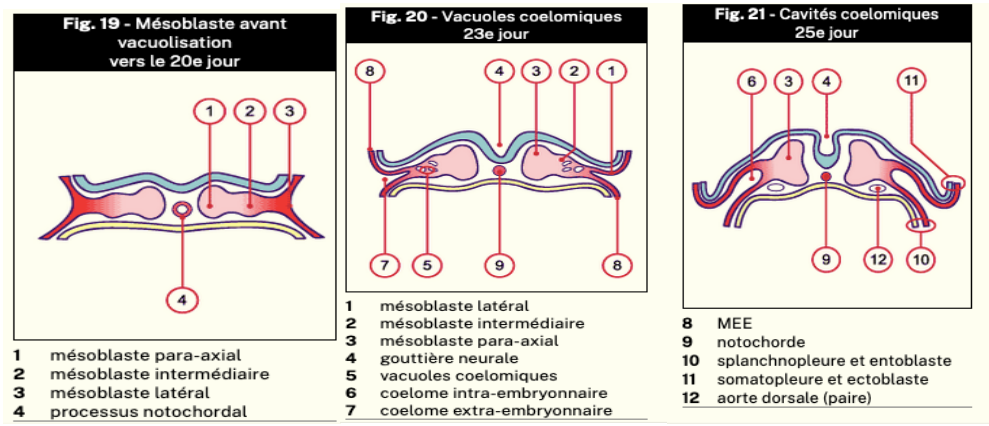


Fig. 19 Section transversale à 20 jours montrant la différenciation du mésoblaste en para-axial, intermédiaire et latéral.
Fig. 20 Dès le 23e jour la lame mésoblastique latérale est creusée progressivement par des vacuoles coelomiques.
Fig. 21 Au 25e jour le coelome intraembryonnaire divise la lame latérale en splanchnopleure et somatopleure.

7.3.i. Induction de la plaque neurale - Neurulation

La neurulation primaire est le début de la formation du tissu nerveux à partir de l'ectoblaste et contrôlée par l'**action inductrice** du mésoblaste. En effet, le rôle inducteur de la chorde dorsale dans la transformation neuroblastique de l'ectoblaste est maintenant bien documenté alors qu'il avait déjà été reconnu au début du 20e siècle !

C'est l'apparition de la **plaque neurale** au 19e jour qui constitue la **première étape de la formation du futur système nerveux**. La plaque neurale se développe en avant de la ligne primitive sous forme d'un épaississement médio-sagittal de l'ectoblaste. La plaque neurale est large à son extrémité céphalique et sera à l'origine du futur cerveau. Sa portion caudale est étroite et sera à l'origine de la formation de la moelle épinière.
Ces modifications sont concomitantes de la gastrulation.

En effet, c'est lors de l'apparition de la notochorde et **sous l'influence inductrice du mésoblaste axial sous-jacent** (plaque préchordale et portion crâniale de la plaque notochordale) que se développe la **plaque neurale**. Le processus d'induction neurale est complexe et serait lié à des substances inductrices sécrétées par les cellules mésoblastiques axiales diffusant vers les cellules ectoblastiques sus-jacentes où elles activent des gènes responsables de la différenciation de l'épithélium ectoblastique en un épithélium prismatique pseudo stratifié: **le neuro-ectoblaste**.
Au cours de la 3e semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent, formant des **bourrelets neuraux** qui délimitent **la gouttière neurale**.

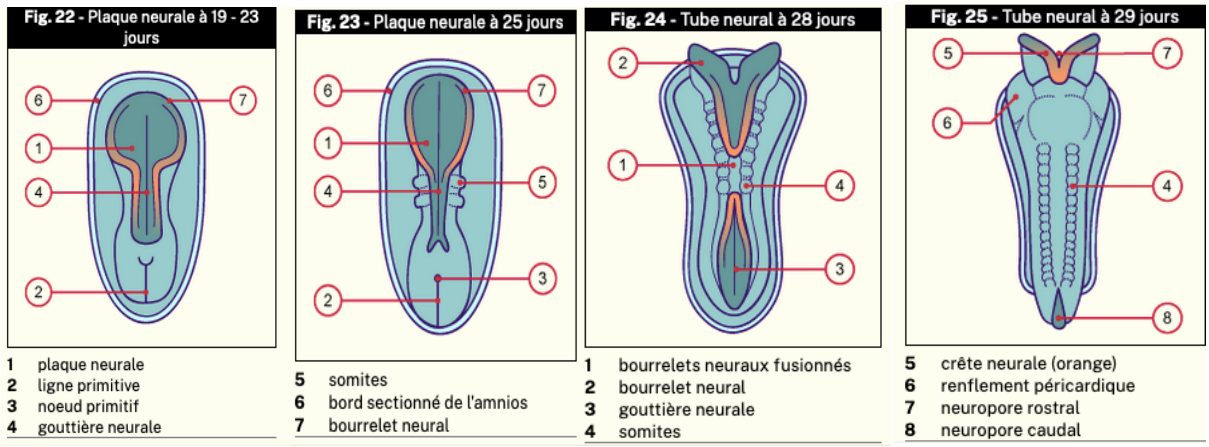


Fig. 22 C'est l'apparition de la plaque neurale au 19e jour qui constitue le premier événement de la formation du futur système nerveux.
Fig. 23 La plaque neurale est large à l'extrémité céphalique est sera à l'origine du cerveau. Elle est étroite à la portion caudale et sera dévolue à la formation de la moelle épinière.
Fig. 24 Au cours de la 3e semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent, formant deux bourrelets neuraux qui délimitent la gouttière neurale.
Fig. 25 La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (à mi-longueur de l'embryon) et progresse alors simultanément en direction céphalique et caudale.

Les bords de cette dernière vont se rapprocher dès le 25e jour et vont fusionner pour former le **tube neural** (délimitant la future **cavité épendymaire**). La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (au milieu de l'embryon) et progresse alors simultanément en direction céphalique (**le neuropore antérieur se ferme au 29e jour**) et caudale (**le neuropore postérieur se ferme au 30e jour**).

L'emplacement du neuropore antérieur correspond à la lame terminale du cerveau adulte et celui du neuropore postérieur au filum terminal.
Un défaut de fermeture du tube neural résulte en une pathologie appelée spina bifida. L'absence de fermeture du neuropore antérieur est responsable d'une anencéphalie.
Au moment de la fermeture du tube neural, des amas de cellules se détachent des côtés latéraux de la plaque neurale pour former les **crêtes neurales**.
Environ 50% de l'ectoblaste constituent la plaque neurale, le reste constituera le futur épiderme.

Les **cellules des crêtes neurales** constituent en fait un véritable **4e feuillet embryonnaire** avec une organisation segmentaire partielle participant à la formation du tissu nerveux périphérique (neurones et cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel). En outre, ces cellules présentent des **capacités migratoires** remarquables ainsi qu'une grande **diversité phénotypique**. Elles donneront naissance - en plus des neurones et des cellules gliales - à de nombreux types cellulaires différenciés tels que les cellules pigmentées de l'épiderme (mélanocytes), les cellules C de la thyroïde, les cellules médullaires des surrénales et certains composants des tissus squelettique et conjonctif de la tête.

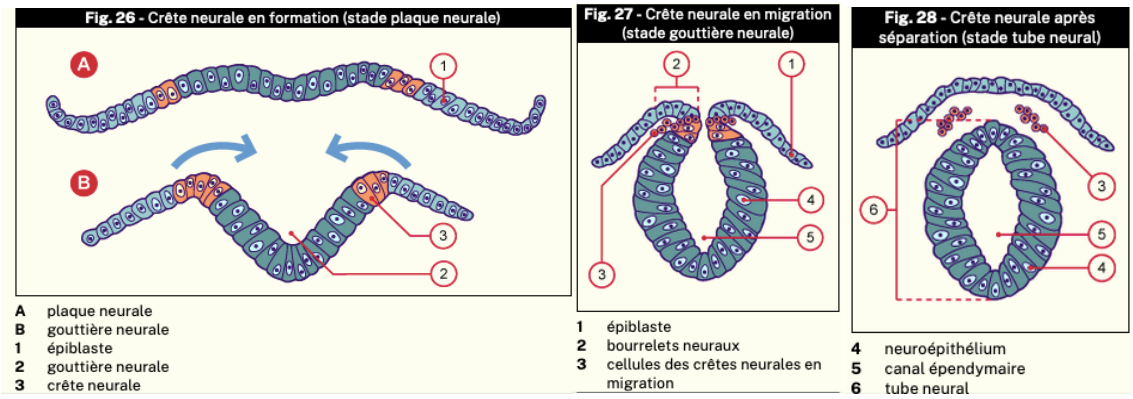


Fig. 26 Début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de la formation de la gouttière neurale.
En orange figurent les cellules de la future crête neurale. Les flèches indiquent le sens du plissement latéral.
Fig. 27, 28 Formation à partir de la plaque neurale de la gouttière neurale et finalement du tube neural. Des amas de cellules se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant ainsi les crêtes neurales. En quittant le neuro-épithélium, les cellules des crêtes neurales perdent leur caractère cohésif.
NB: noter qu'au stade de tube neural l'épithélium neural est pluristratifié ce qui n'est pas représenté ici pour des raisons de simplification graphique.

7.4. Pathologie

7.4.a. Le tératome sacro-coccygien

Il se développe à partir des **reliquats** de la **ligne primitive** qui normalement dégénère et disparaît. Il dérive de **cellules pluripotentes** issues de cette structure (qui contient des cellules à l'origine des trois feuillets embryonnaires) et est souvent constitué de tissus de nature différente (os, cheveux, dents, nerfs etc.). Il est trois fois plus fréquent chez les enfants de sexe féminin. Il peut devenir **malin** déjà durant l'enfance et doit être enlevé avant l'âge de six mois.

7.4.b. Le chordome

Il s'agit d'une tumeur qui se développe à partir de reliquats de la notochorde et peut se localiser soit dans la tête, soit dans la région sacrée. Il est plus fréquent chez l'homme dans la cinquantaine et peut être bénin ou malin.

7.4.c. La dysplasie caudale

Ce terme générique regroupe une ensemble de syndromes allant de lésions mineures des vertèbres inférieures à la fusion complète des membres inférieurs (sirénomélie). Il s'agit des conséquences d'une **anomalie de la gastrulation** au cours de laquelle la migration des cellules mésoblastique est perturbée.
La dysplasie caudale peut-être associée à des anomalies crâniales diverses:

- **VATER**, associant malformation **V**ertébrales, atrésie **A**nale, fistule **T**rachéo-**E**sophagienne et malformations **R**énales
- **VACTERL**, qui ajoute aux précédentes des malformations **c**ardio-vasculaire et des membres inférieurs (**L**: limbs).

La diversité des malformations rend peu probable l'existence d'un mécanisme unique à leur origine. Ces malformations pourraient être mises en relation avec des défauts de **croissance et de migration du mésoblaste** au cours de la troisième semaine.

7.4.d. Malformation de la fermeture du tube neural

7.4.d.1. Introduction

La majeure partie des malformations congénitales de la moelle épinière sont la conséquence d'un **déficit de fermeture du tube neural** caudalement à la 4e paire de somites et survenant au cours de la **4e semaine**. Ce défaut de fermeture, appelé **dysraphie spinale**, altère non seulement le développement du système nerveux central, mais également le développement des arcs vertébraux sus-jacents, résultant en une ouverture plus ou moins marquée du canal vertébral (**spina bifida**). En effet, des expériences de transplantations ont montré que le développement des arcs vertébraux dépend de l'effet inducteur du tube neural.

Suivant le degré de déhiscence des arcs vertébraux et en fonction des structures impliquées, on distingue différents types de spina bifida, dont les conséquences cliniques peuvent être insignifiantes, sévères, voire fatales. Gardons néanmoins à l'esprit que le point commun de tous les types de spina bifida est l'absence de fusion des arcs vertébraux.
On distingue principalement :

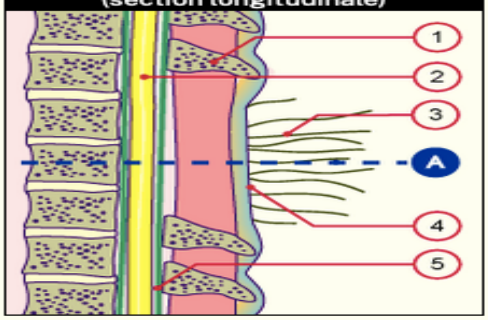
- la spina bifida occulta (= cachée)
- la spina bifida aperta (= apparente)
    - méningocèle
    - myéloméningocèle avec ou sans kyste
    - myéloschisis

Pour en savoir plus
Les causes des malformations du tube neural ne sont pas encore élucidées mais sont multifactorielles. Outre les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux et diététiques semblent également jouer un rôle important. Des études ont montré que la prise de vitamines et d'acide folique jouent en faveur d'une réduction de l'incidence de la maladie. En revanche, certains médicaments, comme l'acide valproïque (antiépiléptique) augmentent l'incidence de l'affection.

7.4.d.2. Spina bifida occulta

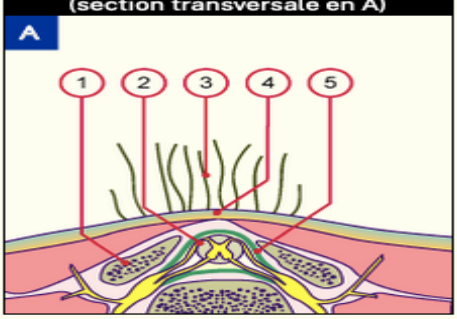
La **spina bifida occulta** est une pathologie très fréquente qui est souvent découverte de manière fortuite lors d'un examen radiologique ou lors d'un examen du dos. Cette affection est en général asymptomatique, parce que seule une altération des **structures osseuses** lors de la fusion des arcs vertébraux est présente, sans participation de la **moelle épinière** et des méninges. Le revêtement cutané est intact. Cependant, une **touffe de poils** recouvre parfois l'endroit de la lésion osseuse.

Fig. 29 - Spina bifida occulta (section longitudinale)



1 apophyse épineuse
2 moelle épinière
3 touffe de poils
4 peau
5 dure mère

Fig. 29a - Spina bifida occulta (section transversale en A)



1 arc vertébral
2 moelle épinière
3 touffe de poils
4 peau
5 dure mère

Fig. 29, 29a Illustration schématique d'une spina bifida occulta. Les méninges et la moelle épinière sont ici à leur place, la seule manifestation visible étant une touffe de poils dans la région lombaire.

7.4.d.3. Spina bifida associé à un kyste dermoïde

Il arrive qu'une fistule dans la région sacrale médiane soit associée à un kyste dermoïde. La fistule indique le site de fermeture du neuropore postérieur à la fin de la 4e semaine. Le kyste représente le dernier point de séparation entre l'ectoderme de surface et le neuroectoderme.
La **moelle épinière** et les **méninges** ont une disposition normale sous la peau.

7.4.d.4. Spina bifida aperta (méningocèle, myéloméningocèle, myéloschisis)

Lors de **spina bifida aperta** on met en évidence, outre la déhiscence au niveau des structures osseuses, des malformations au niveau des méninges et/ou de la moelle épinière.
Le revêtement cutané peut être intact ou peut également manquer. La forme la moins grave est la **méningocèle**. Lors de cette malformation les méninges font protrusion au travers des **arcs vertébraux déhiscents** et se situent ainsi sous la **peau**.

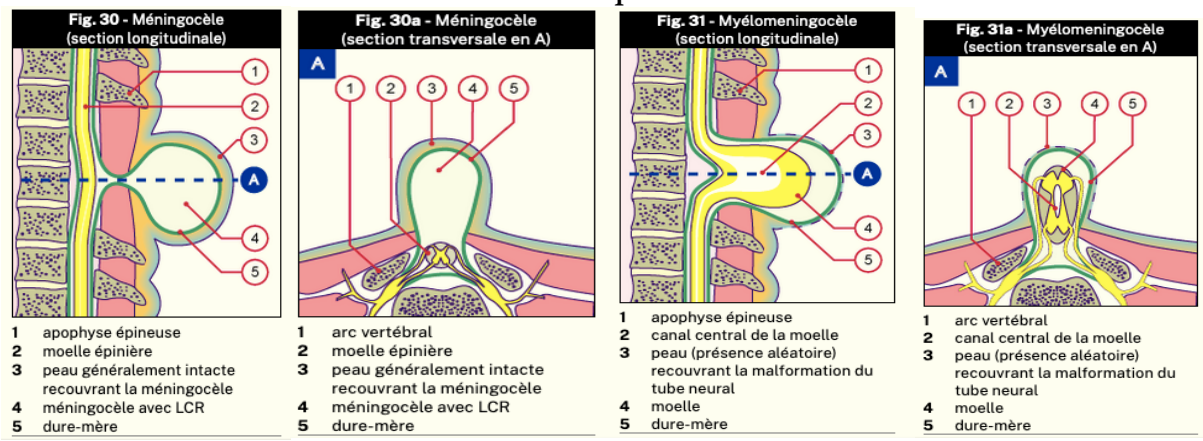


Fig. 30, 30a Représentation schématique d'une méningocèle. La moelle est située à sa place, seul une poche remplie de liquide cérébrospinal délimitée par la dure-mère fait protrusion sous la peau.
Fig. 31, 31a Représentation schématique d'une myéloméningocèle.
La moelle fait protrusion à la surface à travers le déficit osseux et n'est en général recouverte que par une mince couche de peau.

Lors de **myéloméningocèle**, ce sont non seulement les méninges mais également la **moelle** (myelon) qui font protrusion au travers des **arcs vertébraux** déhiscents. Ces structures alors sont visibles sous la peau sous la forme d'une voussure. Il arrive parfois que le revêtement cutané soit très mince, voire totalement absent.
Le **canal central** de la moelle peut parfois être distendu. On parle alors de **myéloméningocystocèle**.

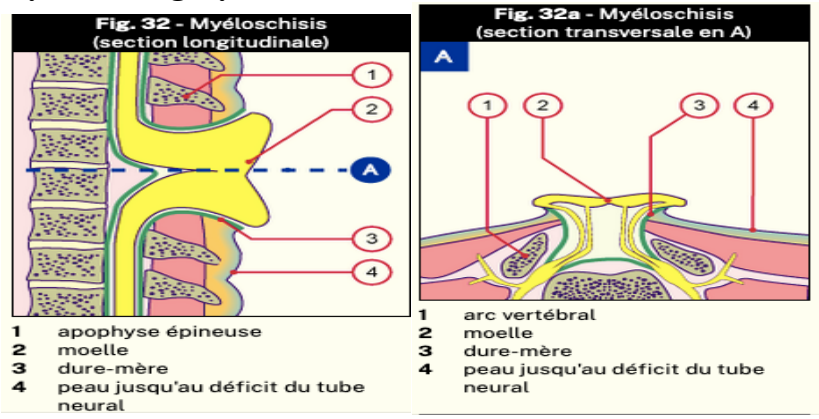


Fig. 32, 32a Illustration schématique d'un myéloschisis.
Noter que la moelle épinière est ouverte et n'est pas recouverte par la peau. Cette malformation est souvent associée à des déficits neurologiques importants en aval de la lésion.

Le **myéloschisis (rachischisis)** est la forme la plus grave de la spina bifida aperta. La moelle épinière est ouverte sans être recouverte ni d'un revêtement méningé ni de peau. Lors de cette malformation il y absence de fusion du bourrelet neural dans le segment concerné.

7.4.d.5. Anencéphalie

L'anencéphalie est un cas particulier de spina bifida. Cela se produit lorsque la fusion dans la zone crânienne du tube neural ne s'est pas produite.
Lors de l'absence total de fermeture du tube neural, on parle de craniorachichisis totalis.
Ces deux anomalies sont toujours fatales.

7.5. Résumé

Le disque embryonnaire en quelques mots

Ce module décrit les étapes de la différenciation du disque embryonnaire de la 2ème à la 4ème semaine de développement.

Au cours de la 2ème semaine (7.1), l'embryoblaste se différencie en deux feuillets: l'**épiblaste** qui est à l'origine des tissus embryonnaires et de l'enveloppe amniotique, et l'**hypoblaste** qui formera la membrane de Heusser et le sac vitellin primitif.

Durant la troisième semaine du développement, l'épiblaste va subir des transformations complexes qui amènent à la différenciation des trois feuillets embryonnaires. Cette transformation commence par l'apparition de la **ligne primitive** (7.2), un épaississement cellulaire le long de la ligne médiane. Cette ligne est le lieu de passage des cellules en migration qui formeront les couches profondes du **mésoblaste** et de l'**entoblaste** pour constituer le **disque embryonnaire tridermique** par le processus de gastrulation (7.2).
Le mésoblaste se subdivise en **3 parties**:

- le mésoblaste para-axiale
- le mésoblaste intermédiaire
- le mésoblaste latéral

Le mésoblaste para-axial, voisin de la notochorde, subit une division segmentaire pour former les **somites**.

Le mésoblaste latéral se subdivisera en deux lames: **la somatopleure et la splanchnopleure**, qui ensemble délimitent le **coelome intraembryonnaire** (7.2).

Pendant ce temps sur la ligne médiane dorsalement à la **notochorde**, un amas cellulaire cylindrique induit la différenciation du neuroblaste à partir de la portion dorsale sus-jacente de l'épiblaste. C'est le processus de la **neurulation** (7.2).

La partie médiane de l'épiblaste s'épaissit, forme une gouttière, puis un tube (**le tube neural**) qui est la première ébauche du système nerveux central (7.2). Les **cellules de la crête neurale** se détachent des bords de la gouttière neurale et seront à l'origine de la majeure partie du système nerveux périphérique.

Deux structures embryonnaires transitoires, la ligne primitive et la notochorde, peuvent provoquer des anomalies de développement lorsqu'elles ne se résorbent pas complètement (7.3).
Le **tératome sacro-coccygien** se développe à partir des reliquats de la ligne primitive, le **chordome** à partir de la notochorde. La **dysplasie caudale** regroupe un ensemble de syndromes

touchant la partie inférieure du système locomoteur et les viscères. Finalement une fermeture incomplète de l'extrémité rostrale ou caudale du tube neural résulte en une **anencéphalie** ou une **spina bifida**, respectivement.

Chapitre 8- Période embryonnaire

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire la différentiation des feuillets primitifs au cours de la 4ème semaine de développement qui concourent à l'individualisation de l'embryon par rapport aux annexes extra-embryonnaires
- de présenter les évènements clés qui se succèdent aux cours de la période embryonnaire, et qui constituent les premières étapes de l'organogénèse
- de définir les différents types de malformations congénitales et de citer quelques exemples caractéristiques

Prérequis

- Préimplantation
- Implantation
- Disque embryonnaire

Questions & réflexions

- Quels relations peut-il y avoir entre la séquence de mise en place des tissus et des organes et les risques de malformations congénitales ?
- Quels sont les facteurs qui peuvent réguler la prolifération et la différenciation cellulaire qui conduit à la formation des organes ?
- Comment peut-on étalonner la croissance embryonnaire pour évaluer son rythme de développement (normal ou pathologique) ?

8.1. Introduction

La **période embryonnaire** se rapporte au **8 premières semaines** du développement après la fécondation.
La **période foetale**, beaucoup plus longue, s'étend quant à elle du 3e mois à la fin de la gestation.
La **période embryonnaire** est subdivisée en période **pré-embryonnaire**, qui s'étend de la 1e à la 3e semaine incluant la fécondation, la nidation et la formation de l'embryon di- et tridermique et en une **période embryonnaire** proprement dite, s'étendant de la 3e à la 8e semaine.
Au cours de la période embryonnaire chacun des trois feuillets du disque tridermique va donner naissance à des organes et des tissus spécifiques. C'est la période de l'organogénèse, au cours de laquelle l'embryon développe sa forme humaine.

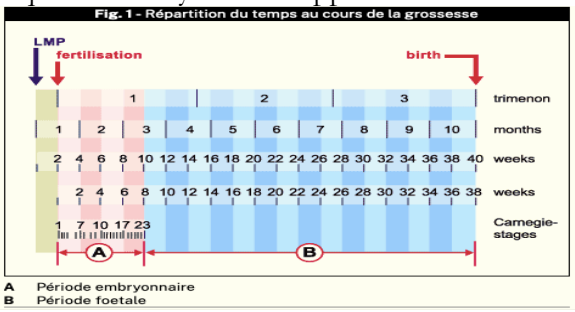


Fig. 1 - Répartition du temps au cours de la grossesse
A Période embryonnaire
B Période foetale

Fig. 1 LMP = date des dernières règles (Last Menstrual Period). La période embryonnaire (A) dure 8 semaines et la période foetale (B) s'étend de la 9e semaine à la naissance.

8.2. Les stades de Carnegie

8.2.a. Définition

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**.

L'**enchaînement des événements** caractérisant à la fois les différences que présentent les ébauches embryonnaires les unes par rapport aux autres quant à leur **rythme de développement** (apparition des ébauches des membres p.ex.) et à la **synchronisation** de certains évènements (fermeture du neuropore rostral suivi de celle du neuropore caudal) **se trouve inchangé** d'un individu normal à un autre. Ces faits ont permis d'échelonner conventionnellement des «tranches d'évolution», au cours desquelles chaque ébauche se trouve dans un état défini.

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).** Ils 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. Les **données chronologiques** sont en effet moins fiables ne serait-ce qu'en raison de la date de l'ovulation calculée en fonction de la date des dernières règles. La determination de l'ovulation à partir de la date de la menstruation est imprécise (+/- 2 jours).

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

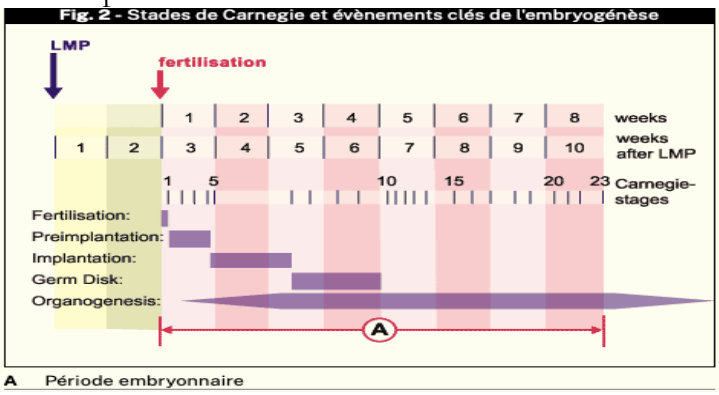


Fig. 2 LMP = date des dernières règles (Last Menstrual Period). La période embryonnaire dure 8 semaines. Elle est divisée en 23 stades de Carnegie. Les surfaces violettes correspondent aux événements principaux de la période embryonnaire (A).

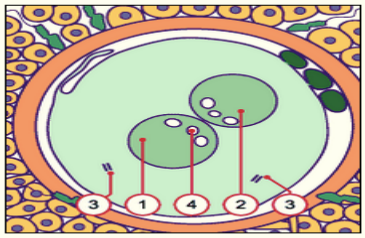
8.2.b. Tableau synoptique des stades de Carnegie 1 – 6

Stade 1 - env. 1er jour - 0.1 - 0.15 mm

Stade 2	- env. 2 - 3ème jour	- 0.1 - 0.2 mm
Stade 3	- env. 4 - 5ème jour	- 0.1 - 0.2 mm
Stade 4	- env. 6ème jour	- 0.1 - 0.2 mm
Stade 5a	- env. 7 - 8ème jour	- 0.1 - 0.2 mm
Stade 5b	- env. 9ème jour	- 0.1 - 0.2 mm
Stade 5c	- env. 11 - 13ème jour	- 0.15 - 0.2 mm
Stade 6	- env. 17ème jour	- 0.2 mm

Stade 1 — **env. 1er jour** — **0.1 - 0.15 mm**





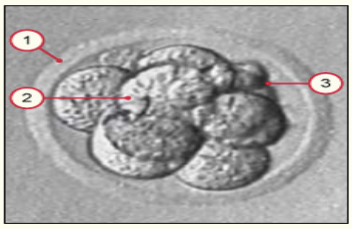
1 Pronucleus paternel
2 Pronucleus maternel
3 Centrosome paternel dédoublé
4 «Inner bodies»

Signes spécifiques

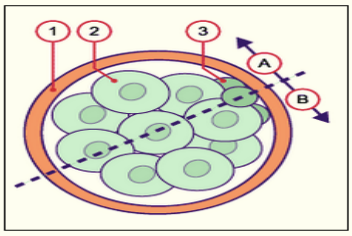
- Ovocyte fécondé.
- Globules polaires.
- Pronucléus mâle et femelle.
- Formation du zygote.

© Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne

Stade 2 — **env. 2 - 3ème jour** — **0.1 - 0.2 mm**



1 Zone pellucide
2 Blastomère
3 Globule polaire



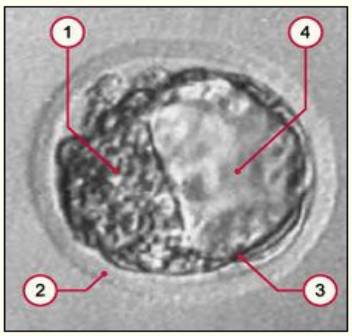
Un axe fictif (ligne en pointillé) passe ici par les futurs pôles embryonnaires et abembryonnaire et partage l'embryon en deux moitiés droite et gauche (**A et B**).

Signes spécifiques

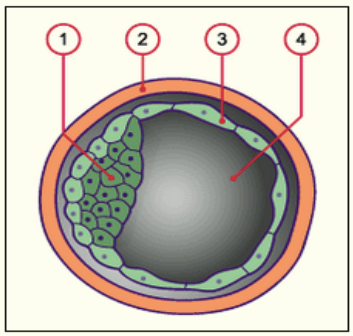
- Clivage des balstomères.
- Formation des blastomères (totipotents).
- Stade de la morula.
- Compaction (à partir de 8 à 16 cellules).
- Le processus de polarisation des blastomères devient lentement visible.

© Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne

Stade 3 — **env. 4 - 5ème jour** — **0.1 - 0.2 mm**



1 Embryoblaste
2 Zone pellucide



3 Trophoblaste
4 Blastocèle

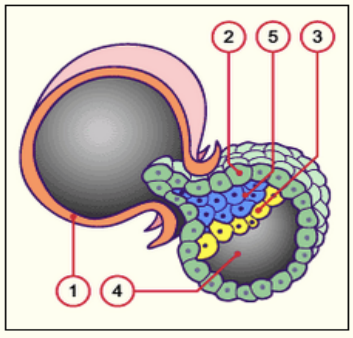
Signes spécifiques

- Formation du blastocyste (16 à 32 cellules) avec le blastocèle.
- Segmentation (masse cellulaire interne et externe).
- Pôles embryonnaire et abembryonnaire.

© Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne



1 Zone pellucide rompue avec éclosion du blastocyste
2 Cellules du trophoblaste
3 Hypoblaste



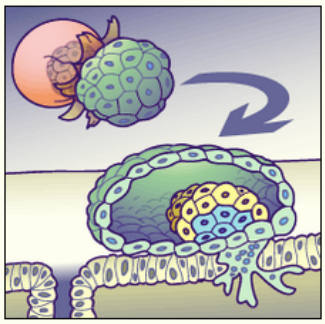
4 Blastocèle
5 Epiblaste

Signes spécifiques

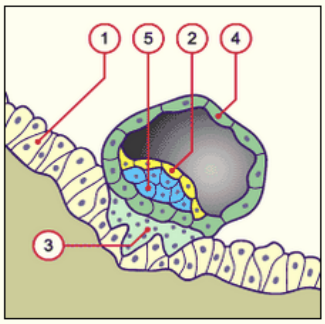
- Blastocyste libre.
- Dissolution de la zone pellucide et «Hatching» du blastocyste.
- Ebauche du disque embryonnaire didermique avec mise en place de l'épiblaste et de l'hypoblaste.

© Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne

Stade 4 — env. 6ème jour — 0.1 - 0.2 mm



1 Epithélium de la muqueuse utérine
2 Hypoblaste
3 Syncytiotrophoblaste

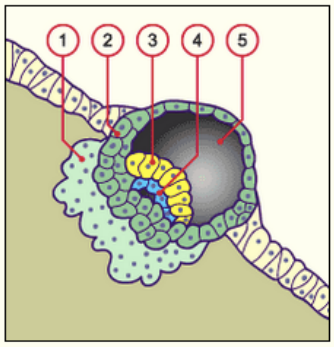


4 Cytotrophoblaste
5 Epiblaste

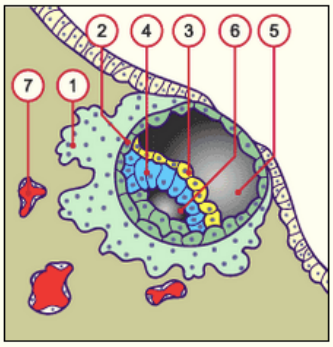
Signes spécifiques

- Syncytiotrophoblaste.
- Cytotrophoblaste.
- Apposition du blastocyste à la muqueuse utérine.
- Adhésion du blastocyste à l'endomètre et interaction embryon-mère.

Stade 5a — env. 7 - 8ème jour — 0.1 - 0.2 mm



1 Syncytiotrophoblaste
2 Cytotrophoblaste
3 Hypoblaste
4 Epiblaste

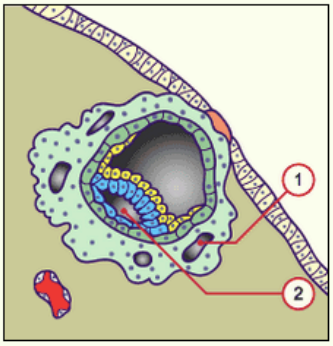


5 Blastocèle
6 Cavité amniotique
7 Vaisseaux maternels

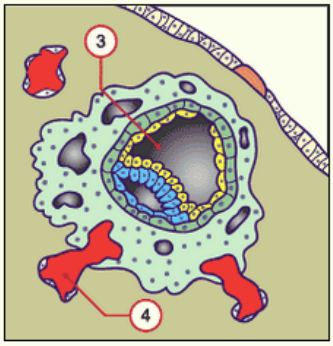
Signes spécifiques

- Evolution du disque embryonnaire didermique.
- Mise en place de la cavité amniotique et de la vésicule vitelline primitive.
- Invasion du trophoblaste.
- Trophoblaste solide.

Stade 5b — env. 9ème jour — 0.1 - 0.2 mm



1 Trophoblaste lacunaire
2 Cavité amniotique définitive

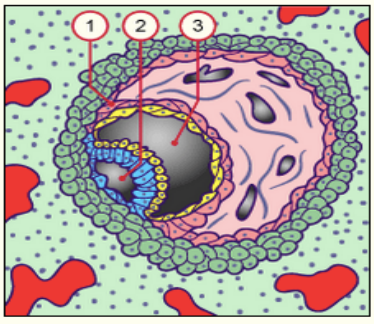


3 Vésicule vitelline primitive
4 Vaisseaux maternels

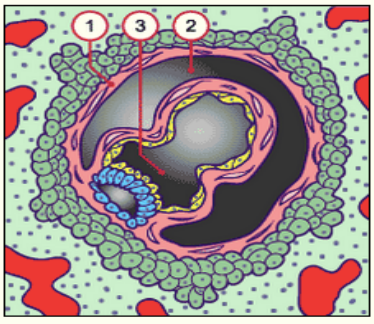
Signes spécifiques

- Formation des lacunes du trophoblaste et enfouissment complet dans l'endomètre.
- Tropoblaste lacunaire.
- Cavité amniotique définitive.
- Vésicule vitelline primitive.

Stade 5c — env. 11 - 13ème jour — 0.15 - 0.2 mm



1 Mésoblaste extra-embryonnaire
2 Cavité amniotique
3 Vésicule vitelline primaire



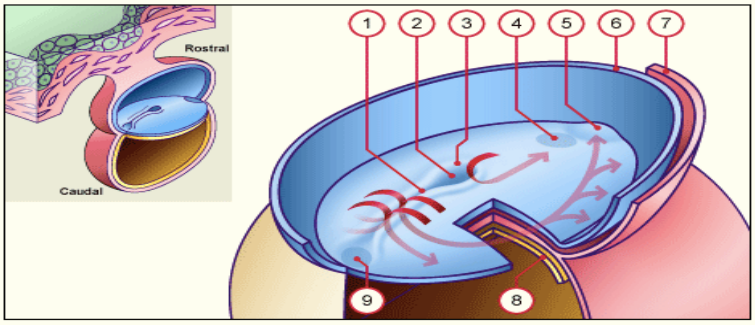
1 Mésoblaste extra-embryonnaire
2 Cavité choriale
3 Vésicule vitelline secondaire

Signes spécifiques

- Erosion des vaisseaux maternels et invasion des lacunes par le sang maternel.
- Mise en place de la plaque préchordale (voir stade 6).
- Mésoblaste extra-embryonnaire.
- Ebauche de la vésicule vitelline secondaire.

1. CENTRE.S.O.S Association, Chez M Seulin, Rue centrale, CP 9, 1884 Villars sur Ollon, Suisse
Tel : +41 78 918 56 00 Email : 1.centre.s.o.s@gmail.com Site : www.1-centre-sos.com

Stade 6 | **env. 17ème jour** | **0.2 mm**



1 Sillon primitif
2 Dépression primitive
3 Noeud primitif
4 Membrane oropharyngée
5 Aire cardiaque
6 Bord sectionné de l'amnios
7 Mésoderme
8 Endoderme
9 Future membrane cloacale
NB 1+2+3 = ligne primitive

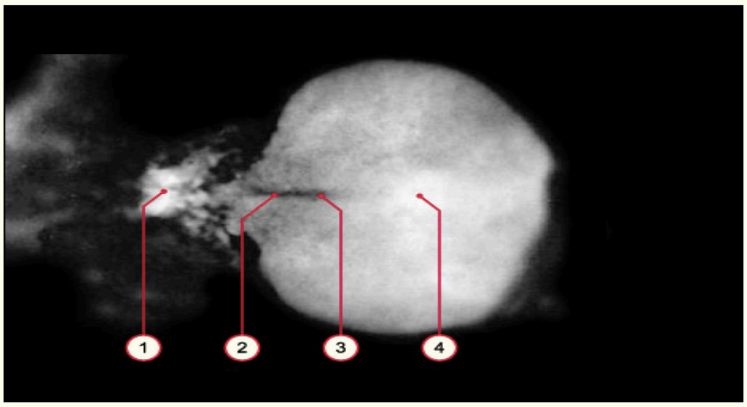
Signes spécifiques

- Ligne primitive: noeud et sillon primitifs.
- Vésicule vitelline secondaire.
- Diverticule allantoïdien.
- Membrane cloacale.
- Vaisseaux primordiaux dans le pédicule embryonnaire.
- Cellules germinales primordiales.
- Pédicule embryonnaire

8.2.c. Tableau synoptique des stades de Carnegie 7 - 10

Stade 7	env. 19ème jour	0.4 mm
Stade 8	env. 23ème jour	0.5 - 1.5mm
Stade 9	env. 25ème jour	1.5 - 2.5 mm
Stade 10a, 10b	env. 28ème jour	2 - 3.5 mm

Stade 7 | **env. 19ème jour** | **0.4 mm**



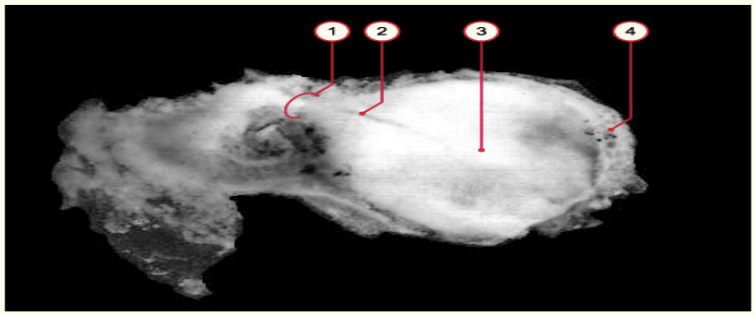
1 Vésicule vitelline
2 Ligne primitive
3 Noeud primitif
4 Disque embryonnaire

Signes spécifiques

- Gastrulation.
- Processus notochordal.
- Plaque neurale.
- Mise en place du système vasculaire et formation du sang.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 8 | **env. 23ème jour** | **0.5 - 1.5mm**



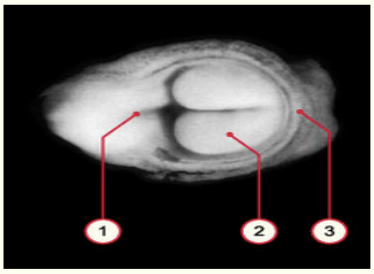
1 Pédicule embryonnaire
2 Ligne primitive
3 Disque embryonnaire
4 Bord sectionné de l'amnios

Signes spécifiques

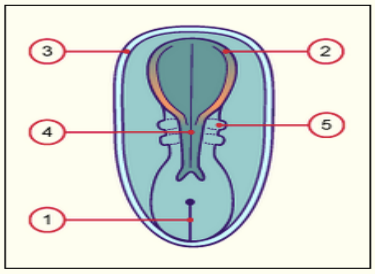
- Embryon piriforme.
- Canal notochordal.
- Canal neurentérique.
- Ebauche de la gouttière neurale.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 9 — env. 25ème jour — 1.5 - 2.5 mm



1 Ligne et gouttière primitive
2 Bourrelet neural
3 Bord sectionné de l'amnios



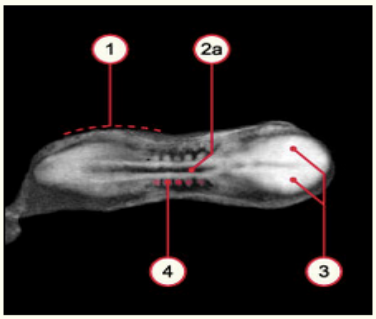
4 Gouttière neurale
5 Somites

Signes spécifiques

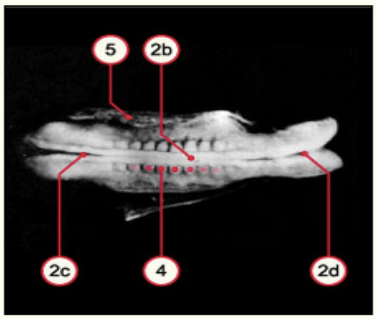
- Embryon avec 1-3 somites.
- Membrane oropharyngée.
- Gouttière neurale.
- Eminence caudale.
- Coelome intraembryonnaire.
- Ebauche cardiaque, septum transversum.
- Placode et disque otiques.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 10a, 10b — env. 28ème jour — 2 - 3.5 mm



1 Bord sectionné de l'amnios
2a Gouttière neurale
3 Bourrelet neural
4 Somites



2b Tube neural
2c Neuropore caudal
2d Neuropore rostral
5 Vésicule vitelline

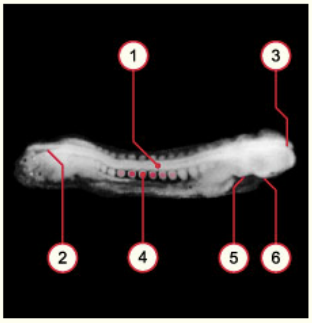
Signes spécifiques

- Plicature transversale.
- Fermeture de la gouttière neurale.
- Apparition des 2 premiers arcs branchiaux.
- Sillon optique.
- Rupture de la membrane bucco-pharyngée.
- 4-12 somites.

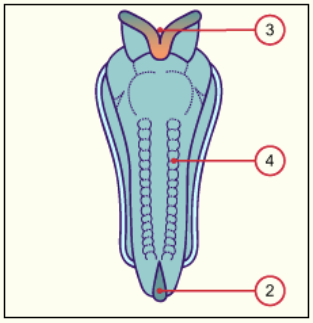
© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

8.2.d. Tableau synoptique des stades de Carnegie 11 – 13

Stade 11 — env. 29ème jour — 2.5 - 4.5 mm



1 Tube neural
2 Neuropore caudal
3 Neuropore rostral en voie de fermeture
4 Somites
5 2eme arc branchial
6 1er arc branchial



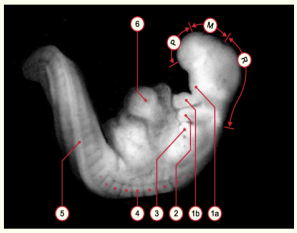
3 neuropore rostral
4 somites
2 neuropore caudal

Signes spécifiques

- Fermeture du neuropore rostral.
- Placode nasale.
- Vésicule optique.
- Fossette otique.
- 13 - 20 somites.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 12 — env. 30ème jour — 3 - 5 mm



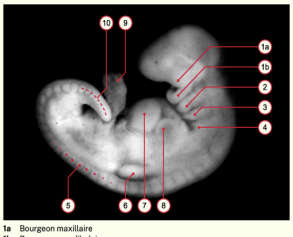
1a Bourgeon maxillaire
1b Bourgeon mandibulaire
2 2eme arc branchial
3 3eme arc branchial
4 Somites
5 Tube neural
6 Coeur
P Prosencéphale
M Mésencéphale
R Rhombencéphale

Signes spécifiques

- Fermeture du neuropore caudal.
- 3 arcs branchiaux.
- Bourgeons des membres supérieurs.
- Sinus cervical.
- 21 - 29 somites.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 13 — env. 32ème jour — 4 - 6 mm



1a Bourgeon maxillaire
1b Bourgeon mandibulaire
2 2eme arc branchial
3 3eme arc branchial
4 4eme arc branchial
5 Somites
6 Bourgeons des membres supérieurs
7 Coeur, ventricule gauche
8 Coeur, oreillette gauche
9 Pédicule embryonnaire
10 Queue embryonnaire

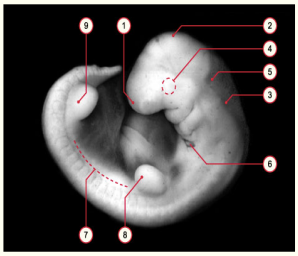
Signes spécifiques

- Bourgeons des membres inférieurs.
- Placode cristallinienne.
- Vésicule otique.
- 4e arc branchial.
- Plus de 30 somites.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

8.2.e. Tableau synoptique des stades de Carnegie 14 – 16

Stade 14 — env. 33ème jour — 5 - 7 mm



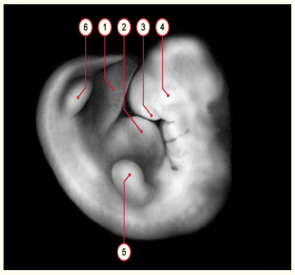
1 Télencéphale
2 Mésencéphale
3 Myélencéphale
4 Ebauche de l'oeil
5 IV ventricule
6 Sinus cervical
7 Crête mésonéphrotique
8 Bourgeon membre supérieur
9 Bourgeon membre inférieur

Signes spécifiques

- Vésicule cristallinienne.
- Naissance du canal endolymphatique.
- Accentuation des courbures céphalo-cervicale.
- Ebauche cérébelleuse.
- Ebauche de l'oeil visible.
- 6ème arc branchial

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 15 — env. 36ème jour — 7 - 9 mm



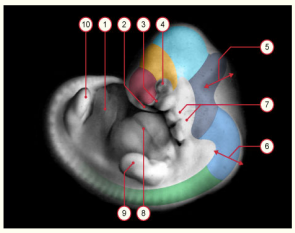
1 Cordon ombilical
2 Eminence cardiaque
3 Placode nasale
4 Ebauche de l'oeil
5 Bourgeon membre supérieur
6 Bourgeon membre inférieur

Signes spécifiques

- Vésicule cristalliniennes recouvertes par l'ectoblaste.
- Bourgeons auriculaires.
- Ebauche de la palette des mains.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 16 — env. 39ème jour — 8 - 11 mm



1 Cordon ombilical
2 Fossette olfactive
3 Sillon lacrymo-nasal
4 Ebauche de l'oeil
5 Flexion pontique
6 Flexion cervicale
7 Bourgeon auriculaire
8 Eminence cardiaque
9 Palette des mains
10 Palette des pieds

Télencéphale
Diencéphale
Mésencéphale
Métencéphale
Myélencéphale
Moelle épinière

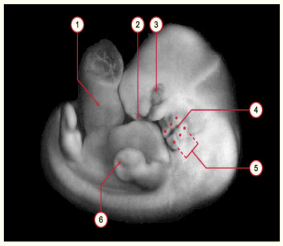
Signes spécifiques

- Fossettes olfactives profondes et en position ventrale.
- Pigmentation de l'oeil.
- Ebauche de la palette des pieds.
- Hernie ombilicale physiologique.
- Sillon lacrymo-nasal.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

8.2.f. Tableau synoptique des stades de Carnegie 17 - 19

Stade 17 — env. 41ème jour — 11 - 14 mm



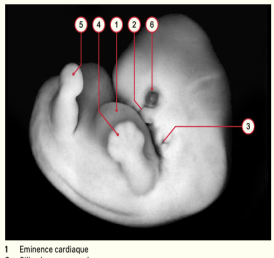
1 Cordon ombilical avec hernie physiologique
2 Fosse nasale
3 Placode optique pigmentée
4 Conduit auditif extene
5 Bourgeons auriculaires
6 Sillons interdigitaux en formation

Signes spécifiques

- Conduit auditif externe.
- Augmentation de la taille de la tête et allongement du tronc.
- Fusion des 6 bourgeons auriculaires.
- Régression de la queue embryonnaire.
- Formation des sillons interdigitaux.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 18 — env. 44ème jour — 13 - 17 mm



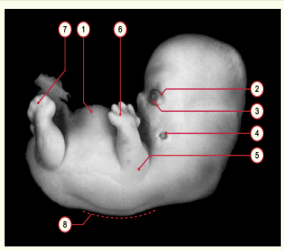
1 Eminence cardiaque
2 Sillon lacrymo-nasal
3 Conduit auditif externe
4 Palette de la main avec sillons interdigitaux
5 Palette du pied avec ébauche des orteils
6 Paupière

Signes spécifiques

- Apparition des paupières.
- Ebauche des orteils.
- Ebauche du nez.
- Ebauche de l'articulation du coude.
- Sexe gonadique masculin détectable.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

Stade 19 — env. 46ème jour — 16 - 18 mm



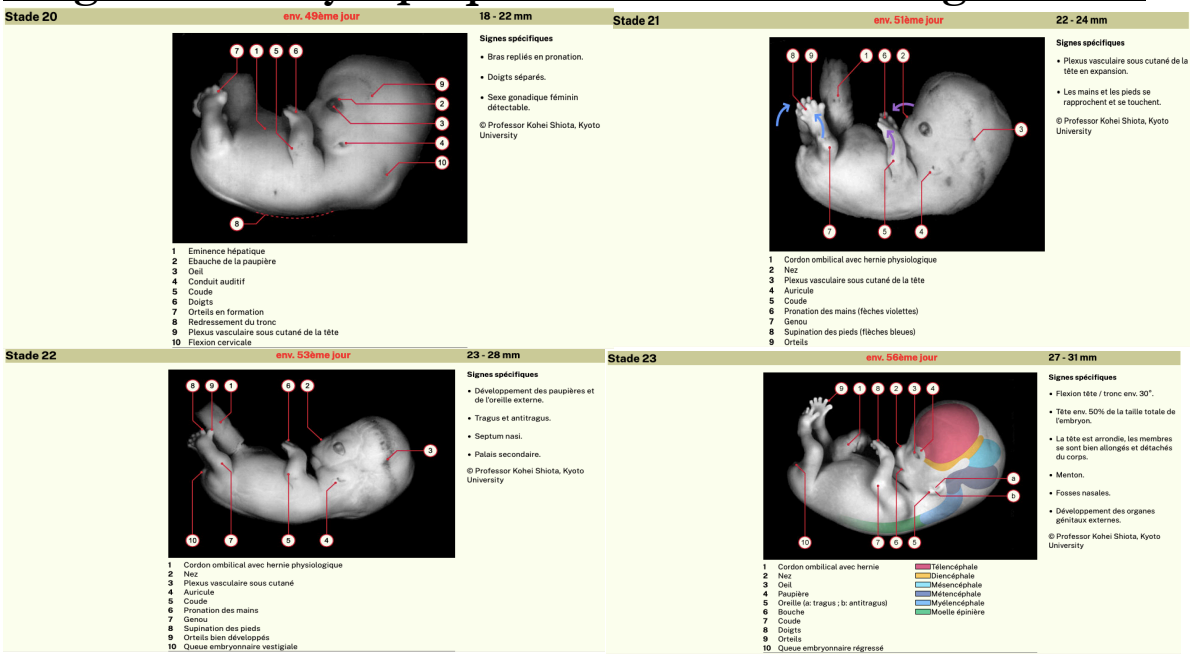
1 Eminence hépatique
2 Ebauche de la paupière
3 Oeil
4 Conduit auditif externe
5 Epaule
6 Doigts
7 Orteils en formation
8 Redressement du tronc

Signes spécifiques

- Allongement et redressement du tronc.
- Apparition de l'oreille externe.
- Ebauche de l'articulation du genou et de la hanche.
- Queue embryonnaire vestigiale.
- Rupture de la membrane anale.
- Maxillaire supérieur et inférieur.

© Professor Kohei Shiota, Kyoto University

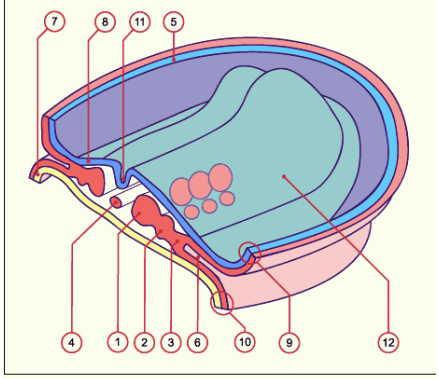
8.2.g. Tableau synoptique des stades de Carnegie 20 - 23



8.3. Des feuillets primitifs à l'embryon

De la fin de la 2e semaine à la 4e semaine, l'amas de cellules à l'origine de l'embryon (embryoblaste) va subir une série de profondes modifications qui aboutissent à la formation d'un disque embryonnaire tridermique, avec une structure qui préfigure déjà les origines des principaux tissus et organes.
Ces processus de prolifération et de migration cellulaire constituent les étapes de la **gastrulation**. A la fin de cette période, il y a déjà la différenciation de plusieurs systèmes. En particulier une grande partie du système nerveux central (**tube neural**) et du système nerveux périphérique (**crête neurale**) est déjà ébauchée. D'autre part, les ébauches des systèmes musculaire, squelettique axial et de la peau apparaissent au niveau des somites, constitués d'amas de cellules mésoblastiques **métamérisés**.

Fig. 4 - Section transversale et vue dorsale de l'embryon tridermique vers 21 jours



1 mésoblaste para-axial
2 mésoblaste intermédiaire
3 mésoblaste latéral
4 processus notochordal
5 amnios
6 coelome intraembryonnaire
7 entoblaste
8 ectoblaste
9 somatopleure (mésoderme et ectoblaste)
10 splanchnopleure (mésoderme et entoblaste)
11 gouttière neurale
12 plaque neurale

Légende Fig. 4

Représentation schématique de la section transversale dans la région médio-cephalique et de la vision dorsale de l'embryon tridermique vers la fin de la 3e semaine.

8.4. Délimitation (4e semaine)

8.4.a. Introduction

Dès la 4e semaine, les feuillets embryonnaires commencent leur propre différentation, transformant le disque embryonnaire tridermique encore **plan** en une structure **cylindrique** en **forme de C**.
La **délimitation** permet l'individualisation de l'embryon, le **séparant** des **annexes** extra-embryonnaires.
En effet, jusqu'à ce stade **9,** les tissus embryonnaires et extra-embryonnaires sont intimement liés.
La délimitation va permettre l'internalisation du mésoblaste et de l'entoblaste qui vont être recouverts par l'ectoblaste à l'origine des téguments.
Deux mécanismes président **de manière simultanée** à ce phénomène:

- l'inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal)
- l'inflexion dans le sens transversal (enroulement)

Animation sur le site
- Inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal)
- Inflexion dans le sens transversal (enroulement)
- Comparatif. Mise en parallèle des deux précédentes

8.4.b. L'inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal)

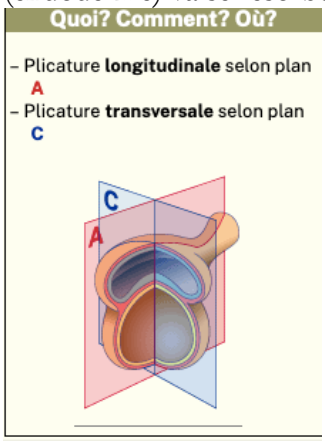
Les extrémités céphalique et caudale sont limitées respectivement par la **membrane oropharyngée et cloacale**. La croissance importante des **structures axiales** (tube neural) produit leur débordement par-dessus ces deux membranes.
Les extrémités de l'embryon s'enroulent ventralement et l'embryon adopte **une forme en C.** Les structures de la partie céphalique de l'embryon décrivent au cours de cette inflexion une **rotation de 180°**.

Afin de mieux comprendre comment se déroule cette rotation, il est important de décrire les structures qui se situent dans la partie céphalique de l'embryon avant la délimitation.
Dans la **région céphalique**, crânialement de la plaque préchordale et de la membrane oropharyngée, les cellules mésenchymateuses du disque embryonnaire forment l'**aire cardiogène** (péricarde) et l'ébauche du **septum transversum** (qui sera à l'origine d'une partie du diaphragme et du cloisonnement du coelome en une cavité thoracique et abdominale).

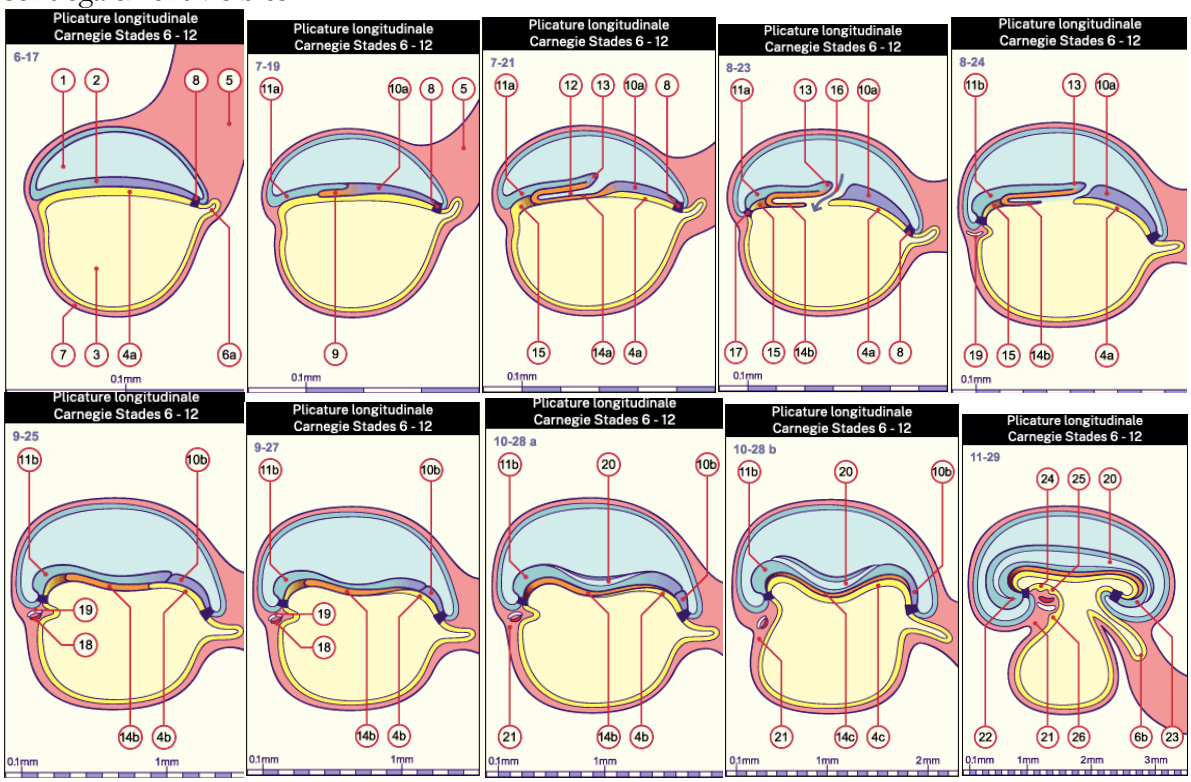
Lors de la rotation de 180° résultant de la délimitation les évènements suivants se produisent:
la membrane oropharyngée se déplace vers l'avant et le bas (région de la future bouche)
l'aire cardiogène se déplace vers le futur thorax
l'ébauche du septum transversum (située initialement dans la position la plus crâniale) se déplace entre l'ébauche cardiaque et la vésicule vitelline.

A la fin de cette rotation, le cerveau (encéphale) se situe dans la partie la plus crâniale, suivi de la bouche, du coeur et du diaphragme (septum transversum).

Durant la plicature, l'entoblaste sous la membrane oropharyngée est séparé à sa partie ventrale de la vésicule vitelline par l'ébauche cardiaque. Cette région formera l'intestin antérieur (pharynx). La membrane oropharyngée qui sépare transitoirement la future bouche (ectoderme) du pharynx (endoderme) va se résorber.

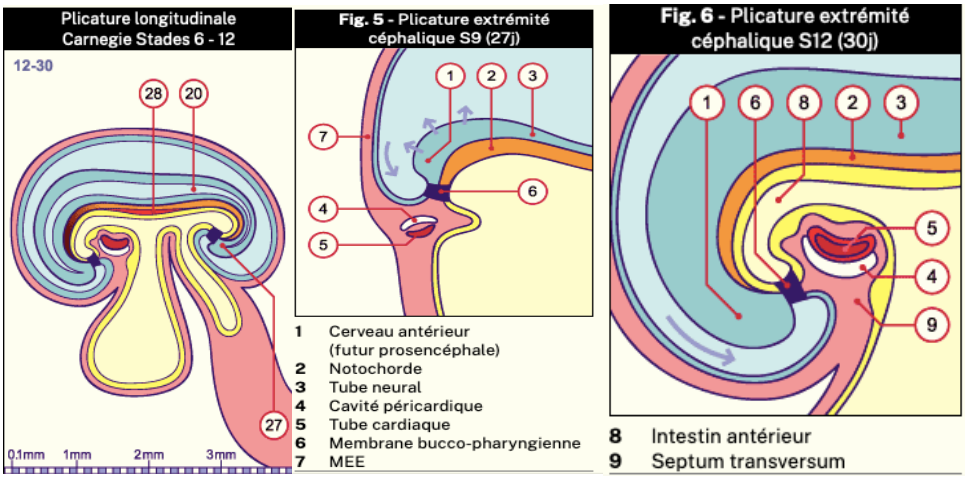


Pour faciliter la compréhension du processus d'inflexion (dès le stade 9), les stades précédents sont également visibles.



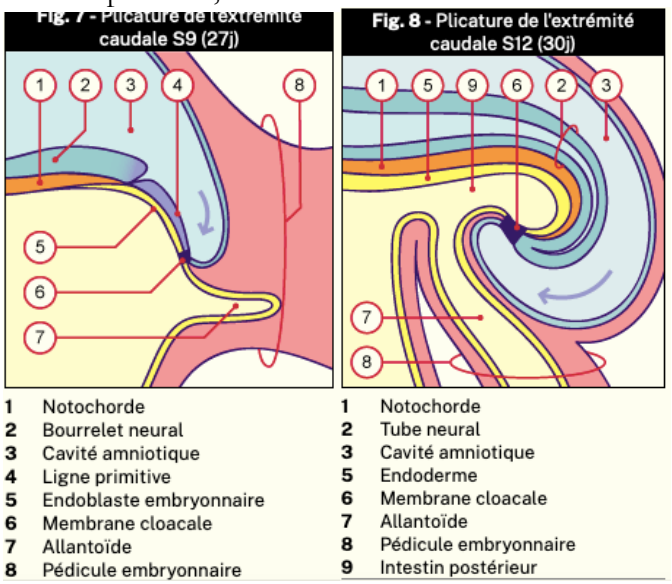
1 cavité amniotique
2 ectoblaste
3 vésicule vitelline
4a entoblaste
4b entoblaste se reformant sous la notochorde
4c entoblaste entièrement reformé
5 pédicule embryonnaire
6a allantoïde
6b allantoïde allongé
7 MME
8 membrane cloacale
9 Processus notochordal
10a ligne primitive
10b ligne primitive en régression
11a plaque neurale
11b bourrelet neural
12 canal axial central
13 noeud primitif
14a notochorde fusionné ventralement
14b notochorde résorbée ventralement
14c notochorde libre
15 plaque préchordale
16 canal neurentérique
17 membrane oropharyngée
18 ébauche cardiaque
19 espace péricardique
20 tube neural fusionné
21 septum transversum
22 neuropore antérieur fermé
23 récessus caudal
24 ébauche thyroïdienne
25 ébauche pulmonaire
26 ébauche hépatique

27 neuropore postérieur fermé 28 aorte dorsale



Légende Fig. 5, 6 Détail schématique de la plicature de l'extrémité céphalique, section sagitale

La plicature de l'extrémité caudale, a lieu après la plicature céphalique et amène le pédicule embryonnaire au voisinage de la vésicule vitelline.
En raison de l'importante poussée axiale, le bord caudal du disque embryonnaire (contenant la membrane cloacale qui délimitera les méats uro-génitaux et le rectum) **s'infléchit sous le disque embryonnaire** et déplace ainsi l'allantoïde **en direction ventrale** du bourgeon caudal. Le pédicule embryonnaire est déplacé rostralement jusqu'à fusionner avec le col de la vésicule vitelline.
Notons que l'extrémité de la ligne primitive qui est située rostralement à la membrane cloacale avant la plicature, est maintenant située en dessous de celle-ci.



Légende Fig. 7, 8 Détail schématique de la plicature de l'extrémité caudale.

8.4.c. L'inflexion dans le sens transversal (enroulement)

8.4.c.1.Introduction

Animation

Inflexion dans le sens transversal (enroulement)
Inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal)

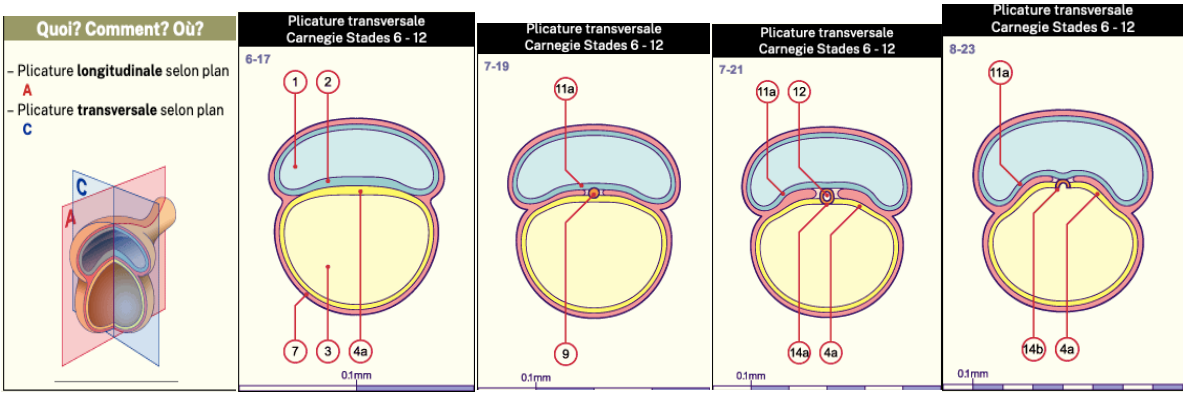
Comparatif. Mise en parallèle des deux précédentes.

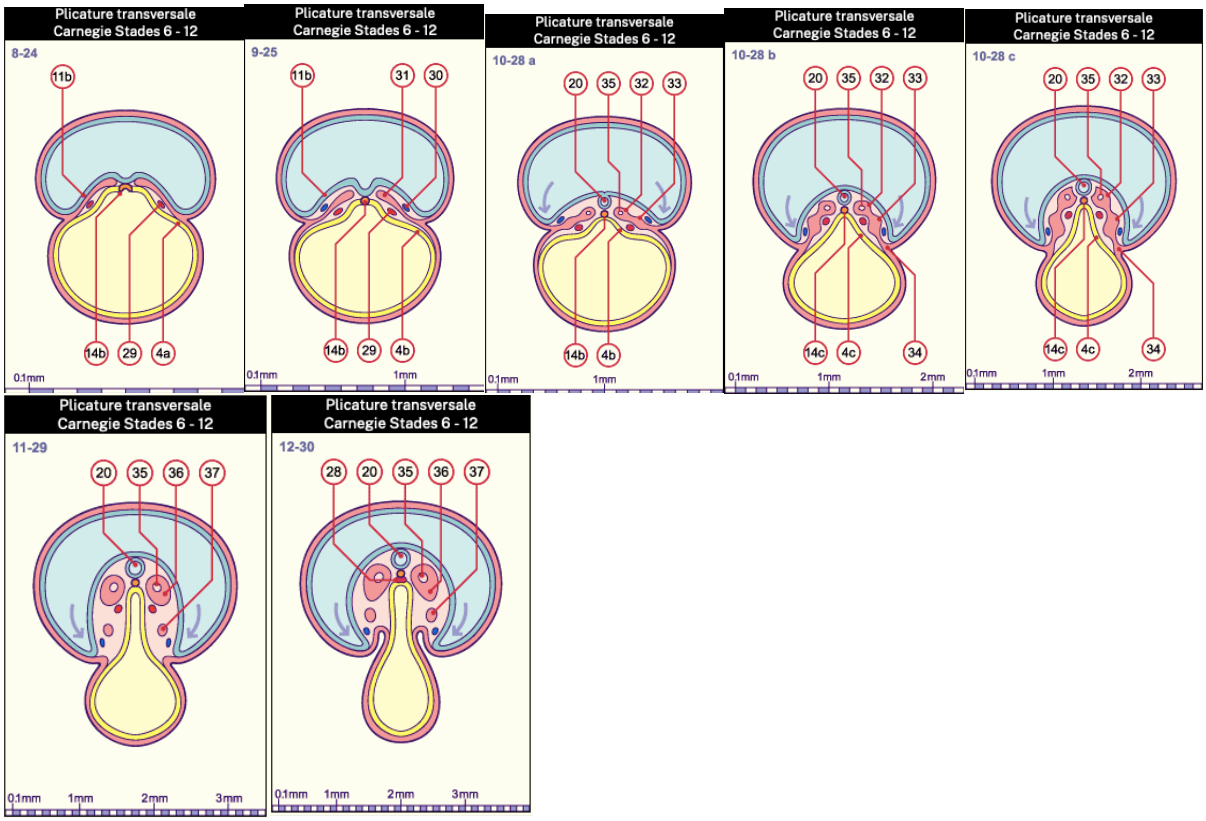
Simultanément à la plicature céphalo-caudale, le corps embryonnaire **initialement plan** et en **continuité latérale** avec les structures extra-embryonnaires, **s'incurve dans le sens transversal**. La délimitation va entraîner le recouvrement de l'endoderme par l'ectoderme (recouvrement des feuillets ventraux par les feuillets dorsaux).
Pour faciliter sa compréhension, iI est possible de diviser la délimitation transversale du corps embryonnaire en deux temps.

- **Dans un premier temps**, en raison de la croissance importante et rapide des structures embryonnaires internes (en particulier de la dissociation des somites), les tissus les plus latéraux sont déplacés ventralement. On assistera ainsi à **la réunion de certaines structures médianes**, notamment des aortes dorsales primordiales (paires) qui forment en fusionnant, l'aorte médiane, ainsi que de la partie médiane des splanchnopleures qui fusionnent pour former le **mésentère dorsal**.

- **Le deuxième temps** de la délimitation latérale **implique l'entoblaste** qui est destiné à devenir le revêtement interne du tractus gastro-intestinal.
  Au niveau céphalique et caudal de l'embryon l'ectoblaste **fusionne sur la ligne médiane ventrale**, entraînant avec lui l'amnios qui d'une petite cavité dorsale devient une vaste cavité s'enroulant tout autour de l'embryon. En fin de plicature embryonnaire, l'amnios emprisonne le pédicule embryonnaire et le canal vitellin, ne laissant plus qu'une petite ouverture ventrale pour le cordon ombilical nouvellement formé.
  L'entoblaste ainsi emprisonné aux deux extrémités de l'embryon va constituer dès lors un **tube aveugle** (futur intestin antérieur, moyen et postérieur).
  L'**intestin moyen** reste initialement encore largement en communication avec la vésicule ombilicale et l'allantoïde (annexes embryonnaires). Ces deux structures vont ultérieurement régresser et participer à la formation du cordon ombilical. La communication entre l'embryon et les annexes extraembryonnaires reste perméable jusqu'à la naissance pour permettre le passage des vaisseaux du cordon ombilical.
  Le **coelome interne**, une cavité formée entre la splanchnopleure (revêtement des viscères dérivés de l'entoblaste) et la somatopleure (face interne de la paroi du tronc), initialement ouvert et en communication avec le **coelome extraembryonnaire** va être emprisonné dans l'embryon lors de l'inflexion et de la fusion des lames latérales et constituer le **coelome intra-embryonnaire**.

Pour faciliter la compréhension du processus d'inflexion (dès le stade 9), les stades précédents sont également visibles.
Les définitions grisées ne sont visibles que sur les coupes de la plicature longitudinale à la page précédente.



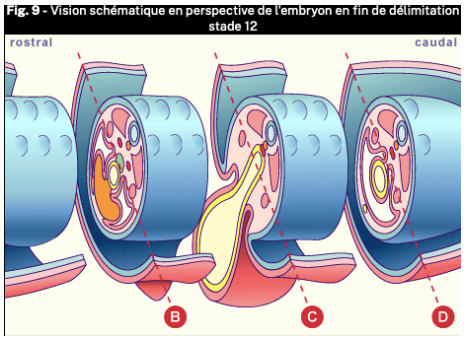


1 cavité amniotique
2 ectoblaste
3 vésicule vitelline
4a entoblaste
4b entoblaste se reformant sous la notochorde
4c entoblaste entièrement reformé
5 pédicule embryonnaire
6a allantoïde
6b allantoïde allongé
7 MME
8 membrane cloacale
9 Processus notochordal
10a ligne primitive
10b ligne primitive en régression
11a plaque neurale
11b bourrelet neural
12 canal axial central
13 noeud primitif
14a notochorde fusionnée ventralement
14b notochorde résorbée ventralement
14c notochorde libre
15 plaque préchordale
16 canal neurentérique
17 membrane oropharyngée
18 ébauche cardiaque
19 espace péricardique
20 tube neural fusionné
21 septum transversum
22 neuropore antérieur fermé
23 récessus caudal
24 ébauche thyroïdienne
25 ébauche pulmonaire
26 ébauche hépatique
27 neuropore postérieur fermé
28 aorte dorsale
29 aortes
30 veines ombilicales
31 mésoblaste intra-embryonnaire
32 mésoblaste para-axial
33 mésoblaste intermédiaire
34 mésoblaste latéral
35 somitocoel
36 somite
37 cordon néphrogène

8.4.c.2.Etat de la plicature à la fin de la 4ème semaine

Pour une meilleure compréhension de l'état de la plicature à la fin de la 4e semaine, il faut distinguer plusieurs régions:

- la région **sus-ombilicale** (Fig. 9 coupe B)
- la région **ombilicale** (Fig. 9 coupe C)
- la région **sous-ombilicale** (Fig. 9 coupe D)

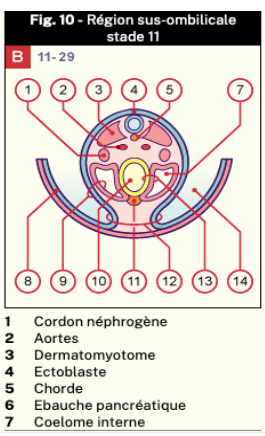


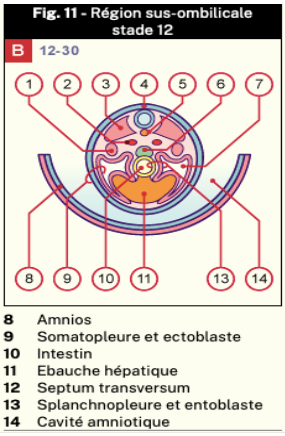
Légende Fig. 9 Section transverse de l'embryon: la partie céphalique se situe à gauche de l'image, la partie caudale à droite. La coupe B passe dans la région sus-ombilicale. La coupe C passe au niveau ombilical. La coupe D se situe dans la région sous-ombilicale.

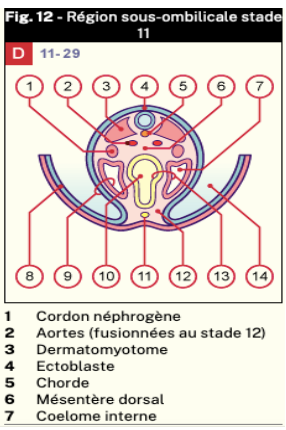
Dans la région sus-ombilicale (Fig. 11) l'entoblaste donne naissance à l'ébauche hépatique (ventrale) et un peu plus tard à l'ébauche pancréatique (dorsale).

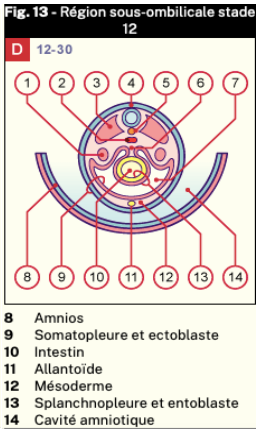
Le **diverticule hépatique** apparaît immédiatement en avant de la vésicule vitelline. Les cordons cellulaires hépatiques pénètrent dans le mésoblaste du septum transversum. Ce dernier se forme entre l'ébauche du coeur et le foie et contient la **veine ombilicale**.

Dans la région sous-ombilicale (Fig. 13), la paroi abdominale ventrale se ferme complètement et l'intestin primitif y est relié provisoirement par le **mésentère ventral**. Lorsque ce dernier se résorbera, il laissera la place à la cavité coelomique. L'intestin n'est alors suspendu dans cette cavité plus que par le **mésentère dorsal** qui le relie à la paroi dorsale du tronc.









Légende
Fig. 10 La paroi ventrale est en voie de fermeture et l'entoblaste donne naissance à l'ébauche hépatique en direction ventrale. L'ébauche pancréatique va apparaître au stade 12.
Fig. 11 La paroi ventrale est fermée à ce stade et l'entoblaste donne naissance à l'ébauche pancréatique en direction dorsale. Le foie va se développer massivement et envahir le septum transversum, comblant partiellement la cavité coelomique.
Fig. 12 L'embryon est maintenant entouré par l'amnios. Le coelome intraembryonnaire entoure l'intestin relié provisoirement par le mésentère ventral à la paroi abdominale.
Fig. 13 À ce stade, le mésentère ventral s'est résorbé et l'embryon est entièrement entouré jusqu'à l'ombilic par l'amnios. En effet, les lames latérales ont fusionné laissant la place au coelome interne (formant à ce niveau la future cavité péritonéale).

8.5. Evènements clés de la 3e à la 8e semaine du développement

8.5.a. Introduction et rappel de la troisième semaine (stade 6-7; env. 17-19 jours)

Ce chapitre est consacré aux **grandes lignes du développement** survenant au cours de la période embryonnaire. Les **détails de l'organogénèse** seront abordés exhaustivement dans les chapitres correspondants relatifs à cette dernière.
Animation site internet : Evolution du disque tridermique jusqu'à la fin de la période embryonnaire

La troisième semaine a été étudiée dans le module le disque embryonnaire tridermique. Nous y revenons ici rapidement pour parler de l'**angiogénèse** et de l'établissement de **circulation cardiaque embryonnaire.**

Les **angioblastes** apparaissent précocement dans le mésoblaste. Les premières ébauches des vaisseaux sanguins (**angiogénèse**) sont visibles au début de la 3e semaine dans le mésoblaste de la vésicule vitelline et de l'allantoïde (mésoblaste splanchnopleural). Elles s'observent également dans le mésoblaste extra-embryonnaire somatopleural, au niveau du pédicule embryonnaire et enfin au niveau des villosités choriales tertiaires.

Les **tubes endocardiques** vont se mettre en place vers le milieu de la 3e semaine dans la région cardiogène en avant de la plaque préchordale.

Pour en savoir plus sur l'angiogénèse
Le mésoblaste extraembryonnaire va se différencier en angioblastes formant des îlots angiogéniques (agrégats d'angioblastes), des lacunes vont se former au sein de ces îlots. Les cellules en périphérie vont s'aplatir et se différencier à leur tour en cellules endothéliales. Les îlots angioblastiques vont s'anastomoser et développer des réseaux vasculaires indispensables à la survie de l'embryon. Il existe une grande plasticité au sein du réseau vasculaire embryonnaire (remodelage incessant). Les vaisseaux sanguins vont se former de manière identique dans le mésoblaste intraembryonnaire et les deux circulations vont se rejoindre pour former la circulation foeto-maternelle.

L' hématopoïèse débute dans le mésoblaste extraembryonnaire splanchnopleural au cours de la 3e semaine à partir des cellules endothéliales (hématoblastes). La formation des cellules sanguines est prise en charge autour de la 4e semaine dans le foie. Les cellules mésoblastiques entourant les réseaux vasculaires primaires vont se différencier en tissu musculaire ainsi que conjonctif et ainsi participer à la formation des adventices (couche la plus externe des vaisseaux sanguins).

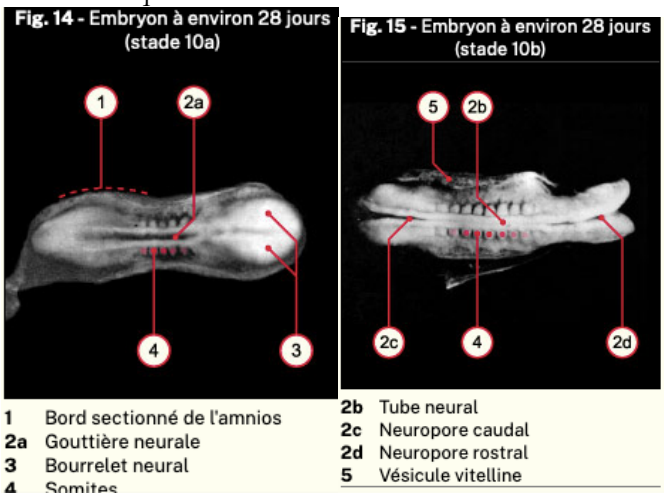
8.5.b. Quatrième semaine (stade 8-10; env. 23-28 jours)

C'est au cours de la 4e semaine que les **modifications morphologiques externes** les **plus marquantes** apparaissent, donnant à l'embryon initialement encore plat, sa structure de base caractéristique des vertébrés, ceci notamment en raison de la plicature de l'embryon, de la différenciation des somites et du développement important du système nerveux.

Au cours de cette semaine l'embryon mesure entre 1.5 et 3.5 mm. Il est initialement presque droit et présente sur sa face dorsale l'empreinte des **4 à 12 premiers somites**.
Dans le même temps le processus de neurulation transforme la **plaque neurale** en un cylindre creux encore largement ouvert aux deux extrémités rostrale et caudale.

Autour du **28e jour,** simultanément à la progression de la délimitation et au développement des somites, les **deux premiers arcs branchiaux** apparaissent.
Le premier arc, appelé **l'arc mandibulaire**, se divise en un bourgeon maxillaire et un bourgeon mandibulaire.

Le deuxième arc est **l'arc hyoïdien**.
Le coeur est reconnaissable sous la forme d'un renflement et **commence à battre autour du 21e jour**.
Les **plicatures cervicales et caudales** donneront progressivement à l'embryon sa forme caractéristique en C.



Légende
Fig. 14 Embryon en forme de semelle avec lordose dorsale présentant l'empreinte des 4 à 12 premiers somites
Fig. 15 Le processus de neurulation transforme la plaque neurale en un cylindre creux encore largement ouvert aux deux extrémités rostrale et caudale.

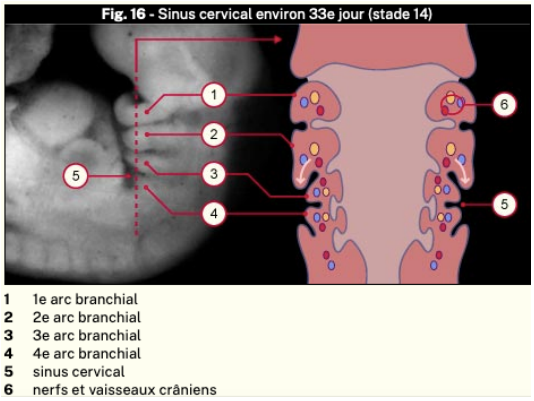
8.5.c. Cinquième semaine (stade 11-14; env. 29-33 jours)

Les **changements morphologiques**, au cours de la 5e semaine, sont mineurs et la croissance de la tête y est prédominante.
Au cours de cette semaine l'embryon **mesure** entre **2.5 et 7 mm** et présente sur sa face dorsale l'empreinte de **30 somites, voir plus**.
L'**agrandissement du pôle céphalique** est lié au développement rapide du système nerveux - en particulier l'important développement des **dérivés prosencéphaliques** - et de la face. Cet accroissement marquera d'avantage la **courbure mésencéphalique, cervicale et pontique**, au point de faire buter la tête sur le cordon ombilical.
Le **neuropore rostral** se ferme vers le 29e jour, alors que le **neuropore caudal** se fermera vers le 30e jour.
Au stade 13 le **prosencéphale** (cerveau antérieur) s'est divisé en deux:
le télencéphale (impaire) d'où naîtront les vésicules cérébrales (paire)
le diencéphale (impaire) plus rostral.
Les ébauches des **membres supérieurs** apparaissent, suivies de celles des **membres inférieurs**.
Les ébauches des **organes des sens** se développent également progressivement.
En effet, les **vésicules** et les **cupules optiques**, suivies des **placodes** et des **vésicules cristalliniennes**, ainsi que la **placode nasale**, la **fossette otique** et enfin la **vésicule otique** se mettent en place au cours de la 5e semaine. En raison de leur pigmentation, les **placodes optiques** deviennent plus visibles au stade 15.
Comme mentionné plus haut, le développement important du **système nerveux central** (en particulier du **télencéphale**), va entraîner la flexion progressive en avant de la tête de l'embryon (**flexion mésencéphalique, cervicale et pontique**).
Vers la fin de la période embryonnaire, lors de la formation de la future colonne vertébrale, l'embryon se redressera à nouveau.
Au cours de la 5e semaine, l'existence d'une «**queue embryonnaire**» atténuée est caractéristique. Cet appendice caudal va régresser entre la 6e et la 8e semaine.

Au stade 14, le **renflement cardiaque** est bien marqué.

8.5.c.1. Développement des arcs branchiaux (stade 11 - 14)

Au début de la 5e semaine, les **3e et 4e arcs branchiaux** s'individualisent.
Au stade 14, les **arcs branchiaux** se trouvent directement sur la saillie cardiaque. Le deuxième arc branchial (arc hyoïdien) va commencer à chevaucher les 3e et 4e arcs branchiaux pour former l'**operculum** et en dessous une dépression ectodermique latérale: le **sinus cervical** (ébauché dès le stade 12).



Légende Fig. 16 Le deuxième arc branchial (arc hyoïdien) va chevaucher les 3e et 4e arcs branchiaux et former une dépression ectodermique latérale: le sinus cervical (ébauché dès le stade 12).

8.5.d. Sixième semaine (stade 15-17; env. 36-41 jours)

Au cours de la 6e semaine, **trois paires de bourgeons auriculaires** vont se mettre en place en regard des 1e et 2e arcs branchiaux, délimitant ainsi le **conduit auditif externe**.

La **crête mésonéphrotique** se dessine indiquant l'emplacement du futur système uro-génital.
Image
Pendant la sixième semaine, une petite portion de l'intestin va former une anse dans le coelome extra-embryonnaire et dans le segment proximal du cordon ombilical, produisant ainsi une **hernie ombilicale physiologique** (stade 16). Il s'agit d'un phénomène normal lié à l'importante croissance de l'intestin dans une cavité abdominale momentanément trop exiguë.
Les cellules des crêtes neurales vont donner à ce stade naissance aux **ganglions crâniaux et spinaux**.

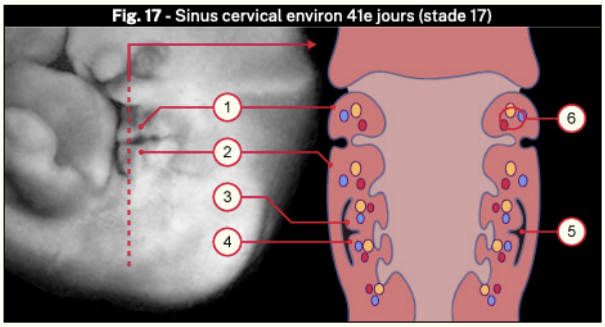
Les **vésicules cérébrales** se courbent vers l'avant et vers le bas et l'extrémité céphalique de l'embryon repose sur le renflement péricardique.
Le **foie** apparaît, sous la forme d'un renflement, entre la région péricardique et le cordon ombilical.

La différenciation des **membres** se poursuit rapidement et les sillons interdigitaux se dessinent. Les membres supérieurs se développent plus rapidement que les membres inférieurs.

La **chondrification** de nombreuses structures commence dans les blastèmes mésenchymateux.

8.5.d.1. Développement des arcs branchiaux (stade 15 -17)

Au cours de la 6e semaine le bord inférieur du 2e arc branchial recouvre sous la forme d'un opercule les 3e et 4e arcs, qui se déplacent en profondeur et se trouvent alors transitoirement au fond du sinus cervical qui se ferme.



1 1e arc branchial
2 2e arc branchial
3 3e arc branchial
4 4e arc branchial
5 sinus cervical
6 nerfs et vaisseaux crâniens

Légende Fig. 17 Sinus cervical fermé.

8.4.e. Septième semaine (stade 18-20; env. 44 - 49 jours)

Les **membres** subissent une évolution considérable au cours de cette semaine, préfigurant clairement l'emplacement des doigts et des orteils.
Les **sillons interdigitaux** se dessinent maintenant également au niveau des orteils.
La **musculature cardiaque** se différencie.

L'**hématopoïèse** commence dans le foie.

L'**hernie ombilicale** persiste.
A ce stade, l'**ossification** dans les membres supérieurs a commencée.
Notons également que la **tête** s'arrondit, se redresse et adopte une expression humaine.

La **membrane cloacale** se rompt.

8.4.f. Huitième semaine (stade 21-23; env. 51-56 jours)

C'est la **phase finale de la période embryonnaire**. Initialement les doigts et les orteils forment encore des plaques digitales munies d'encoches. Des zones de mort cellulaire physiologique (**apoptose**) apparaissent dans la crête ectoblastique apicale, ces zones vont se prolonger dans le mésoblaste de l'espace interdigital.
La **tête** est maintenant redressée (séparée du tronc par le cou). Elle est toujours très grande (presque la moitié de la taille de l'embryon !) et la face est bien développée (lèvres et nez) donnant un **aspect nettement humain à l'embryon**.
Les **yeux** et les **oreilles** se sont développés présentant un aspect presque définitif et un **plexus vasculaire** se dessine au sommet du crâne.

Une **partie des intestins** restent encore engagés dans la partie proximale du cordon ombilical (hernie ombilicale physiologique).
Les **organe génitaux externes** ne sont pas encore suffisamment différenciés pour permettre une distinction du sexe.

Vers le 56e jour, les différents segments des membres sont bien isolés, y compris les doigts et les orteils. Les **premiers mouvements volontaires des membres** s'observent à ce stade. L'appendice caudal aura complètement régresser à la fin de la 8e semaine.

Pour en savoir plus
La formation des bourgeons des membres
C'est au cours de la 4e semaine que se développent les ébauches des bourgeons des membres. L'ébauche du bourgeon du membre supérieur se développe dans la région cervicale basse vers le 30e jour, celle du membre inférieur se développe au niveau de la région lombaire basse au cours du 32e jour.
Les bourgeons des membres, de formation complexe, nécessitent l'intervention de nombreuses interactions. Le centre du bourgeon est formé par le mésoblaste issu de la somatopleure alors que son enveloppe provient de l'ectoblaste (bourrelet ectodermique apical).

Le FGF10 induit la formation du bourrelet ectodermique apical. Cette protéine appartenant à la famille des fibroblast growth factors est encodée par un gène, le fgf10, au domaine d'expression étendu. En effet, les cellules du mésoblaste para-axial, intermédiaire et latéral sécrètent le FGF10. Au cours du développement, le domaine d'expression mésoblastique de ce gène va se réduire au territoire présomptif des membres. L'invalidation (knock-out) du gène FGF 10 chez la souris entraîne l'absence de différenciation du bourrelet ectodermique apical. En revanche, lorsqu'il a été induit, le bourrelet ectodermique apical sécrète le FGF8 qui agit sur les cellules de l'axe mésenchymateux en stimulant leur division responsable de la croissance ultérieure des membres.
L'acide rétinoïque (un dérivé de la vitamine A) est synthétisé par certaines cellules embryonnaires notamment les cellules du noeud de Hensen lors de la gastrulation et celles de la zone d'action polarisante (ZAP) des bourgeons des membres. En effet, les données d'embryologie expérimentale ont montré que l'organisation antéro-postérieure des membres (notamment l'apparition ordonnée des différents doigts), dépendait d'une zone mésenchymateuse appelée ZAP; produisant majoritairement l'acide rétinoïque. L'acide rétinoïque interviendrait essentiellement par l'intermédiaire de l'activation d'autres gènes. Si l'acide rétinoïque est nécessaire au développement embryonnaire, notons cependant que cette molécule peut devenir tératogène.

En résumé,
à la fin de la période embryonnaire, l'organogénèse est presque totalement accomplie. L'embryon a passé de la taille d'une cellule isolée de 0,14 mm à un être extrêmement complexe constitué de millions de cellules et mesurant environ 30 mm. Les **organes génitaux externes** ne sont pas encore suffisamment différenciés pour permettre une distinction du sexe.

Durant la période foetale, l'accent est mis sur la croissance et dans une moindre mesure sur la différenciation des organes qui se poursuit au-delà de la naissance dans certains tissus (SNC). Au cours de la période foetale l'embryon passera d'une taille de 30mm à environ 500 mm.

8.6. Contrôle du développement embryonnaire

8.6.a. Introduction

Le contrôle du développement embryonnaire est la résultante de **«l'architecture génétique»** des chromosomes. L'évolution de la génétique moléculaire est en pleine expansion et pour des raisons éthiques évidentes l'essentiel des résultats obtenus provient de l'expérimentation animale notamment chez la drosophile, le ver (Caenorhabditis elegans) et la souris.
Les processus du développement embryonnaire dépendent de facteurs **génétiques** et **environnementaux**, coordonnés avec précision dans le **temps** et dans l'**espace**. Nombreux sont les facteurs contrôlant les interactions tissulaires, la migration et la différenciation cellulaire, la prolifération des colonies cellulaires ainsi que l'apoptose (mort cellulaire programmée), pour ne citer que quelques exemples.
Le développement embryonnaire est un processus de croissance et de différenciation au cours duquel on assiste à une complexité de plus en plus marquée des structures et des fonctions.
Si la **croissance** fait appel à la multiplication somatique des cellules **par mitose** et à son contrôle par la notion de **restriction** (arrêt des mitoses), la complexité des structures est liée, quant à elle, à la **morphogénèse** et à la **différenciation**.
En effet, un des éléments les plus fascinants du développement embryonnaire est la génération d'un organisme complexe formé par des **milliards de cellules** à partir **du seul zygote** (oeuf

fécondé) ! Nous ne citons dans ce chapitre que quelques facteurs d'origine embryonnaire et foetale importants pour le développement prénatal.

8.6.b. Facteurs d'origine embryonnaire et foetale

De nombreuses molécules (hormones, facteurs de croissance et enzymes) jouent un rôle dans la croissance et la différenciation embryonnaire. Quelques unes sont mentionnées ici, mais leur étude dépasse du cadre de ce module.

Pour en savoir plus

Les IGF (insuline like growth factor), jouent un rôle majeur dans la croissance prénatale. Ils sont mitogènes, stimulent le métabolisme foeta et coordonnent le métabolisme foeto-placentaire. Les IGF-II affectent le développement embryonnaire précoce, alors que les IGF-I régulent la croissance foetale postnatale.

L'insuline foetale joue un rôle régulateur indirect sur la croissance foetale en modulant l'expression des IGF foetaux. Elle agit en revanche directement sur le tissu adipeux et la prolifération cellulaire foetale. Son effet sur la différenciation tissulaire et la maturation prénatale est minime.

Les glucocorticoïdes foetaux agissent sur la différenciation tissulaire et la maturation prénatale d'organes vitaux tels que le poumon (maturation du surfactant), le foie (contrôle de la glycémie), les intestins (maturation des enzymes digestives et prolifération des villosités).

Les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes agissent en synergie sur la maturation des poumons et du système nerveux.

L'hormone de croissance foetale GH n'intervient pas sur la croissance prénatale. Cela explique l'absence de retard de croissance lors d'hypopituitarisme congénital.

Il existe d'autres facteurs de croissance agissant sur la prolifération, la différenciation et la maturation cellulaires. Ils jouent tous un rôle important dans l'embryogénèse.
Les EGF (epidermal growth factor) sont des mitogènes puissants et constituent une famille de molécules agissant sur le même récepteur, la tyrosine kinase.
Les TGF (tranforming growth factor) constituent une superfamille contenant plus de 30 membres (TGF-β, activine, BMP ou protéines morphogéniques osseuses, GDNF ou glial derived neurotropic factor).
Les FGF (fibroblast growth factor), dont on connaît une vingtaine sont tous codés par des gènes différents.
La cholinestérase embryonnaire (Che) est une enzyme active dans la morphogénèse. Suivant le stade de leur développement, les cellules embryonnaires expriment à leur surface des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine et synthétisent de la cholinestérase capable d'inactiver le neurotransmetteur.

Les interleukines 1 constituent une famille appartenant à celle des cytokines et jouent un rôle fondamental lors de l'implantation.

Les hormones sexuelles d'origine embryonnaire. La différenciation sexuelle se fait entre la 3e et la 12e semaine, selon une suite d'évènements déterminés par des facteurs génétiques et hormonaux.
On sait depuis 1950 (travaux de A. Jost) que la différenciation sexuelle secondaire (sexe phénotypique) par opposition à la différenciation sexuelle primaire (sexe gonadique) dépend essentiellement de facteurs hormonaux.
Dès la 6e semaine, les cellules interstitielles de Leydig du testicule foetal sécrètent de la testostérone responsable de la différenciation masculine des ébauches de l'appareil génital.
Vers la 7e semaine, l'hormone anti-müllerienne (AMH) membre de la famille des TGF-β, secrétée dans les cordons séminifères par les cellules de Sertoli, induit la régression des canaux de Müller.
L'appareil génital féminin se différencie, quant à lui, spontanément dans le sens femelle en l'absence d'imprégnation hormonale.

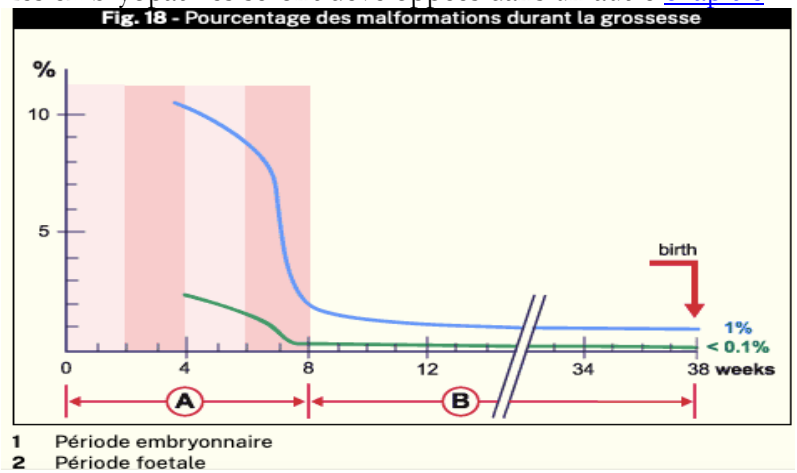
8.6.c. Facteurs d'origine maternelle

En règle générale, les hormones et les facteurs de croissance maternels ne traversent pas le placenta. Si cela se produit quand même, cela sera due à une altération du métabolisme placentaire.
L'état général de la mère et d'éventuelles toxicomanies ou maladies (alcool, tabagisme, diabète etc.) peuvent influencer la croissance embryonnaire et foetal.

8.7. Malformations congénitales

8.7.a Stade des malformations congénitales ou innées

Comme nous l'avons vu, il faut distinguer deux périodes au sein même de la période embryonnaire.
La **période pré-embryonnaire** où l'embryon obéit à la loi du «tout ou rien» et où les cellules embryonnaires ont encore des capacités de régulation et de réparation. En effet, **aucune malformation** ne peut être générée avant le 14e jour. Une destruction cellulaire à ce stade, si elle n'est pas réparée, va empêcher la mise en place du 3e feuillet embryonnaire et aura pour conséquence **la mort de l'embryon** (avortement spontané).
Au cours de la **période embryonnaire** en revanche, l'embryon est **extrêmement vulnérable**. C'est en effet au cours de cette période d'intense multiplication cellulaire que sont induites la plupart des **malformations innées.** Il a été estimé que plus de 90% des 4500 structures répertoriées dans l'organisme humain sont mises en place au cours de la période embryonnaire.
Les embryopathies seront développées dans un autre chapitre.



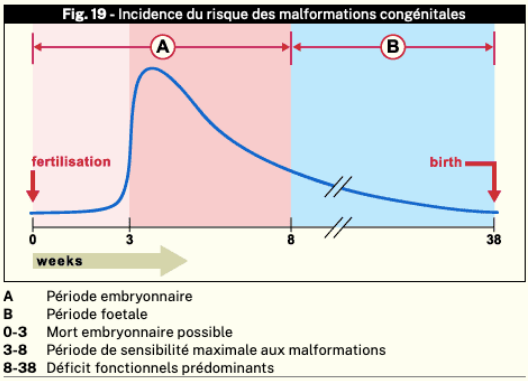
Légende Fig. 18 La section A correspond à la période embryonnaire au cours de laquelle l'embryon est particulièrement sensible aux malformations. L'incidence des malformations (courbe bleue) responsables d'avortements spontanés passe de plus de 10% à moins de 1% au cours des 8 premières semaines.
La fréquence des malformations du tube neural diminue au cours de la période embryonnaire de 2,5% à 0,1% (courbe verte).

8.8. Embryopathies

8.8.a. Introduction

Les **embryopathies** sont les **malformations congénitales** survenant au cours de la période embryonnaire.
Aucune malformation n'est générée avant le 14e jour. Une destruction cellulaire à ce stade a pour conséquence soit une réparation soit la **mort de l'embryon**.
Au cours de la **période embryonnaire**, l'embryon est **extrêmement vulnérable** et c'est au cours de cette période d'intense multiplication cellulaire, où a lieu **l'organogénèse**, que sont induites la plupart des **malformations innées**.
Les **foetopathies** sont les malformations survenant entre la 8e semaine et le terme de la grossesse. La plupart des organes sont déjà en place à ce stade et sont donc moins vulnérables. L'exception est le cortex cérébral qui sera dans une phase très sensible entre la 8ème et 15ème semaine.

La **sensibilité aux agents nocifs** est considérablement réduite au cours des deux derniers trimestres de la grossesse.



Légende Fig. 19 On voit clairement que le pic d'incidence des malformations congénitales couvre la période embryonnaire pour décroître rapidement au cours de la période foetale.

8.8.b. Classification des malformations congénitales

Les malformations congénitales ne répondent pas à un **consensus terminologique homogène**. La tendance actuelle est de retenir comme malformation congénitale «tout arrêt ou déviation - de forme et/ ou de structure, présent au moment de la naissance qu'elle qu'en soit la cause». Ces malformations sont **irréversibles**. Le tableau ci-dessous donne quelques définitions assez largement reconnues.

Quelques définitions à retenir

- **Malformation primaire:**
  défaut intrinsèque (anomalie génétique) de la structure d'un organe ou d'une partie d'un organe, due à une anomalie de son développement (spina bifida, bec de lièvre, malformation cardiaque congénitale).
- **Malformation secondaire (disruption** des anglo-saxons**):**
  interruption du processus normal du développement d'un organe due à une **interférence externe**. Il s'agit soit d'un **agent nocif tératogène** (infection, substance chimique, radiation ionisante etc.) ou d'un **traumatisme** (bride amniotique responsable d'amputation).
  Les agents infectieux les plus communément impliqués sont le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, le protozoaire de la toxoplasmose (toxoplasma gondii).
  Parmi les agents chimiques, certains médicaments tels que la thalidomide, la warfarine, la chloroquine, le lithium ont un potentiel tératogène reconnu.
  Il faut être conscient du fait qu'une malformation présente à la naissance, donc congénitale, n'est pas nécessairement héréditaire.
- **Déformation**:
  anomalie consécutive à une action mécanique externe agissant sur un organe ou une structure normalement formée.
- **Dysplasie:**
  organisation anormale des cellules en tissus (p.ex. osteogenesis imperfecta). De nombreuses dysplasies sont génétiques (p.ex. achondroplasie).
- **Agénésie:**
  absence d'un organe par absence de développement de son ébauche embryonnaire.
- **Séquence:**
  Une séquence est le résultat d'anomalies multiples résultant d'**un seul facteur causal** et **une cascade d'évènements secondaires** (ex: **séquence de Potter** = l'insuffisance du débit urinaire foetal entraîne un oligoamnios à savoir trop peu de liquide amniotique) qui

lui sera responsable d'une compression foetale avec pied bot, faciès écrasé, dislocation des hanches et hypoplasie pulmonaire.

- **Syndrome:**
  un syndrome regroupe des anomalies dues à une cause commune, indépendamment d'une séquence (syndrome de Down est dû à une trisomiedu chromosome 21 et conduit à plusieurs anomalies caractéristiques).

8.8.c. Malformations primaires

Les malformations primaires se répartissent en trois groupes:

- les génopathies
- les anomalies chromosomiques
- les malformations multifactorielles (MMF)

- **Les génopathies:**
  Elles constituent environ 7,5% des malformations congénitales. Il s'agit de mutations soit monogéniques, soit polygéniques obéissant aux lois génétiques mendéliennes.

- **Anomalies chromosomiques:**
  Elles sont globalement de deux types: les anomalies du nombre et les anomalies de structure. Elles constituent environ 0,5% des malformations congénitales..

- **Les malformations multifactorielles (MMF):**
  Elles impliquent plusieurs gènes et sont associées à des facteurs environnementaux (médicaments, produits chimiques). Font partie de ce groupe, les malformations du tube neural, la fente labiale et palatine, les malformations cardio-vasculaires, la dysplasie de la hanche et le cryptorchidisme.

8.8.d. Malformations secondaires

Elles sont la conséquence de l'interférence de facteurs tératogènes sur un individu à priori normal. Les malformations secondaires dépendent de l'état de la mère, de la date de l'agression, de la nature de l'agent responsable et de l'environnement génétique de l'enfant.
Les facteurs tératogènes sont multiples et peuvent être classés en plusieurs groupes comme suit:

- Les agents infectieux
- Les médicaments, hormones et produits chimiques
- Les agents physiques (radiations ionisantes)
- Les autres facteurs (métaboliques, toxiques)

Pour en savoir plus Tableau des phases critiques du développement humain.

La tératologie (to teras: le monstre) est la science des malformations congénitales.

La tératogénèse en constitue l'un des aspects, elle étudie les causes, les mécanismes et les modèles des anomalies du développement. Un des concepts de base de la tératogénèse, est que certaines périodes du développement embryonnaire sont plus sensibles aux agents tératogènes que d'autres. Lors de l'étude du potentiel tératogène d'une substance il faut donc considérer différents facteurs:

- La phase sensible des ébauches organiques
- La dose de la substance tératogène et son mode d'administration

- Le génotype de l'embryon
- L'environnement

L'étude du **potentiel tératogène** d'une substance peut se faire selon deux approches. L'approche **épidémiologique** étudie la relation entre l'exposition prénatale à un agent supposé nocif et l'incidence des anomalies congénitales.

L'expérimentation animale, dont les résultats ne sont pas toujours transposables à l'homme (ex: thalidomide), a recours à des animaux en gestation sur lesquels les substances sont testées. Leur descendance est ensuite étudiée.

L'étude du potentiel tératogène est encore compliquée par le fait que la majorité des malformations congénitales sont **multifactorielles.** Pour la pathologie qui en résulte, la structure génétique de l'individu peut également jouer un rôle important. Cela explique qu'un même tératogène pourra engendrer des anomalies catastrophiques chez un individu et n'avoir aucun effet sur un autre.

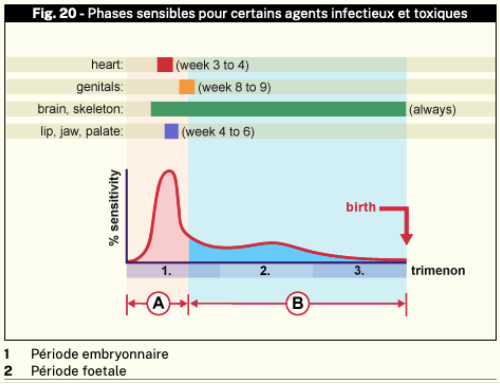
8.8.e. Les agents infectieux viraux

La contamination de l'embryon peut se faire soit par **voie transplacentaire** par l'intermédiaire de la circulation sanguine maternelle (virémie maternelle), soit par l'intermédiaire de la **cavité amniotique** suite à une infection vaginale de la mère (infection verticale).

- **Le virus de la rubéole:**
  Le virus de la rubéole (**German Measles** pour les anglosaxons) est l'exemple type de l'agent infectieux tératogène.
  Lors d'une primo-infection de la mère, le virus traverse la barrière placentaire et infecte l'embryon, respectivement le foetus.
  Au cours du premier trimestre le risque global d'infection est d'environ 50% au cours du 1e mois, de 25% au cours du 2e mois et de 15% au cours du 3e mois. La **triade de l'embryopathie** rubéolique comporte: **malformations cardiaques, cataracte et surdité**. En outre, on observe occasionnellement une arriération mentale, une microcéphalie, une choriorétinite, un glaucome, une microphtalmie et des malformations dentaires.
  Le risque de malformations au cours des 2e et 3e trimestres est faible (environ 10%).
  Au cours de la période foetale on observe essentiellement des surdités par malformation de l'oreille interne et des troubles fonctionnels du SNC.
  L'importance de la **vaccination des femmes** en âge de procréer est donc évidente.
- **Cytomégalovirus:**
  L'infection par le cytomégalovirus (HHV-5, human herpes virus) est l'infection la plus commune survenant au cours de la période foetale et touche environ 3% des femmes enceintes.
  L'infection est probablement **létale** au cours de la **période embryonnaire**, résultant en un avortement spontané au cours du premier trimestre.
  Les enfants atteints au cours de la période foetale précoce sont asymptomatiques et identifiés grâce à des techniques de dépistage spécifiques.
  A partir du 2e trimestre le virus est responsable de la maladie à inclusions à cytomégalovirus qui se traduit par un retard de croissance manifeste, une atteinte du SNC (microcéphalie, atrophie cérébrale, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, choriorétinite, atrophie optique) et enfin par une hépato-splénomégalie.
- **Herpès simplex:**
  L'infection par le virus de l'herpès simplex (VHS) se fait en général tardivement durant la

grossesse, le plus souvent **au cours de l'accouchement** lorsque la mère présente un **herpès génital**.
Environ 50% des nouveaux-nés de mère infectée et qui naissent par voie basse sont contaminés et 50% d'entre eux meurent. Le recours à la césarienne constitue donc une **indication absolue**.
L'infection foetale se manifeste par un retard mental, une microcéphalie, une myocardiopathie, une spasticité, une dysplasie rétinienne et des lésions cutanées caractéristiques.

- **Virus de la varicelle et du zona:**
  Le virus de la varicelle et du zona est responsable d'anomalies congénitales au cours des 4 premiers mois de la grossesse se traduisant par des cicatrices cutanées, une atrophie musculaire, une hypoplasie des membres et des doigts, des lésions oculaires et cérébrales accompagnées d'un retard mental.
  Le risque tératogène n'est pas prouvé au-delà de la 20e semaine.
- **VIH:**
  Le VIH est responsable du syndrome de l'immunodéficience acquis (SIDA).
  Si la mère est séropositive, environ 1/3 des enfants seront contaminés.
  La contamination de l'enfant se fait par le passage du VIH **in-utéro dans 1/3** des cas et **per partum** (au cours de l'accouchement) **dans 2/3 des cas**. Au moment de l'accouchement la contamination se fait soit par l'échange sanguin foeto-maternel juste avant ou durant le travail, soit par contact avec les sécrétions cervico-vaginales et le sang maternel lors du passage de la filière génitale. La **césarienne élective associée à un traitement antiviral** devient de ce fait une indication reconnue. Les anomalies congénitales dues à l'infection in utero comprennent un retard de croissance, une microcéphalie et une arriération mentale.



Légende Fig. 20 Au cours de la période embryonnaire (A) le seuil de sensibilité aux agents tératogènes est nettement supérieur par rapport à la période foetale (B). Les bandes colorées représentent les phases sensibles pour différents agents tératogènes.

8.8.f. Les agents infectieux non viraux

- **La toxoplasmose:**
  L'agent de la toxoplasmose (***toxoplasma gondii***) est un parasite **intracellulaire obligatoire** infectant l'embryon par **voie transplacentaire**.
  En cas de primo-infection le risque de contamination est minime en début de grossesse et devient en revanche courant près du terme.
  L'infection sera évidemment d'autant plus grave qu'elle sera précoce. Le parasite est hébergé dans le sang, les tissus, les cellules réticulo-endothéliales, épithéliales et dans les leucocytes.
  Au cours de la période embryonnaire les conséquences de l'infection sont très graves: lésions cérébrales (calcifications) et oculaires (choriorétinite), microcéphalie,

microphtalmie et hydrocéphalie.
L'infection est souvent létale au cours de la période embryonnaire.
Les femmes enceintes doivent éviter les animaux domestiques et la consommation de viande crue et de lait non pasteurisé.

- **La syphilis congénitale:**
  Son agent, **le tréponème pâle** (*treponema pallidum*), est transmis soit par contact vénérien, soit par la mère à l'embryon.
  Le tréponème est capable de traverser la barrière placentaire à n'importe quel moment de la grossesse. Toutefois, le foetus ne semble menacé d'infection qu'à partir du quatrième mois de gestation.
  C'est la **primo-infection de la mère** au cours de la grossesse qui est responsable de la syphilis congénitale. Celle-ci sera d'autant plus grave que l'infection est prolongée.
  Le traitement adéquat par des antibiotiques (pénicilline) tue le micro-organisme, d'où l'importance du **dépistage systématique pendant la grossesse**.
  Les symptômes précoces de la syphilis congénitale non traitée se caractérisent par un retard mental, une hydrocéphalie, une surdité, une cécité, des malformations osseuses et des malformations pathognomoniques des dents (dents de Hutchinson).
  Les symptômes tardifs se traduisent par la **triade de Hutchinson:** kératite, surdité, dents en tournevis.

8.8.g. Les médicaments, hormones et produits chimiques

- **La thalidomide:**
  La thalidomide est une illustration de l'effet tératogène catastrophique d'un médicament qui, malgré l'expérimentation animale, n'a pas été reconnu. Cette substance a été largement utilisée et prescrite aux femmes enceintes dès les années 1959 comme anti-nauséeux et sédatif. Les malformations congénitales de triste mémoire, concernent les membres (méromélie et amélie), le coeur, les reins, les intestins et l'oreille externe.

Pour en savoir plus
Tableau chronologique des malformations congénitales induites par la thalidomide.

- **La vitamine A et l'acide rétinoïque:**
  Une attention particulière doit être accordée à la vitamine A et à ses dérivés. Le **rétinol** est fortement tératogène chez l'animal, mais ne semble pas être tératogène chez l'homme. Son apport quotidien ne devrait toutefois pas dépasser 6'000 UI.
  En revanche, l'**acide rétinoïque**, couramment utilisé en dermatologie pour le traitement de l'acné grave (Roaccutane ® isotrétinoïne), est responsable dans 20% des cas d'un **syndrome polymalformatif** associant des malformations crânio-faciales, du SNC et du système cardio-vasculaire.
  La période critique à son exposition se situe entre la **3e et la 5e semaine**. Son utilisation pendant la grossesse est **formellement proscrite !**

- **Le diéthylstilbestrol:**
  Parmi les hormones, le diéthylstilbeostrol est tératogène et responsable d'anomalies congénitales vaginales et de l'utérus détectées chez les embryons femelles exposés à l'hormone in utero.
  Des lésions telles qu'une adénose vaginale, des érosions cervicales et des crêtes transversales crénelées du col sont observées.
  Une affection plus rare, mais caractéristique chez des jeunes femmes entre 16 et 22 ans

dont les mères avaient été traitées, a été le développement d'un **adénocarcinome à cellules claires** du vagin.

- **Les antibiotiques:**
  La prudence est de mise avec les antibiotiques notamment les **tétracyclines** (coloration des dents) et les dérivés de la **streptomycine** (lésions du 8e nerf crânien avec trouble de l'audition).
  La **pénicilline** peut en revanche être prescrite en cas de grossesse.

- **Les drogues:**
  Parmi les drogues une place particulière doit être consacrée à la **cocaïne**, consommée par un nombre préoccupant de femmes enceintes. Cette drogue a touché 300'000 à 400'000 nouveau-nés aux Etats Unis en 1990.
  Traversant le placenta, cette drogue peut induire une toxicomanie chez le foetus. La consomation de cocaïne est associée à un **retard de croissance**, à des **malformations cardio-vasculaires** ainsi qu'à une mortalité et à une morbidité foetales accrues.

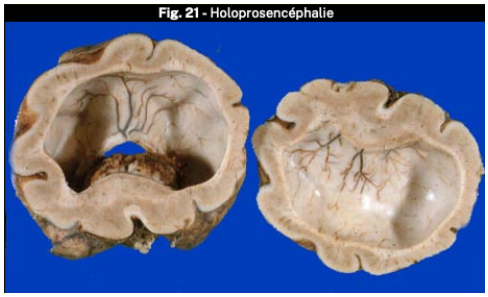
La liste des médicaments et des substances chimiques tératogènes est encore longue. Pour une liste plus détaillée et notamment pour l'alcool et le tabac nous vous référons à l'encadré pour en savoir plus sur les substances tératogènes dans le module Période foetale (Pour en savoir plus sur les substances tératogènes).

8.8.h. Les agents physiques

Les radiations ionisantes:
Les radiations ionisantes provoquent des **cassures des filaments d'ADN** et perturbent sa réplication. Leur effet sur l'embryon ou le foetus dépend de la **dose absorbée** (dose létale 150 cGy - centiGray - en dose gonade) et du **stade de développement** de l'embryon, respectivement du foetus. Les observations faisant suite aux irradiations atomiques de Hiroshima et Nagasaki ont montré que les lésions intéressaient de manière privilégiée le système nerveux et les yeux avec pour conséquence un retard psychomoteur, une microcéphalie, un spina bifida cystica, des anomalies oculaires (cataracte).
Il n'a toutefois jamais été observé d'anomalies cérébrales en-dessous de 50 cGy. Au regard de ces données, la **dose gonade à ne pas dépasser au cours de la grossesse étant de 10 cGy**.
En comparaison un examen standard de radiodiagnostic délivre 2 cGy . De ce fait un examen inopiné de radiodiagnostic **ne doit pas** conduire à une interruption de la grossesse.
Cela étant, la règle consistant à éviter tout radiodiagnostic pelvien chez la femme enceinte reste valable par mesure de sécurité.

8.8.I. Autres facteurs

Le diabète maternel:
Le diabète maternel constitue un facteur de perturbation du développement embryonnaire et foetal.
En particulier au cours de la période embryonnaire, un diabète mal équilibré avec une **hyperglycémie persistante** associée à une cétose, présente un facteur de risque 2 à 3 fois plus élevé pour des malformations congénitales. Outre la **macrosomie** (poids du bébé à terme > 4,000 g) et l'**holoprosencéphalie** (défaut de division du cerveau en deux hémisphères), on observe également une augmentation des cardiopathies et du «syndrome de régression caudal».



Légende Fig. 21 Holoprosencéphalie semi-lobaire avec scissure inter-hémisphérique incomplète.

La phénylcétonurie (PKU):
La phénylcétonurie (PKU) maternelle est un **tératogène métabolique** potentiel avec un risque accru de malformations du SNC et cardiaques.
Ces malformations peuvent être évitées si la mère est soumise à un **régime pauvre en phénylalanine**.

8.8.J. Résumé

Il faut savoir que, spontanément, **2 à 3 %** des enfants naissent avec des malformations visibles. Certaines anomalies ne sont **pas détectables à la naissance** et on estime que le taux global d'anomalies congénitales, au sens large, est de **10 %**.

La répartition de ces malformations peut être faite approximativement comme suit:

- causes héréditaires multifactorielles: 10 à 20 %
- causes chromosomiques: 3 à 5 %
- causes liées aux radiations: > 1 %
- causes liés aux médicaments et substances chimiques diverses: 4 à 5 %
- causes inconnues: 65 à 70 %

8.9 Résumé

La période embryonnaire en quelques mots

La période embryonnaire correspond aux **huit premières semaines** de la grossesse.

Elle est **divisée** en une **période pré-embryonnaire** (de la 1e à la 3e semaine), occupée par la mise en place des trois feuillets embryonnaires au cours de la gastrulation, suivie de la **période embryonnaire** proprement dite (4e à la 8e semaine) pendant laquelle se développement les différentes ébauches embryonnaires des organes. Cette mise en place s'effectue grâce à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, coordonnés avec précision dans l'espace et dans le temps qui permettent d'établir des champs d'induction tissulaire.

C'est pendant la période embryonnaire que les **risques de malformations congénitales** sont les plus grands. Avant, les malformations conduisent le plus souvent à un avortement prématuré alors qu'après l'incidence des malformations et leur gravité sont plus réduites.
Les facteurs tératogènes principaux sont les **maladies infectieuses**, les **substances chimiques et médicamenteuses** et les **radiations ionisantes**.

Chapitre 9- Période fœtale

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de déterminer la durée et les différents stades du développement de la grossesse
- d'expliquer les diverses techniques du diagnostic prénatal
- d'expliquer la différence entre des enfants prématurés, nés à terme et nés après terme
- de décrire le développement intra-utérin de la morphologie de l'enfant
- de décrire la position de l'enfant durant l'accouchement
- d'expliquer les aspects juridiques d'une interruption volontaire de la grossesse
- de nommer les causes d'embryopathies ou de foetopathies, ainsi que les possibilités thérapeutiques
- de décrire la sensibilité de l'embryon et du foetus aux substances tératogènes

Prérequis

Période embryonnaire

Questions & réflexions

- Quelles divisions temporelles y a-t-il durant la grossesse?
- De quels moyens diagnostiques dispose-t-on aujourd'hui pour évaluer le développement normal d'un foetus?
- Quelle est la législation Suisse relative à l'avortement?
- Quand parle-t-on d'une naissance prématurée, à terme ou après terme?
- Pourquoi l'embryon est-il plus sensible à des infections et à des substances tératogènes que le foetus?

Introduction

La période foetale commence **après la 8e semaine** de grossesse et se termine par la naissance. Les 8 premières semaines après la fertilisation sont appelées la **période embryonnaire**. C'est durant cette dernière qu'a lieu l'organogénèse. L'embryon y est particulièrement **vulnérable** en raison de la formation de nouvelles structures à très grande vitesse. La période foetale est caractérisée par la croissance et le **développement** des organes. Les modifications morphologiques sont moins visibles durant cette période du développement. Cela explique pourquoi il n'est pas possible de diviser la période foetale en stades, comme c'est le cas pour la période embryonnaire (stades de Carnegie).

La grossesse requiert une surveillance gynécologique chez toutes les femmes. Il existe diverses techniques pour évaluer le développement de l'enfant et pour déceler précocement d'éventuelles **malformations** ou **retards de croissance**.

L'interruption de la grossesse peut survenir de manière **spontanée** ou **provoquée**. Elle est limitée, dans la plupart des cas, à la **période embryonnaire ou foetale précoce**. Il faut dans ce contexte garder à l'esprit les aspects éthiques et moraux, en particulier les **droits fondamentaux** de la femme, ainsi que les questions relatives au **droit à la vie et à la protection de la vie en devenir**. La loi sur la solution des délais tient compte de la **responsabilité propre de la femme**

en tant que personne majeure. C'est à elle de prendre la décision d'une interruption volontaire de la grossesse en accord avec sa conscience. Il s'agit d'une solution de tolérance.

9.1. Stades du développement

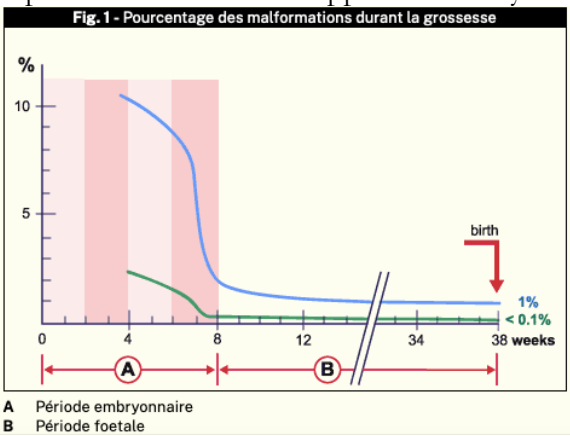
9.1.a. Période embryonnaire

Bien qu'il soit question dans ce chapitre de la période foetale, il est indispensable de revoir, dans ce contexte, les stades de Carnegie qui représentent une répartition de la période embryonnaire en stades. Les différents stades de Carnegie reposent essentiellement sur des **caractéristiques morphologiques** de l'embryon. Ils ne sont donc ni directement dépendants de l'âge, ni de la taille de ce dernier.

La période embryonnaire dure **56 jours**, c'est-à-dire 8 semaines à **partir de la fertilisation**. Cette période est divisée en **23 stades de Carnegie**. La **répartition en stades** se base exclusivement sur des **critères morphologiques**. Voici deux exemples à titre d'illustration: la fermeture du neuropore rostral a lieu au stade 11et celle du neuropore caudal au stade 12 . De plus le système de stades s'oriente entre le 25e et le 32e jour grâce au nombre de somites. Les stades couvrent donc des durées inégales, ce qui peut prêter à confusion.

La plupart des systèmes d'organes se développent durant la période embryonnaire, avec une très grande rapidité. Il n'est pas étonnant dès lors que cette période de la grossesse soit très **vulnérable** et que l'apparition de malformations y soit prévalente. Le type de malformation dépend du stade du développement embryonnaire.

Fig. 1 - Pourcentage des malformations durant la grossesse



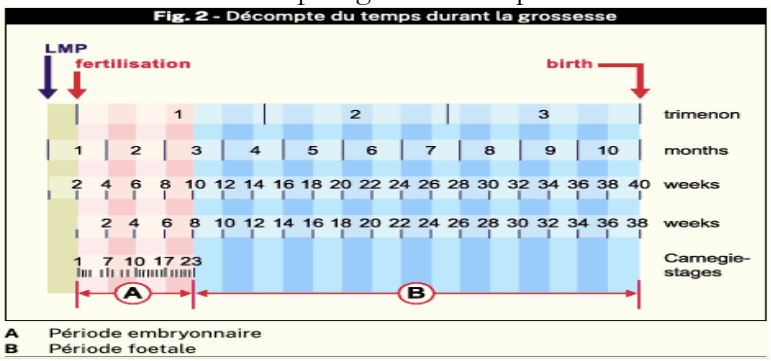
Légende Fig. 1 La section A correspond à la période embryonnaire au cours de laquelle l'embryon est particulièrement sensible aux malformations. L'incidence des malformations (courbe bleue) responsable d'avortements spontanés passe de plus de 10% durant les 8 premières semaines à moins de1% au cours des semaines suivantes.
La fréquence des malformations du tube neural diminue au cours de la période embryonnaire de 2,5% à 0,1% (courbe verte).

9.1.b. Période foetale

Durant la période foetale, les organes qui se sont développés durant la période embryonnaire (organogénèse) croissent et se différencient. On estime que **90%** des **4500 structures** répertoriées chez l'adulte apparaissent à l'état débauches déjà durant la période embryonnaire.

La figure 2 représente les différentes phases de la grossesse. La date des dernières règles ou LMP (**L**ast **M**enstruation **P**eriod) n'est pas vraiment le début de la grossesse, mais sert de référence pour déterminer la date de l'ovulation et ainsi le moment de la fertilisation. Normalement, l'ovulation a lieu 14 jours après le début de la menstruation, mais elle peut varier considérablement. Pour déterminer la date probable de l'accouchement, il faut compter 40 semaines depuis les dernières règles (les première et deuxième lignes indiquent le calendrier

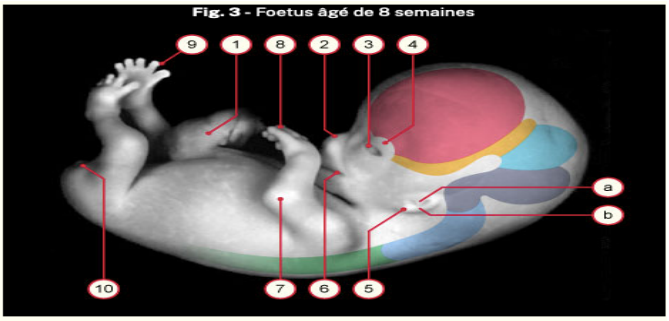
lunaire [à 28 jours], respectivement les semaines depuis la dernière menstruation). La durée de la grossesse proprement dite n'est que de **266 jours** en moyenne ou **38 semaines** (troisième ligne). La période embryonnaire (A) dure 8 semaines et la période foetale (B) de la 9e semaine à la naissance. Une division plus grossière est possible à l'aide de trimestres (**trimenon**).



Légende Fig. 2 Le schéma présente les différentes périodes durant toute la grossesse.
LMP = Last Menstruation Period.
La période embryonnaire (A) dure 8 semaines et la période foetale (B) de la 9e semaine à la naissance, donc 30 semaines.

En obstétrique, le calcul des **semaines de grossesse (SG)** se fait depuis la date des **dernières règles (LMP)**. C'est le moment dont beaucoup de femmes se souviennent précisément. Sur cette base, la grossesse dure **40 semaines** et la période embryonnaire **10 semaines**. La prudence est de mise parce que la date de l'ovulation peut varier et dépend d'un grand nombre de facteurs (environnementaux et psychiques). Vouloir calculer la date de l'ovulation et partant de celle-ci de la fertilisation équivaut à une estimation. En embryologie, les dates, c'est-à-dire les semaines de grossesse (SG), se réfèrent toujours à partir de la fertilisation. En obstétrique pratique on se base encore souvent sur la date des dernières règles (LMP).

Dès la 8e semaine, le foetus prend des allures typiquement humaines, bien qu'à la fin du premier trimestre la tête soit toujours proportionnellement plus grande. Les **yeux** en revanche se déplacent vers l'avant, le **pavillon de l'oreille** et la crête du nez sont déjà formés. Il en va de même pour les **paupières** qui sont nettement reconnaissables.
Sur le corps se développent de fins cheveux, le **lanugo**, qui seront remplacés peu avant l'accouchement par des **cheveux terminaux**. La hernie physiologique du cordon ombilical qui se développe durant la période embryonnaire a presque totalement régressé.
Au cours du deuxième trimestre, la mère perçoit pour la première fois les **mouvements de l'enfant**.
Durant le troisième trimestre, l'apparition de la graisse sous-cutanée tend la peau du foetus jusqu'alors plissée. La peau se recouvre peu à peu de **Vernix caseosa**. Il s'agit d'une substance blanchâtre et graisseuse constituée de **cellules épithéliales desquamées et de sécrétions des glandes sébacées**. Ce **Vernix caseosa** est un critère très important en néonatalogie pour déterminer la maturité de l'enfant. Si l'enfant naît après la 38e semaine, il disparaît à nouveau.



1 Cordon ombilical avec hernie
2 Nez
3 Oeil
4 Paupière
5 Oreille (a: tragus ; b: antitragus)
6 Bouche
7 Coude
8 Doigts
9 Orteils
10 Queue embryonnaire régressé

Télencéphale
Diencéphale
Mésencéphale
Métencéphale
Myélencéphale
Moelle épinière

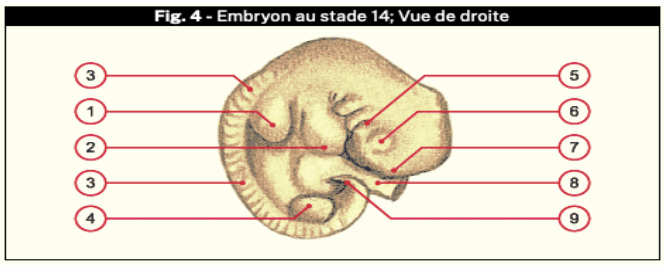
Légende Fig. 3 La tête du foetus est toujours proportionnellement beaucoup plus grande que le reste du corps.

9.2. Morphologie et position de l'enfant in utero

9.2.a. Développement de la morphologie de l'embryon

Au cours du développement précoce de l'embryon, une **différenciation dorso-ventrale** à initialement lieu. Elle se caractérise par la disposition ventrale de la vésicule vitelline et dorsale de la cavité amniotique par rapport au disque embryonnaire. Peu de temps après, l'apparition de la ligne primitiv établit une **différenciation cranio-caudale**. La symétrie de l'embryon est alors bilatérale. On ne connaît pas encore en détail les processus qui mènent à la **détermination droite-gauche**.

Pour en savoir plus Le syndrome de Kartagener présente un tableau clinique typique: Situs inversus, dilatation des bronches, stérilité et anomalies du sinus frontal.



1 Extrémité supérieure
2 Eminence cardiaque
3 Somites ou leurs dérivés
4 Extrémité inférieure
5 Bourgeon maxillaire (1er arc pharyngé)
6 Vésicule optique
7 Voussure du télencéphale
8 Cordon ombilical
9 Eminence caudale

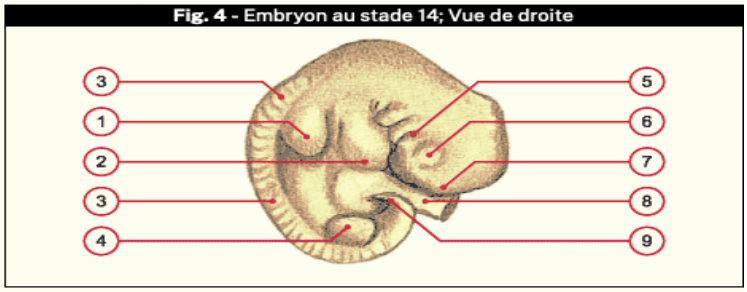
Légende Fig. 4 L'embryon est âgé de 33 jours et mesure 5-7 mm de long. Les yeux en formation, les bourgeons des membres ainsi que l'éminence cardiaque sont clairement visibles. A ce stade, l'embryon a atteint sa courbure maximale.

Lors de la neurulation (stade 8), en raison de l'importante augmentation de volume du cerveau, la tête se courbe vers l'avant jusqu'à ce que le télencéphale repose sur le cordon ombilical (stade 14). L'embryon se redressera vers la fin de la période embryonnaire avec la formation de la colonne vertébrale cartilagineuse et ne sera plus que légèrement courbé vers l'avant.

9.2.b. Développement de la forme et de la position du foetus

Au cours du développement précoce de l'embryon, une **différenciation dorso-ventrale** à initialement lieu. Elle se caractérise par la disposition ventrale de la vésicule vitelline et dorsale de la cavité amniotique par rapport au disque embryonnaire. Peu de temps après, l'apparition de la ligne primitiv établit une **différenciation cranio-caudale**. La symétrie de l'embryon est alors bilatérale. On ne connaît pas encore en détail les processus qui mènent à la **détermination droite-gauche**.

Pour en savoir plus Le syndrome de Kartagener présente un tableau clinique typique: Situs inversus, dilatation des bronches, stérilité et anomalies du sinus frontal.



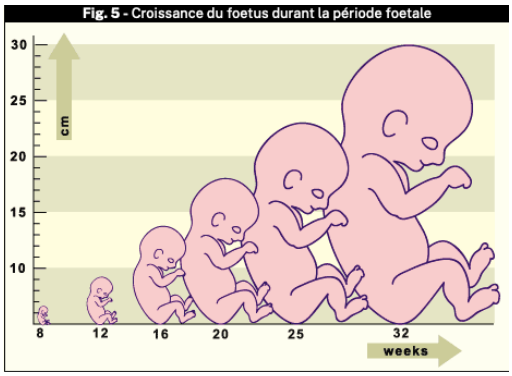
1 Extrémité supérieure
2 Eminence cardiaque
3 Somites ou leurs dérivés
4 Extrémité inférieure
5 Bourgeon maxillaire (1er arc pharyngé)
6 Vésicule optique
7 Voussure du télencéphale
8 Cordon ombilical
9 Eminence caudale

Légende Fig. 4 L'embryon est âgé de 33 jours et mesure 5-7 mm de long. Les yeux en formation, les bourgeons des membres ainsi que l'éminence cardiaque sont clairement visibles. A ce stade, l'embryon a atteint sa courbure maximale.

Lors de la neurulation (stade 8), en raison de l'importante augmentation de volume du cerveau, la tête se courbe vers l'avant jusqu'à ce que le télencéphale repose sur le cordon ombilical (stade 14). L'embryon se redressera vers la fin de la période embryonnaire avec la formation de la colonne vertébrale cartilagineuse et ne sera plus que légèrement courbé vers l'avant.

9.2.c. Développement de la forme et de la position du foetus

La forme du foetus ne subit plus de grands changements durant la période foetale. C'est en effet une période de croissance. En raison de l'augmentation de sa taille, en particulier des organes internes et de sa croissance générale, le foetus se redresse et prend une position typique adaptée à son environnement limité par la paroi de l'utérus. Il s'oriente normalement selon l'**axe longitudinal** de la mère et dans **96%** des cas avec la tête en bas (**présentation céphalique**). La forme « en poire » de l'utérus est vraisemblablement responsable pour cette orientation (la tête s'insérant plus facilement dans la partie inférieure rétrécie que les membres).



Légende Fig. 5 La comparaison de la longueur vertex-coccyx montre l'énorme augmentation de la taille durant la période foetale. La longueur vertex-coccyx du foetus est à peine de 3 cm à 8 semaines, alors que celle d'un foetus à la naissance est de 30 cm.

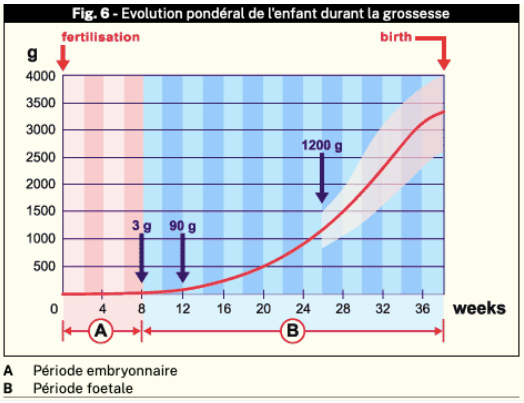
Pour en savoir plus Pour l'obstétricien, il est important de savoir quelle partie du corps se présentera en premier lors de l'accouchement. On a remarqué que dans la grande majorité des accouchements (96%), c'est la présentation céphalique qui prédomine (en particulier la présentation occipitale antérieure).
Au cours de l'expulsion, la rotation occipitale tourne l'enfant avec le dos en avant en direction de la symphyse.

9.2.d. Développement pondéral

Le poids de l'embryon, respectivement du foetus, ne peut être estimé qu'au moyen de longueurs ou de diamètres des différentes structures observables aux ultrasons.

L'augmentation pondérale intra-utérine dépend de facteurs génétiques (mère/enfant) et environnementaux. A la fin de la grossesse, le poids moyen est de 3350 g, mais cette valeur peut varier considérablement. Dans les pays anglo-saxons, on différencie:

- poids faible à la naissance: 1500-2000 g
- poids très faible à la naissance: 1000-1500 g
- poids extrêmement faible à la naissance: <1000 g



Légende Fig. 6 La prise pondérale du foetus est maximale au cours du 3e trimestre. Néanmoins les variations sont très grandes. Cet écart est représenté en rose clair. L'embryon ne pèse à la fin de la période embryonnaire qu'à peine 3 g, à la fin du premier trimestre environ 90 g et à la fin du deuxième trimestre environ 1200 g. Le poids moyen à la naissance est d'environ 3350 g.

Pour en savoir plus Tableau avec les indications de longueurs de l'embryon et du foetus

Cette répartition n'indique pas si l'enfant est prématuré ou né à terme. Le retard pondéral intra-utérin résulte dans la plupart des cas d'une malnutrition. Durant le dernier trimestre, le foetus est particulièrement sensible à une sous-alimentation maternelle.

Diverses hormones influencent la croissance intra-utérine. Au début, ce sont essentiellement des hormones maternelles, mais plus tard, durant la période foetale, ce sont aussi des hormones foetales qui sont responsables de la prise de poids.

Pour en savoir plus
Les hormones suivantes sont responsables de la croissance de l'enfant:
La somatotrophine qui est produite dans l'adénohypophyse stimule la croissance et le métabolisme du cartilage, des os et des muscles.
Les glucocorticoïdes qui sont produits dans le cortex de la glande surréranle accélèrent la maturation du foetus.
Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées suite à une stimulation par l'hormone thyréotrope de l'adénohypophyse et ont une influence sur la croissance.
L'insuline et les facteurs insulin-like ont une grande influence sur la croissance de l'enfant..
Des facteurs de croissance (growth-factors) locaux ont une grande influence sur les tissus.
Les hormones placentaires ont une grande influence sur la croissance de l'enfant. Le placenta produit des facteurs en partie protecteurs, en partie stimulants.

La croissance prénatale est donc dépendante de divers facteurs. De manière générale, une alimentation suffisante et équilibrée est requise pour un développement normal de l'enfant. D'autres facteurs maternels sont sa taille, sa parité (c'est-à-dire le nombre d'enfants dont elle a déjà accouché), des maladies comme l'hypertension, diabète sucré, etc., ainsi que ses conditions de vie (tabagisme, alcoolisme et/ou d'autres habitudes pouvant altérer la santé).

9.3. Diagnostic prénatal

9.3.a. Remarques préliminaires

Il existe à l'heure actuelle diverses méthodes d'investigation pour examiner l'embryon, respectivement le foetus. Le diagnostic prénatal est une spécialité de la consultation génétique.

Bon nombre de maladies peuvent être dépistées ou exclues par une simple analyse de **cellules** ou de **produits du métabolisme** de l'enfant inutero.
Il existe 2 sortes de méthodes d'investigation: **non-invasives** et **invasives**. Les méthodes invasives présentent toujours un risque de lésion pour le foetus, voire d'avortement ou de fausse couche. Ce genre d'examen ne s'impose que s'il existe un risque de maladie génétique définie que l'on peut déceler dans les cellules, le liquide amniotique, le sang ou la morphologie du foetus.

Dans tous les cas, il ne s'agit que d'un résultat diagnostique. Il est donc important d'en tirer les **bonnes conclusions** en fonction des résultats obtenus. L'examen ne peut être effectué qu'après une consultation et un **entretien d'information approfondis et documentés**. Doivent être abordés notamment des aspects éthiques, moraux et juridiques. Le but étant de trouver des solutions avec les parents afin qu'une décision éclairée puisse être prise en toute conscience et connaissance de cause.

9.3.b. Méthodes non invasives

L'ultrason (US) se trouve au premier rang des méthodes non-invasives pour le diagnostic prénatal. Il existe d'autres possibilités en fin de grossesse et durant l'accouchement, notamment la **distance symphyse-fond utérin** et la **cardiotocographie** (enregistrement simultané du rythme cardiaque foetal et de l'activité des contractions de la mère).

De plus, les premiers mouvements de l'enfant peuvent être des indicateurs temporels étonnamment précis, chez les primipares dès la 18e semaine (20e semaine après des dernières règles), chez les multipares dès la 16e semaine (18e semaine après dernières règles).

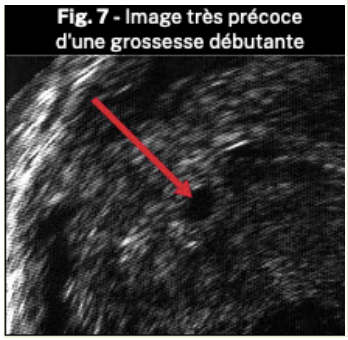
9.3.b.1. Ultrasons standards

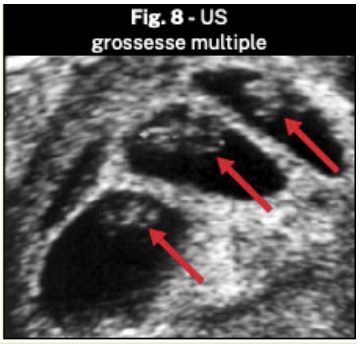
L'**examen échographique**, permet d'obtenir de manière non invasive, mieux que n'importe qu'elle autre méthode, des indications sur l'**âge gestationnel**, la **date de la naissance**, ainsi que sur le **déroulement normal** de la grossesse.

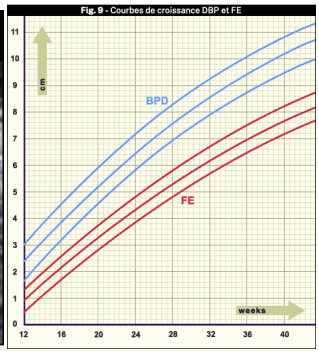
Pour en savoir plus L'examen échographique durant une grossesse normale a pour but:

- la localisation du lieu d'implantation
- la constatation de la vitalité
- le diagnostic d'une grossesse multiple
- la détermination de l'âge gestationnel
- la détermination de la croissance foetale à l'aide de courbes de croissance
- la détermination de la position du foetus
- la détermination de la morphologie du foetus
- la détermination de la position et de la morphologie du placenta
- la détermination de la quantité de liquide amniotique
- l'examen de la paroi utérine

L'examen échographique sert surtout à l'**embryométrie et à la foetométrie**. On essaie de fixer la **date de la naissance** lors du premier examen échographique de manière très précise. Le premier indice d'une grossesse débutante est une **zone échogène** d'un diamètre de quelques mm qui est visible juste après l'implantation.





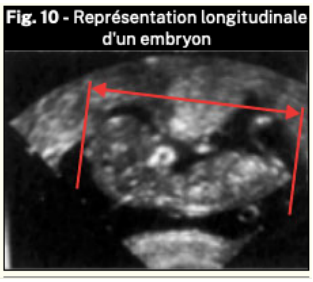


Légende
Fig. 7 Une zone échogène de quelques millimètres indique une grossesse débutante.
Cette image montre le jeune embryon peu après l'implantation.
Fig. 8 US d'une grossesse de triplés à la 11e semaine.
Fig. 9 Une datation de la grossesse est possible à l'aide de courbes de croissance. On mesure par exemple le diamètre biparíétal (DBP) ou la longueur du fémur (FE) du foetus.
La percentile 50 (ligne moyenne du DBP ou FE) ainsi que les limites supérieures et inférieures à l'intérieur desquelles se trouvent 90% des valeurs mesurées sont indiquées. Les mesures devraient toujours se situer plus ou moins dans un même couloir. Un changement marqué, c'est-à-dire par exemple un saut du percentile 20 au percentile 90, peut être le signe d'une pathologie.

Dans la suite du développement, on peut bientôt observer les **premières contractions cardiaques**, les **mouvements** de l'enfant ainsi que les **éléments longs du squelette**. A la 10-12e semaine de la grossesse, l'ossification du crâne est suffisamment avancée pour que le **diamètre biparíétal** (DBP) de la tête et la **longueur du fémur** (FE) permettent une estimation de la durée de la grossesse.

9.3.b.2. Calendrier des examens échographiques

Le **premier examen échographique** se fait au début de la période foetale, c'est-à-dire à la **8-10e semaine de grossesse** (10-12e semaine de grossesse après les dernières règles). Normalement, il s'effectue de manière transabdominale, en cas d'obésité ou d'utérus rétrofléchi de manière transvaginale.



Légende Fig. 10 L'image représente un foetus en section médiane à la fin de la période embryonnaire. Cette image permet la détermination de la longueur vertex-coccyx du foetus.
En pratique, on fait usage d'une check-list pour s'assurer de n'avoir omis aucun paramètre.

Pour en savoir plus Le premier examen échographique permet:

- d'exclure des malformations de l'utérus et des tumeurs génitales
- de déterminer la localisation de l'implantation
- de déterminer le nombre de foetus
- de constater la vitalité du/des foetus
- de vérifier l'âge gestationnel en mesurant la longueur vertex-coccyx
- de mesurer l'oedème nuchal du foetus
- de vérifier la morphologie (tête, thorax, extrémités)

Le **deuxième examen échographique** s'effectue à la **18-21e semaine de grossesse** (20-23e semaine de grossesse après LMP). Durant les deux derniers trimestres, l'examen se fait normalement de manière transabdominale.

Le but principal de l'examen est l'observation de l'anatomie foetale. Grâce à la foetométrie, il est possible d'observer directement des **malformations foetales** ou de les suspecter à l'aide d'**indices indirects**. En même temps, on évalue la quantité de liquide amniotique, la position et la morphologie du placenta.

Pour en savoir plus Le développement du foetus est aussi surveillé durant le 2e examen échographique grâce aux paramètres suivants:

- Diamètre bipariétal
- Longueur du fémur
- Diamètre de l'abdomen
- Estimation de la quantité de liquide amniotique => foetus:liquide amniotique = 1:1 = normal
- Position et morphologie du placenta

Une diminution ou une augmentation du liquide amniotique est souvent associée à des malformations foetales et des aberrations chromosomiques.

Durant des **grossesses à risque** et en **cas de résultats douteux**, des **examens échographiques supplémentaires** s'imposent.

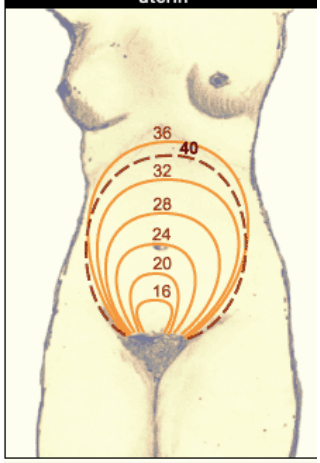
9.3.b.3. Distance symphyse-fond utérin

Dès lors qu'aucun examen échographique de routine n'est prévu durant le dernier trimestre, il faut en cas de suspicion d'un trouble de la croissance, qu'un diagnostic soit posé à temps avec des **moyens cliniques**. La meilleure mesure clinique existante est l'évaluation de la **distance symphyse-fond utérin** selon Westin. Cette mesure équivaut approximativement à celle de la **longueur vertex-coccyx** du foetus.

La **distance symphyse-fond utérin** est saisie au cours du **deuxième examen échographique** au cours du deuxième trimestre et consignée sur la courbe standard. A chaque contrôle ultérieur de grossesse, la distance symphyse-fond utérin est saisie de la même façon. Si elle s'écarte

clairement de la fourchette percentile, cela peut être le signe d'un **trouble de la croissance** du foetus. Dans ce cas, un examen échographique supplémentaire durant le troisième trimestre s'impose pour l'évaluation de la croissance du foetus.

Fig. 11 - Distance symphyse-fond utérin



Pour en savoir plus Voici les règles en vigueur pour la hauteur du fond utérin:

- 16e semaine: 3 largeurs de doigts au-dessus de la symphyse
- 20e semaine: 3 largeurs de doigts au-dessous du nombril
- 24e semaine: à la hauteur du nombril
- 28e semaine: 3 largeurs de doigts au dessus du nombril
- 32e semaine: entre le nombril et l'appendice xyphoïde
- 36e semaine: à la hauteur de l'arc costal
- 40e semaine: 1-2 largeurs de doigts au-dessous de l'arc costal

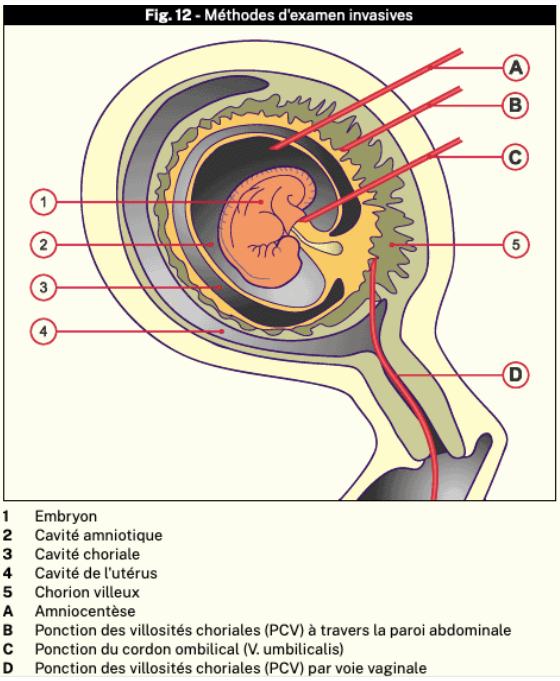
L'abaissement du fond utérin résulte du relâchement du col, ce qui permet à la tête de s'enfoncer dans le petit bassin.

9.3.b.4. Cardiotoco

Durant l'accouchement, il faut garantir une surveillance sans faille de l'enfant pour reconnaître à temps un danger pour celui-ci. Le cardiotocogramme (CTG) est une méthode idéale: elle enregistre en même temps la **fréquence cardiaque foetale** et l'**activité des contractions** de la mère durant l'accouchement. Il est ainsi possible de reconnaître très tôt une **hypoxie intra-utérine**.

9.3.c. Méthode

Les principes des méthodes invasives prénatales sont la ponction de liquide amniotique (amniocentèse), le prélèvement de tissu placentaire (ponction des villosités choriales (PCV) ou la prise de sang au niveau du cordon ombilical (ponction du cordon ombilical).



Légende Fig. 12 Illustration des divers accès possibles à l'embryon pour des besoins diagnostiques.

9.3.c.1. Ponction des villosités choriales (PVC)

La ponction des villosités choriales (PCV) est une méthode diagnostique **invasive** employée au **début de la grossesse** (période embryonnaire). Il s'agit la plupart du temps d'un prélèvement transvaginal au moyen d'une aiguille de biopsie suivi d'un examen en préparation directe ou en culture de courte durée.

9.3.c.2. Amniocentèse

L'amniocentèse est une autre possibilité de diagnostic prénatal **invasif**. On procède au cours de la **13-15e semaine de grossesse** (15-17e semaine de grossesse après LMP) à une ponction de 10-20 ml de liquide amniotique. L'examen est suivi par US pour amoindrir le risque d'une ponction du foetus et/ou du placenta et éviter une ponction hémorragique inutilisable.

Pour en savoir plus
La ponction des villosités choriales (PCV) et l'amniocentèse permettent d'obtenir les informations suivantes:

- Diagnostic d'aberrations chromosomiques
- Détermination prénatale du sexe
- Diagnostic de troubles du métabolisme congénitaux
- Mise en évidence de malformations du tube neural et autres malformations (uniquement avec l'amniocentèse)
- Mise en évidence de maladies héréditaires monogéniques (p. ex. fibrose kystique)
- Déterminations immunogénétiques (haplotypes HLA)

9.3.c.3. Ponction du cordon ombilical

Une ponction du cordon ombilical est possible à partir de la **20e semaine** de grossesse. Cette ponction est surtout effectuée en cas de suspicion d'hémoglobinopathies, de coagulopathies et d'embryopathies virales.

9.3.d. Thérapie prénatale

Grâce à des procédés diagnostiques plus affinés et des progrès dans les procédures chirurgicales, il est possible aujourd'hui d'effectuer des thérapies prénatales. Il existe les possibilités thérapeutiques suivantes:

- chirurgie foetale

- mesures prophylactiques
- thérapie génique
- mesures médicamenteuses

9.3.d.1. Chirurgie foetale

On procède aujourd'hui à des interventions chirurgicales afin d'éviter des lésions organiques graves. Pour exemple, la résection de la valvule urétrale, qui empêche l'écoulement de l'urine foetale. Sans traitement la rétention de l'urine provoquerait des dégâts irréversibles sur les reins.

9.3.d.2 Mesures prophylactiques

On connaît aujourd'hui le lien entre les malformations du tube neural et la carence en acide folique. Pour prévenir de telles malformations (p. ex. Spina bifida, etc.), on conseille à la mère de prendre suffisamment d'acide folique surtout au début de la grossesse. Le mieux serait qu'elle prenne une préparation multivitaminée adaptée aux besoins de la grossesse. Il est aussi important que les futures mères soient informées sur les effets nocifs de la nicotine et de l'alcool durant la grossesse.

9.3.d.3 Thérapie génique

Récemment, on a tenté de corriger le dysfonctionnement de gènes défectueux par l'introduction de gènes sains. Le but de la thérapie est de remplacer la fonction du gène défectueux ou de compléter la fonction d'un gène manquant par l'introduction d'un gène normal. Pour introduire ces gènes, on utilise comme vecteur soit des adénovirus, soit des rétrovirus. Ces tentatives de thérapie sont surtout entreprises là où les enfants présenteraient en l'absence de traitement soit une forte mortalité soit une espérance de vie minimale, par exemple lors de syndrome de l'immunodéficience grave combinée (severe combined immunodeficiency-syndrom, SCID).

Pour en savoir plus Pour introduire le gène manquant qui contient l'information pour la production de l'adénosinedéaminase (ADA), on prélève des cellules souches du sang foetal qu'on contamine avec des rétrovirus contenant le gène normal pour l'ADA. Ensuite, on réinjecte les cellules souches dans le sang foetal, en espérant que ces dernières démarrent la production normale d'ADA suite au traitement.

9.3.d.4 Mesures médicamenteuses

Grâce à des procédures de diagnostic prénatal plus précises, il est possible de reconnaître plus rapidement certaines infections chez la mère et de minimiser ainsi les conséquences pour l'embryon, respectivement le foetus, grâce au traitement. La toxoplasmose et la syphilis appartiennent à cette catégorie d'infections. En cas d'hypothyroïdisme foetal, on injecte des hormones thyroïdiennes dans la cavité amniotique pour réduire les effets néfastes de cette affection.

9.4 L'accouchement

9.4.a. Accouchement prématuré

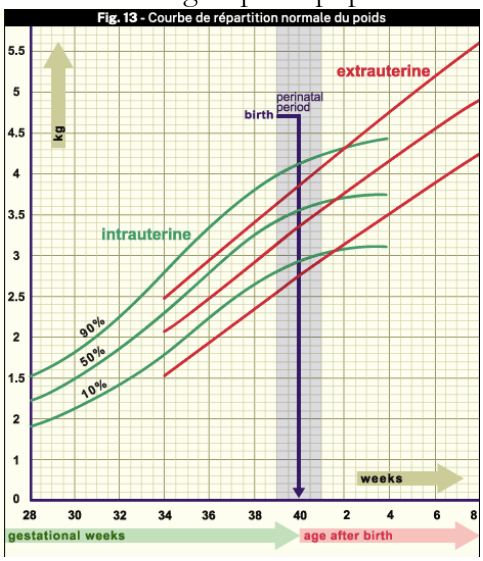
Tous les enfants nés **avant la 35e semaine** après la fertilisation (37e semaine de grossesse après LMP) sont considérés comme étant **prématurés**. Ces enfants naissent avec des **systèmes et fonctions d'organes immatures**. Cela peut conduire postpartal à une série de maladies aigues avec des **lésions pulmonaires** et **neurologiques chroniques**.

Pour en savoir plus Le **syndrome de détresse respiratoire** (respiratory distress syndrom [RDS] ou des membranes hyalines) est une complication caractéristique chez les prématurés. Cette affection résulte du fait que les pneumocytes de type 2 dans les

poumons ne produisent pas suffisamment de **surfactant**. Ce dernier facilite le déploiement des alvéoles lors de chaque inspiration. Le manque de surfactant a pour conséquence que les alvéoles pulmonaires restent collabées (atélectasie secondaire). Suite au manque de maturité des poumons, à la ventilation artificielle durant une longue période et à la toxicité de l'oxygène dans l'air inspiré, le nouveau-né peut développer des maladies pulmonaires chroniques, telles que **dysplasie bronchopulmonaire** (DBP) ainsi que des troubles oculaires tels que la **fibroplasie retrocristalline** (une rétinopathie des nouveaux-nés).

La chance de survie d'enfants prématurés avec un poids de naissance inférieur à 1500 g s'est considérablement améliorée durant la dernière décennie. En règle générale, 50% des prématurés avec un poids à la naissance entre 600 et 1000 g et 85% des prématurés avec un poids de naissance de 1000 à 1499 g survivent.

On distingue les prématurés **eutrophes** et des prématurés **hypotrophes**. Pour cette subdivision, on utilise des **courbes de croissance et de poids** qui ont été établies grâce à d'innombrables mesures dans le groupe de population respectif et représentent statistiquement la distribution normale de ce groupe de population.



Légende Fig. 13 Les mesures du poids intra-utérin se fondent sur des valeurs extrapolées obtenues par US à partir de différents diamètres (vert). Elles ne correspondent pas exactement aux mesures du poids postnatal. Mais, il faut prendre en considération que les enfants prématurés ont pour la plupart un poids insuffisant (lignes rouges avant la date de la naissance). Au moment de la naissance, on distingue trois phases: la période intra-utérine, la période de transition ou périnatale (premiers 6-12 jours) et la période extra-utérine (dès le 6-12e jour après la naissance).

9.4.b. Accouchement à terme

Les enfants qui naissent entre la 36e et 39e semaine (38e et 41e semaine après LMP) sont considérés comme des enfants **naissant à terme**. Statistiquement seul 2/3 des enfants naissent dans les **3 semaines** autour de la date calculée et **80% dans le mois** autour de la date calculée.

L'accouchement se déroule en **3 périodes**:

- période de dilatation
- période d'expulsion (elle-même subdivisée en quatre phases)
- période de délivrance

La tête de l'enfant doit s'adapter aux diverses parties du bassin tout au long de l'accouchement. Au cours de la **période d'expulsion**, les phases 1-3 décrivent l'engagement de la tête, la phase 4 celui des épaules. Ce faisant, la tête fait une rotation de 90° en arrière

Fig. 14 - Phase 1 de l'accouchement (vue frontale)

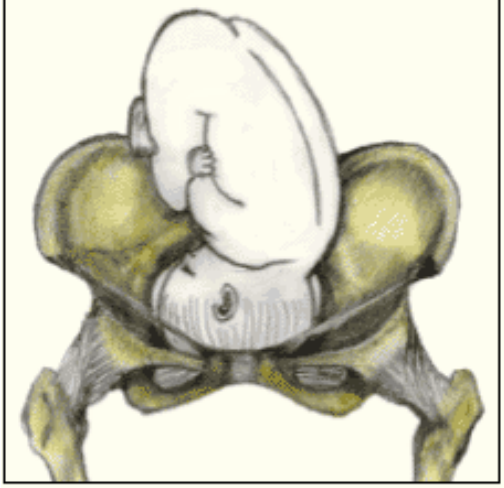


Fig. 15 - Phase 1 de l'accouchement (de dessous)

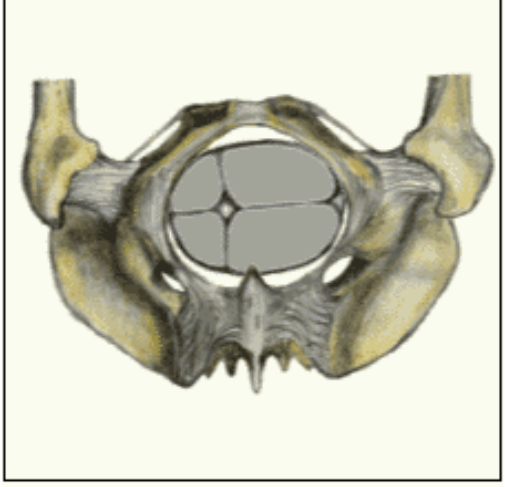


Fig. 16 - Phase 2 de l'accouchement (vue frontale)

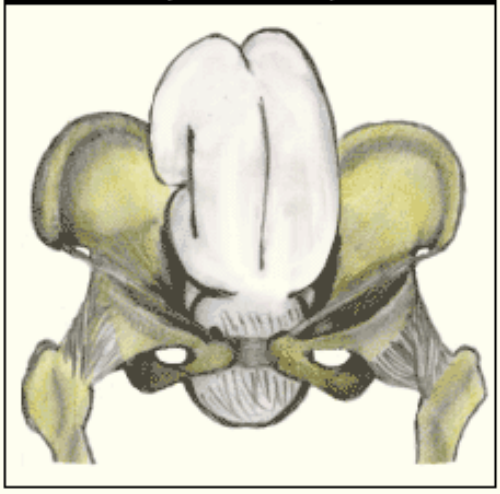


Fig. 17 - Phase 2 de l'accouchement (de dessous)

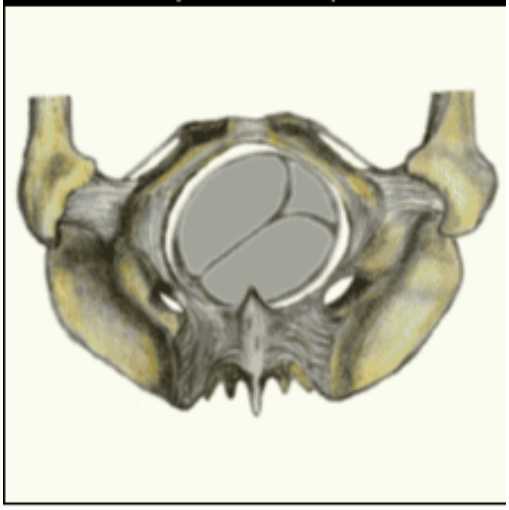


Fig. 18 - Phase 3 de l'accouchement (vue frontale)

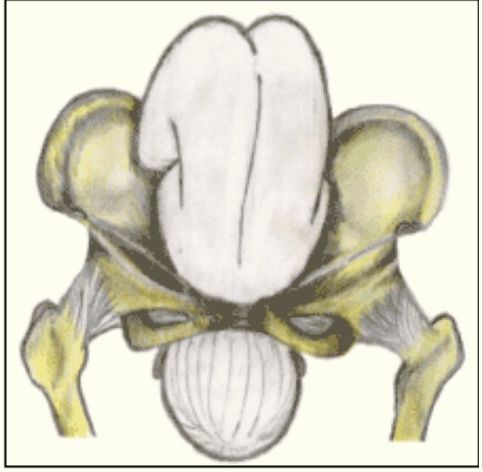
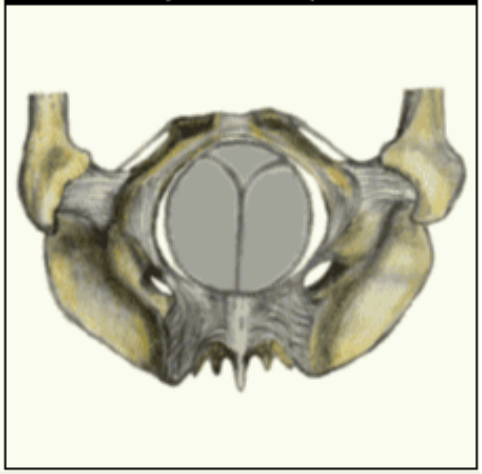


Fig. 19 - Phase 3 de l'accouchement (de dessous)



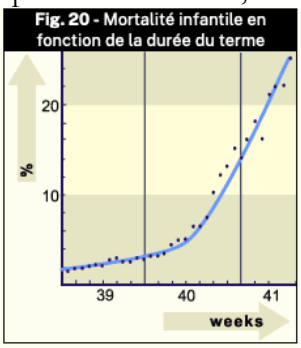
Légende

Fig. 14, 15 La tête initialement encore « flottante », s'engage dans le petit bassin par le passage de son diamètre biparietal et se fixe à cet endroit. Sur une vue inférieure les deux fontanelles apparaissent à la même hauteur.
Fig. 16, 17 Les contractions de l'utérus poussent l'enfant vers le bas. C'est alors que la tête se fléchit en avant. Durant cette phase, on ne sent plus que la petite fontanelle (occiput). La tête se fléchit pour que l'enfant puisse passer le filière génitale avec le diamètre sous occipito-bregmatique (plus petit diamètre).
Fig. 18, 19 Durant la troisième phase, l'enfant se tourne complètement et se retrouve avec le dos en avant et la nuque à la hauteur de la symphyse de la mère pour pouvoir quitter définitivement la filière génitale avec une déflexion.

9.4.c. Accouchement après terme

Un **dépassement du terme** est sans conséquence pour le foetus aussi longtemps que le **placenta reste efficace**. Le résultat sont des nouveaux-nés particulièrement grands et lourds. On distingue une naissance après terme **relative et absolue**. Dans le cas de la naissance **après terme relative**, le rapport entre les besoins nutritifs du foetus et l'efficacité correspondante du placenta est déséquilibrée. Dans le cas de la naissance **après terme absolue**, la durée avérée de la grossesse est supérieure à 40 semaines (ou 42 semaines après LMP).

Souvent, le placenta devient inefficace en raison de **changements dégénératifs**. Il en résulte un **disfonctionnement nutritif** et ainsi une **sous-alimentation** de l'enfant. Lors de la naissance après terme relative, cette situation se présente déjà avant la fin fixée de la grossesse.



Pour en savoir plus Les symptômes suivants signalent une fonction insuffisante du placenta par rapport aux besoins nutritifs du foetus:

- Diminution de la circonférence corporelle
- Liquide amniotique méconial
- Modification de l'ECG du foetus
- Diminution du taux de diverses hormones chez la femme

9.4.d. Le nouveau-né

La naissance est un tournant décisif dans la vie humaine. Pour le réussir, il faut que plusieurs conditions structurelles et fonctionnelles soient réunies. Ce n'est le cas qu'à partir de la 24e semaine de grossesse.

De nombreux changements et adaptations des systèmes d'organes aux conditions de vie extra-utérine se déroulent durant les premiers jours de vie, en particulier en ce qui concerne la **respiration**, la **circulation** et l'**appareil digestif**.
Il n'est pas possible de définir biologiquement une limite précise pour la période néonatale. Pour les besoins de la statistique médicale, elle dure 28 jours, divisée en une période néonatale précoce (1ère semaine de vie) et tardive.

La prise en charge du nouveau-né s'oriente en premier lieu sur son état de **vitalité** et de **maturité**. Le **score d'Apgar** est une méthode simple pour évaluer la **vitalité**.
L'**activité cardiaque**, **respiratoire**, le **tonus musculaire**, la **réactivité à la stimulation** et la **couleur de la peau** sont évalués une, cinq et dix minutes après la naissance. Les cinq résultats additionnés donnent le score d'Apgar (l'indice d'asphyxie) et sont documentés.

Le déroulement de l'accouchement peut également être contrôlé au moyen de la **valeur du pH** du sang de l'artère ombilicale. 80% des nouveaux-nés commencent à respirer dans les 20 secondes après la naissance. Une apnée prolongée, de même qu'une bradycardie (fréquence en dessous de 100/min.) doivent immédiatement être traitées.

Pour en savoir plus Durant la période néonatale, il faut procéder à des examens et des mesures ayant pour but la reconnaissance précoce et la prévention de maladies. On peut citer dans ce contexte la prophylaxie contre le rachitisme et la prophylaxie de la coagulation (avec la vitamine D respectivement K).

Le screening du nouveau-né comprend aujourd'hui les tests sanguins suivants, qui peuvent varier en fonction des maternités:

- Hypothyréose
- AGS (**S**yndrome **A**dreno**G**énital congénital)
- Galactosémie
- Manque de biotinidase
- PCU (Phénylcétonurie)
- Maladie du sirop d'érable ou leucinose (déficit en céto-acide décarboxylase)
- Homocystinurie

9.5. Interruption prématurée de la grossesse

9.5.a. Avortement spontané

Dans la période de 26 semaines (28 semaines après la PMT), une interruption de grossesse est appelée un avortement.

On distingue:

- **Avortement précoce:** jusqu'à la 14e semaine (16e semaine après LMP)
- **Avortement tardif:** de la 15e à la 26e semaine (17-28e semaine après LMP)

Des données avec une certaine précision sur la fréquence des fausses couches ne peuvent être fournies que pour les avortements spontanés. En effet, dans ces cas, la femme ira voir son gynécologue, pour autant que la grossesse était connue. Les statistiques évaluent l'**incidence** des avortements spontanés à **10% des naissances**. Néanmoins, il ne sera jamais possible de déterminer exactement le nombre total d'avortements et ceci pour deux raisons. D'une part les avortements très précoces se déroulement comme une menstruation retardée, de telle façon que les femmes ne s'en rendent même pas compte. D'autre part des fausses couches déclenchées artificiellement restent ignorées ou ne sont pas signalées.
On distingue différentes causes d'avortement spontané:
maternelles (p. ex.: des tumeurs de l'utérus)
foetoplacentaires (p. ex.: implantation anormale, comme le placenta praevia)
spermatogènes (p. ex.: anomalies des spermatozoïdes)
iatrogènes (p. ex.: médicaments)
Les avortements précoces se présentent sous forme de contractions de l'utérus, saignements et rejets de tissu.
Les avortements tardifs sont précédés par l'éclatement de la poche amniotique et l'embryon est évacué avec des saignements.

9.5.b. Avortement provoqué

On désigne par **avortement provoqué** une **interruption artificielle de la grossesse**. La régulation de l'avortement diffère d'un pays européen à l'autre et dans le monde.
Aujourd'hui, environ **41% de la population mondiale** vit dans des pays où les lois permettent une interruption de la grossesse sur demande de la femme dans un certain délai ou sans limites temporelles.
20% de la population mondiale vit dans des pays où une interruption de la grossesse est aussi

permise pour des raisons sociales.
39% de la population mondiale, surtout dans les pays du tiers-monde, vit dans des pays où l'interruption de la grossesse n'est permise qu'au cas où la vie ou la santé de la femme ne soient mises en danger en raison de la grossesse ou de l'accouchement (indication médicale).
Partout dans le monde, on peut constater une certaine **tendance à la libéralisation** des lois sur l'avortement qui va presque toujours dans le sens de la solution des délais. La **solution des délais** prévoit qu'une femme peut librement choisir si elle désire garder son enfant ou non jusqu'à la 12e semaine de grossesse après les dernières menstruations. Un avortement durant cette phase n'est plus soumis au droit pénal.
En Suisse, c'est également la solution des délais qui est en vigueur. Celle-ci respecte la **responsabilité propre** et la **liberté de décision** de la femme dans un domaine qui déterminera toute sa vie.

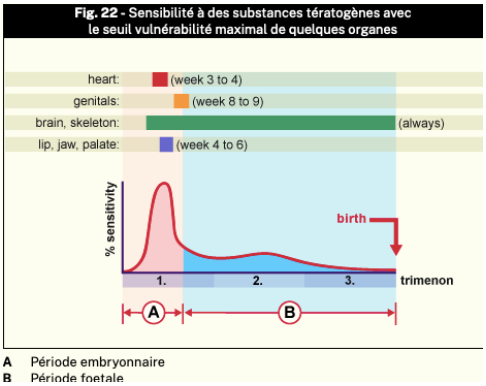
9.6 Foetopathies

9.6.a. Vue d'ensemble des foetopathies

Les foetopathies sont des lésions du foetus survenant après l'achèvement de l'embryogénèse jusqu'à la naissance. La vulnérabilité aux substances pouvant provoquer des malformations est sensiblement plus faible pendant la période foetale comparée à la période embryonnaire. Ces substances sont dites "tératogènes" et la recherche dans ce domaine la "tératologie".

Les substances tératogènes sont réparties dans les catégories suivantes:

- Substances chimiques (médicaments, produits stimulants, drogues, substances d'origine végétale ou chimique produites comme engrais, cosmétiques, etc)
- Rayonnements ionisants
- Hyperthermie
- Infections
- Troubles du métabolisme maternel



Légende Fig. 22 Durant la période embryonnaire (A) le seuil de sensibilité aux substances tératogènes est beaucoup plus élevé que durant la période foetale (B). Les barres au-dessus du diagramme représentent les périodes vulnérables de divers organes.

La constatation qu'une substance donnée a un effet tératogène chez une espèce et pas chez une autre, ou qu'il existe une différence de sensibilité au sein d'une même espèce à cette substance, laisse présumer qu'il faut en plus prendre en considération une autre composante, plus précisément la composante génétique. C'est ainsi qu'il n'existe pas par exemple une corrélation linéaire entre l'abus de nicotine et des malformations foetales. Dans une population avec un fort

abus de nicotine, la chance d'apparition de malformations n'est que légèrement augmentée. Si toutefois le foetus possède un allèle spécifique du gène pour le facteur de croissance TGF-α, les substances toxiques de la fumée qui parviennent à travers le placenta à l'enfant peuvent augmenter d'un facteur 10 le risque de bec de lièvre et de troubles de la fusion palatine.
Il ne faut pas non plus négliger le rôle important de l'alimentation. Cet exemple montre que la tératologie n'est pas un domaine simple où toutes les relations sont linéaires et que la recherche sur les substances potentiellement tératogènes est nettement plus complexe.
De grands efforts doivent être entrepris pour comprendre et éliminer les effets nocifs de substances et de leurs métabolites produits artificiellement aujourd'hui et par notre société.

9.6.b. Substances chimiques

Les **substances tératogènes** que la mère absorbe durant la grossesse peuvent avoir des **effets nocifs sur le développement de l'embryon**. Les médicaments et les polluants toxiques forment la plus grande classe de substances tératogènes. Après la **catastrophe de la thalidomide**, les malformations induites par des médicaments sont devenues très rares. Il faut néanmoins mettre en garde contre une consommation incontrôlée de médicaments durant la grossesse car les interactions entre différents médicaments et l'embryon ne sont que peu connues. La tendance générale du recours à des thérapies alternatives, une **phytothérapie** à l'allure inoffensive comme le **Ginko Biloba** peut avoir des conséquences gravissimes sur le foetus en raison de la présence d'une grande concentration de la **toxine colchicine**, connue comme poison cellulaire.
Un rôle important revient aussi à l'**alcool**. Il est connu comme étant une substance tératogène confirmée.

Voici les mécanismes possibles pour le syndrome éthylique foetal:

- L'alcool induit la production de radicaux superoxidés qui oxydent la membrane cellulaire et peuvent ainsi provoquer une cytolyse.
- Les cellules de la crête neurale sont perturbées dans leur migration.
- L'alcool empêche directement l'adhésion des cellules.

L'**abus de nicotine** durant la grossesse provoque des malformations surtout en cas de prédisposition génétique. La nicotine peut aussi être un neurotératogène. De plus, la nicotine a probablement une influence sur les vaisseaux placentaires, ayant à leur tour une influence négative sur l'alimentation du foetus.

Légende Fig. 23 La fréquence annuelle des embryopathies liées à l'alcool dans différents pays, et leur gravité, dépend du degré d'alcoolisme de la mère.

Pour en savoir plus L'expérimentation animale a permis de montrer que la nicotine est un neurotératogène. Elle dérègle divers récepteurs spécifiques de neurotransmetteurs dans le cerveau, modifiant ainsi leur activité. Etant donné qu'il existe un lien étroit entre le système cholinergique et catécholaminergique dans le cerveau, la nicotine a un effet sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Elle n'a donc pas seulement une influence ponctuelle sur le développement du cerveau foetal, mais également sur la programmation débutante de systèmes entiers de neurotransmetteurs. Ces modifications n'ont pas uniquement lieu dans le SNC (système nerveux central), elles atteignent aussi le système nerveux autonome périphérique. Ce fait aura pour conséquence qu'en raison du manque de réaction face à l'hypoxie, le cerveau subira rétroactivement des dommages hypoxiques. Il est probable qu'une partie des syndromes de mort subite du nouveau né SIDS (sudden infant death syndrome) et des difficultés périnatales soient imputables à ce mécanisme.

Mis à part les substances chimiques précitées, notre société produit sans cesse de nouvelles **molécules chimiques** (200-500 substances), utilisées dans la fabrication des **pesticides**, **cosmétiques**, etc. Pour beaucoup de ces substances, il n'y a pas de données fiables relatives à leur toxicité.

Pour en savoir plus Il n'existe probablement pas de plus grande controverse en toxicologie environnementale que celle consistant à débattre du rôle des pesticides sur l'incidence du cancer du sein, sur le recul du nombre de spermatozoïdes chez la

population masculine, voire même sur l' augmentation du taux de malformations chez les animaux sauvages.
D'autres études sont nécessaires pour analyser l'ampleur et les conséquences de la pollution actuelle de l'environnement. C'est grâce à l'évolution de la recherche en biologie moléculaire qu'il sera possible de comprendre les mécanismes précis de cette pollution et d'en corriger les effets néfastes pour sauver notre environnement.

Il ne suffit pas d'incriminer la toxicité éventuelle de nouvelles substances, mais aussi la prise excessive de substances nécessaires à la vie, telles que la vitamine A. On sait que la **vitamine A** peut mener à des dégâts pour l'embryon, respectivement le foetus, si elle est prise de manière excessive durant la grossesse. De plus, elle est employée, en raison de son efficacité, pour le traitement de l'acné sévère (Roaccutane ®) et peut entraîner un préjudice grave au développement de l'enfant en cas de survenue d'une grossesse imprévue.

Pour en savoir plus
Voici une liste des malformations possibles en cas d'une prise excessive d'acide rétinoïque (vitamine A) durant la grossesse:

- oreilles manquantes ou malformées
- mâchoire manquante ou trop petite
- troubles dans la formation de la mâchoire (mâchoire fendue)
- troubles dans la formation de l'arc aortique
- thymus manquant
- malformations du SNC

9.6.c. Rayonnements ionisants et hyperthermie

Les rayonnements ionisants peuvent casser les chaînes d'ADN et ainsi modifier sa structure. Bien que de nos jours le risque de dommages pour l'embryon/foerus dû à un examen aux rayons X est considéré comme étant, grâce aux progrès techniques, très faible, il est vivement conseillé d'éviter des examens inutiles aux rayons X durant la grossesse.
L'hyperthermie en cas de fièvre pourrait être tératogène.

9.6.d. Infections

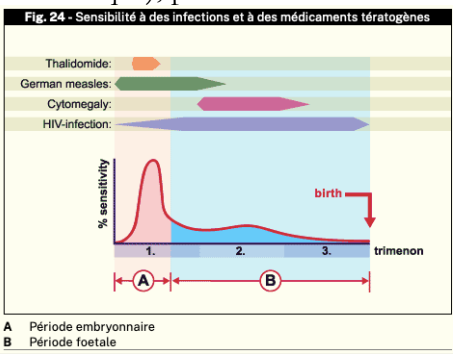
C'est la **primo infection** de la mère qui est à l'origine de l'**infection de l'embryon respectivement du foetus**. Le type et la gravité des troubles chez l'enfant dépend de la gravité de l'infection maternelle et surtout du **moment de la grossesse**.

Ce sont essentiellement les **infections virales** qui présentent un grand **potentiel tératogène**. L'exemple le plus connu est probablement l'embryopathie de la **rubéole**. Une infection par le virus de la rubéole durant le premier mois de grossesse provoque des malformations chez 50% des embryons. La morbidité diminue au cours du deuxième mois de grossesse à 25% et cours du troisième mois à 15%. En cas d'infection durant les 3e et 4e mois de grossesse, on a constaté uniquement une **surdité de l'oreille interne**. En raison du risque d'une infection par le virus de la rubéole durant la grossesse, on conseille à toutes les femmes de faire une **vaccination contre la rubéole** au moment où elles quittent l'école.

En principe toute une série d'infections virales durant la grossesse peuvent avoir des conséquences similaires à une infection par la rubéole pour l'embryon, respectivement le foetus. Il semblerait que le potentiel tératogène de la plupart des virus soit inférieur, mais il n'existe pas de conclusion sûre à ce sujet. Par exemple, on ne connaît pas encore précisément le potentiel tératogène d'une infection par le **VIH**, bien que l'infection soit transmise à l'enfant à naître.

En dehors des maladies virales, on connaît aussi d'autres agents pathogènes comme le sporozoaire **Toxoplasma gondii** qui peut provoquer une **toxoplasmose** chez l'embryon,

respectivement le foetus, en cas d'infection primaire durant la grossesse.
D'autre part, on sait aussi que la **syphilis**, provoquée par le Treponema pallidum (bâtonnet anaérobique), peut avoir des **effets tératogènes** sur l'embryon et le foetus.



Légende Fig. 24 Durant la période embryonnaire (A) le degré de sensibilité à des substances tératogènes est beaucoup plus élevée que durant la période foetale (B).
Les barres colorées au-dessus du diagramme montrent la période de vulnérabilité pour différentes maladies infectieuses et d'autres produits tératogènes. Thalidomide (orange), rubéole (vert), cytomégalovirus (rose) et infection par le VIH (violet).

9.6.e. Troubles du métabolisme maternel

On distingue de manière générale les **maladies maternelles spécifiques**, des **maladies non spécifiques** à la grossesse. Les maladies spécifiques à la grossesse sont réunies sous le terme de **gestoses**. Cela permet de mettre en évidence que la grossesse est à l'origine de ces maladies, sans pour autant en expliquer plus en détail la pathogenèse. En outre, on distingue les **gestoses précoces** (au début de la grossesse), des **gestoses tardives** (en fin de grossesse).

En ce qui concerne les **maladies non spécifiques à la grossesse**, il faut tenir compte du fait qu'aujourd'hui, il y a une **coïncidence** de grossesse et de maladies générales beaucoup plus fréquemment qu'auparavant, car l'amélioration des options thérapeutiques pour la maladie sous-jacente améliore non seulement la fertilité des femmes malades (par exemple le diabète sucré), mais permet dans la plupart des cas de porter l'enfant au terme de la grossesse.

Une sous-alimentation respectivement une malnutrition (carence, excès ou déséquilibre) de la mère peuvent également conduire à des lésions de l'embryon, respectivement du foetus.

Pour en savoir plus On connaît aujourd'hui le lien entre le manque d'acide folique et la fréquence de troubles du tube neural. Les statistiques montrent aussi que des enfants avec bec de lièvre et/ou fente palatine viennent au monde de préférence durant les mois d'été. Cela pourrait être, au moins partiellement, lié à une différence saisonnière dans le régime alimentaire de la mère.

9.7 Résume

La période foetale en quelques mots

La période foetale englobe environ les **deux derniers trimestres de la grossesse**, c'est-à-dire 30 semaines durant lesquelles le foetus **développe** ses systèmes d'organes

Durant cette période, la femme subit un monitorage pour pouvoir rapidement saisir des **anamolies de la grossesse**. Il existe aujourd'hui à cet effet diverses possibilités de **thérapie prénatale** et de **diagnostic prénatal non-invasives** et **invasives** en fonction du résultat escompté.

Le foetus, et encore d'avantage l'embryon, sont très sensibles à des substances tératogènes. Ces dernières peuvent provoquer des **malformations** des systèmes d'organes en formation.

La possibilité d'un diagnostic prénatal amène naturellement à la question d'une **interruption** volontaire de la grossesse dans le cas où une maladie grave a été décelée.

En Suisse, la loi des délais (Art. 118 - 120 StGB, SR 311.0) est entré en vigueur depuis le 1er octobre 2002. Dans les douze premières semaines la femme décide seule de l'interruption de sa grossesse. Une certain nombre de conditions légales doivent toutefois être remplies: la femme enceinte doit demander l'interruption par écrit et faire valoir qu'elle ne se trouve pas dans une situation de détresse. Le médecin doit avoir préalablement un entretien exhaustif avec la patiente et lui transmettre l'information nécessaire.

Chapitre 10- Membrane fœtales et placenta

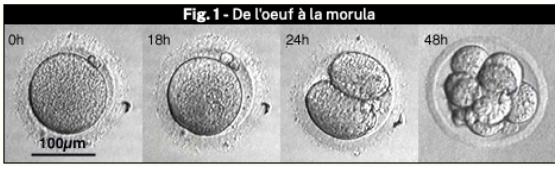
10.1. Développement précoce et implantation

10.1.a. Développement précoce

La première étape du développement, essentielle pour la création d'un nouvel organisme, au cours de laquelle les gamètes mâles et femelles s'unissent est appelée **fécondation** (stade 1).

L'oeuf humain est une cellule de 100-150µm contenant peu de réserves nutritive. La mise en place des structures placentaires est donc indispensable à sa survie et à son développement.
La fécondation fait appel à des mécanismes complexes qui seront développés dans d'autres chapitres. La fusion de l'ovocyte II et du spermatozoïde déclenche au niveau de l'ovocyte l'achèvement de la seconde division méiotique. Les noyaux de l'ovocyte et du spermatozoïde (contentant chacun 23 chromosomes) vont à ce stade unir leur matériel chromosomique pour former le zygote (46 chromosomes).

Pendant les premiers jours qui suivent la fécondation, le zygote subit une série de divisions dont l'ensemble est appelé la **segmentation**. Ces divisions, **sans croissance cellulaire**, partagent le volumineux zygote en de nombreuses cellules filles appelées **blastomères**.
Après quatre jours, on compte 16 à 32 cellules et ces blastomères forment une structure rassemblant à une petite mûre, appelée de ce fait morula (stade 2).
La répartition des blastomères en précurseurs de l'**embryoblaste** et du **trophoblaste** s'effectue au stade de morula.



Légende Fig. 1
0h: Ovocyte de deuxième ordre (1 globule polaire) en voie de fécondation.
18h: zygote fécondé, on voit les pronucléus mâle et femelle (vers 17 heures) ainsi que deux.
24h: embryon au stade de deux cellules.
48h: segmentation on voit les blastomères qui forment la morula.

L'oeuf humain fécondé migre à travers l'ampoule et va s'implanter dans la muqueuse utérine aux alentours du 6e jour (stade 4). Au cours de cette période d'autonomie de l'oeuf, des divisions cellulaires ont transformé ce dernier en une masse contenant des centaines de cellules, **sans augmentation du volume global**. Chacune de ces cellules à reçu un stock chromosomique

identique au zygote (la duplication chromosomique précède chaque division) et contient de ce fait **la totalité de l'information génétique**.

Ce sont les cellules de la **morula** qui sont à l'origine de l'**embryon**, mais également du **placenta** et de ses structures **annexes**. Les cellules qui vont suivre les différentes voies de développement s'individualisent au cours de la segmentation. Dès le stade de huit cellules, les blastomères externes, originellement arrondis et peu adhérents entre eux, commencent à s'aplatir et à développer une polarité interne / externe favorisant les contacts intercellulaires. Cette **compaction** (adhérence différencielle) aboutit à la répartition de quelques cellules au centre de la morula et d'autres à l'extérieur de celle-ci.

Rappel Chronologie de l'apparition des annexes chez l'embryon humain:

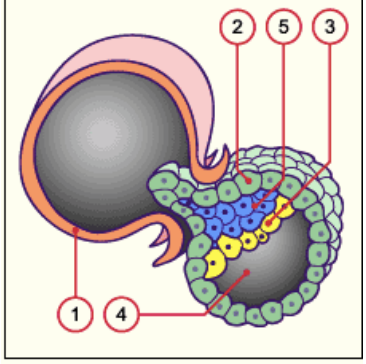
- Trophoblaste ==> 5 jours (stade 3)
- Amnios ==> 7 jours (stade 5a)
- Vésicule vitelline ==> 9 jours (stade 5b)
- Coelome extraembryonnaire ==> 12 jours (stade 6a)
- Allantoïde ==> 16 jours (stade 6b)

Schéma La différenciation du blastocyste

La **masse cellulaire interne** est à l'origine de l'embryon, et elle est de ce fait appelée embryoblaste. La **masse cellulaire externe** constitue la première source des membranes du placenta et a reçu le nom de trophoblaste. Au 4e jour du développement, la morula, qui comprend alors environ 30 cellules, commence à absorber des liquides (provenant initialement des vacuoles intracellulaires des blastomères et des espaces intercellulaires). Sous l'influence de la pression hydrostatique de ces liquides, une cavité se crée dans la morula; il s'agit de la **cavité de segmentation ou blastocèle**.

Les cellules de l'hypoblaste et l'épiblaste (**masse cellulaire interne ou embryoblaste**) forment un amas compact d'un côté de la cavité et les cellules de la **masse cellulaire externe, ou trophoblaste**, s'organisent en un épithélium. A ce stade l'embryon est appelé **blastocyste** et le côté où se trouve la masse cellulaire interne constitue le **pôle embryonnaire**; le pôle opposé est dit **abembryonnaire**.

Fig. 2 - Blastocyste en voie d'éclosion



1 zone pellucide rompue avec éclosion du blastocyste
2 cellules du trophoblaste
3 hypoblaste
4 blastocèle
5 épiblaste

Légende Fig. 2 On distingue le trophoblaste constituant la masse cellulaire externe, ainsi que les cellules de hypoblaste et de l'épiblaste (masse cellulaire interne ou embryoblaste) et la cavité du blastocyste

10.1.b. Implantation

10.1.b.1.Introduction

La morula arrive dans la cavité utérine entre le **3e et le 4e jour**. Autour du **5e jour**, le blastocyste se sépare de la zone pellucide et intéragit alors directement avec l'endomètre. Ce contact permet aux cellules du trophoblaste de proliférer en formant à la jonction du blastocyste et du tissu maternel une masse protoplasmique multinuclée sans limites cellulaires (le syncythiotrophoblaste). Le blastocyste s'implante dans la paroi utérine aux environs du **7-8e jour**. Il s'agit d'une implantation de type interstitiel, le complexe embryonnaire pénétrant entièrement dans le tissu conjonctif maternel hautement vascularisé.

Au 9e jour, l'épithélium utérin recouvre complètement le site d'implantation. Les cellules du stroma endométrial, donc maternelles, réagissent à la présence du blastocyste et à la progestérone sécrétée par le corps jaune devenant métaboliquement actives et sécrétoires. Ces cellules sont appelées les cellules déciduales.

Le développement du placenta commence lorsque le blastocyste induit la réaction décidiuale dans l'endomètre maternel, transformant celui-ci en un dispositif nutritif très vascularisé, la caduque. Les glandes endométriales voisines se développent également et localement la paroi utérine devient oedémateuse. En cas d'implantation, les cellules du trophoblaste sécrètent une variété d'hormones
(HCG = human chorionic gonadotrophine, HCS = human chorionic somatomammotrophine aussi appelée human placental lactogen (HPL)) nécessaires pour nourrir le tissu endométrial et maintenir le corps jaune. Le corps jaune poursuit la sécrétion de stéroïdes sexuels pendant encore environ 12 semaines puis involue lentement pour devenir un corps blanc. A ce moment, le placenta sécrète déjà de grandes quantités de progestérone, assurant dès lors la fonction endocrine du corps jaune.

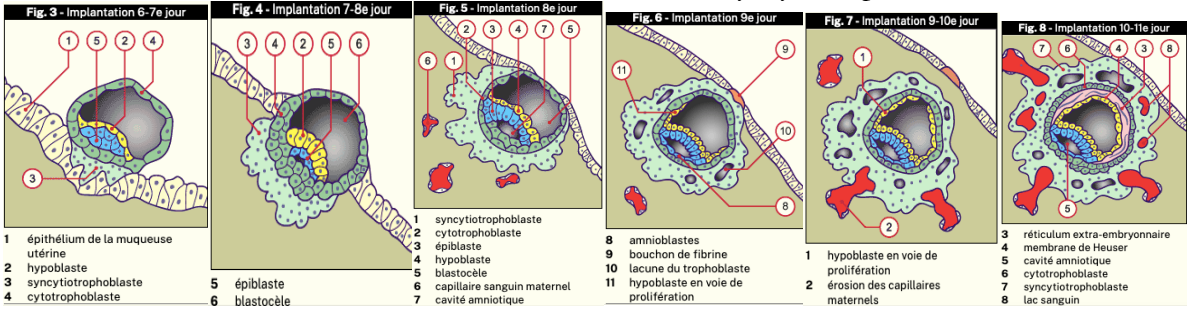
10.1.b.2. Le trophoblaste

Au cours de l'implantation, le trophoblaste se différencie en deux couches:

- le syncytiotrophoblaste (ST)
- le cytotrophoblaste (CT)

Le **syncytiotrophoblaste** forme une couche externe multinuclée sans limites cellulaires distinctes (**syncytium**). Il provient de la fusion des cellules dérivées du cytotrophoblaste. Les cellules du syncytiotrophoblaste s'infiltrent entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine en induisant leur apoptose et créent une brèche par laquelle le blastocyste pénètre dans l'endomètre.

Le **cytotrophoblaste**, quant à lui, consiste en une couche irrégulière de précurseurs cellulaires ovoïdes mononuclées et se trouve immédiatement sous le syncytiotrophoblaste.



Légende

Fig. 3 Blastocyste libre (après rupture de la zone pellucide) au début de son adhésion à la paroi utérine (6 à 7 jours après l'ovulation). Les cellules trophoblastiques du pôle embryonnaire se différencient et prolifèrent pour former le syncytiotrophoblaste invasif. Le pôle abembryonnaire est quant à lui formé par les cellules du cytotrophoblaste.
Fig. 4 Disque embryonnaire didermique (hypoblaste et épiblaste) à 8 jours. On note l'apparition de la cavité amniotique dans l'épiblaste. Le ST poursuit son activité lytique invasive au sein du tissu maternel.
Fig. 5, 6 Implantation complète de l'embryon dans l'endomètre avec obturation du point d'implantation par un caillot de fibrine. La cavité amniotique s'agrandit et une couche de cellules (amnioblastes) la sépare désormais du CT. Les cellules hypoblastiques commencent également à proliférer. Des vacuoles extracytoplasmiques apparaissent dans le ST, elles confluent pour former des lacunes.
Fig. 7, 8 L'activité lytique du ST érode les capillaires de l'endomètre. Le sang maternel s'engouffre dans les lacunes. Le ST enveloppe les capillaires maternels, étendant son réseau lacunaire et établissant un réservoir artériel et un système de drainage veineux.

Au milieu de la 2e semaine des vacuoles extracytoplasmiques apparaissent dans le ST. Elles vont confluer pour former des lacunes. Ces lacunes sont initialement remplies de fluides tissulaires et de sécrétions utérines.

Grâce à l'activité lytique du syncytiotrophoblaste, la paroi des vaisseaux de l'endomètre (capillaires, venules) est progressivement digérée, permettant au sang y circulant de se déverser dans les lacunes du ST.

10.1.b.3. L'embryoblaste

Au 4-5e jour, l'embryoblaste est constitué par un **disque embryonnaire didermique**.

La couche externe de cellules cylindriques est appelée l'**épiblaste** (ectoblaste primaire) et la couche interne de cellules cubiques l'**hypoblaste** (entoblaste primaire).

La **cavité amniotique** (Fig. 4-6) s'est développée dans l'épiblaste lorsque du liquide a commencé à s'accumuler entre ses cellules. Une couche de cellules épiblastiques est déplacée du côté du pôle embryonnaire par le liquide qui s'accumule. Elle se différencie alors en une fine membrane, la membrane amniotique (dont les cellules sont appelées les amnioblastes). Ces amnioblastes séparent donc la nouvelle cavité du cytotrophoblaste.

La formation de la **vésicule vitelline** et de la **cavité choriale** (coelome extraembryonnaire) est moins claire. Plusieurs théories existent quant à celle-ci. L'une d'entre-elles stipule que les cellules en provenance de l'hypoblaste de la périphérie du disque embryonnaire migrent en s'aplatissant le long de la paroi interne du blastocoele tapissé jusqu'alors par des cellules du CT. (Fig. 6). Une fine couche de type membrane basale devient visible à partir du 9e jour. Il s'agit de la membrane exocoelomique ou **membrane de Heuser**. Du tissu conjonctif réticulé lâche et acellulaire sera sécrété par la membrane de Heuser et le CT, il s'agit du **réticulum extra-embryonnaire** qui occupe l'espace entre le CT et la vésicule vitelline primitive, **avant** l'apparition du mésoblaste **extra-embryonnaire**.

Plusieurs théories existent quant à la formation de la **vésicule vitelline secondaire** consécutivement. Une théorie fait état de la désintégration de la vésicule vitelline primitive au profit de la vésicule vitelline secondaire. Ainsi se constituent des résidus de la vésicule vitelline au pôle abembryonnaire qui régressent pour disparaître complètement (fig. 12).

Des cellules mésoblastiques apparaissent concomitamment à la formation de la vésicule vitelline. Elles recouvrent la face interne du CT et la face externe de la vésicule vitelline, ainsi que de la cavité amniotique. La provenance de ces cellules n'est pas encore complètement élucidée. Elles pourraient provenir de la délamination de cellules du CT ou d'une zone de prolifération de la partie caudale du disque embryonnaire (donc de l'épiblaste). Certains auteurs postulent qu'elles

proviendraient à la fois de cellules du CT ainsi que de la zone de prolifération à la périphérie du disque embryonnaire. Le **réticulum extra-embryonnaire** qui se forme entre ces deux couches de **mésoblaste extraembryonnaire** régresse en formant une nouvelle cavité, la **cavité choriale**.

Au 13e jour le disque embryonnaire présente une cavité amniotique dorsale et une cavité choriale ventrale englobant la face externe de la vésicule vitelline. Il est alors suspendu dans la cavité choriale par un pédicule épais de mésoblaste, le pédicule embryonnaire.

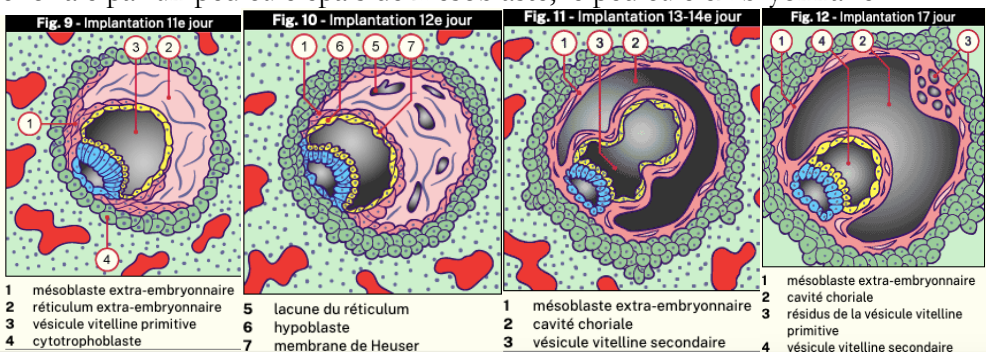
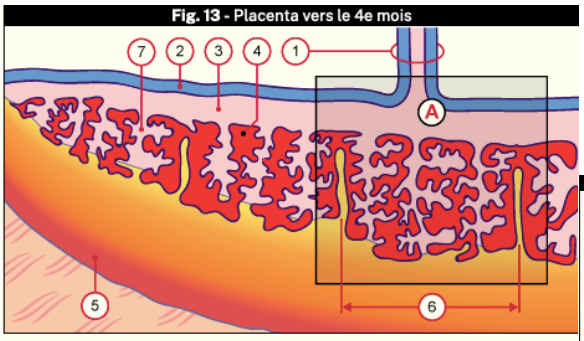


Fig. 9, 10 Invasion du réticulum extra-embryonnaire par le mésoblaste extra-embryonnaire issu de l'épiblaste. Début de vacuolisation du réticulum formant la future cavité choriale.
Fig. 11 La vésicule vitelline primaire est collabée et remplacée par une petite vésicule vitelline secondaire. La cavité choriale est formée.
Fig. 12 La vésicule vitelline primitive est réduite à l'état de débris (kystes) dans le MEE. Le disque embryonnaire avec sa vésicule définitive est maintenant entouré par la cavité choriale.

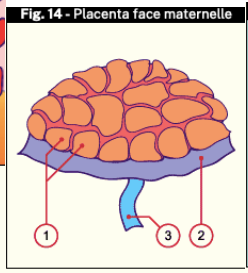
10.2. Mise en place des villosités placentaires

10.2.a. Anatomie placentaire

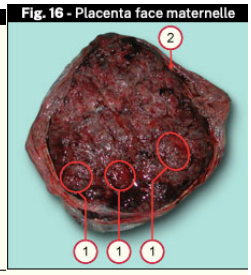
Afin de bien comprendre l'évolution chronologique des villosités choriales, il est important d'avoir une vision d'ensemble de l'anatomie placentaire. Dans ce schéma, le placenta est âgé d'environ 4 mois. On peut y voir les structures constitutives essentielles, à savoir le cordon ombilical, l'amnios, la plaque choriale, l'arborisation déjà complexe des villosités, la plaque basale et enfin la structure des cotylédons.



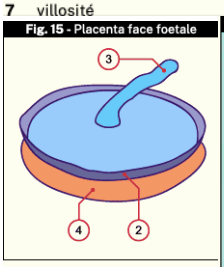
1 cordon ombilical
2 amnios
3 plaque choriale
4 chambre intervilleuse (sang maternel)
5 plaque basale
6 cotylédon
7 villosité



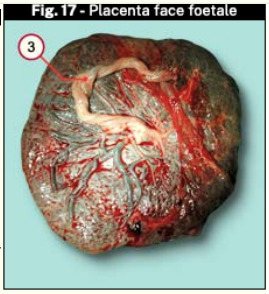
1 cotylédon
2 bord libre de l'amnios sectionné



1 cotylédon
2 bord libre de l'amnios sectionné



3 cordon ombilical
4 caduque avec la couche compacte après décollement du placenta



3 cordon ombilical

A la naissance le placenta est constitué de deux surfaces:

- surface maternelle
- surface foetale

Fig. 13 Représentation schématique du placenta vers le 4e mois en section sagittale.
Fig. 14 Placenta face maternelle
Fig. 15 Placenta face fœtale
Fig. 16 Placenta face maternelle
Fig. 17 Placenta face foetale.

10.2.b. Les trois types de villosités

10.2.b.1. Introduction

En effet, si au cours de la première semaine de développement l'embryon se nourrit par simple diffusion, sa croissance rapide rend indispensable la mise en place d'un système d'échange plus performant. Cela se réalise par le développement de la **circulation utéro-placentaire**: système par lequel les circulations sanguines maternelle et foetale se rapprochent l'une de l'autre dans le placenta, permettant les échanges par diffusion des gaz et des métabolites.
Il faut toutefois garder à l'esprit que le sang maternel et foetal n'arrivent **jamais** en contact direct l'un avec l'autre.

Ce système se met en place dès le 9e jour au stade dit lacunaire. Il s'agit initialement de vacuoles ou de lacunes du trophoblaste (**Fig. 18**) qui apparaissent dans le syncytiotrophoblaste.
Suite à l'érosion des capillaires maternels par l'activité lytique du syncytiotrophoblaste (**Fig. 19**), ces derniers s'anastomosent avec les lacunes du trophoblaste pour former les sinusoïdes maternels. A terme, ces lacunes communiquent entre elles pour former des cavités uniques, limitées par du syncytiotrophoblaste, appelées les **chambres intervilleuses**. Des études

suggèrent que jusque vers la I0e semaine, les chambres intervilleuses contiendraient un liquide clair fait non pas de sang complet, mais d'un mélange de plasma filtré et de sécrétions utérines.

Entre les 11e et 13e jours, les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et s'insinuent dans les travées de syncytiotrophoblaste formant les villosités trophoblastiques primaires.
Dès le 16e jour, le mésoblaste extra-embryonnaire associé au cytotrophoblaste pénètre dans le tronc de ces villosités primaires, transformant celles-ci en villosités secondaires. Ces protrusions s'étendent jusque dans les lacunes remplies de sang maternel. Comme déjà mentionné, le ST forme la couche la plus externe de chaque villosité.

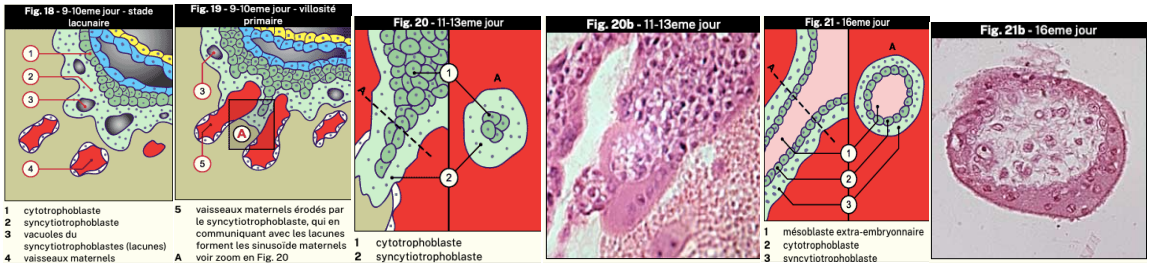


Fig. 18 Stade lacunaire: Initialement, ce sont des vacuoles qui se forment dans le trophoblaste.
Fig. 19 Villosité primaire: Par la suite, l'érosion des capillaires maternels permet au sang d'y pénétrer pour confluer en sinusoïdes maternels.
Fig.20 Villosité primaire avec le cytotrophoblaste s'insinuant dans les travées de syncytiotrophoblaste formant les villosités trophoblastiques primaires.
Fig.21 Villosité secondaire avec au centre le mésoblaste extra-embryonnaire bordé par le cytotrophoblaste et en périphérie le syncytiotrophoblaste.

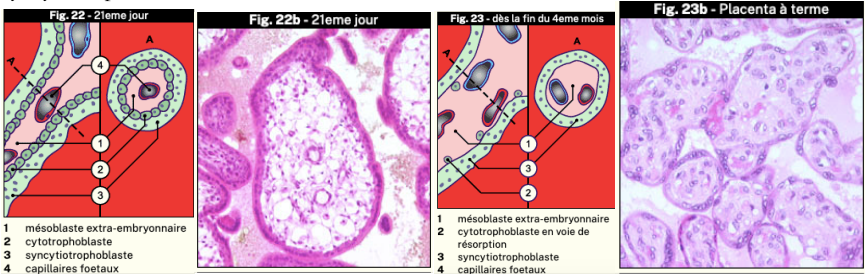


Fig.22 Villosité tertiaire avec au centre le mésoblaste extra-embryonnaire auquel s'ajoutent les vaisseaux sanguins embryonnaire. Le MEE reste encore bordé par le cytotrophoblaste à ce stade. On voit en périphérie le syncytiotrophoblaste.
Fig.23 Villosité à terme avec au centre le mésoblaste extra-embryonnaire et les vaisseaux sanguins foetaux. Le MEE restant n'est plus bordé que par quelques îlots de cytotrophoblaste isolés.

A la fin de la 3e semaine, le mésoblaste villositaire se différencie en tissu conjonctif et vaisseaux sanguins, fournissant ainsi des vaisseaux sanguins connectés avec ceux de l'embryon. Les villosités contenant des vaisseaux sanguins différenciés sont appelées villosités tertiaires.

Dès ce moment les gaz, les éléments nutritifs et les déchets diffusant à travers le sang maternel et foetal doivent traverser quatre couches tissulaires:

- l'endothélium capillaire des villosités
- le tissu conjonctif lâche qui en occupe l'axe
- le cytotrophoblaste
- le syncytiotrophoblaste

C'est l'ensemble de ces éléments qui forme la barrière placentaire.
Attention ! L'endothélium qui borde les vaisseaux sanguins maternels n'envahit jamais les lacunes du trophoblaste, mais reste confiné aux bords.
Les villosités «mères» (tertiaires) sont à l'origine de nombreuses villosités «filles». Ces villosités

restent soit libres et flottent dans la chambre intervilleuse (villosités libres), ou au contraire, s'ancrent sur la plaque basale (villosités crampons). (schéma interactif)
Après le 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre les chambres intervilleuses remplies de sang maternel et les vaisseaux foetaux. Les villosités à terme sont ainsi formées.

10.2.b.2. La coque cytotrophoblastique

Le cytotrophoblaste des villosités crampons continue à proliférer jusqu'à ce qu'une couche de cytotrophoblaste déborde extérieurement le syncytiotrophoblaste et forme la coque cytotrophoblastique (schéma interactif). Celle-ci s'intercale entre le syncytiotrophoblaste et la muqueuse utérine.

Légende On voit ici une villosité crampon , avec en vert foncé le cytotrophoblaste, qui déborde progressivement du côté de la plaque basale et s'insinue entre le syncytiotrophoblaste (vert clair) et la couche compacte de la caduque pour former la coque cytotrophoblastique . A noter que le syncytiotrophoblaste tapisse complètement l'intérieur des chambres intervilleuses.

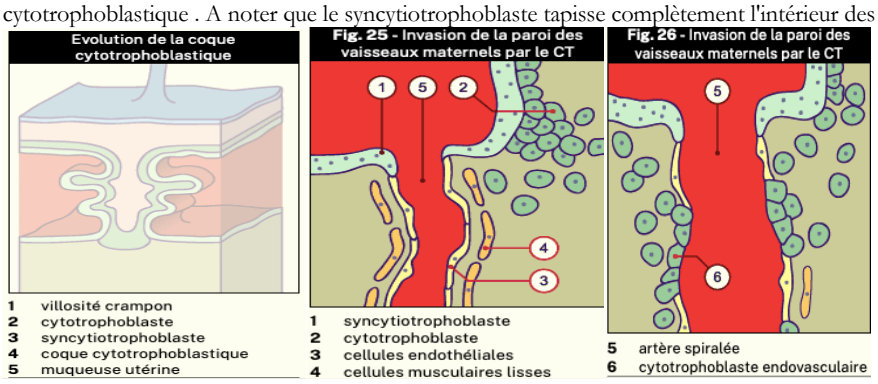


Fig. 25, 26 Invasion progressive par les cellules cytotrophoblastiques de la caduque et des artères spiralées.

Au cours du 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît progressivement de la paroi des villosités et de la plaque choriale, alors qu'il persiste encore au niveau de la coque cytotrophoblastique. Les cellules du cytotrophoblaste ont préalablement également envahi la caduque et le myomètre, ainsi que la lumière des artères spiralées.

Cette invasion de la paroi des vaisseaux maternels par le CT conduit à la destruction des cellules musculaires lisses et au remplacement partiel des cellules endothéliales. Elle est responsable de la modification des caractéristiques d'élasticité des artères spiralées, permettant l'adaptation de la vascularisation de l'unité foeto-placentaire à la croissance rapide du foetus. Ce phénomène ne se produit pas, notamment en cas de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérine.
Une prolifération excessive du CT peut conduire à la formation de tumeurs, notamment au choriocarcinome

Pour en savoir plus Lors de la grossesse normale, les artères spiralées maternelles qui alimentent le placenta subissent une transformation en un «lac vasculaire flacide».
En effet, le CT entraîne des remaniements profonds au niveau des artères spiralées, branches dérivées des artères utérines. Ces altérations se caractérisent par un oedème, une lyse endothéliale et une destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes, remplacées par du tissu fibreux. Du fait de ces remaniements structuraux ces artères échappent au contrôle neuro-vasculaire et aux médiateurs du tonus vasculaire (prostaglandines, oxyde nitrique, endothélines). Ces modifications ultrastructurelles permettent l'importante augmentation du débit sanguin en faveur du placenta.
La migration des cellules trophoblastiques est soumise à un strict contrôle spatio-temporel, dont l'altération peut être responsable de placentations anormales allant de la prééclampsie (caractérisée par une invasion trophoblastique insuffisante) au choriocarcinome (caractérisé par une invasion excessive).

10.2.b. Jonction des tissus maternels et foetaux

10.2.b.1. Structure du tissu placentaire

Les tissus maternels et foetaux s'organisent en deux entités étroitement intriquées au niveau du placenta.

- La partie foetale du placenta est constituée par la **plaque choriale** avec les villosités placentaires, la coque cytotrophoblastique et les espaces intervilleux. La plaque choriale, partie profonde du placenta du côté foetal, est formée de l'amnios, du mésenchyme extra-embryonnaire, du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste.
- La **plaque basale**, partie externe du placenta au contact de la paroi utérine, d'origine composite, formée par des tissus embryonnaires (cytotrophoblaste, syncytiotrophoblaste) et des tissus maternels (caduque basilaire).

La partie maternelle du placenta est elle constituée par la caduque basilaire, les vaisseaux et les glandes utérines.

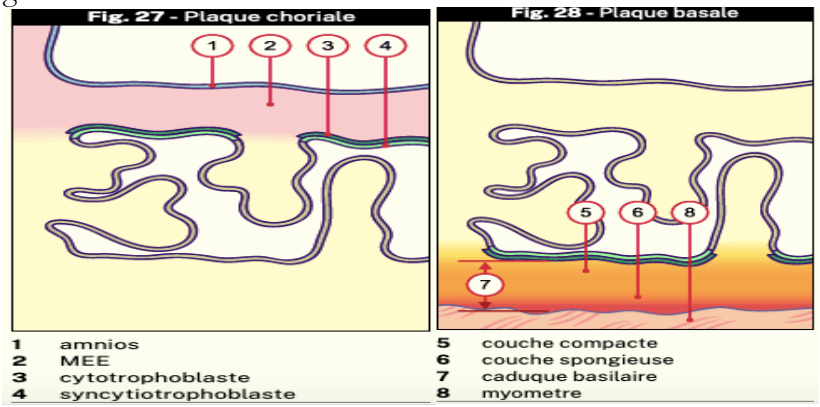


Fig. 27, 28 La plaque choriale (Fig. 27) à savoir la partie foetale du placenta et la plaque basale (Fig. 28), partie maternelle du placenta constituent deux entités étroitement intriquées au niveau du placenta.

10.2.b.2. Développement du placenta

Après le 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires (schéma interactif), réduisant ainsi la distance entre les vaisseaux maternels et foetaux. Le cytotrophoblaste disparaît également de la plaque choriale. Dans la plaque basale il persiste essentiellement au niveau de la coque cytotrophoblastique.

Il participe avec le tissu décidual et les amas de fibrinoïde à la formation de protrusions (septums intercotylédonaires), qui pénètrent dans l'espace intervilleux le subdivisant incomplètement en unités fonctionnelles vasculaires ou cotylédons.

Le mécanisme de la formation de ces septums intercotylédonaires reste spéculatif. Il serait lié au plissement de la plaque basale, résultant notamment de la prolifération de villosités crampons qui la «repoussent» ainsi qu'à l'extension «mécanique» du placenta dans la cavité utérine.

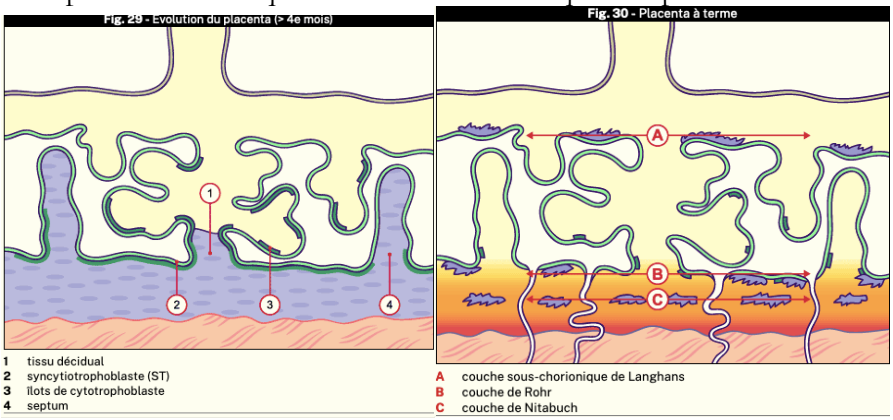


Fig. 29 Des îlots de cytotrophoblaste confluent en périphérie des cotylédons et participent avec le tissu décidual à la formation des septums intercotylédonnaires placentaires.
Fig. 30 Les dépôts de fibrinoïde forment la couche sous-chorionique de Langhans

- **A.** Au niveau de la plaque basale la couche de Rohr
- **B.** se situe sous les villosités crampons et plus profondément dans la caduque basilaire elle constituera la couche de Nitabuch
- **C.** Cette dernière se situe à la jonction des couches spongieuse et compacte (où se fera le décollement placentaire).

Ces septums limitent grossièrement les cotylédons, mais ne fusionnent pas avec la plaque choriale. Le sang maternel peut donc circuler librement d'un cotylédon à l'autre (schéma interactif).

Les troncs villositaires s'allongent considérablement dans le placenta à terme et les dépôts de fibrinoïde (substance extracellulaire composée de fibrine, de sécrétions placentaires et de cellules trophoblastiques mortes) s'accumulent dans le placenta. Notamment sous la plaque choriale, où ils forment la **couche sous-chorionique de Langhans**, ainsi qu'au niveau de la plaque basale sous les villosités crampons et la coque cytotrophoblastique, où les dépôts de fibrine constituent la **couche de Rohr**. Plus profondément dans la caduque basilaire, ces dépôts vont constituer la **couche de Nitabuch**. C'est précisément à ce niveau que le placenta se séparera de l'utérus au moment de l'accouchement. (schéma interactif)

Pour en savoir plus Les **amas de fibrinoïde** sont structurellement et chimiquement proches de la fibrine dérivée de l'activation du fibrinogène formée dans les vaisseaux sanguins, d'où leur nom. Des résultats de recherche ont mis en évidence l'existence de deux types de fibrinoïde.
Les amas de fibrinoïde sont présents dans tous les placentas normaux et augmentent progressivement au cours de la grossesse, jusqu'à constituer 30% de son volume, sans en altérer la fonction. Toutefois ils ne constituent en moyenne à terme pas plus de 10 à 20% du volume placentaire.
Leur génèse semble liée à des microlésions du ST qui exposent le mésenchyme sous-jacent au sang maternel. Cela provoque l'activation de mécanismes de coagulation localisés. Le mécanisme est similaire à celui de la déposition de fibrine provoqué par des lésions endothéliales dans les vaisseaux sanguins.
Les amas de fibrinoïde «enveloppent» également tout le matériel nécrotique lié à la dégénérescence placentaire. Lorsque ces amas sont massifs et obstruent une ou plusieurs villosités, ils constituent des **infarctus blancs**, visibles macroscopiquement sur le placenta.
La signification fonctionnelle de la fibrinoïde semble complexe. Outre son effet «colmatant» elle jouerait également un rôle de «barrière» immunologique entre les tissus foeto-maternels ainsi qu'un rôle dans «l'ancrage» du placenta.

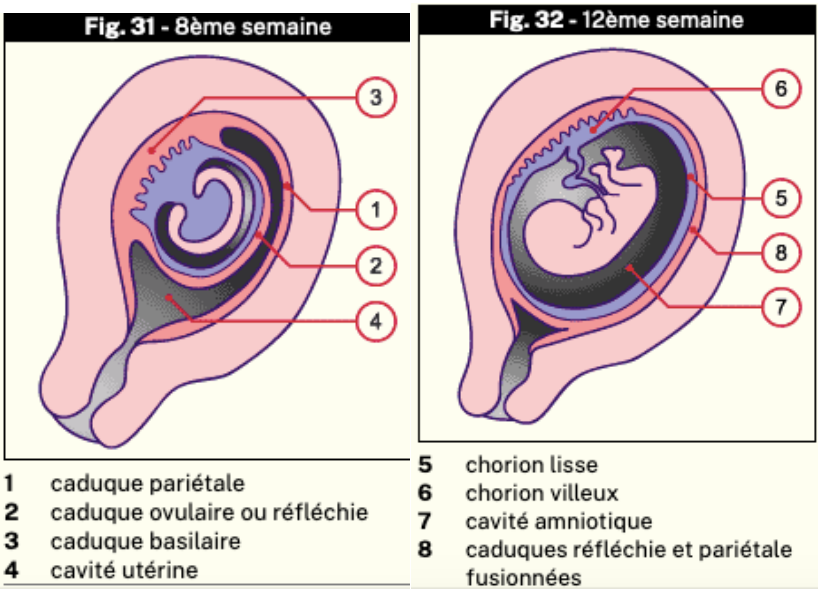
10.2.b.3. Les caduques

La muqueuse utérine maternelle est modifiée au siège de l'implantation par la réaction déciduale (transformation de type épithélial des fibroblastes du stroma endométrial par accumulation de lipides et de glycogène) et prend le nom de **caduque** ou **décidue**.

Par convention, les caduques portent des noms différents selon leur situation par rapport à l'embryon:

- caduque basilaire, en regard de la zone d'implantation celle-ci se divise en une zone compacte (déciduale) et une zone spongieuse (où se fait le décollement placentaire au moment de l'accouchement)
- caduque ovulaire ou réfléchie, entourant l'oeuf
- caduque pariétale, sur la paroi opposée de l'utérus

Vers le 4e mois, la croissance du foetus amène la caduque ovulaire au contact de la caduque pariétale. La fusion de ces deux caduques oblitère la cavité utérine.



Légende Fig. 31, 32 Les caduques au nombre de trois, ne seront plus que 2 à partir du 4e mois. Le foetus grandissant amene la caduque ovulaire (Dezidua capsularis) et pariétale (Dezidua parietalis) au contact l'une de l'autre. La fusion des deux caduques oblitère la cavité utérine.

10.2.b.4. Evolution des villosités

Au stade précoce du développement, les villosités trophoblastiques sont réparties tout autour de l'embryon, lui donnant un aspect de « boule chevelue ».

Au cours du 3e mois, seules les villosités placentaires en regard de la caduque basilaire persistent et se développent:
le chorion à ce niveau prend le nom de **chorion villeux (frondosum)** et fait partie du placenta.

Ailleurs, les villosités dégénèrent et le chorion devient **chorion lisse (laeve).** A ce niveau il n'y aura pas d'échange entre le système circulatoire de la mère et celui du foetus. Il sera constitué par la lame choriale (mésenchyme extra-embryonnaire et cytotrophoblaste).
A ce stade, toutes les villosités placentaires sont des villosités tertiaires. Dès la neuvième semaine, les villosités tertiaires s'allongent par prolifération du mésenchyme villositaire terminal.



Légende Microscopie électronique à balayage de l'arbre villositaire placentaire.

Pour en savoir plus
Dès la fin de la 4e semaine toutes les villosités placentaires sont des villosités tertiaires. L'évolution de ces villosités tertiaires sur le plan histologique et morphologique se fait vers de nouveaux types de villosités, mieux adaptées aux besoins accrus de l'embryon, respectivement du foetus. En effet, les villosités tertiaires, dont le diamètre se situe en moyenne entre 60 et 200 µm, sont assez homogènes et riches en mésenchyme avec peu de capillaires. Elles vont croître initialement en longueur et plus tardivement aussi en largeur, par prolifération du trophoblaste, du MEE, mais également des cellules endothéliales. L'enveloppe trophoblastique

génère de nombreux bourgeons trophoblastiques constitués initialement que par du ST (un peu à l'image de villosités primaires), mais rapidement colonisé par du CT et du MEE.

Dès la neuvième et jusqu'à la 16e semaine, les villosités tertiaires s'allongent, se ramifient et se modifient par prolifération du mésenchyme villositaire terminal, du trophoblaste et des cellules endothéliales foetales, pour constituer les villosités intermédiaires immatures. Ces dernières génèrent à leur tour des bourgeons trophoblastiques donnant naissance à de nouvelles villosités. L'importance de ces villosités est que leur EEM et les capillaires fœtaux se transforment et forment un tissu pauvre en collagène et riche en vaisseaux de fort calibre à des fins de perfusion accrue.

A partir de la 26e semaine les villosités tertiaires (mésenchymateuses) développent des villosités plus longues et grêles (diamètre 60 à 200 µm) dans lesquelles le réseau capillaire foetal est encore renforcé. Il s'agit alors de villosités intermédiaires matures. Elles développeront à leur tour des petites ramifications, les villosités terminales ou libres (diamètre 40 à 80 µm) ainsi que de nouveaux bourgeons trophoblastiques.
A la fin de la grossesse on trouvera donc dans le placenta six types de villosités:

- les villosités souches
- les villosités tertiaires mésenchymateuses
- les villosités intermédiaires immatures
- les villosités intermédiaires matures
- les villosités terminales ou libres
- les bourgeons trophoblastiques

Les villosités souches assurent une stabilité mécanique de l'arbre villositaire, les villosités intermédiaires immatures sont le lieu de prolifération du trophoblaste et des bourgeons trophoblastiques. Les villosités tertiaires (mésenchymateuses) sont responsable de la croissance en longueur de l'arbre villositaire. À partir des villosités intermédiaires matures, les villosités libres ou terminales apparaissent avec leur vascularisation fœtale maximale représentant environ 50% de la surface d'échange du placenta à terme.

10.3 La circulation placentaire

10.3.a. Introduction

La circulation placentaire met en commun deux circulations, foetale et maternelle, situées de chaque côté du placenta. Le débit en est élevé: 500ml/min (80% du débit utérin) et est influencé par divers facteurs tels que notamment la volémie, la tension artérielle, les contractions utérines, le tabagisme, les médicaments et les hormones.

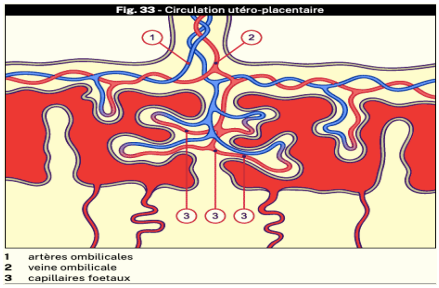
On distingue:

- la circulation foetale
- la circulation maternelle

10.3.b. Les deux circulations maternelle et foetale

10.3.b.1 La circulation foetale

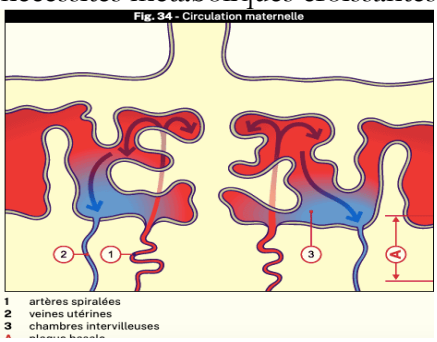
Les capillaires des villosités sont reliés aux vaisseaux ombilicaux. Le sang foetal arrive par les deux artères ombilicales dans les villosités et repart par une veine ombilicale unique ! Son débit représente environ 40% du débit cardiaque du foetus.
Dans les artères ombilicales la pression sanguine est égale à 50 mmHg et passe par les ramifications qui traversent la plaque choriale pour arriver dans les capillaires dans lesquels la pression tombe à 30 mmHg.
Dans les veines, la pression est de 20 mmHg. Notons que la pression dans les vaisseaux foetaux et leurs ramifications villositaires est toujours supérieure à celle qui règne dans les chambres intervilleuses. Cela évite aux vaisseaux foetaux d'être comprimés et de se collaber (schéma interactif).



Légende Fig. 33 Le sang foetal arrive par les artères ombilicales où la pression sanguine est égale à 50 mmHg et passe par les ramifications qui traversent la plaque choriale pour arriver dans les capillaires dans lesquels la pression tombe à 30 mmHg.
NB: en raison de leur désaturation chez le foetus, les artères ombilicales sont en bleu, alors que la veine riche en oxygène est en rouge !

10.3.b.2. La circulation maternelle

Le sang maternel est injecté dans les chambres intervilleuses par les artères spiralées (80-100 mm Hg), branches dérivées des artères utérines et repart par les veines utérines. Les artères s'ouvrent au centre du cercle formé par les villosités crampons, tandis que les veines en drainent la périphérie.
Le sang maternel a un débit de 600 cm^3/min et a une pression sanguine de 70 mmHg. Il arrive sous forme de jets qui se brisent sur le toit de la chambre intervilleuse où règne une pression de 10 mmHg. Le sang dans la chambre intervilleuse est changé 2-3 fois par minute. La circulation utérine subit des modifications considérables au cours de la grossesse pour satisfaire aux nécessités métaboliques croissantes du foetus.



Légende Fig. 34 Le sang maternel arrive dans la chambre intervilleuse au niveau de la plaque basale, par les artères, à une pression sanguine de 70 mmHg, il se trouve donc, au niveau du placenta, temporairement en dehors de tout réseau vasculaire

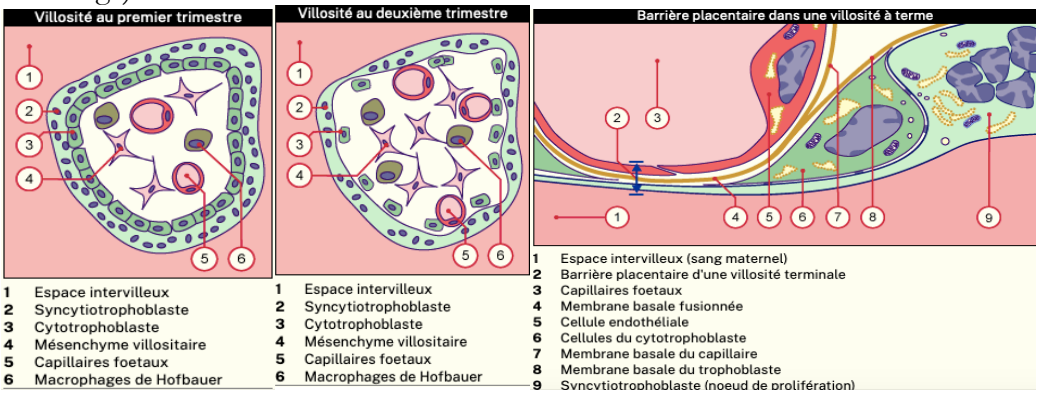
10.3.c. La barrière placentaire

La barrière placentaire regroupe des structures séparant le sang maternel du sang foetal, et qui doivent donc être franchies lors de l'échange des différentes substances.
La constitution de la barrière placentaire évolue au cours de la grossesse.

Au premier trimestre, elle est formée par le syncytiotrophoblaste, le cytotrophoblaste (cellules de Langhans), le mésenchyme des villosités (dans lequel se trouvent de nombreuses cellules ovoïdes de Hofbauer ayant les caractéristiques de macrophages) et la paroi des capillaires sanguins foetaux.

Au cours du 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît des parois des villosités et l'épaisseur de la barrière diminue alors que sa surface augmente (environ 12 m^2 à terme).
Au 5e mois, les vaisseaux foetaux se sont multipliés et rapprochés de la surface des villosités.

Au cours du 6e mois, les noyaux du syncytiotrophoblaste se regroupent en zones nucléées (zones de prolifération) et en regard des capillaires se trouvent des zones anucléées (zones d'échange).



Légende

a. La villosité a une couche intacte de cytotrophoblaste et de syncytio-trophoblaste. L'intérieur de la villosité contient du mésenchyme avec des macrophages, ainsi que des capillaires foetaux.
b. Les capillaires migrent au cours de la moitié du deuxième trimestre à la surface des villosités. Le cytotrophoblaste disparaît peu à peu et la couche de syncytiotrophoblaste s'amincit.
c. La barrière placentaire se réduit à ses endroits les plus fins au syncytiotrophoblaste acellulaire, à la membrane basale fusionnée et à l'endothélium.

10.4. Physiologie placentaire: rôle du placenta dans les échanges foeto-maternels

10.4.a. Mécanismes des transferts foeto-maternels

Les échanges placentaires se font selon des **mécanismes classiques de transport membranaire**:

- **transport passif (sans consommation d'énergie)**

  diffusion simple: les molécules non polaires et liposolubles suivent un gradient de concentration en passant de la zone plus concentrée à la zone moins concentrée et ceci jusqu'à l'état d'équilibre, sans consommation d'énergie (ex: l'oxygène, le gaz carbonique, les graisses et l'alcool). L'eau traverse le placenta par des pores spécialisés (voir osmose).

  osmose: diffusion d'un solvant à travers une membrane à perméabilité sélective (p.ex. membrane plasmique). L'eau fortement polaire ne peut traverser la bicouche lipidique des membranes plasmiques. L'eau pénètre dans le placenta à travers des pores spécialisés appelés **aquaporines** ou **canaux hydriques** qui sont des protéines membranaires formant des pores.

  transport facilité: transport permettant à une molécule (p ex au glucose) de traverser la membrane plasmique grâce à l'intervention d'une molécule porteuse (protéine canal sélective).
- **transport actif:** transfert à travers les membranes cellulaires contre un gradient de concentration avec apport d'énergie (Na+/K+ ou Ca++)
- **transport vésiculaire (endocytose/exocytose):** les macromolécules sont captées par les microvillosités et absorbées dans les cellules ou rejetées (immunoglobulines).

La surface d'échange placentaire passe de 5m^2 à 28 semaines, à environ 12 m^2 dans le placenta à terme!.

10.4.b. Fonction respiratoire

Le placenta, qui **joue le rôle de** «poumon foetal» est 15 fois moins efficace (à poids tissulaire équivalent) que le poumon réel.
La fonction respiratoire du placenta permet l'apport d'oxygène au foetus et l'évacuation du dioxyde de carbone foetal.

Les **échanges** vont se faire entre le sang maternel (riche en oxygène) et le sang artériel ombilical (mélange de sang artériel et veineux, pauvre en oxygène). L'oxygène va donc passer de la circulation maternelle vers la circulation foetale par diffusion (PO_2 mat > PO_2 foetale).

Le sang foetal oxygéné repart vers le foetus par la veine ombilicale, alors que le sang maternel désaturé repart vers les veines utérines. (Circulation foeto-maternelle).
L'approvisionnement en oxygène du foetus est facilité essentiellement par trois facteurs

- différences de concentration et de pression partielle de l'oxygène dans la circulation foeto-maternelle
- l'affinité élevée de l'HbF pour l'O2
- l'effet Bohr

Fig. 35 - Chaînes Hb en fonction de l'âge

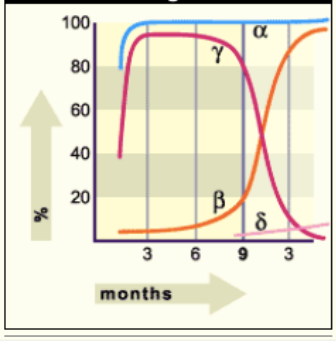
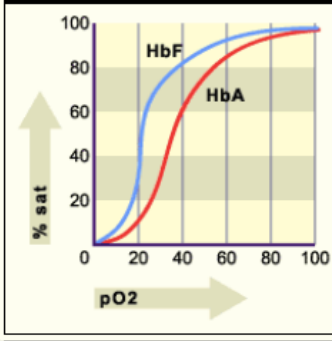


Fig. 36 - Courbe de dissociation HbF et HbA



Légende
Fig. 35 Evolution des chaînes d'hémoglobine humaine en fonction de l'âge.
Fig. 36 Au niveau du placenta, l'hémoglobine A des hématies maternelles libère son oxygène au profit de l'hémoglobine F du foetus, qui a une affinité supérieure.

Pour en savoir plus Hémoglobine foetale et 2,3-DPG (2,3 diphosphoglycerate)
La plus grande affinité de l'hémoglobine foetale pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine adulte, facilite le passage de l'oxygène de la mère au foetus. La cause de cette affinité accrue est la plus faible liaison de la chaîne γ (spécifique à l'hémoglobine foetale) au 2,3-DPG, chaîne remplaçant la chaîne β de l'hémoglobine adulte.
Le 2,3-DPG intra érythrocytaire établit une liaison compétitive avec l'oxygène au niveau de la molécule d'hémoglobine. La cavité au centre des quatre chaînes de globine fixe une **molécule de 2-3 DPG** entre les **deux chaînes bêta** (de l'hémoglobine A) alors que ce n'est pas possible entre les chaînes gamma (de l'hémoglobine F).

La P50 (**) de l'HF est donc réduite par rapport à celle de l'hémoglobine adulte (figure)
**P50 = PO2 à laquelle l'hémoglobine est saturée à 50% avec l'oxygène.
Pour en savoir plus L'hémoglobine se lie à l'O2 pour former l'oxyhémoglobine, en s'attachant au fer (Fe++) du noyau hème. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est fonction de la **température, du pH, de la PCO2 et de la concentration en 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycérate)** dans les hématies. Une augmentation de la température, du taux sanguin de 2,3-DPG, ou une chute du pH (acidose) entraîne une déviation de la courbe de dissociation vers la droite et réduit l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, favorisant sa dissociation dans le sang. Ce phénomène est connu sous le nom l'**effet Bohr.**

En résumé, l'oxygénation foetale est favorisée par les différences de concentration et de pression partielle de l'oxygène dans la circulation foeto-maternelle, par la plus grande affinité de l'Hb foetale pour l'oxygène, ainsi que par l'effet Bohr.

10.4.c. Fonction nutritive et excrétrice

L'apport nutritif du foetus, indispensable à sa croissance et à ses dépenses énergétiques sans cesse croissantes est assuré par la mère.

L'eau traverse le placenta par diffusion dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges d'eau augmentent avec la grossesse jusqu'à 35 semaines (3,5 litres/jour).

Les électrolytes suivent les mouvements de l'eau. Le fer et le calcium ne passent que dans le sens mère-enfant.

Le glucose est la principale source d'énergie du foetus et passe par transport facilité. La glycémie foetale est égale aux 2/3 de la glycémie maternelle, aussi est-elle fonction de cette dernière. Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycogénolyse. Il faut noter que des modifications importantes du métabolisme des hydrates de carbone surviennent au cours de la grossesse, pour satisfaire notamment aux besoins du foetus et préparer à la lactation. La grossesse est dite «diabétogène» pour la mère en raison de la diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline. La sensibilité tissulaire à l'insuline peut être réduite au niveau des tissus jusqu'à 80%. Cet effet s'explique partiellement par l'accroissement d'antagonistes spécifiques de l'insuline, dont le plus important est l'hormone placentaire lactogène - HPL nommée également HCS c.a.d. hormone chorionique somatomammotrophique (voir Fonction endocrine).

Les protéines (voir aussi transfert des protéines) ne passent pas la barrière placentaire, elles sont trop grosses. Les peptides et les acides aminés, en revanche, passent par transport actif et permettent ainsi au foetus d'assurer sa propre synthèse protéique.

Les acides aminés, précurseurs de la synthèse protéique foetale, proviennent de la dégradation des protéines maternelles. Le transfert placentaire se fait sous l'effet d'hormones telles que la GH (Growth Hormone) et la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), contre un gradient de concentration (taux 2 à 3 fois plus élevé chez le foetus que chez la mère).

Les lipides et les triglycérides sont dégradés au niveau du placenta qui, à partir du produit de dégradation, synthétisera de nouvelles molécules lipidiques.

Le cholestérol, ainsi que ses dérivés (en particulier les hormones stéroïdes), passe facilement la membrane placentaire.

Les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire. En revanche le taux des vitamines liposolubles (A,D,E,K) est très bas dans la circulation foetale. La vitamine K joue un rôle capital dans la coagulation sanguine et il est important de substituer le nouveau-né afin de prévenir la survenue d'hémorragies.
Les transferts placentaires concernent également l'élimination des déchets du métabolisme foetal qui sont rejetés dans le sang maternel puis éliminés (urée, acide urique, créatinine).

10.4.d. Placenta et barrière immunologique

L'absence de rejet du foetus, qui constitue une greffe semi-allogénique (deux individus de la même espèce, à moitié différents génétiquement), par la mère, reste un sujet controversé de la grossesse. En effet, dès la naissance, la mère rejettera toute greffe tissulaire provenant de son enfant, alors qu'elle avait accepté cette «allogreffe naturelle» pendant plusieurs mois. Pour que la

«greffe foetale» prenne, la mère doit développer une «tolérance» à l'égard de son enfant. Cette réaction repose sur l'antigénicité spécifique de l'embryon et du placenta et sur les modifications transitoires du système immunitaire maternel. Le placenta se situe donc à l'interface des deux systèmes immunitaires.

Pour en savoir plus
Antigénicité de l'embryon et du placenta
L'embryon présente à la surface de ses cellules des protéines HLA différentes de celles de sa mère, puisque la moitié de ses gènes lui sont apportés par le pronucléus paternel. Pour le système immunitaire de la mère, il constitue donc du «non soi» et devrait être éliminé s'il n'existait pas des mécanismes de protection.

Les tissus foetaux et plus particulièrement ceux du placenta qui constituent l'interface directe entre la mère et l'enfant, à savoir le ST et le CT des villosités **n'expriment pas d'antigènes d'histocompatibilité** (complexe HLA-A, -B,-C = complexe majeur d'histocompatibilité). Rappelons, qu'il s'agit d'un complexe de gènes encodant les molécules de surface cellulaire nécessaires pour la présentation des antigènes aux cellules T et pour le rejet des greffes. En revanche, après l'implantation, **le CT extravilleux présente des antigènes d'histocompatibilité monomorphes de type HLA G** (invariables entre individus de la même espèce). L'antigène HLA-G, dont on commence à comprendre le rôle, exercerait à la fois une fonction anti-virale, une fonction immunosuppressive et des fonctions de type non immunologique.

En outre, le placenta bloque les effets des cellules cytotoxiques maternelles par la **sécrétion de plusieurs facteurs**. La déficience de ces mécanismes peut être responsable d'avortements immunitaires. Outre ces facteurs, certaines hormones stéroïdes (dont la progestérone) ont un effet immunodépresseur sur les lymphocytes de la femme enceinte. En effet, du point de vue hormonal, la progestérone (dont les valeurs sont particulièrement élevées au cours de la grossesse) semble jouer un rôle immunosuppressif important, qui serait médié par la protéine PIBF (Progesterone Induced Blocking factor).

Pour en savoir plus
Rappels sur les réactions immunitaires en rapport avec le rejet de l'allogreffe foetale
Les **lymphocytes T cytotoxiques** contrôlent les populations cellulaires de l'organisme et détruisent par cytolyse les cellules étrangères (non soi) ou les cellules de l'organisme exprimant un antigène étranger (soi modifié). Les cellules trophoblastiques devraient donc être détruites comme une allogreffe par l'immunité à médiation cellulaire. Toutefois, comme la reconnaissance nécessite l'association de l'antigène à une protéine HLA, marqueur du soi, et que les cellules du trophoblaste **n'expriment pas de HLA classique**, elles ne peuvent être identifiées comme étrangères par les lymphocytes T et elles échappent à leur action.

Les **cellules NK** (**N**atural **K**iller, non-B-non-T-lymphocyte), macrophages tueurs, ont une action sur les cellules dépourvues de marqueurs HLA classiques, ce qui est le cas des cellules du trophoblast qui devraient être détruites par les NK. Toutefois, les NK sont dotées d'un système de reconnaissance du marqueur HLA-G qui **inhibe leur action cytolytique**. Comme les cellules du trophoblaste possèdent le marqueur HLA-G, elles inhibent l'action cytolytique des NK. Ainsi, quel que soit le groupe HLA du père, le foetus semble être à l'abri du système de défense immunitaire maternel.

10.4.e. A propos du transfert des protéines

Comme nous l'avons déjà vu, la barrière placentaire évolue au cours de la grossesse.
Les anticorps maternels sont captés par le ST par un mécanisme de pinocytose et passent ensuite dans la circulation foetale.

Immunoglobulines:
les protéines maternelles ne passent pas la barrière placentaire, en dehors des immunoglobulines (Ig) de type G, qui passent de la mère vers le foetus. La mère transmet donc par pinocytose au foetus les IgG qu'elle a fabriqués au cours de sa vie. Ce passage se fait surtout en fin de grossesse, conférant ainsi au nourrisson une immunité passive qui le protège contre de nombreuses maladies infectieuses (le nourrisson conserve ces anticorps pendant environ 6 mois). Les autres Ig, notamment les IgM ne passent pas la barrière placentaire.

Autres protéines:
les hormones polypeptidiques maternelles ou placentaires ne passent pas dans la circulation foetale.
La **transferrine** est une autre protéine maternelle importante, qui, comme son nom l'indique, transporte du fer au foetus. Il existe des récepteurs spécifiques pour cette protéine à la surface du

placenta, permettant son transport actif au niveau du tissu foetal.
Certaines protéines comme **l'alpha-foetoprotéine** (dont le taux est accru dans certaines malformations foetales) peuvent être décelées dans la circulation maternelle.

10.4.f. Fonction protectrice

Le placenta constitue au sens large «une barrière protectrice» contre les **agents infectieux**, cependant certains de ces agents peuvent franchir cette barrière d'emblée, ou suite à des lésions du placenta.

Pour en savoir plus

Maladies sexuellement transmissibles (MST):

- Le **tréponème pâle** (*Treponema pallidum*), agent de la syphilis, peut passer à partir du 5e mois la barrière placentaire. L'infection du foetus par ce dernier est responsable d'avortements ou de malformations congénitales.
- **La transmission materno-foetale (TMF)** hors prophylaxie du **VIH** est stable dans les pays industrialisés (environ 15-25%) et dépend de la charge virale de la mère. Différents mécanismes sont invoqués, mais les passages tardifs transplacentaires (pendant ou juste avant l'accouchement) semblent les plus fréquents. En effet, la contamination de l'enfant est susceptible de s'effectuer au contact de la filière génitale (présence de VIH dans les glaires cervicales). Il faut donc idéalement éviter le passage «vertical» du virus qui survient lors de l'accouchement.
  On peut réduire le risque de transmission du VIH de la femme enceinte à son foetus en adoptant les mesures suivantes:
- amorce d'un traitement anti-VIH durant la grossesse et l'accouchement, ainsi que chez le nouveau-né pendant les premières semaines de vie
- accouchement par césarienne
- éviter l'allaitement

  Lorsque ces mesures sont prises, le risque de transmission périnatale peut passer en dessous de 1 %.
- La **gonorrhée** (*Neisseria gonorhoeae*) dont l'agent pathogène est le gonocoque peut être responsable de salpingites postnatales chez la mère. Les enfants, par transmission verticale, peuvent être infectés lors de l'accouchement et développer une ophtalmie gonococcique (blennorrhoea neonatorum).

Les infections foetotoxiques:

- Le virus de la **rubéole** peut, suivant les stades de la grossesse, être responsable d'une fausse couche (avant le premier mois), d'embryopathies (virus contracté entre le 1er et le 3e mois) ou de foetopathies rubéoleuses (après le 3e mois).
- La **toxoplasmose** (causée par un parasite protozoaire) est une affection bénigne pour la mère, mais peut être responsable d'anomalies graves chez le foetus.
- La **listériose** (due à un bacille gram-positif, le listeria monocytogenes) peut être responsable d'avortements, de mort in utero et de septicémie néo-natale due a une contamination transplacentaire ou à des atteintes méningées plus tardives secondaires à la contamination dans les voies génitales lors de l'accouchement.
- Le **cytomégalovirus** est en général responsable d'infections qui restent subcliniques. Il peut néanmoins être responsable d'avortements, de microcéphalie et de retard de croissance. L'infection peut se faire par passage transplacentaire ou au moment de l'accouchement.
- Avec **herpes simplex**, l'accouchement par voie vaginale lors d'une infection active comporte des risques de contamination néonatale importants.
- Le **parvovirus B19** est reconnu comme étant responsable de crises aplastiques in utero.
- Le **bacille de Koch** (*Mycobacterium tuberculosis*), agent de la tuberculose, ne passe pratiquement pas la barrière placentaire.

En outre, le placenta constitue également une barrière incomplète contre les **effets nocifs de certains médicaments**: les antibiotiques et les corticoïdes passent la barrière placentaire.
Certaines hormones stéroïdes passent également en fonction de leur taille.

Pour en savoir plus Il en est de même pour certains médicaments dont l'effet tératogène est maintenant bien documenté.
La thalidomide responsable notamment de phocomélie (antiémétique prescrit dans les années 60) ainsi que le Roaccutane® (acide rétinoïque, traitement courant de l'acné) sont hautement tératogènes.
Les barbituriques, les drogues et l'alcool sont à proscrire !

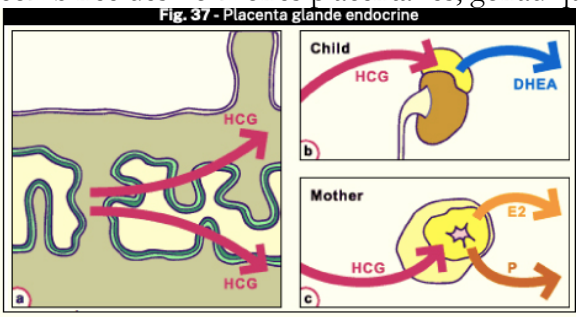
10.4.g.Fonction endocrine

Le placenta et plus spécifiquement le ST peut être assimilé à une volumineuse glande endocrine.

Avant l'implantation, l'équilibre hormonal est assuré par les hormones ovariennes et pituitaires.

Au début de la grossesse, la synthèse d'oestrogènes et de progestérone est assurée par le corps jaune gravidique, maintenu en activité par l'hormone chorionique gonadotrophine humaine (HCG). L'activité du corps jaune diminue progressivement dès la 8e semaine, pour être totalement suppléé par le placenta à la fin du 1e trimestre.

Pendant la grossesse, le taux sanguin des différentes hormones chez la mère est régi par l'action combinée des hormones placentaires, gonadiques, hypophysaires et surrénaliennes foetales.



Légende Fig. 37 Au début de la grossesse le ST produit l'HCG qui agit aussi bien au niveau des surrénales de l'enfant (induit la production de DHEA), que du corps jaune maternel (induit la sécrétion de E2 et P).

Pour en savoir plus
Les hormones:

- la progestérone
- les oestrogènes
- la progestérone et les oestrogènes
- concentrations plasmatiques hormonales au cours de la grossesse

Les hormones placentaires peptidiques:

- hormone chorionique gonadotrophine (HCG)
- hormone chorionique somatomammotrophique (HCS) ou hormone lactogène (HPL)

10.5. Membranes foetales, placenta et grossesse gémellaire

10.5.a. Introduction

La naissance multiple la plus courante est celle de jumeaux. Chez les jumeaux, la disposition des membranes foetales varie en fonction du type de jumeaux. En plus, dans le cas de jumeaux monozygotes, le moment à laquelle le zygote se divise est également déterminante.

10.5.b. Les jumeaux dizygotes

La variété de jumeaux la plus fréquente est constituée par les jumeaux dizygotes (7 à 11 sur 1'000 naissances), dits encore «jumeaux fraternels» ou «faux jumeaux». Ces jumeaux proviennent de deux ovocytes produits au cours du même cycle menstruel et de leur fécondation par deux spermatozoïdes différents. Les deux zygotes auront donc une constitution génétique totalement différente, au même titre que les autres enfants de la même fratrie, et peuvent donc être de même sexe ou de sexe différent.

Les jumeaux dizygotes s'implantent séparément et ils développent des membranes indépendantes. Chacun développe son propre placenta, son propre chorion et son propre amnios.
Il arrive que les deux placentas soient situés si près l'un de l'autre qu'ils fusionnent. De la même

manière les chorions peuvent se situer aussi si près l'un de l'autre qu'ils fusionnent. Il est alors possible d'observer des anomalies globulaires chez l'un des deux jumeaux, en raison de la fusion des deux placentas rendant possible les échanges entre les deux circulations.

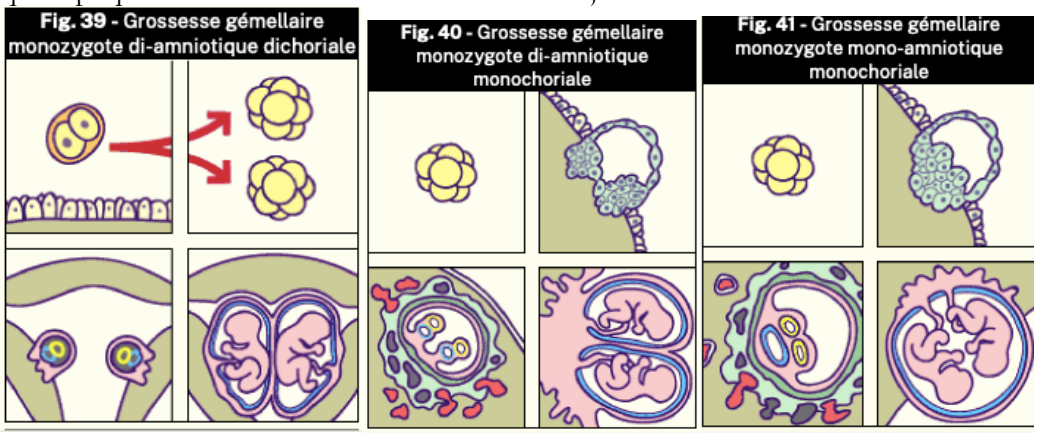
10.5.c. Les jumeaux monozygotes

La deuxième variété de jumeaux, provenant d'un seul oeuf, est celle des jumeaux monozygotes ou «vrais jumeaux». Leur fréquence est de 3 à 4 sur 1'000 naissances. Ils résultent du clivage des blastomères à divers stades du développement.

A. Si la séparation survient au cours de la segmentation (stade 2), au stade de deux blastomères par exemple, les jumeaux monozygotes s'implantent comme chez les dizygotes séparément (après disparition de la zone pellucide) et ils ne partagent pas leurs membranes.
Chaque jumeau développe son propre placenta, son propre chorion et son propre amnios.

B. Dans la majorité des cas, le clivage survient au début du stade de blastocyste (stade 3-4). Le bouton embryonnaire se divise en deux amas cellulaires internes au sein de la même cavité de segmentation. Les embryons ont le même chorion et le même placenta, mais ils seront inclus dans des cavités amniotiques séparées.

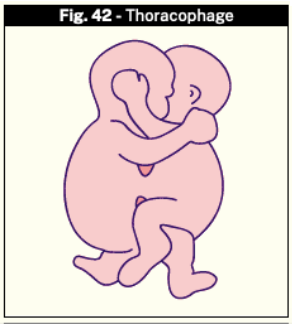
C. Enfin, dans de rares cas, la séparation survient au stade didermique, juste avant l'apparition de la ligne primitive (stade 5). Ce mode de clivage aboutit à la formation de jumeaux ayant un seul placenta, une seule cavité chorionique et une seule cavité amniotique. En dépit de la présence d'un seul placenta, l'irrigation sanguine de chaque jumeau est en général bien équilibrée. Il arrive toutefois qu'en raison de la présence de larges anastomoses, l'un des deux foetus soit favorisé, ce qui explique la différence de taille chez certains jumeaux.

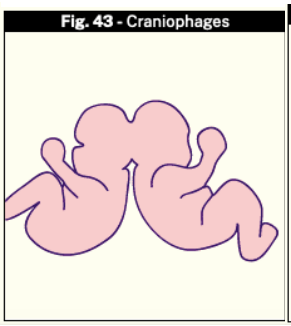


Légende
Fig. 39 Fécondation par un seul spermatozoïde. Séparation au stade de la segmentation.
Fig. 40 Fécondation par un seul spermatozoïde. Séparation au stade de blastocyste.
Fig. 41 Fécondation par un seul spermatozoïde. Séparation au stade didermique.

10.5.d. Clivage incomplet de l'axe embryonnaire

Le clivage de l'embryon à un stade ultérieur du développement peut résulter en un clivage incomplet de l'axe embryonnaire. C'est cette séparation incomplète du disque embryonnaire qui aboutit à la formation de «monstres doubles». Selon le siège et le degré de la non séparation on les classe en thoracophages, craniophages ou pygophages.





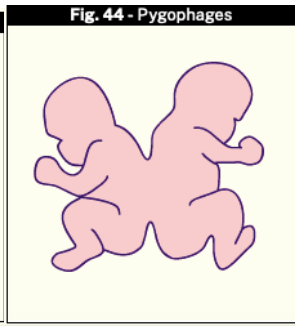
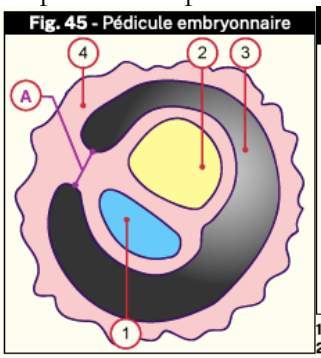


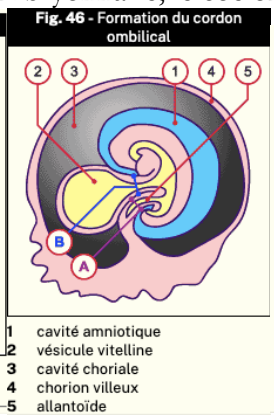
Fig. 42 Les différents types de clivage incomplet de l'axe embryonnaire les plus courants.
Fig. 43 Les différents types de clivage incomplet de l'axe embryonnaire les plus courants.
Fig. 44 Les différents types de clivage incomplet de l'axe embryonnaire les plus courants.

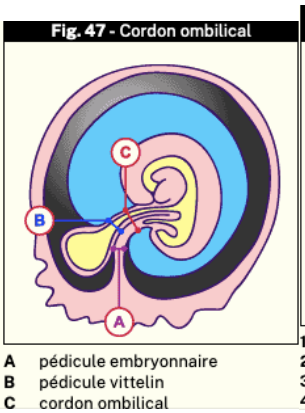
10.6. Le cordon ombilical

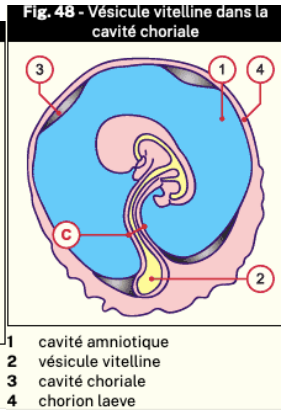
10.6.a. Evolution du cordon ombilical

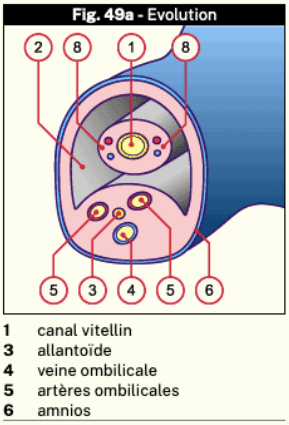
Le cordon ombilical se constitue lorsque le pédicule embryonnaire, le canal vitellin et le coelome ombilical sont réunis par l'amnios en expansion entre la 4e et la 8e semaine. En effet, l'augmentation de la production du liquide amniotique finit par supprimer complètement l'espace chorial. Finalement, lorsque l'amnios entre en contact avec le chorion, les couches de mésoblaste extra-embryonnaire recouvrant les deux membranes fusionnent. Lors de la plicature de l'embryon, l'expansion de l'amnios forme un tube qui est enfermé à l'extérieur par l'amnios et qui emprisonne le pédicule embryonnaire, le coelome ombilical et le canal vitellin.

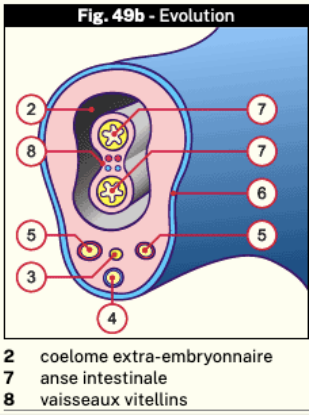












Légende
Fig. 45 Pédicule embryonnaire vers la 3e semaine
Fig. 46 Formation du cordon ombilica vers la 3,5 semaines
Fig. 47 Le pédicule embryonnaire et le pédicule vitellin se sont réunis en un cordon ombilical.
L'augmentation de la sécrétion du liquide amniotique finira par supprimer complètement l'espace chorial, ici en voie de régression.
Env. 4,5 semaines.

Fig. 48 Plicature de l'embryon avec expansion de l'amnios formant un tube constitué par la membrane amniotique emprisonnant le pédicule embryonnaire, le canal vitellin, le coelome embryonnaire et les vaisseaux ombilicaux. Env. 8 semaines
Fig. 49a Coupe transversale à environ 8 semaines du cordon ombilical primitif.
Fig. 49b Coupe transversale du cordon ombilical primitif avec hernie intestinale physiologique vers le 3e mois.

Le cordon ombilical se présente à ce stade précoce (environ 8 semaines) sous la forme d'un anneau très large et court, dont la structure comprend:

- Le pédicule vitellin avec le canal vitellin (Ductus omphalo-entericus) qui réunit l'intestin primitif avec la vésicule ombilicale et les vaisseaux vitellins (Vasa omphalomesenterica, 2 artères et 2 veines !). La vésicule ombilicale proprement dite est située dans la cavité choriale (exocoelomique).

- Le pédicule embryonnaire avec l'allantoïde, les vaisseaux ombilicaux (2 artères et 1 veine !). Il passera en position ventrale au cours du développement et va finalement fusionner avec le pédicule vitellin.

- Le coelome ombilical qui fait communiquer le coelome extra-embryonnaire et le coelome intra-embryonnaire.

L'évolution va favoriser l'allongement et la réduction des structures.

Allongement:
La cavité amniotique forme une gaine de plus en plus longue au niveau du pédicule embryonnaire vitellin. Le cordon nouvellement formé continue à s'allonger et forme des sinuosités dans la cavité amniotique.

Réduction:
De nombreux éléments dégénèrent au 3e mois. C'est le cas du canal vitellin qui régresse (il peut persister sous la forme du diverticule de Meckel), de la vésicule ombilicale, de l'allantoïde (qui s'oblitère pour former l'ouraque ou ligament ombilical médian chez l'adulte) et de la partie extra-embryonnaire de la circulation vitelline.
En outre, les communications inter-coelomiques se collabent et se résorbent.
Il ne reste finalement que le pédicule embryonnaire contenant les vaisseaux ombilicaux (2 artères, 1 veine), entouré d'une couche d'épithélium amniotique. Le tissu conjonctif (provenant du mésoblaste extra-embryonnaire) du pédicule embryonnaire, se transforme alors en «gelée de Wharton», tissu élastique et résistant protégeant les vaisseaux ombilicaux d'éventuelles pressions.

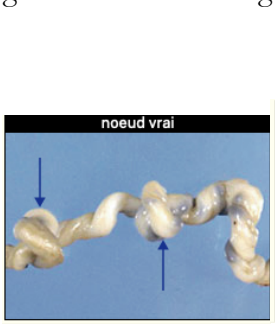
10.6.b. Rôle et pathologies du cordon ombilical

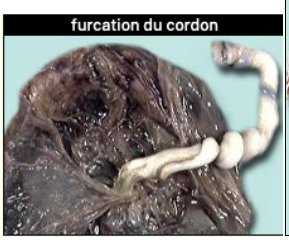
Fonction principale

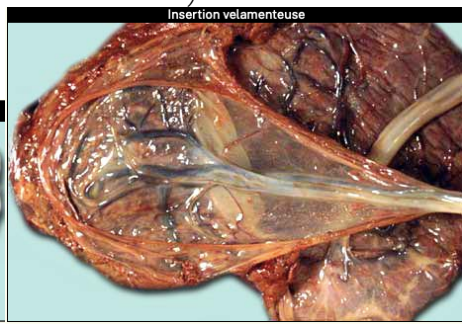
La fonction principale est bien évidemment la circulation foeto-placentaire. Mais comme nous l'avons vu ci-dessus il sert également, de manière transitoire, de lieu de passage et de développement à certaines structures.

Pathologies du cordon ombilical

La longueur normale du cordon ombilical se situe entre 50 et 60 cm pour un diamètre de 1,5 cm. Il peut être trop court (rarement) ou trop long (plus fréquemment) et peut alors s'enrouler autour du cou ou des épaules du foetus, ou encore former un noeud. Il peut également se présenter une troisième complication qui est la procidence du cordon (une partie du cordon ombilical peut se glisser dans la filière génitale au moment de l'accouchement).







Légende
Sur l'image de gauche 2 noeuds sont visibles (flèches) Sur l'image de droite on voit une séparation des vaisseaux du cordon avant le site d'insertion sur le placenta: «furcation» de l'insertion.
Placenta gémellaire avec un cordon à insertion vélamenteuse (gauche) et l'autre cordon à insertion paracentrale (droite) que l'on devine sous l'insertion vélamenteuse.

En outre, son implantation peut être anormale soit: marginale, excentrique ou encore vélamenteuse (en dehors du placenta).

Le cordon ombilical contient normalement deux artères et une veine ombilicale. Chez un nouveau-né sur 200 il existe une seule artère ombilicale et dans 20% des cas ces enfants souffrent d'une malformation cardiaque ou vasculaire.

10.7. Les differents types de placentas

10.7.a. Introduction

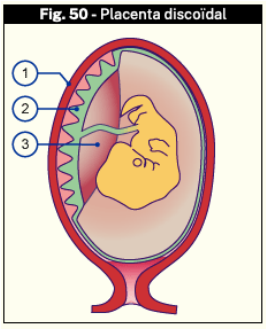
Le développement du placenta humain est plus facile à comprendre si on a une connaissance préalable des différents types de placenta. Nous nous bornerons ici à l'étude du **placenta hémochorial**, un type caractérisant l'homme ainsi que la plupart des mammifères.
Le placenta se forme là où le chorion entre en contact avec la muqueuse utérine. Il reste en contact avec l'embryon par l'intermédiaire du cordon ombilical. La veine, ainsi que les deux artères ombilicales, se développement initialement dans le **pédicule embryonnaire**, qui sera déplacé ventralement lors de la plicature de l'embryon et formera avec le canal vitellin, le cordon ombilical. On peut classer ce placenta hémochorial selon différents critères:

- En fonction de sa forme extérieure
- En fonction du type de placentation = enchevêtrement des tissus maternels et foetaux
- En fonction du nombre de couches séparant le sang maternel du sang foetal
- En fonction du rapport géométrique des flux sanguins maternels et foetaux

10.7.b. Forme externe

La surface de contact entre les tissus maternels et foetaux est notamment indicative de la quantité et de la qualité du transport de substances materno-foetales, respectivement foeto-maternelles. Un simple contact entre le chorion et la muqueuse n'est à l'évidence pas suffisant pour un échange métabolique satisfaisant, raison pour laquelle on trouve chez tous les mammifères une **augmentation de la surface d'échange** grâce aux **interdigitations** de type variable.

Chez l'homme cette région est généralement restreinte à une surface ronde. On parle pour cette raison de **placenta discoïde**.
Il faut néanmoins ajouter ici que l'échange métabolique ne se limite pas exclusivement au placenta, mais peut également s'étendre au reste du chorion.



1 Utérus
2 Chorion
3 Placenta discoïde

Pour en savoir plus

On distingue encore:

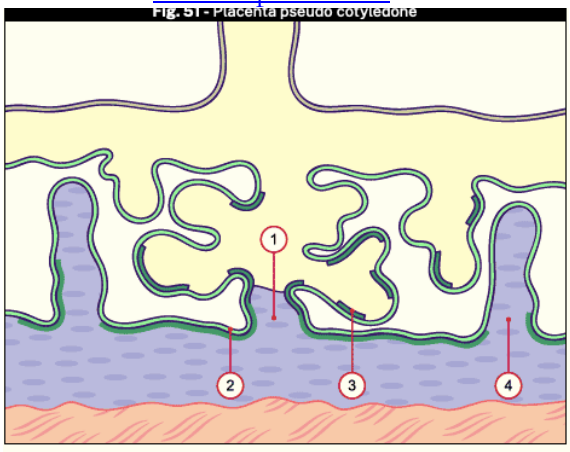
- Le placenta diffus chez le porc et le cheval (image macroscopique)
- Le placenta cotylédonaire chez les ruminants (image macroscopique)
- Le placenta zonaire chez les carnivores (image macroscopique)
- Le placenta discoïdal chez l'homme, les rongeurs et les primates (image macroscopique))

10.7.c. Interdigitations foeto-maternelles

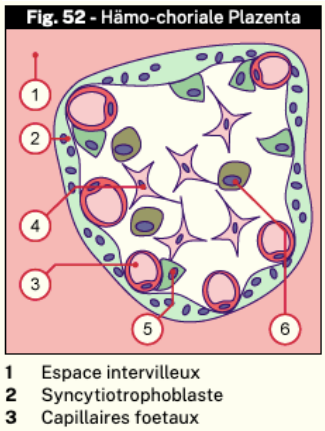
La surface de contact restreinte entre la mère et l'enfant, telle qu'elle se présente en cas de **placenta discoïde**, ne peut être augmentée que par une interdigitation intense. La forme la plus simple est le placenta lamellaire. En présence de placenta lamellaire les plis sont fins, allongés et interdigités. Chez l'homme on est en présence d'un **placenta villositaire**, dont la structure est très complexe en raison de son système d'interdigitations (septa). La section séparant deux septa est appelé **cotylédon**. Toutefois comme dans le cas du placenta humain ces septa divisent incomplètement le placenta, on parle de **placenta pseudo cotylédoné**.

10.7.d. Couches de la barrière foeto-maternelle

Les **mécanismes d'échange** materno-foetal, respectivement foeto-maternel, tels que diffusion, carrier transport, transport vésiculaire actif sont influencés par l'**épaisseur** des couches tissulaires séparant l'embryon de la mère. Cette barrière tissulaire sera d'autant plus mince que le trophoblaste (chorion foetal) pénétrera de manière invasive dans la muqueuse utérine. Elle constitue la barrière placentaire.



1 tissu décidual
2 syncytiotrophoblaste (ST)
3 îlots de cytotrophoblaste
4 septum



1 Espace intervilleux
2 Syncytiotrophoblaste
3 Capillaires foetaux
4 Mésenchyme villositaire
5 Cytotrophoblaste
6 Macrophages de Hofbauer

Légende

Fig. 50 Dans le cas du placenta humain la zone de contact est limitée en général à une région circulaire.

Fig. 51 Les cotylédons, qui représentent les interdigitations foeto-maternelles, sont incomplètement divisés par les septa. On appelle ce type de placenta pseudocotylédoné.
Fig. 52 En présence de placenta hémochorial, les villosités délimitées par un syncytium flottent dans le sang maternel.

On distingue de ce fait trois types de placentas:

- le placenta épithélio-chorial (**porc, cheval**)
- le placenta endothélio-chorial (**chien, chat**)
- le placenta hémo-chorial (**homme, rongeur, primate**)

Du côté foetal sont donc invariablement présents l'endothélium foetal, le tissu conjonctif villositaire et le trophoblaste. Du côté maternel en revanche, la composition est variable. Soit l'épithélium utérin est intact, soit seul l'endothélium des vaisseaux maternels est intact, soit comme c'est le cas chez l'homme, les deux font défaut.

En résumé:
Le placenta humain est **chorio-allantoïdien** (la circulation placentaire choriale est reliée à la circulation foetale allantoïdienne), **hémo-chorial**, **discoïde**, **pseudo-cotylédoné** (les villosités sont groupées en amas, séparés par des cloisons incomplètes) et **décidual***.

* Un placenta qui lors de la délivrance entraîne une partie de la muqueuse utérine est dit décidual (décidue)

10.8.Le liquide amniotique

10.8. a. Physiologe du liquide amniotique

Le liquide amniotique est **contenu dans** la cavité du même nom. Il entoure l'embryon complètement à partir de la 4e semaine de grossesse. Il absorbe les chocs, prévient l'adhérence de l'embryon à l'amnios et permet les mouvement foetaux.
Le liquide amniotique est un liquide clair et aqueux qui est sécrété par le sang maternel à travers l'épithélium amniotique dans la cavité amniotique. Une partie importante du liquide provient aussi du foetus (par la peau, le cordon ombilical, les poumons et les reins). Les limites externes de la cavité amniotique sont l'amnios, le chorion et les caduques. Ces annexes placentaires sont les zones d'échanges entre le liquide amniotique et le compartiment maternel.

La **composition** du liquide amniotique est complexe. Il est essentiellement composé d'eau et d'électrolytes (99%), auxquels s'ajoutent le glucose, des lipides issus des poumons du foetus, des protéines aux activés bactéricides, des cellules épithéliales foetales desquamées (permettant l'étude précoce du caryotype après amniocentèse).

Le **volume** du liquide amniotique varie au cours de la grossesse (20 ml à la 7e semaine, 600 mL à la 25e semaine, 1000 ml à la 30-34e et 800ml à terme). A partir du 5e mois environ, le foetus déglutit son liquide amniotique, à raison d'environ 400ml / jour. A terme, il est renouvelé environ toutes les trois heures, reflétant les échanges importants entre la cavité amniotique et la circulation maternelle.

10.8.b Pathologie du liquide amniotique

La maladie des brides amniotiques correspond à un encerclement et à une constriction par des fibres de bandes amniotiques de différentes régions du foetus. Ces brides fibreuses sont responsables d'anneaux de constriction, voir d'amputations de membres ou de doigts et de malformations cranio-faciales. L'étiologie de ces brides serait en rapport avec des infections atteignant le foetus ou les membranes



10.9. Pathologies du placenta

10.9.a Introduction

Les pathologies placentaires couvrent un large spectre d'affections diverses, qui vont des anomalies d'implantation et de forme, aux tumeurs et aux infections, en passant par les complications foetales (érythroblastose foetale) et maternelles (diabète, toxémie gravidique, éclampsie). Ces pathologies ne seront pas abordées de manière exhaustive dans ce chapitre et pourront être étudiées dans des manuels de pathologie placentaire.

10.9.b. Anomalies de l'implantation et de forme

Le placenta praevia est caractérisé par une insertion basse du placenta (segment inférieur de l'utérus), qui obstrue donc partiellement ou complètement la voie d'expulsion naturelle, constituant un obstacle mécanique à l'accouchement par voie vaginale. C'est une pathologie qui touche 0,5% des femmes. Le placenta praevia constitue un danger de mortalité foetale, voire maternelle en raison des hémorragies dues au décollement placentaire prématuré lors des contractions utérines ou de la dilatation du col. On n'en connaît pas les causes, mais la multiparité et les avortements constituent des facteurs favorisants. Plus accessoirement, on constate que les cicatrices et les malformations utérines, les fibromes et la grossesse gémellaire constituent également des facteurs de risque.

Les grossesses extra-utérines (ectopiques) touchent environ une femme sur trois cent. Elles sont dues à une implantation de l'embryon ailleurs que dans la cavité utérine. La localisation la plus fréquente est tubaire (environ 85%), mais il arrive que l'ovaire, la cavité abdominale ou la partie intra-utérine des trompes de Fallope en soient la cible. L'explication de ces nidations ectopiques est peut être un retard de la captation de l'ovule ou le ralentissement de la migration de l'oeuf. Il existe des causes anatomiques telles que des malformations des trompes et des sténoses inflammatoires. On peut également évoquer des facteurs fonctionnels (chirurgie conservatrice des trompes, port d'un stérilet).

Les anomalies de forme concernent essentiellement l'insertion du cordon ombilical. Celle-ci peut être notamment vélamenteuse, marginale ou excentrique (voir cordon ombilical). Il existe en outre des malformations du placenta lui-même, qui peut être plurilobé (bi ou trilobé) ou avoir des lobes accessoires (dupliqué ou tripliqué). Enfin, le placenta succenturié présente de petits lobes placentaires accessoires complètement séparés du corps principal du placenta.

10.9.c. La toxémie gravidique

Il s'agit d'une affection du placenta qui se manifeste en une hypertension artérielle. La toxémie gravidique survient en général chez les primipares au 3e trimestre de la grossesse et se caractérise par la triade oedèmes, hypertension, protéinurie à laquelle peut s'ajouter une coagulopathie de

consommation, une rétention hydrosodée, une hyperréfléxie (pré-éclampsie) et, en l'absence de traitement, des convulsions (éclampsie).
On distingue globalement **trois variétés de gestoses**:
la gestose vraie, qui survient chez la primipare jeune au cours du troisième trimestre
la gestose surajoutée (multipares ayant une maladie hypertensive essentielle ou des lésions rénales)
la gestose récidivante (en général la manifestation d'une tare vasculaire ou rénale)
Le point commun évolutif est le risque de complications graves telles que l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire ou la mort du foetus in utero.

Pour en savoir plus
Rappel physiologique:
Au cours de la grossesse le flux plasmatique rénal, ainsi que la fonction glomérulaire, augmentent de 30 à 50%. La pression artérielle systolique et diastolique s'abaisse en général de 10 à 15 mmHg par rapport aux valeurs prégravidiques. En effet, la vasodilatation des territoires utérin, rénal et cutané, la libération de prostaglandines vasodilatatrices par l'unité foeto-placentaire et la diminution de la sensibilité des artérioles à l'angiotensine II jouent un rôle dans la baisse de la tension artérielle pendant la grossesse.
Il est donc anormal d'avoir une pression artérielle diastolique supérieure à 85 mmHg au troisième trimestre.
L'augmentation de la tension artérielle au cours de la grossesse est cependant une complication courante et potentiellement dangereuse. Une pression supérieure à 140/90 mmHg est considérée comme pathologique.

Eclampsie: mécanismes pathogéniques
La pathogénie reste encore discutée. La lésion de base semble toutefois être l'ischémie utéro-placentaire.
Différentes circonstances favorisantes sont évoquées, notamment la surdistension utérine en cas de gémellité, des lésions vasculaires liées au diabète ou encore une hypoxie villositaire (môle). On incrimine également des anomalies de la coagulation, des facteurs hormonaux, éventuellement un processus immunologique.

10.9.d. L'érythroblastose foetale

L'incompatibilité sanguine foeto-maternelle illustre le passage d'anticorps transplacentaires.
De faibles quantités de sang foetal peuvent pénétrer dans la circulation maternelle par l'intermédiaire de petites lésions au niveau des vaisseaux placentaires ou lors d'hémorragies de la délivrance. La contamination par des hématies peut également se faire lors d'une fausse couche ou de transfusions préalables. Si les érythrocytes foetaux sont Rh+ et que la mère est Rh-, la transudation de sang foetal dans la circulation maternelle peut stimuler la fabrication d'anticorps anti-Rh+ (agglutinines anti-D, de type IgM puis IgG).

Lors de grossesse subséquente, les anticorps IgG, présents dans la circulation maternelle peuvent traverser la barrière placentaire et coloniser le sang foetal. Si le foetus est Rh +, l'anticorps se fixe sur les membranes des hématies et les détruit (hémolyse).
Cette éventualité survient lors d'environ 5% des grossesses de couples mère Rh-/père Rh+.
La destruction des globules rouges est responsable de la maladie hémolytique (érythroblastose foetale) du nouveau-né qui associe:

- anémie (à cause de l'hémolyse)
- splénomégalie (lieu de phagocytose des hématies lysées)
- hépatomégalie (hématopoïèse intense pour compenser l'hémolyse)
- ictère (transformation de hémoglobine des hématies lysées en bilirubine)

La recherche systématique d'anti-corps anti-Rh chez les femmes à risque permet de prévenir cette immunisation materno-foetale. Lorsqu'un nouveau-né est Rh+ (déterminé à la naissance), on injecte aux mères Rh- des agglutinines anti-D qui neutralisent les hématies foetales présentes dans la circulation maternelle.

Il faut savoir que l'immunisation foeto-maternelle peut survenir avec d'autres systèmes de groupes sanguin, notamment ABO.

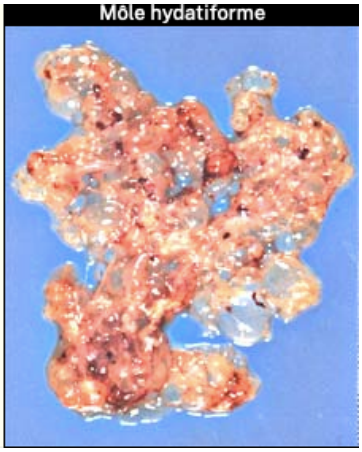
10.9.e. Inflammations placentaires

Des infections bactériennes peuvent survenir au niveau du placenta (placentite) et au niveau des membranes foetales (chorioamionite). Ces infections se font en général par voie ascendante lors de la rupture prématurée des membranes. Très rarement cette infection pourra se faire par voie sanguine, alors que les membranes foetales sont intactes. La syphilis constituait à l'époque une cause courante d'infection placentaire, quant à la tuberculose placentaire, elle était presque invariablement causée par une tuberculose miliaire hématogène.

10.9.f. Môle hydatiforme

La grossesse môlaire correspond à la dégénérescence kystique des villosités choriales.

Macroscopiquement, la môle présente un aspect de vésicules translucides agglomérées, reliées par des filaments ténus, et supportées par un noyau charnu centre



Microscopiquement, la dégénérescence des villosités comporte: une absence de vascularisation, une prolifération du trophoblaste (du CT - cellules de Langhans - et du ST) et une dystrophie du tissu conjonctif avec oedème du stroma.

Cliniquement, les femmes présentent des hémorragies spontanées et des signes «toxiques» caractérisés par des vomissements importants, des signes rénaux (oedèmes, protéinurie, hypertension) et des signes d'atteinte hépatique légère (sub-ictère).

Il existe deux types de môles hydatiformes:

- la môle hydatiforme complète
- la môle hydatiforme partielle

La môle hydatiforme complète est une grossesse sans embryon.
Dans une grossesse normale, l'embryoblaste est à l'origine de l'embryon et le trophoblaste forme le placenta. Dans 0.1 à 0.5% des grossesses, le foetus peut être inexistant et le fruit de la conception réduit aux seules membranes placentaires.
Comme la circulation foetale drainant les fluides maternels récupérés est inexistante, les villosités placentaires d'une môle complète sont turgescentes et vésiculeuses et ressemblent à des grappes

de raisin. Il n'y a pas de trace d'un embryon. Les môles hydatiformes complètes avortent en général au début de la grossesse et s'accompagnent, lorsqu'elles persistent, de symptômes maternels tels que hypertension, oedèmes et saignements vaginaux. Tout comme le trophoblaste normal, les môles secrètent des quantités importantes d'hormones gonadotropes. Ce sont leurs taux plasmatiques anormalement élevés qui permettent précisément de diagnostiquer ces môles. Le diagnostic sera toutefois étayé par une analyse cytogénétique.
L'analyse chromosomique montre que les cellules des môles complètes ont un caryotype diploïde normal mais que tous les chromosomes proviennent du père. Ces situations peuvent se produire, soit par fécondation dispermique (deux spermatozoïdes fécondent un ovocyte dépourvu de noyau) et les deux pronucléus mâles fusionnent alors pour constituer un noyau diploïde; soit lors de la fécondation monospermique (un seul spermatozoïde pénètre dans un ovule où il manque le pronucléus femelle), un noyau diploïde sera ainsi obtenu suite à une première division mitotique. Les caryotypes des môles issues d'une fécondation dispermique peuvent être soit XX ou XY. En revanche, étant donné que les zygotes YY ne possèdent pas les gènes essentiels localisés sur le chromosome X et que leur développement est par conséquent impossible, lors de fécondation monospermique tous les caryotypes sont XX. L'examen des caryotypes montre que la plupart des môles hydatiformes sont XX, ce qui indique que la fécondation monospermique est la plus fréquente.

Commentaire
Schéma concernant la môle hydatiforme complète

Contrairement aux môles hydatiformes complètes, **les môles hydatiformes partielles** sont triploïdes, avec une ébauche de développement embryonnaire [après l'expulsion, la présence d'érythroblastes nuclées embryonnaires indique qu'il y a eu un embryon] et dans de très rares cas un foetus anormal pourra même naître. Les villosités choriales turgescentes sont présentes par endroits et les symptômes cliniques classiques cités ci-dessus sont moins visibles. L'avortement spontané de la môle partielle est en général plus tardif (4 à 6 mois).

Le caryotype indique que les fruits de ces conceptions sont triploïdes avec deux lots de chromosomes paternels formant des groupes (XXX, XXY ou XYY). Les recherches ont montré que ces môles sont issues de la fécondation d'un ovocyte contenant un pronucléus femelle par deux spermatozoïdes ou par un spermatozoïde diploïde.

10.9.g. Le choriocarcinome

Les môles hydatiformes peuvent être à l'origine d'un choriocarcinome, qui est une tumeur épithéliale maligne dérivant des cellules trophoblastiques.
En effet, une maladie trophoblastique, au cours de laquelle du tissu trophoblastique résiduel prolifère de manière tumorale, peut se développer après une IVG ou un avortement spontané. Cette prolifération reste en général bénigne lorsqu'elle se développe à partir d'une môle partielle. En revanche, lorsqu'elle se développe à partir d'une môle complète elle devient maligne et forme soit une môle invasive soit un choriocarcinome.

10.10. Résumé

10.10.a. Le placenta en quelques mots

Ce module décrit la structure et la différenciation des tissus qui constituent les membranes foetales et le placenta, depuis l'implantation du blastocyste dans la paroi utérine jusqu'à la fin du développement intrautérin.

Le **développement** (10.1) des enveloppes extra-embryonnaires commence au moment de la différenciation des cellules du **blastocyste** en **embryoblaste** et **trophoblaste**.

La formation du **placenta** (10.2) est induite par le blastocyste logé dans l'endomètre qui provoque la réaction déciduale de la paroi utérine. Cette **transformation de la muqueuse utérine** est dépendante de la stimulation d'hormones sécrétées par le placenta et l'ovaire. La différenciation du placenta commence par la formation de **lacunes vasculaires** qui sont alimentées par le sang maternel déversé par les artères spiralées. Les parois des lacunes vasculaires sont constituées par le chorion (origine embryonnaire) et l'endomètre (origine maternelle). La circulation foeto-placentaire commence a être fonctionnelle vers la 3ème semaine de gestation lorsque les vaisseaux foetaux font communiquer le placenta avec les tissus du corps de l'embryon. Le **développement du placenta** continue pendant toute la gestation pour s'adapter aux besoins métaboliques de l'embryon en croissance (**évolution des villosités**).
Chez l'homme le placenta est hémo-chorial, discoïde, pseudo-cotylédoné décidual et chorio-allantoïdien.

La **circulation placentaire** (10.3) se divise en deux circulations distinctes, la **circulation foetale** et la **circulation maternelle**, qui sont séparées par la **barrière placentaire**. Cette barrière contrôle les **échanges métaboliques** entre l'embryon et la mère (10.4). De plus le placenta remplit d'autres fonctions physiologiques (p.ex. endocrine) importantes pour un développement normal de la gestation.

Le développement des membranes foetales subit des modifications lors des **grossesses multiples** (différence entre jumeaux dizygotes et monozygotes) (10.5).

Le **cordon ombilical** (10.6) se développe à partir du pédicule embryonnaire. Avec l'évolution de la cavité amniotique, le cordon est entouré de l'épithélium de cette cavité et à terme ne contient plus que les artères et la veine ombilicale enrobées dans le tissu conjonctif dérivé du mésoblaste extra-embryonnaire. Le cordon ombilical s'allonge avec le développement de l'embryon qui flotte dans la cavité amniotique. Cette dernière est remplie par le **liquide amniotique** (10.8) qui remplit des fonctions mécaniques et d'échanges entre le foetus et la circulation maternelle. Des brides de la membrane amniotique peuvent provoquer des malformations foetales.

Parmi les **pathologies** variées qui affectent le développement du placenta, quelques-unes sont décrites car elles sont directement en relation avec des anomalies de structure ou de fonction décrites dans ce module (10.9). Ce sont des complications soit d'origine foetale (**érythroblastose foetale**, **choriocarcinome**, **môle hydatiforme**) ou maternelle (**toxémie gravidique**, éclampsie, diabete). D'autre part, certaines anomalies sont liées à des localisations anormales du site de nidation (**grossesses ectopiques**), du développement du placenta (**placenta praevia**) ou de l'insertion du cordon ombilical sur le placenta (**insertion marginale ou excentrique**). Toutes ces anomalies conduisent soit à un développement anormal du foetus, soit à une fausse couche.

Chapitre 11- Aberrations chromosomiques et génique

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- De différencier entre différent type d'anomalies chromosomiques et de mutations génomiques
- De comprendre l'origine de ces altérations
- D'évaluer l'interaction entre patrimoine génétique et environnement
- De comprendre les notions de polygénie et de malformations
- De décrire les symptômes cliniques des anomalies chromosomiques

Prérequis

- Bases de biologie moléculaire

Questions & réflexions

- Que sont les mutations?
- Quelle est l'influence de la recherche en génétique concernant les maladies congénitales et les malformations?
- Qu'est-ce qui conduit à des anomalies chromosomiques, respectivement à des mutations au niveau des gènes?
- Pourquoi est-ce que ces altérations peuvent conduire à des erreurs de répartition des chromosomes durant la gamétogenèse?
- Des facteurs environnementaux peuvent-ils influencer le patrimoine génétique?

Introduction

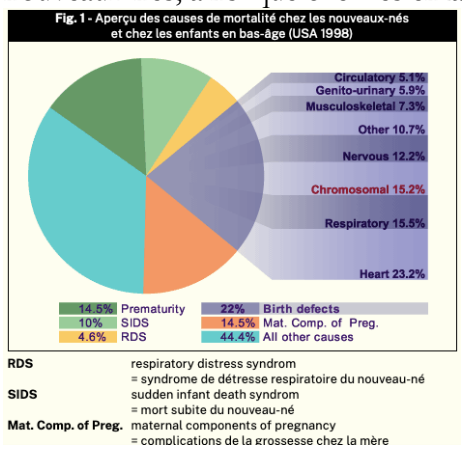
Pour en savoir plus
Détails concernant les agents mutagènes

Les mutations sont des **changements dans le matériel génétique** qui touche soit le chromosome entier, soit une partie du chromosome, ou encore un seul gène. Au niveau moléculaire, il s'agit alors d'un **changement (d'une mutation) de la séquence des bases de l'ADN**. On distingue entre mutations **spontanées** et mutations **induites**.
Les mutations spontanées apparaissent dans des conditions «normales» avec une certaine fréquence. Le taux de mutations spontanées peut varier. Par contre les mutations induites résultent de l'effet d'**agents** physiques, chimiques ou viraux.

Anomalies chromosomiques
La plupart des anomalies chromosomiques apparaissent accidentellement durant la gamétogenèse. L'embryon qui résulte de la fécondation de tels gamètes ne se développe en général pas normalement et est avorté spontanément. L'examen d'embryons spontanément avortés a révélé que 50 % d'entre eux présentaient des anomalies chromosomiques.
Une petite partie des anomalies chromosomiques peut survenir après la fécondation, dans une lignée cellulaire en particulier. Ces sujets présentent alors une forme mosaïque: certaines cellules contiennent les chromosomes anormaux, et d'autres pas.
Des chromosomes réarrangés peuvent aussi être transmis d'un parent à ses descendants, bien que le parent soit phénotypiquement normal et que son matériel génétique soit complet. La translocation en est un exemple.

Mutation d'un gène
La plupart de ces mutations conduisent à une incapacité du gène à fonctionner, soit le produit du gène n'est pas formé, soit le produit du gène ne peut pas fonctionner normalement. Dans des cas très rares, la mutation peut conduire à un produit "amélioré" du gène, une protéine plus

appropriée à son environnement. Cet organisme a alors un avantage et finalement le gène modifié remplacera le gène d'origine dans la population par le processus de sélection naturelle.
L'évolution, le développement de la diversité des formes de vie, ne serait pas possible sans mutations.
Fréquemment les mutations conduisent à des maladies nouvelles et/ou héréditaires, dont environs 5000 sont connues. Si l'on examine le taux de mortalité des nouveaux-nés (Fig.1), on découvre que les malformations congénitales représentent plus d'un cinquième des décès chez les nouveaux-nés, ainsi que chez les enfants en bas âge.



Légende Fig. 1 Cet aperçu nous montre qu'aux USA les malformations à la naissance représentent 22% de tous les cas de décès à la naissance et chez les nourrissons. Une grande partie est due à des malformations du coeur, suivie par des malformations des poumons et les anomalies chromosomiques. Par «other 10.7%», on entend les causes de décès qui ne sont pas catégorisées ou des handicaps de naissance combinés.
(Source: National Center for Health Statistics, USA, 1998)

On trouve dans la littérature des chiffres très différents quant au pourcentage de nouveaux-nés atteints par les différentes catégories de maladie. Ceci provient du fait que beaucoup d'anomalies chromosomiques causent des malformations de un ou plusieurs organes. À l'avenir, des techniques toujours plus sophistiquées permettront de lier de plus en plus de maladies congénitales à des anomalies chromosomiques ou à des mutations au niveau des gènes.

11.1 Anomalies au niveau d'un seul gène ou mutation génique

11.1.a. Introduction

Si la modification du génome se restreint à **un gène**, on parle alors d'**anomalie au niveau d'un seul gène**. Dans la plupart des cas, il s'agit de mutations ponctuelles, qui conduisent à la modification de la séquence d'acide aminé de la protéine qui est codée par ce segment d'ADN. Le génome humain contient environs **40-60'000 gènes** qui influent sur la couleur des cheveux, de la peau et des yeux, mais qui dirigent aussi le développement et la croissance du corps.
À cela s'ajoute encore les séquences régulatrices et les **introns** qui jouent un rôle important dans l'activation ou l'inactivation des gènes, ainsi que dans leur transcription et leur translation correctes.

Pour en savoir plus
Les mutations ponctuelles sont des petits changements du matériel génétique. Il s'agit seulement d'un, voir quelques nucléotides voisins dans la séquence de L'ADN. (Détails).

Chaque enfant reçoit normalement la moitié du matériel génétique de chaque parent. L'**hérédité de maladie monogénique** suit les lois de Mendel. À ce propos, on distinguera entre **gène dominant, codominant et récessif** (rappel: définitions). De nos jours, ces anomalies au niveau d'un seul gène peuvent êtres diagnostiquées à l'aide de techniques d'analyse d'ADN.

Pour en savoir plus

Gregor Johan Mendel (1822-1884) était un moine Augustin et un pionnier important de la génétique. (Détails sur sa vie et sur les lois de Mendel).

Pour en savoir plus
Dans les cas de **genomic imprinting**, le phénotype dépend de l'origine paternelle ou maternelle du gène. (Détails).

Il y a aussi des maladies qui ne sont pas transmises selon les lois de Mendel. Parmi celles-ci se trouvent les défauts du génome mitochondrial, ainsi que les maladies qui résultent de mutations dans plusieurs gènes (Polygénie) ou ayant une origine liée à des facteurs environnementaux. (Voir: le génome est plus complexe que la somme de ses gènes).

11.1.b. Hérédité autosomique dominante

Dans un processus héréditaire dominant, le caractère se manifeste déjà lorsqu'un des deux gènes d'une paire de chromosomes est défectueux. Pour le porteur de la mutation, le risque de transmettre la maladie à ses descendants est de 50 %.

Exemples de maladie héréditaire autosomique dominante:

- Aniridie
- Syndrome de Marfan
- Neurofibromatose de Recklinghausen

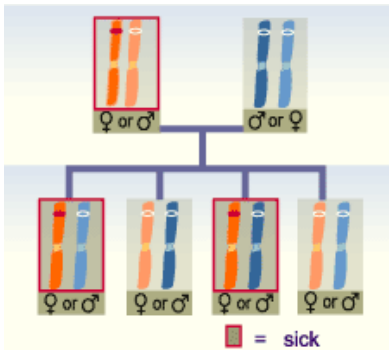


Fig. 2 - Exemple de maladie autosomique dominante
Légende Fig. 2 Chaque porteur du gène (s) est malade, l'allèle sain n'étant pas ou trop peu exprimé.

11.1.c. Hérédité autosomique récessive

Dans un processus héréditaire **récessif**, les **deux gènes** correspondant aux 2 chromosomes doivent être défectueux pour que le caractère se manifeste.

Exemples de maladie autosomique récessive:

- Hémochromatose familiale (maladies autosomiques récessive les plus fréquentes)
- Mucoviscidose
- Anémie falciforme
- Gangliosidose de Tay-Sachs
- Plusieurs types de mucopolysaccharidoses (MPS)

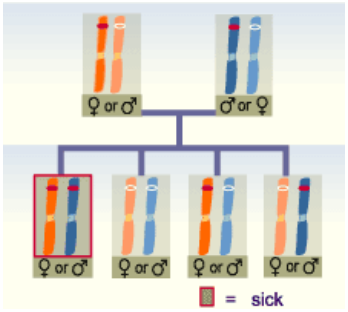


Fig. 3 - Exemple de maladie autosomique récessive
Légende Fig. 3 La mucoviscidose est un exemple de maladie héréditaire autosomique récessive. Le risque pour des parents hétérozygotes d'avoir un enfant malade est de 25 %.

11.1.d. Hérédité liée au chromosome X

Un gène défectueux peut aussi être lié au chromosome X. Il existe entre 200 et 300 maladies connues liées au chromosome X. Le gène responsable de la maladie est transmis par le chromosome X de manière récessive par une porteuse phénotypiquement saine.
Les maladies liées au chromosome X et transmise de manière dominante sont le plus souvent létales.

Exemples de maladie récessive liée au chromosome X:

- Dystrophie musculaire de Duchennee
- Hémophilie A et B
- Daltonisme

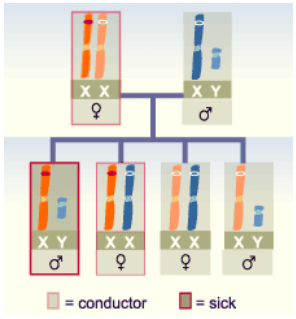


Fig. 4 - Exemple de maladie récessive liée au chromosome X
Légende Fig. 4 L'hémophilie A et B est un exemple de maladie récessive liée au chromosome X. Tous les descendants de sexe masculin sont malades (s). Parmi les descendantes qui phénotypiquement sont normales, il y a des femmes saines et des femmes conductrices (c).

Pour en savoir plus Dans l'arbre généalogique d'une **famille atteinte de daltonisme et d'hémophilie**, on a constaté pour la première fois que des gènes qui étaient normalement transmis ensemble (liaison génétique) se sont retrouvés séparés chez les descendants. On appelle cela: **rupture de liaison**. En fait les gènes liés ont été séparés par un processus appelé «**crossing overs**» et ont donc été transmis séparément aux descendants. Plus de détails sur cet arbre généalogique avec rupture de liaison.

Pour en savoir plus On trouve dans des gènes correspondant à certaines maladies héréditaires (**trinucleotide repeats disorder**) ou en amont de ceux-ci la répétition de trois nucléotides (triplets). C'est l'insertion de ces triplets, génération après génération, à ces endroits fragiles qui est responsable de la maladie.
Dès que l'expansion des triplets a atteint un seuil critique (>200), le gène ne peut plus coder pour une protéine

normale. Il existe une corrélation entre le nombre de triplets répétés et la manifestation ainsi que la gravité de la maladie.
Le **syndrome de l'X fragile** est un exemple d'une maladie de ce type liée au chromosome X. Il est responsable de la forme la plus fréquente de démence héréditaire et diffère des maladies héréditaires liées au chromosome X citées précédemment. Au sujet de leur origine voir: Origine des anomalies chromosomiques (Duplication).
Dans le cas du syndrome de l'X fragile, il manque la protéine FMRP, qui est codée par le gène FMR1. FMRP est présente dans plusieurs types de cellules. Elle est plus abondante dans le cytoplasme des neurones, ainsi que dans les dendrites. Elle semble contrôler l'exportation, le transport dans le cytoplasme et la translation du RNA messager, ainsi que plusieurs étapes importantes de la synthèse des protéines. On suppose que FMRP influe sur la maturation des dendrites. En effet chez les patients atteints du syndrome de l'X fragile, on a observé des prolongements dendritiques anormaux, qui pourraient expliquer les symptômes neurologiques (démence).

11.2 Anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes

11.2.a. Introduction

Les malformations congénitales peuvent être dues à une **anomalie** du **nombre** ou de la **structure** des chromosomes. Les perturbations de la gamétogenèse durant la première ou la deuxième division méiotique dans la formation des ovules ou du sperme entraînent de tels défauts.
Les mutations chromosomiques peuvent être mises en évidence par des **méthodes de coloration (marquage en bandes)**. On analyse les chromosomes agrandis 1000X d'après leur coloration. Ils apparaissent alors comme de petits bâtonnets rayés et après les avoir arrangés d'après leur longueur et la position de leur centromères, ils forment le caryotype. Celui-ci révèle la présence de plusieurs groupes de chromosomes semblables.
De nos jours, les petites anomalies sont analysées à l'aide de **méthodes de cytogénétique moléculaire (FISH)**. L'hybridation in situ avec des sondes fluorescentes (FISH: fluorescent in situ hybridization) permet l'identification ciblée d'aneuploïdies partielles telles que délétions, duplications et translocations déséquilibrées (voir ci-dessous), qui ne sont pas détectables en microscope optique. Il existe aujourd'hui un potentiel important dans l'utilisation des sondes d'ADN et des techniques en corrélation avec un diagnostic.
À l'aide de la méthode FISH on peut analyser une anomalie d'un chromosome jusqu'à une grosseur de 5 mio. de nucléotides.
Des défauts plus petits se situent en dessous du niveau de résolution de cette méthode. Ils seront analysés par des méthodes d'analyse de l'ADN.

Pour en savoir plus
Les tissus suivants sont utilisés pour le diagnostic d'anomalies chromosomiques:

- Culture de lymphocytes
- Culture de cellules de la moelle osseuse
- Culture de fibroblastes
- Culture de cellules de l'amnios
- Culture de cellules du chorion

Description plus détaillée des techniques de:

- Marquage en bandes
- FISH
- Analyse d'ADN

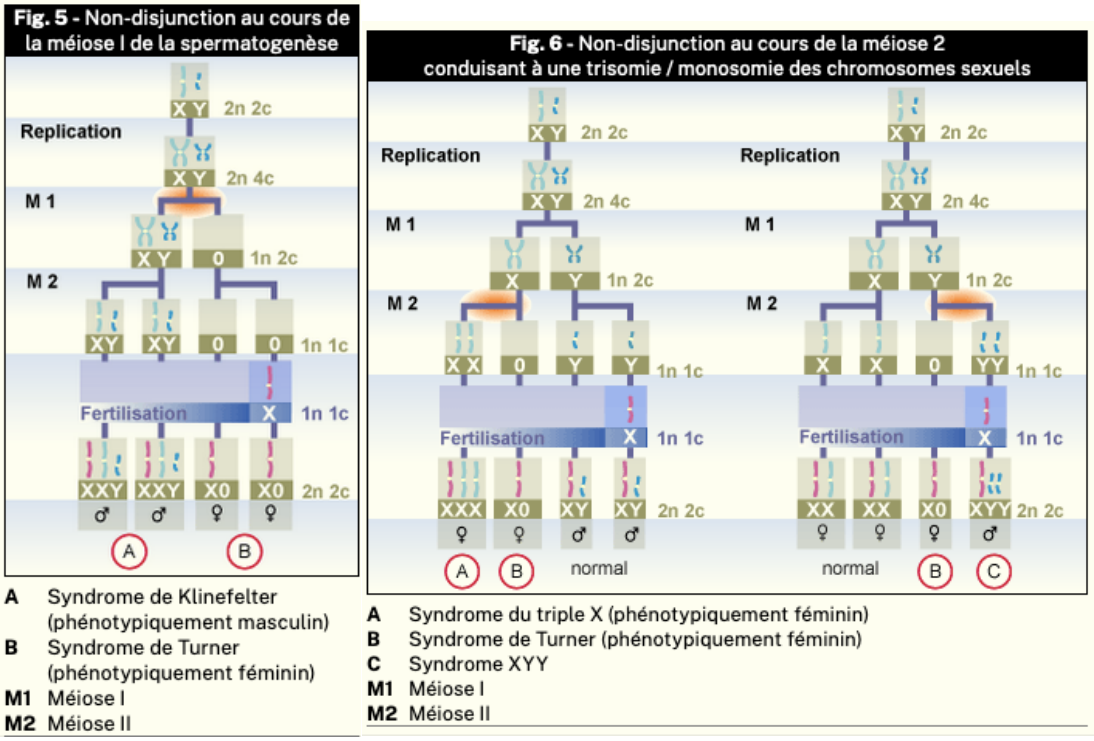
11.2.b. Origines des anomalies du nombre de chromosomes

La perte d'un chromosome entier conduit à une **monosomie** et la duplication d'un chromosome amènent à une **trisomie**. Ces 2 formes d'anomalies chromosomiques conduisent à un nombre aberrant de chromosomes, qu'on décrit aussi comme **aneuploïdie** (du grec: pas-bon-multiple).

Une monosomie, respectivement une trisomie, résulte d'une **non-disjunction** survenue au cours de la **méiose** durant la gamétogenèse.

Pour en savoir plus Les anomalies du nombre de chromosomes sexuels sont relativement fréquentes. Les anomalies gonosomiques de type numérique les plus fréquentes sont: le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner.

La formation de gamètes avec un chromosome en excès ou un chromosome manquant peut avoir lieu durant l'ovogenèse ou la spermatogenèse. Comme la méiose se déroule en 2 étapes, une anomalie de la ségrégation (anglais: disjunction) des chromosomes peut avoir lieu lors de la première division, mais aussi lors de la seconde division.



Légende
Fig. 5 Une non-disjunction au cours de la méiose I (orange) peut être à l'origine de la trisomie/monosomie des chromosomes sexuels. Après la fécondation de ces gamètes, le nombre de chromosomes sera anormal, à savoir inférieur ou supérieur à 46.
Fig. 6 Un défaut de ségrégation des chromosomes durant la méiose 2 (orange) conduit à des gamètes contenant un chromosome en excès ou un chromosome manquant.

Dans les figures 5 et 6 sont représentés des défauts survenus durant les divisions de maturation des gamètes qui conduisent à des monosomies respectivement des trisomies. Les trisomies des chromosomes sexuels sont relativement fréquentes (XXX, XXY ou XYY) et sont tout à fait viables, tandis que les monosomies sont en général létales, exception faite du syndrome de Turner.

Pour en savoir plus Syndrome de Down: caryotype; symptomes cliniques

Parmi les trisomies autosomiques, la trisomie 21 (syndrome de Down) est la plus connue. La fréquence de trisomie 21, ainsi que d'autres anomalies chromosomiques dues à des erreurs dans la ségrégation méiotique (Non disjonction), est intimement liée à l'**âge de la mère.** La probabilité

d'avoir un enfant présentant une trisomie 21 augmente exponentiellement avec l'âge.

De ce fait, si une jeune mère donne naissance à un enfant qui semble être atteint de trisomie 21, il faudra envisager un autre diagnostic différentiel, comme la présence d'un autre type héréditaire d'anomalie chromosomique (comparer: translocation robertsonienne.

Après la trisomie 21, la plus fréquente, 2 autres formes de trisomies sont observées chez les nouveau-nés vivants. Il s'agit de la trisomie 13 (Syndrome de Pätau) et de la trisomie 18 (Syndrome d'Edwards).

Pour en savoir plus

Symptômes de la trisomie 13:

- Microcéphalie avec front fuyant, holoprosencéphalie, aplasie du corpus callosum
- Microphthalmie et colobome
- Bec de lièvre-fissure palatine
- Polydactylie
- Malformation du coeur et des reins
- Taux de mortalité: 80-90 % durant la 1ère année

Symptômes de la trisomie 18:

- Dolichocéphalie avec occiput saillant
- Micrognatie, petite bouche
- Flexion persistante des doigts qui sont aussi croisés; pied-bot (Pes equinovarus); calcaneus prominent
- Malformations du coeur [le plus souvent défaut du ventricule (VSD)]
- Taux de mortalité: 90 % durant la 1ère année

11.2.c. Origine des anomalies de structure des chromosomes

11.2.c.1.Introduction

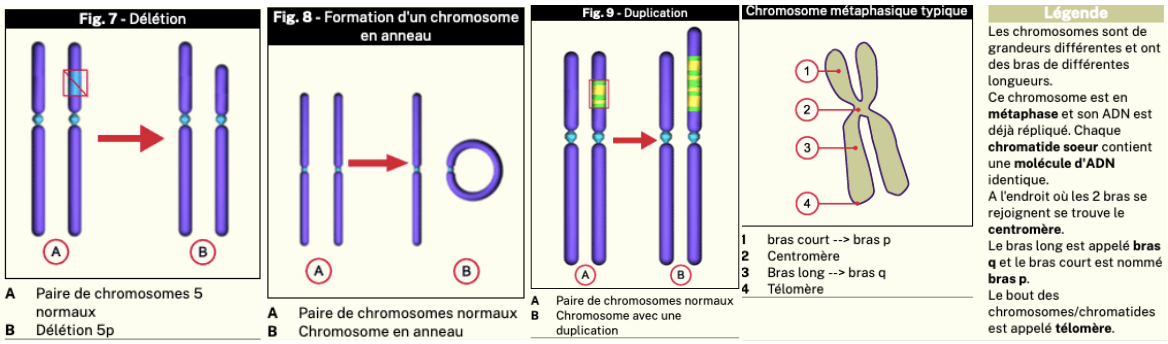
Les anomalies de structure sont le résultat de **cassures des chromosomes** durant la **méiose**. Une **délétion**, une **duplication** ou la **formation d'un isochromosome** se traduiront par un phénotype anormal, tandis que l'**insertion**, l'**inversion**, ainsi que la **translocation** peuvent être équilibrées. Cela signifie que le porteur de cette aberration chromosomique structurelle peut être phénotypiquement normal car tout le matériel génétique est présent.

11.2.c.2. Délétion

Une **délétion** peut avoir lieu dans n'importe quel chromosome et peut atteindre n'importe quelle grandeur. Les conséquences d'une délétion dépendent de la taille de la pièce manquante et quels gènes se trouvent dans cette section manquante.
Une **délétion partielle du bras court (p) du chromosome 5** est responsable de la maladie du **Cri du chat**.

Pour en savoir plus La **maladie du Cri du chat** s'exprime chez les nouveau-nés à leurs cris ressemblant aux miaulements d'un chaton. Elle est aussi associée à une microcéphalie, un retard mental et psychomoteur sévère, ainsi qu'une déficience cardiaque.

Rappel Les différents domaines d'un chromosome



Légende
Fig. 7 Un fragment du chromosome 5 est manquant. Suivant le lieu des cassures et la longueur du fragment manquant, quelques, voir de nombreux gènes peuvent être perdus.
Fig. 8 La perte des bouts d'un chromosome peut amener à la formation d'un chromosome en anneau.
Fig. 9 Un segment du chromosome se dédouble et se réinsère dans le même chromosome.

Parfois les bouts des chromosomes (télomères) peuvent se casser et être perdus. Dans ce cas, un **chromosome en anneau** résultant de la fusion des 2 bouts peut se former. Si aucune information génétique essentielle est perdue, ces réarrangements sont équilibrés et phénotypiquement invisibles. Des problèmes surviennent uniquement lors de la **formation des gamètes**.

11.2.c.3. Duplication

Une **duplication** désigne un fragment chromosomique dédoublé. La duplication est parfois décrite comme une **"trisomie partielle"**. Lorsqu'il y a duplication, la personne possède **3 copies** du gène qui se trouve dans le segment chromosomique touché.
Cela signifie qu'il y a un surplus d'information (gènes) qui peut conduire à des **malformations congénitales** ou à des **problèmes de développement**.

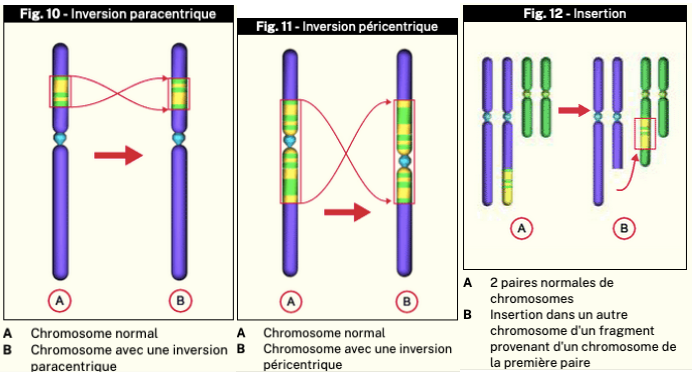
Pour en savoir plus Le **syndrome X-fragile** est une duplication multiple d'un segment de 3 nucléotides dans la région 5‘ non traduite du gène FMR1 sur le chromosome X (Xq27). Il se présente sous 4 formes:

1. 6 - 40 répétitions = forme mineure
2. 41 - 60 répétitions = forme intermédiaire
3. 61 - 200 répétitions = forme prononcée
4. >200 répétitions = mutation complète avec manifestation phénotypique

Comme il s'agit d'une mutation liée au chromosome X, les hommes sont plus touchés que les femmes. Le syndrome X-fragile est une des formes les plus fréquentes de retard mental héréditaire. En plus du retard mental, le patient est aussi atteint de prognathisme, a un visage long et étroit et de grandes oreilles.

11.2.c.4. Inversion

Une **inversion** résulte de la cassure d'un fragment de chromosome, suivie d'une rotation de 180°C de ce même fragment, puis de sa réintégration dans le même chromosome.
Le phénotype associé à ce type de réarrangement est souvent invisible, étant donné qu'aucune information n'a été perdue. Lorsque la région touchée inclut le **centromère**, on parle de **duplication péricentrique**, par opposition à la **duplication paracentrique**.



Légende

Fig. 10 Le fragment cassé est réintégré dans l'autre sens.

Fig. 12 Un fragment sectionné d'un premier chromosome est inséré dans un autre chromosome.

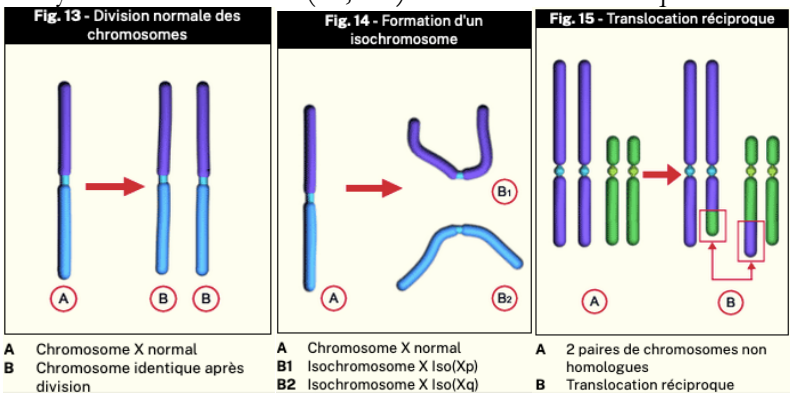
11.2.c.5. Insertion

Une **insertion** résulte de l'intégration d'un fragment de chromosome à un autre endroit que son lieu d'origine. Les porteurs d'une insertion peuvent être phénotypiquement sain, car aucune information n'a été perdue.

11.2.c.6. Formation d'un isochromosome

La formation d'un isochromosome est une malformation chromosomique relativement fréquente principalement au niveau du chromosome X. Elle résulte de la division transversale et non pas longitudinale (division normale).

L'isochromosome (caryotype) ainsi constitué a soit 2 bras courts, soit 2 bras longs. Les personnes qui présentent cette anomalie du chromosome X ont le même phénotype que les patients atteints du syndrome de Turner (45, X0). Ceci est du au fait qu'un bras du chromosome X est manquant.



Légende

Fig. 13 Un chromosome s'est divisé de manière correcte. Il en résulte 2 chromosomes identiques. Ce processus a lieu aussi bien lors de la méiose que de la mitose.

Fig. 14 Un chromosome s'est divisé transversalement. Il en résulte 2 chromosomes différents (X Iso(xp) et X Iso(Xq)).

Fig. 15 2 fragments de chromosomes provenant de 2 chromosomes différents ont été échangés et ont fusionnés avec le bout de l'autre chromosome cassé.

11.2.c.7. Translocation réciproque

Une translocation réciproque est un échange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues. C'est une anomalie relativement fréquente. Elle touche 1:500 nouveau-nés.

Les translocations réciproques sont souvent équilibrées, car la totalité de l'information génétique est présente. Les problèmes surgissent lors de la formation des gamètes.

Pour en savoir plus Une translocation réciproque perturbe la formation des gamètes, étant donné que la région impliquée dans la translocation ne peut plus s'apparier avec la région correspondante dans le chromosome homologue. Il n'y a plus d'homologie dans ce segment chromosomique. C'est pourquoi les chromosomes impliqués dans une translocation réciproque doivent s'apparier différemment. Il se forme alors une **structure en «croix»** caractéristique. Plus de détails.

Le fait que des translocations entre 2 mêmes segments chromosomiques provenant de différents chromosomes se **répètent** suggère qu'il y a des **homologies au niveau de la séquence d'ADN** entre ces 2 fragments, qui favorisent la réparation de telles cassures.

Aujourd'hui on sait que des translocations équilibrées peuvent aussi être à l'origine de maladie. En effet, des **proto-oncogènes** qui, dans leur environnement génomique normal, contrôle la prolifération cellulaire peuvent se transformer en **oncogène suite à une translocation** (fusion avec un autre gène). Lorsqu'ils sont dans un autre environnement génomique et qu'ils ont acquis une autre fonction, ces oncogènes sont à l'origine de nombreuses **tumeurs** et **cancer**.
La translocation réciproque entre le bras long du chromosome 9 et du chromosome 22 est un exemple. À la suite de cette translocation un proto-oncogène est transformé en oncogène et devient alors responsable de la prolifération incontrôlée des leucocytes dans le **cas d'une leucémie myéloïde chronique (LMC)**.

Pour en savoir plus
Chez les patients atteints de **leucémie myéloïde chronique**, on trouve dans 95 % des cas une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Cette translocation sur le chromosome 22 (chromosome Philadelphie) génère un oncogène qui stimule la prolifération incontrôlée de leucocytes et sera responsable pour une leucémie myéloïde chronique.

Schéma interactif sur le chromosome de Philadelphie et la leucémie myéloïde chronique.

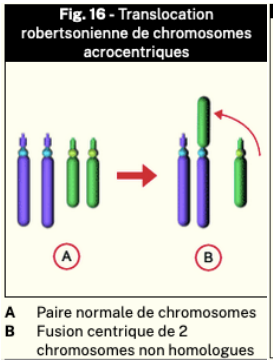
De la découverte du chromosome de Philadelphie jusqu'à la thérapie.

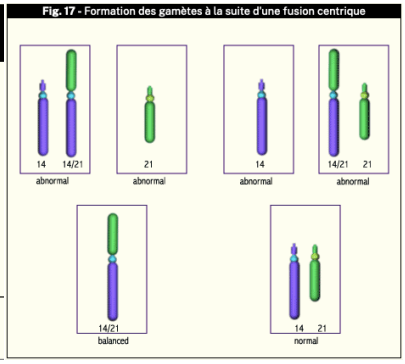
11.2.c.8. Translocation robertsonienne

La translocation robertsonienne est un autre type d'anomalie fréquemment observée (1:1000 nouveau-nés). Elle implique 2 chromosomes acrocentriques du groupe G et D. Elle est aussi appelée fusion centrique de 2 chromosomes acrocentriques.

Il s'agit d'un cas particulier de translocation. Le bras court des chromosomes acrocentriques (le plus souvent chromosomes 14 et 21 respectivement 22) porteur de séquences satellites est perdu et une fusion centrique t(14q21 respectivement 14q22q) du reste des chromosomes, c'est-à-dire de leur bras long s'en suit.

Les **porteurs** de translocation robertsonienne sont phénotypiquement normaux. Mais les problèmes surviennent lors de la **gamétogenèse** durant laquelle, normalement, le lot chromosomique diploïde devrait être divisé en deux. Aucune ségrégation normale des chromosomes ne peut avoir lieu, étant donné que suite à la translocation, 2 chromosomes sont accrochés l'un à l'autre.
Le porteur a une très grande probabilité d'avoir des descendants atteints de trisomie/monosomie et ceci indépendamment de son âge.
Dans les familles où l'on a observé une trisomie 21 héréditaire, on trouve souvent une translocation (par exemple: t(14q21q)).





Légende
Fig. 16 Lors de la translocation, les 2 chromosomes acrocentriques perdent leur bras court. Ensuite les 2 morceaux restants (bras q) fusionnent.
Fig. 17 Ce modèle simplifié montre que, lors d'une translocation robertsonienne, la production des gamètes est perturbée. D'un côté on observe des gamètes présentant une trisomie ou une monosomie, d'un autre côté on peut avoir la production de gamètes normals ou équilibrés.

Pour en savoir plus Translocation robertsonienne entre le chromosome 14 et le chromosome 22

Remarque Différentes origines possibles de la trisomie 21

- Non-disjunction du chromosome 21 durant la méiose = forme libre de la trisomie 21 = **dépendant** de l'âge de la mère (90%)
- Fusion centrique de chromosomes acrocentriques (translocation robertsonienne) = forme héréditaire de trisomie 21 = **ne dépend pas** de l'âge de la mère (10%)

Dans les cas d'anomalies de structures, l'état des chromosomes des parents doit être examiné. Les porteurs de translocations équilibrées sont très fréquents dans la population (1:500). En règle général, ils sont phénotypiquement normaux et sains, mais ils doivent être informés que leurs descendants peuvent hériter d'une anomalie chromosomique déséquilibrée. Un diagnostic prénatal est recommandé dans ce cas.

11.2.d. Polyploïdie

On parle de **polyploïdie** dans le cas où tout le lot chromosomique serait représenté plusieurs fois. Dans le cas d'une **triploïdie**, chaque chromosome est présent en trois exemplaires (69 chromosomes). La triploïdie résulte soit de la fécondation de l'oeuf par deux spermatozoïdes, soit de la fécondation d'un oocyte diploïde. Il y a différentes anomalies liées à ce phénomène. Si tout le lot chromosomique est doublé (4n), il s'agit alors d'une **tétraploïdie**.

anomalies résultent souvent d'un problème survenu lors de la division mitotique. La triploïdie et la tétraploïdie sont présentes physiologiquement dans les cellules du foie et de la moelle osseuse. Les enfants avec un lot chromosomique triploïde ou tétraploïde ne survivent pas.

11.2.e. Mosaïcisme

Dans le cas de **mosaïcisme chromosomique** deux ou plusieurs populations de cellules avec des caryotypes différents coexistent dans un organisme. Toutes les femelles mammifères présentent physiologiquement une distribution de type mosaïque du chromosome X inactivé. Mais des problèmes survenus lors des premières divisions mitotiques peuvent aussi entraîner des formes pathologiques de mosaïcisme. Ces anomalies peuvent toucher les tissus embryonnaires ou extra-embryonnaires ou les deux. Un mosaïcisme peut se présenter au niveau des autosomes ou des gonosomes. On observe relativement souvent un mosaïcisime gonosomique. Il s'agit d'une cellule embryonnaire XX ou XY qui au stade embryonnaire précoce se divise de manière inégale

donnant naissance d'un côté à des cellules filles XX respectivement XY et d'un autre côté des cellules X0 (syndrome de Turner).

Pour en savoir plus La biologie du chromosome X est particulière. Elle a été décrite pour la première fois par M. Lyon. (Détails)
Pour en savoir plus Hypothèses de Lyon:

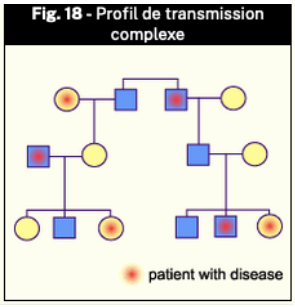
1. Il y a toujours un des deux chromosomes X qui est inactivé dans les cellules femelles.
2. L'inactivation a lieu au stade précoce de l'embryogenèse (Stade 5c-6).
3. Dans les différentes cellules d'un individu, le chromosome X inactivé peut être d'origine paternelle ou maternelle.
4. Dans toutes les cellules filles, c'est toujours le même chromosome X qui est inactivé, c'est-à-dire celui qui a été inactivé dans la cellule souche, dont elles proviennent. Ce processus est aussi appelé inactivation clonale.

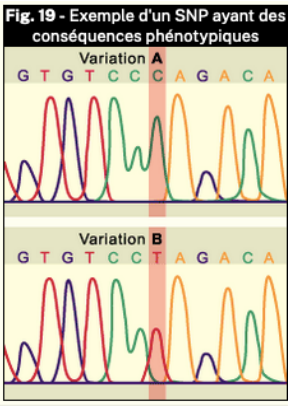
11.3 Le génome - plus complexe que la somme de ses gènes

11.3.a. Introduction

Chaque être humain possède un génome unique avec des différences dans un très grand nombre de loci géniques. En d'autres termes, chaque individu présente un très grand nombre de bases uniques sur ses chromosomes. Ces **différences ponctuelles de séquence de bases** sont appelées des **SNP's** ou single-nucleotide-polymorphism. La corrélation entre SNP's et maladie est encore très peu étudiée.

Si un caractère génétique particulier n'est pas transmis suivant les lois de Mendel et s'exprime de manière variable, on peut supposer que soit plusieurs gènes participent à l'expression de ce caractère ==> **polygénie**, soit il y a une prédisposition génétique, qui en combinaison avec d'autres facteurs partiellement inconnus, influence l'expression du caractère ==> **hérédité multifactorielle**.
Si les facteurs qui influencent le phénotype sont uniquement d'ordre environnementaux, alors que le génotype est identique, on parle alors de **modification passagère.**





Légende
Fig. 18 - Profil de transmission complexe
Fig. 19 On compare ici deux segments chromosomiques identiques (gène SH2D1A sur le chromosome X) de deux individus (A et B). Le SNP est représenté par une variation d'une seule paire de bases. Chez l'individu B, une cytosine (C) a été remplacée par une thymine (T) (en rose). Ce changement d'un seul nucléotide ("single-nucleotide") prédispose à une prolifération incontrôlée de cellules T et B lors d'une infection par le virus Epstein-Barr (Lymphome de Burkitt).

En analysant cet arbre généalogique, on ne peut pas mettre en évidence une transmission des caractères suivant les lois de Mendel. Il s'agit d'un profil de transmission complexe dans lequel la variation des gènes seule ne peut pas expliquer la maladie.

Il faut également tenir compte du fait que certaines maladies ou malformations ne surviennent pas aussi fréquemment et avec la même gravité dans les deux sexes. L'**empreinte génomique parentale** ou **genomic imprinting** joue un rôle important.

Pour en savoir plus Un phénomène connu depuis l'an mille peut être vraisemblablement expliqué à l'aide de l'**empreinte génétique** différente des **deux génomes parentaux**. Si l'on croise un cheval avec un âne, on obtient deux types de descendants avec une apparence différente et des caractères différents.

- Un mulet, si la mère est une jument et le père un âne
- Un bardot, si la mère est une ânesse et le père un étalon

Cependant ni le mulet ni le bardot ne peuvent se reproduire.

11.3.b. SNP's ou single nucleotide polymorphism

Chaque mutation de base dans le génome ne conduit pas forcément à une maladie. Il existe des **single-nucleotide polymorphism (SNP's)**, en d'autres termes des variations d'une seule base dans la séquence d'ADN. Aujourd'hui tous les polymorphismes connus sont recensés sur des cartes de SNP's que les chercheurs peuvent consulter.

On connaît entre **1.42 et 2.1 millions de SNP's**. On les trouve avec une fréquence moyenne de 1 SNP pour 1910 bases, avec des variations suivant les régions du génome. Le chromosome X présente moins de SNP's que les autres chromosomes et d'une manière générale on trouve plus de SNP's dans les introns que dans les exons qui contiennent l'information concernant la séquence d'acides aminés des protéines. Les SNP sont des informations spécifiques à chaque individu et qui sont aujourd'hui utilisées pour réaliser des «**fingerprinting**» génétiques dans les cas de recherche de paternité ou en criminologie.

Un examen plus approfondi des SNP's est aussi très intéressante du point de vue des maladies, qui sont complexes et qui reposent très probablement sur des changements au niveau de plusieurs gènes (polygénie). Il y a des combinaisons connues de SNP's qui favorisent certaines maladies ou d'autres qui, plus propices, rendent plus résistants à certaines maladies.

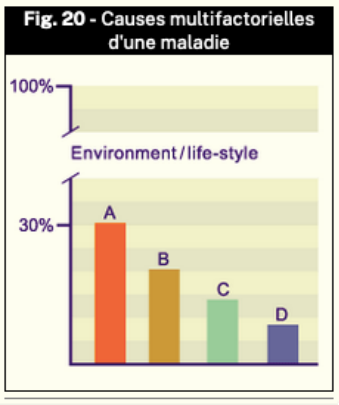
11.3.c. Polygénie et maladie héréditaire multifactorielle

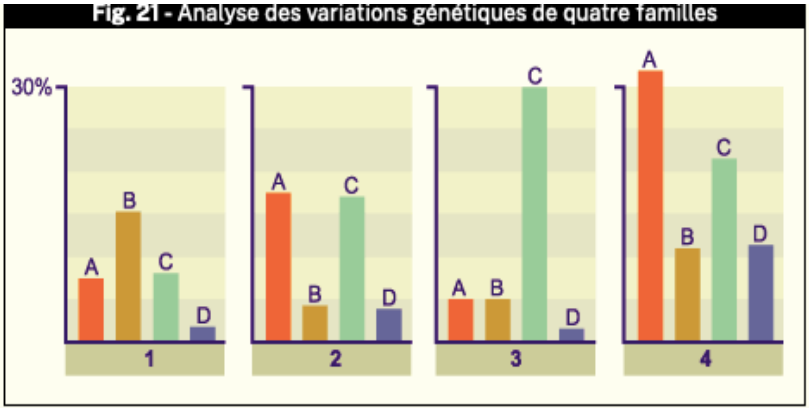
Aujourd'hui, on connaît des maladies qui sont imputables à l'action combinée de plusieurs gènes différents. Ces maladies sont souvent basées sur une polygénie ou une hérédité multifactorielle. Dans le cas de prédispositions connues (facteurs génétiques ou environnementaux) des **mesures prophylactiques** peuvent être envisagées. Ces maladies ne suivant pas les lois de transmission de Mendel, la recherche des variations génétiques à l'origine de prédispositions génétiques et de maladies ainsi que la mise en évidence du nombre et du type de facteurs environnementaux qui les influencent est très difficile.

L'exemple suivant décrit une maladie qui d'une part est d'origine polygénique et d'autre part est influencée par des facteurs environnementaux. Dans une étude épidémiologique, on a déterminer les 4 variations génétiques responsables de la maladie dans un groupe de population malade.

Si on examine les familles touchées séparément, on constate alors une tout autre répartition des différentes variantes génétiques que dans la population. Ceci montre que pour beaucoup de

maladies complexes des **facteurs polygénétiques prédisposant** doivent être présents. Cependant, ces facteurs seuls ne suffisent pas à expliquer correctement la maladie ou la malformation. Dans les familles individuelles, il doit également y avoir des **facteurs environnementaux** ou des **différences de mode de vie** qui ne sont pas connus en détail.





Légende
Fig. 20 La figure montre qu'en plus des prédispositions génétiques, il y a aussi d'autres facteurs (environnement/façon de vivre) qui influencent le moment où une maladie se déclare. Cependant la variante A du gène semble avoir clairement la plus grande influence sur la maladie, bien qu'elle ne soit pas suffisante pour sa manifestation.
Fig. 21 Dans une des familles (famille 3) une variante rare du gène, la variante C, semble avoir une grande influence sur la prédisposition à une maladie, bien que cette variante semble n'avoir qu'un effet moindre dans la population.

Finalement, on doit encore ajouter que la part d'hérédité respectivement de facteurs environnementaux sur l'expression de caractères varie et ne peut être évalué qu'avec des **études sur des jumeaux ou des enfants adoptés**. Chaque gène est transmis selon les lois de Mendel, mais l'expression des caractères, respectivement la manifestation d'une maladie/malformation est la somme des actions de chaque gène (Additive genetic effects).

Pour certains traits, l'**action additive des gènes** doit dépasser un certain seuil afin que le trait se manifeste. Les variations génétiques individuelles dans la population correspondent cependant à une distribution normale. Cette influence réciproque de deux gènes localisés à différents endroits dans le génome est aussi nommée **épistasie**.

Pour en savoir plus Exemples de maladies héréditaires d'origine multifactorielles:

- Asthme
- Luxation congénitale de la hanche, pied bot
- Sténose congénitale du pylore
- Bec de lièvre, fente palatine
- Malformation cardiaque congénitale
- Maladie des coronaires
- Spina bifida
- Schizophrénie
- Psychose affective
- Diabète type 1

11.4 Aspects cliniques et examens prénataux

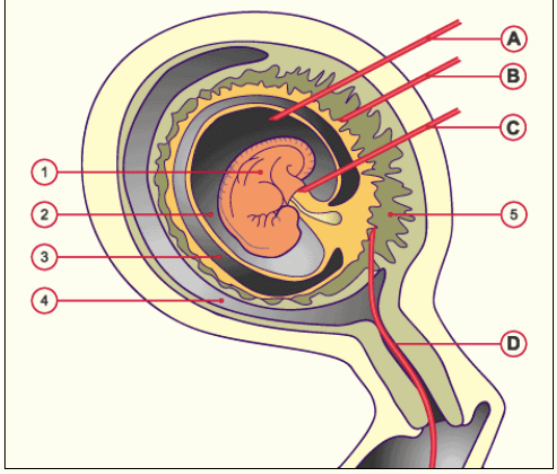
11.4.a. Aspects cliniques

On peut, avec les techniques à disposition aujourd'hui, détecter diverses anomalies chromosomiques déjà au stade prénatal.

11.4.b. Méthodes de diagnostic prénatal

Afin de diminuer le risque de naissance d'un enfant sévèrement handicapé, la femme enceinte peut recourir, au début de sa grossesse, à l'**amniocentèse** ou la **choriocentèse** (biopsie de trophoblaste). Ces examens permettent d'analyser le lot chromosomique de l'embryon dans le but de repérer une **anomalie chromosomique**.

Fig. 22 - Différentes façons d'opérer les prélèvements pour un diagnostic prénatal



1 Embryon
2 Cavité amniotique
3 Cavité choriale
4 Cavité utérine
5 Chorion villeux
A Amniocentèse à travers la paroi abdominale
B Choriocentèse à travers la paroi abdominale
C Ponction du cordon ombilical (V. umbilicalis)
D Choriocentèse transvaginale

Fig. 23 - Ultrason normal

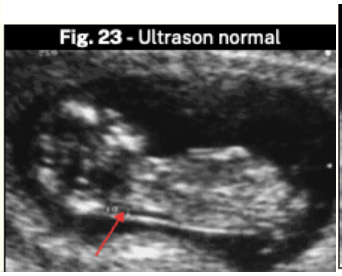


Fig. 24 - Oedème de la nuque (clarté nucale) (12 ème semaine de grossesse)



Légende
Fig. 22 Le prélèvement de tissu embryonnaire ou de liquide (choriocentèse respectivement amniocentèse) se fait au début de la grossesse le plus souvent par voie transvaginale. Suivant la position de l'utérus, on peut aussi faire le prélèvement à travers la paroi abdominale.
Fig. 23, 24 La clarté nucale (flèche rouge) correspond à un amas de liquide (oedème) qui est présent entre la 11ème et la 14ème semaine de grossesse et qui peut indiquer la présence d'une anomalie chromosomique.

Des aberrations chromosomiques peuvent aussi être suspectées lors du premier examen aux ultrasons si l'on observe une clarté nucale.
Si l'anamnèse comporte plusieurs indications en faveur d'un risque accru de malformations congénitales, de maladies héréditaires monogéniques ou d'avortements répétés, une **consultation génétique** est absolument recommandée.

Pour en savoir plus L'examen d'images échographiques a révélé, qu'entre la 11ème et la 14ème semaine de gestation chez **99.5 %** des foetus sans aberrations chromosomiques l'os nasal est visible de profil, alors que chez **73%** des foetus avec une trisomie 21 il ne l'est pas.

11.4.c. Tableau clinique

Les enfants avec des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes présentent fréquemment des **malformations multiples** souvent associées à un **retard mental** ou sont, tout simplement, pas viables. Cliniquement une **analyse des chromosomes** est indiquée si les critères suivants sont présents chez un patient et que d'autres causes pathogènes sont exclues:

- Défaut de croissance pré- et postnatal
- Retard mental
- Malformation
- Signes dysmorphiques

Pour en savoir plus Exemples de telles maladies:

- Syndrome de Down ou trisomie 21 (chromosome 21 additionnel). Ces enfants sont mentalement retardés, ont un aspect physique typique et présentent souvent une malformation cardiaque.
- Trisomie 13 respectivement 18. Ces enfants présentent des malformations multiples, qui sont le plus souvent létales.

Pour en savoir plus Les signes dysmorphiques énumérés dans la tabelle se présentent souvent isolément dans la population normale. Cependant, lorsqu'elles apparaissent en nombre ou en combinaison avec un retard du développement, elles peuvent indiquer la présence d'une anomalie chromosomique.

11.5 Résumé

Les mutations pathogènes sont des modifications du matériel génétique provoquant une maladie. Fondamentalement un «**plus**» ou un «**moins**» au niveau du matériel génétique conduit à un dysfonctionnement. Le matériel **n'est plus équilibré**. La plupart des mutations conduisent à une modification du produit du gène. Ceci peut conduire à une perturbation d'une seule fonction métabolique ou à un changement complet du phénotype.

On distingue 2 types de mutations:

- Les mutations au niveau d'un seul gène
- Les mutations chromosomiques

Dans le cas de **mutations génique**, les troubles surviennent au sein d'un seul gène. Si le défaut touche une partie du chromosome, on parle alors d'**anomalie de structure** du chromosome et si le nombre de chromosomes est modifié, on parlera alors de trisomie, monosomie ou plus généralement d'**aneuploïdie** ou d'anomalie du nombre de chromosomes.

Il est important de noter que la plupart des anomalies chromosomiques surviennent **accidentellement durant la formation des gamètes** à cause d'une **non-disjunction** ou d'une **cassure des chromosomes**. Soit ces anomalies (délétion, duplication, isochromosomie d'un seul chromosome = anomalie de la structure du chromosome; trisomie, monosomie = anomalie du nombre de chromosomes) ont des conséquences cliniques immédiates soit elles ne sont pas détectables à cette génération, parce que le matériel génétique, quoi qu'il ait été réarrangé, est complet et donc **équilibré**. Cependant, des aberrations chromosomiques équilibrées entraînent une **formation de gamètes défectueuse**. Ainsi l'anomalie apparaîtra phénotypiquement à la génération suivante, voir à la génération d'après. Par exemple, la fusion acrocentrique des chromosomes 14/21 (translocation robertsonienne) peut conduire à une forme héréditaire de trisomie 21 ou syndrome de Down.

Un plus petit nombre d'anomalies chromosomiques peuvent survenir après la fécondation dans une lignée cellulaire, ce qui entraîne un mosaïcisme.
On a souvent observé, dans les cas de malformations et de maladies, qu'il y avait une prédisposition génétique (fréquence élevée d'une maladie dans une famille). Soit plusieurs gènes sont responsables pour l'expression du caractère (maladie ou malformation) ==> polygénie, soit d'autres facteurs jouent aussi un rôle pour que la maladie se déclare ou que les malformations apparaissent ==> **hérédité multifactorielle**. À cela s'ajoute que, pour certaines mutations, l'empreinte génomique parentale (**genomic imprinting**) a une grande influence sur le phénotype.

Cliniquement, les enfants qui ont des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes présentent souvent de **multiples malformations** souvent associées à un **retard mental**. Si des plus petits domaines d'un gène sont touchés, les dysfonctionnements peuvent aussi se manifester

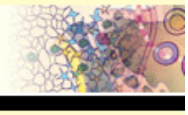
plus tard suivant le degré de sévérité. Les critères cliniques suivants indiquent une anomalie chromosomique:

- Croissance pré- et postnatale perturbée
- Retard mental
- Malformation
- Signes dysmorphiques

Si l'anamnèse comprend des indications de risque accru de malformations congénitales, de maladies héréditaires monogéniques ou d'avortements répétés, une consultation génétiques s'impose alors.

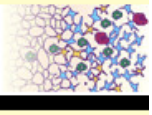
Organogénèse

Module 12 Objectifs 

Module 13 Vue d'ensemble 

Module 14 Musculature 

Module 16 Système cardiovasculaire 

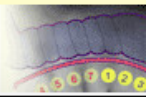
Module 17 Sang et tissu lymphatique 

Module 18 Système respiratoire 

Module 19 Système digestif 

Module 20 Système urinaire 

Module 21 Système génital 

Module 22 Système nerveux 

L'Organogénèse

Chapitre 12- objectif de l'organogénèse

12.a. Objectifs

Brève **énumération**, module par module, des objectifs poursuivis par ce cours. Autrement dit, des **connaissances que l'étudiant devrait avoir assimilées** au terme de l'étude de chaque module.

12.b. Vue d'ensemble

Ce survol privilégie une **approche globale**. Il donne des repères permettant de replacer les éléments de chaque module dans un contexte plus vaste.

12.c. Musculature

12.d. Système cardiovasculaire

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de connaître les premiers indices du développement cardiaque, ainsi que la localisation du tissu cardiogénique
- de savoir comment passe-t-on de la circulation sérielle à la circulation parallèle au cours du développement embryonnaire? Quels facteurs favorisent ce développement?
- d'énumérer les procédés présidant à la séparation des oreillettes et des ventricules
- d'inventorié le système veineux et artériel avec ses différentes composantes cardiaques proches
- d'expliquer, suite au développement du péritoine, les rapports de l'enveloppe péritonéale chez l'adulte
- de décrire les différents nerfs procèdant à l'innervation cardiaque

12.e. Sang et tissu lymphatique

- Les étudiants connaissent le développement des cellules souches en cellules sanguines différenciées
- Ils connaissent les sites de l'érythropoïèse
- Ils ont une notion de la fonction des différentes cellules sanguines avant et après la naissance
- Ils connaissent les organes du système lymphatique
- Ils ont des notions sur l'embryogenèse de ces organes
- Ils connaissent la différence entre l'immunité à médiation cellulaire et humorale
- Ils ont une notion de l'acquisition de la compétence immunitaire

12.f. Système respiratoire

- L'étudiant connaît les différents stades du développement pulmonaire préalables à la naissance
- Il peut énumérer et localiser les différentes cellules spécifiques du tissu pulmonaire
- Il connaît la composition de la barrière alvéolo-capillaire
- Il est capable de décrire le développement des différentes cavités corporelles

- Il sait situer le canal péricardo-péritonéal
- Il sait distinguer les vaisseaux pulmonaires des vaisseaux bronchiques (Vasa publica et privata)
- Il sait expliquer l'apparition des fistules trachéo-oesophagiennes sur la base du développement embryonnaire de ces structures
- Il comprend les différents mécanismes conduisant aux modifications circulatoires survenant au moment de la naissance

12.g. Système digestif

L'étudiant aura acquis la capacité de:

- désigner les différentes parties contribuant à la formation de la face
- décrire le développement des dents
- expliquer l'innervation de la langue d'un point de vue embryologique
- dénombrer les dérivés des différents arcs branchiaux
- établir le rapport existant entre les arcs aortiques et branchiaux
- décrire les différentes parties de l'intestin et leur position définitive dans l'abdomen
- décrire les rapports du mésentère avec l'intestin et les formations vasculaires
- décrire la vascularisation correspondant à chaque partie de l'intestin
- décrire le parcours de la veine porte et l'expliquer du point de vue embryologique
- décrire les différentes parties du pancréas et leur origine
- dessiner les rapports dans l'anse duodénale du foetus
- discuter de l'origine du sinus urogénital

12.h. Système urinaire

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire la constitution successive des ébauches transitoires et définitives des voies urinaires hautes ainsi que leurs fonctions au cours du développement.
- de présenter la constitution des voies urinaires basses à partir du cloisonnement du cloaque.
- d'expliquer quelques mécanismes principaux du développement pathologique des voies urinaires.

12.i. Système génital

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de citer les facteurs génétiques et hormonaux qui conduisent à la détermination du sexe
- de décrire les étapes de la différenciation des testicules et des ovaires
- d'expliquer la formation des voies génitales internes et externes du sexe masculin et féminin
- de mentionner des malformations ou pathologies qui illustrent des défauts des principaux mécanismes du développement du système génital.

12.j. Système nerveux

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire les caractéristiques du système nerveux central et du système nerveux périphérique
- de distinguer la neurulation primaire et la neurulation secondaire
- de décrire sommairement les mécanismes moléculaires contrôlant le développement du système nerveux central

- de corréler la formation des vésicules cérébrales embryonnaires aux structures du cerveau mature
- de connaître les divisions fonctionnelles principales du cerveau et du système nerveux périphérique
- de comprendre la différenciation histologique et fonctionnelle des cellules du tissu nerveux (neurone et glie)
- de décrire et de comprendre le rôle des phénomènes de base du développement du cerveau (migration, apoptose, épissage)
- d'analyser les homologies structurelles entre le développement embryonnaire de la moelle épinière et des centres suprasegmentaires
- de décrire sommairement la circulation cérébrale

Chapitre 13- Vue d'ensemble de l'organogénèse

13.a. Objectif

Brève **énumération**, module par module, des objectifs poursuivis par ce cours. Autrement dit, des **connaissances que l'étudiant devrait avoir assimilées** au terme de l'étude du module en question. (Les exigences peuvent néanmoins varier sensiblement d'une université à une autre.)

13.b. Vue d'ensemble

Ce survol privilégie une **approche globale**. Il donne des repères permettant de replacer les éléments de chaque module dans un contexte plus vaste.

13.c. Système cardiovasculaire

Le premier signe du développement cardiaque est constitué par l'**aire cardiogénique.** Celle-ci est encore située dans la région crâniale en dehors de l'embryon. Le coeur transite très rapidement par trois phases:

- la phase plexiforme
- la phase tubulaire
- la phase de boucle cardiaque

Suite à la **flexion de l'embryon** le tissu de l'aire cardiogénique primitive, entouré par le péricarde, atteint une **position ventrale**. Il est constitué par l'**épicarde**, le **myocarde** et l'**endocarde**. Un tissu gélatineux transitoire se forme entre le myocarde et l'endocarde, la **gelée cardiaque**. Celle-ci est déterminante lors de la formation de la boucle cardiaque.

Diverses modifications vont également avoir lieu à l'intérieur du coeur. Le flux sériel auquel est initialement soumis le sang va se transformer progressivement en un flux parallèle. Les remaniements suivants s'effectuent:

- déviation de la voie afférente vers la droite
- déplacement du plan auriculo-ventriculaire vers le milieu
- cloisonnement des oreillettes et des ventricules par la protrusion de septa
- cloisonnement de la voir efférente par la protrusion de septa

Le développement des vaisseaux proches du coeur sera influencé par la **détermination droite-gauche du coeur**. Certaines parties du système veineux et artériel vont ainsi régresser, alors que d'autres se développent d'avantage.

Au moment de la **naissance** d'**importantes modifications** de la **pression** vont avoir lieu. D'une part le **lit vasculaire placentaire** à **basse pression** va être supprimé; d'autre part, avec l'instauration de la **respiration**, la pression dans la **circulation pulmonaire** va **brusquement diminuer**.
Ces deux évènements contribuent à faire augmenter la pression dans le coeur gauche, alors qu'elle diminue dans le coeur droit. Il s'ensuit la fermeture du **foramen ovale** entre l'oreillette droite et gauche en même temps que se ferme le **canal artériel** (ductus arteriosus). Maintenant la circulation pulmonaire est totalement séparée de la circulation systémique.

Le **système de conduction** du coeur est essentiel pour le déroulement coordonné des contractions cardiaques. Le **noeud sinusal** est reconnaissable précocement, suivi par le **noeud av** et le **faisceau de Hiss**.
L'innervation permet au coeur de répondre de manière adéquate aux efforts requis. On distingue une innervation **sympathique, parasympathique** et **sensitive**.

Dans la pathologie cardiaque, il faut distinguer les malformations **avec** et **sans shunt**. Pour les dernières, on distingue les shunts droite-gauche responsable d'une **cyanose** des shunts gauche-droite **acyanotiques**. En outre, il existe des **transpositions** des **gros vaisseaux**.

13.d. Sang et tissu lymphatique

L'**hématopoïèse** désigne la formation des **cellules sanguines** à partir de **cellules souches pluripotentes**, ayant leur origine dans la **région aorto-gonado-mésonéphrotique**. Ces cellules donnent naissance d'une part aux **cellules souches lymphoïdes** qui se différencient au cours de la période foetale dans les organes lymphatiques primaires (le **thymus** et la **moelle osseuse**) en **cellules immunocompétentes du type B et T**. D'autre part, elles se différencient en cellules **souches myéloïdes** qui donnent naissance à toutes les autres **cellules sanguines**.
Initialement c'est essentiellement l'**érythropoïèse** qui est au premier plan. Ceci est du au fait que la diffusion devient rapidement insuffisante pour assurer les besoins métaboliques de l'embryon.
Une **première phase extraembryonnaire** de l'érythropoïèse a lieu dans l'**endoderme de la vésicule vitelline**. Les érythrocytes qui en résultent sont **nucléés**.
L'érythropoïèse se poursuit alors par la **phase intraembryonnaire hépatosplénique**. Les érythrocytes ne sont **plus nucléés** à ce stade.

Au cours de la deuxième partie de la grossesse, l'érythropoïèse se fera presque exclusivement dans la moelle osseuse (**phase myéloïde**).
La composition de l'hémoglobine embryo-foetale est adaptée de manière optimale aux besoins intra-utérins. Toutes les autres cellules de cette lignée myéloïde se différencient un peu plus tard également dans le foie, respectivement dans la moelle osseuse.

Le **système lymphatique** est responsable des **défenses** de l'organisme contre les infections.
C'est le «**micro-environnement**» du **thymus pour les lymphocytes T** (immunité à médiation cellulaire) et de la **moelle osseuse pour les lymphocytes B** (immunité à médiation humorale) qui est responsable de l'acquisition de la compétence immunitaire.
Suite à leur maturation, les cellules lymphatiques migrent dans les **organes lymphatiques secondaires** tels que les **follicules lymphatiques des muqueuses**, les **ganglions lymphatiques** et la **pulpe blanche de la rate**.

13.e. Système respiratoire

Contrairement aux autres organes, les poumons n'assurent leur fonction dans les échanges gazeux qu'au moment de la **naissance**. Ils jouent toutefois un rôle important au cours de la grossesse en tant qu'**organe producteur d'une partie substancielle du liquide amniotique**.

Avant la naissance les futurs espaces aériens sont remplis de liquide qui sera remplacé lors des premiers mouvement respiratoires de manière abrupte par de l'**air**.
La **vascularisation** change quand à elle également radicalement au moment de la naissance.

Les **étapes du développement suivantes** sont essentielles pour le rôle futur des poumons en tant qu'organe responsable des échanges gazeux:

- un arbre respiratoire aux bifurcations multiples avec un mécanisme de nettoyage muco-ciliaire
- un lieu d'échanges gazeux complexe avec une distance de diffusion minimale
- un réseau dense de capillaires en contact étroit avec les espaces aériens (barrière alvéolo-capillaire)
- un film superficiel (surfactant), qui en réduisant la tension superficielle au niveau des alvéoles, empêche leur collapsus

On divise les poumons d'un **point de vue morphologique** en deux parties:

1. une partie conductrice de l'air (voies conductrices de l'air)
2. une partie respiratoire (parenchyme pulmonaire)

En tant qu'organe assurant les échanges gazeux, les poumons adultes ont une **superficie** d'environ 140 m^2. Cette surface ne peut néanmoins être atteinte que grâce à une énorme différenciation, en espaces aériens complexes à partir du conduit trachéal, mise en place au cours de la période embryonnaire.
A la base de ce mécanisme se trouvent des divisions dichotomiques, **en moyenne 16 générations**, pour les **voies de conduction de l'air**, qui se terminent avec les **bronchioles terminales**.
Les **7 générations consécutives** de divisions dichotomiques forment le **parenchyme respiratoire** proprement dit. La différenciation du parenchyme respiratoire met en place une barrière de diffusion entre l'air et le sang (barrière alvéolo-capillaire) extrêmement fine, de l'ordre de 0.05-0.25 μm aux endroits le plus minces.
La différenciation suffisamment précoce des **pneumocytes de type II**, produisant le **surfactant**, est également d'une importance fonctionnelle cruciale.

13.f. Système digestif

La région de la face se développe ventralement au neuropore rostral à partir d'éléments de la **notochorde** et du **pharynx**, entourés de chaque côté par une série d'arcs aortiques. Entre ces structures et l'ectoderme, il y a un grand nombre de cellules provenant des **crêtes neurales** (d'origine neuroectodermique) et **mésenchymateuses** (provenant du mésoderme). Ces cellules ont une tendance à une organisation segmentaire et vont constituer les **différentes parties des bourgeons de la face** et des **arcs pharyngiens**.

La face et les mâchoires dérivent d'un bourgeon impair, le **processus fronto-nasal** entouré

latéralement par les **deux processus maxillaires et mandibulaires**, tous issus du **premier arc pharyngien**. Suite à la croissance différente de ces bourgeons, le **processus fronto-nasal** va former la partie supérieure du visage (processus frontal), le nez, la partie médiane de la mâchoire et de la lèvre supérieure (processus nasal médian et latéral).
Le **processus maxillaire** s'unit au **processus nasal médian** et forme la partie latérale de la mâchoire et de la lèvre supérieure. Le **processus mandibulaire** forme la mâchoire inférieure et le menton. Entre le **processus nasal latéral** et le **processus maxillaire** se forme la **gouttière lacrymo-nasale** qui réunit l'**orbite** à la **cavité nasale**.

Le **palais** se forme par la fusion du **processus palatin médian impair** (palais primaire) avec les **deux processus palatins latéraux** (palais secondaire).

Le **nez** se développe à partir des deux **placodes nasales** du bourgeon fronto-nasal. Celles-ci s'invaginent et forment les **deux sacs nasaux** qui sont limités extérieurement par le **processus nasal latéral** (ultérieurement l'aile du nez) et intérieurement par le **processus nasal médian** (ultérieurement le septum nasal). Les sacs nasaux (cavités nasales primaires) s'ouvrent par l'intermédiaire des **choanes** dans la cavité orale. Ce n'est que plus tard que les cavités nasales vont se prolonger vers l'arrière. Elles restent divisées en leur milieu par le **septum nasal**, alors que le **palais secondaire** les sépare de la cavité orale primaire.

Les **dents** se forment suite à l'**interaction** entre la **lame dentaire ectodermique** dans les mâchoires supérieure et inférieure avec les **cellules des crêtes neurales**. Initialement en forme de chape, elles adoptent plus tard une forme en cloche. La **partie ectodermique** forme l'**organe de l'émail (améloblastes)** responsable, comme son nom l'indique, pour la production de l'émail dentaire. A l'intérieur se forment, à partir du tissu en provenance des crêtes neurales, les **odontoblastes** responsables de la production de dentine. Les glandes salivaires proviennent également du bourgeonnement de l'ectoderme.

La **langue** provient de divers bourgeons sur le plancher du pharynx. Cela explique son modèle d'**innervation** a priori complexe. La musculature de la langue provient des somites occipitaux qui immigrent avec le nerf hypoglossus (nerf crânien XII) dans la langue.

Tous les **arcs pharyngiens** sont délimités à l'intérieur par les **poches pharyngiennes** (Sacci pharyngeales) et à l'extérieur par les **fentes pharyngiennes** (sillons pharyngiens). Ils forment de nombreuses structures différentes dans la région du cou.
Le **1er arc pharyngien** donne naissance à la mâchoire supérieure et inférieure. La **1er fente** respectivement la **1er poche pharyngienne** forment, avec la contribution du mésenchyme des 1er et 2ème arcs pharyngiens, les nombreux petits éléments de l'oreille moyenne et le conduit auditif externe (meatus externus).
Les **2ème, 3ème et 4ème sillons pharyngiens** s'oblitèrent et forment la surface du cou.
Les éléments du **2ème au 4ème arc pharyngien** forment le squelette, la musculature et le tissu conjonctif du cou.
Finalement la **3ème et 4ème poches pharyngiennes** participent à la formation du thymus, des parathyroïdes et du corps ultimobranchial (uniquement 4ème poche pharyngienne). La thyroïde se développe à partir d'un bourgeon impair et ventral du pharynx supérieur (foramen caecum).

L'**intestin** se forme à partir d'un tube d'**origine endodermique**. Il se termine du côté crânial par la **membrane oropharyngée** et du côté caudal par la **membrane cloacale**.
Il est divisé en un **intestin antérieur, moyen et postérieur**. L'intestin moyen reste en communication avec la **vésicule ombilicale**. Le développement différencié des différents segments intestinaux est lié aux interactions locales avec le mésenchyme environnant

(**interactions épithélio-mésenchymateuses**). Ainsi se forment dans sa partie supérieure, en tant que bourgeons ventraux, en plus de la **thyroïde**, les **ébauches pulmonaire**, **pancréatique**, **hépatique** et **biliaire**.

L'**oesophage** subsiste sous la forme d'un tuyau. Il s'oblitère cependant au cours du développement embryonnaire pour ensuite se **recanaliser** durant la période foetale. Comme presque tous les segments intestinaux, il s'allonge considérablement avec la croissance embryonnaire.

L'**estomac** apparaît déjà tôt sous la forme d'une dilatation fusiforme. Il est suspendu par un **mésogastre dorsal et ventral** et parvient à sa **position adulte** suite à une rotation.

L'**intestin moyen** forme, suite à sa croissance en longueur importante, une anse dans le **coelome ombilical (hernie ombilicale physiologique)**. Suite au redressement de l'embryon à la fin de la période embryonnaire, les anses intestinales peuvent réintégrer la cavité abdominale, mais subissent alors une **rotation de 270 degrés** autour de leur axe. Ceci conduit à la disposition caractéristique du colon autour des anses de l'intestin grêle. Certaines parties du **mésentère** s'unissent ultérieurement avec la paroi abdominale postérieure. Il s'en suit que le colon ascendant et descendant se retrouvent en situation **secondairement rétropéritonéale**. Comme pour l'oesophage, la lumière de l'intestin grêle va également s'oblitérer pendant un certain temps durant la période foetale précosse pour être recanalisée ultérieurement.

Le pancréas, le foie et les voies biliaires se forment également par bourgeonnement de l'intestin. L'**ébauche hépatique** se forme au niveau du septum transversum. Suite à son énorme croissance, le foie envahit la cavité abdominale et ne restera plus en contact avec le septum transversum (diaphragme) qu'au niveau de l'**area nuda**. Il forme avec les vaisseaux vitellins (Vasa omphalomesenterica) le réseau vasculaire compliqué des **sinusoïdes hépatiques**.

Le **pancréas** se forme à partir de deux ébauches: une **ventrale** et une **dorsale**. Suite à la rotation autour du duodénum de la partie ventrale, les deux parties se réunissent et forment dans le mésogastre dorsal le **pancréas définitif**. Il s'accolera un peu plus tard à la paroi abdominale postérieure. Suite à la fusion de son mésentère avec cette paroi postérieure, le pancréas deviendra donc à son tour un organe **secondairement rétropéritonéal**.

Le tractus gastro-intestinal peut être à l'origine de **nombreuses malformations**. Elles vont des sténoses, atrésies, duplications, fistules et diverticules jusqu'aux malrotations. Les causes de ces malformations peuvent également être **génétiques**.

13.g. Système Urinaire

Le système urinaire se développe à partir du **mésoblaste intermédiaire** et du **sinus urogénital** dès la 3ème semaine du développement embryonnaire.

Le rein se développe à partir de la 4ème semaine en **trois étapes** avec:
une ébauche crâniale, le **pronéphros**, qui régresse à la 8ème semaine et n'est jamais fonctionnel
une ébauche intermédiaire, le **mésonéphros**, qui n'est que transitoirement fonctionnel chez l'embryon entre la 6ème et la 10ème semaine
une ébauche du rein définitif, le **métanéphros**. Ce dernier dérive d'un bourgeon métanéphrogène (origine mésodermique) et d'un bourgeon urétéral (origine de la partie caudale du canal de Wolff)

L'**unité sécrétrice du rein**, le néphron, dérive principalement du bourgeon métanéphrogène (glomérule, tubules contournés et droits proximaux et distaux, tubule intermédiaire), alors que le

reste des voies urinaires hautes (tubes collecteurs, calices, bassinet, uretère) dérive du bourgeon urétéral.

Les **voies urinaires basses** se différencient de la structure primitive du cloaque entre la 5ème et la 8ème semaine par la formation du septum urorectal. La partie ventrale du cloaque constitue le sinus urogénital primitif. Sa partie supérieure formera la vessie et sa partie inférieure l'urètre. Le bourgeon urétéral s'abouche dans la paroi dorsale de la partie supérieure du sinus urogénital. Dans le sexe masculin, le canal de Wolff persiste avec l'abouchement des voies génitales à l'étage inférieur du sinus urogénital.

La **migration du rein** depuis son origine dans la région sacrée jusqu'à sa localisation sous-diaphragmatique à la fin du développement, ainsi que les nombreux mécanismes d'induction tissulaire au cours du développement du système rénal, conduisent à l'observation de nombreuses malformations. Plusieurs resteront asymptomatiques alors que d'autres seront incompatibles avec la survie de l'individu.

13.h. Système génital

La **détermination du sexe** est établie au moment de la **fécondation** par l'appariement d'une paire de chromosomes sexuels (XY chez l'homme et XY chez la femme). Les anomalies génétiques illustrent que c'est la **présence** (ou l'absence) **du chromosome Y** qui est déterminante pour l'**expression d'un phénotype** masculin (ou féminin), bien que d'autres gènes, sur d'autres chromosomes, soient également impliqués dans une cascade d'interactions.
En plus des **facteurs génétiques**, le développement du système génital est dépendant de **régulations hormonales** à plusieurs étapes de la différenciation embryonnaire. Au cours des **six premières semaines**, le **système génital reste indifférencié**. Par la suite, des régulations hormonales sont à l'origine de la formation des gonades et des voies génitales internes et externes.

Lors de la différenciation des **organes génitaux masculins**, deux types cellulaires testiculaires sont déterminants: les cellules de soutien (**cellules de Sertoli**) qui entourent les cellules germinales primordiales (PGC) et sécrètent l'hormone anti-müllérienne (AMH) et les cellules interstitielles (**cellules de Leydig**) qui sécrètent la testostérone responsable pour la différenciation des voies génitales masculines.
Le **conduit mésonéphrotique (canal de Wolff)** donne naissance à l'épididyme, au canal déférent, à la vésicule séminale et s'abouche finalement sous la forme du canal éjaculateur dans l'urètre sous la vessie.
L'urètre ainsi que les **glandes sexuelles accessoires** (prostate, glandes bulbo-utétrales et urétrales) dérivent du sinus urogénital. Le tubercule génital et les replis urogénitaux vont former le pénis, Les bourrelets labio-scrotaux formeront le scrotum.

Dans le **cortex ovarien**, les cellules folliculaires en provenance de l'épithélium coelomique entourent les cellules germinales primordiales (PGC) et forment les follicules primordiaux. La formation des **organes génitaux féminins** est caractérisée par la régression des canaux mésonéphrotiques (Wolff) et le maintien des **canaux para-mésonéphrotiques** (Müller). Les canaux de Müller sont à l'origine des trompes utérines, de l'utérus ainsi que de la partie supérieure du vagin.
Le **sinus urogénital** forme avec les bourrelets génitaux et le tubercule génital les organes génitaux externes (partie inférieure du vagin, vestibule, petites et grandes lèvres ainsi que le clitoris).

Une **anomalie précoce** de la différenciation des organes génitaux conduit à un status d'**hermaphrodisme** (notamment suite à la formation de mosaïques). D'autres anomalies chromosomiques (syndrome de Turner ou de Klinefelter) peuvent également conduire à la malformation des organes génitaux.

Les **anomalies les plus fréquentes des voies génitales masculines** se traduisent soit par une fermeture incomplète de l'urètre, une anomalie de la descente testiculaire, une hernie inguinale ou un hydrocèle.
Chez la **femme**, une anomalie dans la fusion des canaux de Müller au niveau de l'utérus résulte en une malformation utéro-vaginale.

Finalement, des **tumeurs** peuvent apparaître lors d'une prolifération de cellules issues de la lignée des **cellules germinales primordiales**.

13.I. Système nerveux

D'un point de vue **fonctionnel**, le système nerveux peut être divisé en un système nerveux somatique et un système nerveux autonome. D'un point de vue **anatomique**, en revanche, nous différencions les composants **périphériques**, les nerfs et les ganglions, ainsi que les parties **centrales** du cerveau et de la moelle épinière. Les composants périphériques comprennent les connexions afférentes (sensitives / sensorielles) et efférentes (motrices) entre les récepteurs et le système nerveux central d'une part et le système nerveux central et les organes d'autre part. Ce module s'intéresse principalement au développement du système nerveux central.

Le système nerveux central se différencie à partir d'un **épaississement dorsal de l'ectoderme** qui, sous l'influence inductrice de la chorde et du mésoblaste para axial, donne naissance à la **plaque neurale** (stade 7). Entre les 19e et le 32e jours du développement embryonnaire, le neuroectoderme de la plaque neurale se réorganise au stade 10 en un **tube neural** d'où emergera le cerveau et la moelle épinière. Les **cellules des crêtes neurales** quittent le tube neural déjà avant sa fermeture (stade 9). Elles formeront l'essentiel du **système nerveux périphérique**.
Cette transformation des cellules ectodermiques en cellules neurales résulte de l'absence de **sécrétion**, dans la zone d'induction, d'un **facteur inhibiteur**. Il existe également plusieurs facteurs sécrétés dans des territoires limités du tube neural qui déterminent sa **polarité**, l'organisation de ses subdivisions et sa **segmentation**. Il existe, en outre, une **polarité dorso-ventrale** du tube neural qui se traduit au niveau de la moelle épinière par une séparation des composantes sensorielles et motrices, respectivement.

Dès le 25ème jour (stade 9), la partie rostrale du tube neural se segmente en trois renflements : le **prosencéphale**, le **mésencéphale**, et le **rhombencéphale**.
A partir de la 5ème semaine, le prosencéphale se divise en **télencéphale** et **diencéphale** et le rhombencéphale en **métencéphale** et **myélencéphale**. Le mésencéphale ne se divisant pas, ils se forment donc **5 vésicules cérébrales secondaires**.
Le tissu nerveux est formé au niveau de la **couche proliféatrice épendymaire** qui borde le **canal neural**. Cette couche est à l'origine des **cellules neuronales et gliales** qui sont formées pendant la 1ère moitié du développement embryonnaire, processus suivi par la **myélinisation** des axones.
Le canal neural se développera pour donner naissance aux **ventricules** au niveau du cerveau et en aval, au **canal central** de la moelle.

La **moelle épinière** se différencie rapidement entre la 6ème et la 10ème semaine, avec une **division segmentaire** (métamérie) qui correspond à la formation des **somites du mésoblaste**

qui la borde. Les racines dorsales (sensitives) et ventrales (motrices) émergent à chaque segment pour former un **nerf rachidien (ou spinal)**. Cette organisation segmentaire se complète par la formation des voies ascendantes et descendantes qui relient la moelle épinière au cerveau.

Au niveau du **télencéphale**, deux vésicules latérales apparaissent vers la 6ème semaine pour former les futurs **hémisphères cérébraux** (stade 14). Dans la partie dorsale des vésicules, le pallium, se différencie le **cortex cérébral** par migration radiaire et tangentielle des différentes cellules nerveuses qui le constituent. Cette différenciation cellulaire se déroule durant les deux premiers trimestres de développement. Au niveau du **métencéphale**, le **cortex cérébelleux** se différencie à partir de deux couches germinatives distinctes: la zone ventriculaire des plaques alaires du métencéphale et la partie rostrale des lèvres rhombiques.

Le **myélencéphale** est à l'origine des nerfs crâniens IX à XII. La structure de la section caudale du myélencéphale ressemble à la moelle épinière, les points de commutation des voies sensorielles se développant dorsalement. Dans sa partie rostrale, le myélencéphale s'évase dorsalement pour former le **toit du 4ème ventricule** avec un plexus choroïde qui produit le liquide céphalo-rachidien.

Le **métencéphale** se divise en un plancher (le pont) et en un toit (le cervelet). La lame alaire contribue à la **formation du cervelet** par une expansion dorsale de la lèvre rhombique et à la formation des noyaux pontiques par une migration tangentielle ventrale. De plus cette lame, avec la lame fondamentale, participe à la formation des noyaux des nerfs crâniens V à VIII.

Au niveau du **mésencéphale**, le toit se différencie en deux masses, les collicules supérieurs et inférieurs, relais des voies visuelles et auditives, respectivement. Le manteau du mésencéphale contient des noyaux de nerfs crâniens efférents (III et IV) et des noyaux suprasegmentaires du système moteur (substance noire, noyau rouge). La zone marginale du mésencéphale s'épaissit ventralement avec le passage des pédoncules cérébraux.

Dans le **prosencéphale**, la **lame alaire** s'accroît au détriment de la **lame fondamentale** qui disparaît.

Le **diencéphale** est un segment du tube neural qui entoure le IIIème ventricule et relie le télencéphale au mésencéphale. Dans le toit du diencéphale se forme le plexus choroïde du IIIème ventricule et l'épithalamus (épiphyse). Latéralement, le **thalamus** est un ensemble de noyaux de relais polymodaux pour le cortex cérébral. Le sillon sous-thalamique le sépare ventralement de l'**hypothalamus**. A la face ventrale de l'hypothalamus se différencie une glande neuro-endocrine, l'**hypophyse**, et un diverticule qui est à l'origine de la formation de l'**oeil et du nerf optique**.

Dans les **vésicules latérales du télencéphale** (hémisphères cérébraux), l'accroissement rapide de la zone prolifération dorso-latérale et la migration des neurones dans les couches superficielles, conduisent à la formation du cortex cérébral qui croit latéralement, dorsalement, postérieurement, puis ventralement pour former les **lobes cérébraux** qui entourent l'**insula** avec la formation du **sillon latéral**. La croissance de la couche corticale conduit au plissement de la surface et la formation des **sillons** et **circonvolutions**.
Les **commissures télencéphaliques** se développement à partir de la lame terminale pour les régions olfactives et temporales (commissure antérieure), l'hippocampe (commissure hippoccampale) et le néocortex (corps calleux).
Le **système olfactif** se développe par induction réciproque au niveau de la face ventrale du lobe frontal et des muqueuses nasales.

La **vascularisation du cerveau** commence tôt lors de la formation du tube neural (4ème semaine) et s'alimente par l'intermédiaire de deux troncs principaux: l'**artère carotide interne** et l'**artère vertébrale**. Les deux artères vertébrales convergent en une **artère basilaire** pour la vascularisation du tronc cérébral et des **artères spinales** pour la moelle épinière. Le télencéphale est vascularisé par 3 artères cérébrales qui couvre chacune un territoire distinct. Le retour veineux se produit indépendamment du système artériel via un réseau de sinus dans les doublons duraux et s'écoule dans la veine jugulaire interne.

Chapitre 14 - Système Musculaire

Les connaissances suivantes sont fournies dans ce module :

- L'origine des trois types de muscles
- Le développement des parties hypaxiales et épxiales des muscles en fonction du développement des somites et de leur innervation différente
- Le développement histologique de la fibre musculaire jusqu'à la maturité
- Le niveau approximatif du segment de l'innervation des grands groupes musculaires ainsi que le déplacement partiel
- Affections musculaires congénitales et leurs causes qui peuvent être comprises en connaissant le développement musculaire

Ce que vous devez déjà savoir

Formation de l'embryon à 3 couches

Introduction

Dans le corps humain, le tissu musculaire est rencontré presque partout.
On distingue ainsi trois types de tissus musculaires :

- Musculature squelettique
- Musculature cardiaque
- Musculature lisse

À de très rares exceptions près, le tissu musculaire provient du mésoderme qui représente la couche germinale moyenne au début du développement embryonnaire. Avec le développement du muscle squelettique apparaissent quatre types de cellules successives: les préyoblastes, les myoblastes, les myotubes et enfin les fibres musculaires elles-mêmes. Avec 9-10 semaines, l'anlagen de presque tous les groupes musculaires s'est formé et peut être comparé à la façon dont ils apparaissent chez les adultes.

Dans ce développement, il existe également des troubles qui affectent la propagation, la forme ou - beaucoup plus fondamentalement - le métabolisme de la musculature.

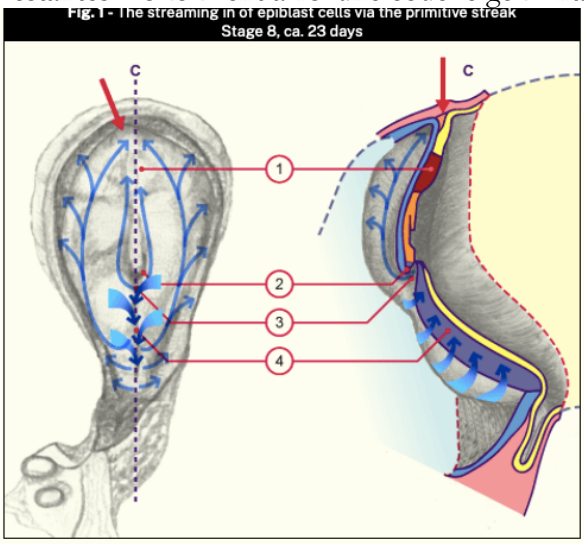
Approfondir

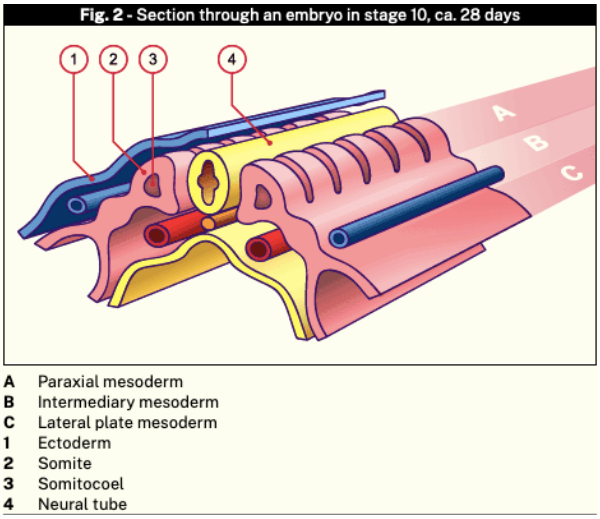
- Comment et quand la différenciation des somites se produit-elle?
- Pourquoi la musculature dorsale autochtone n'est-elle pas innervée par les mêmes nerfs que la musculature squelettique?
- Quelles sont les cellules précurseurs de la musculature squelettique (histogenèse des cellules musculaires)? Comment expliquez-vous que l'anlage cardiaque passe d'un endroit devant l'embryon (plaque cardiogénique) à une position ventrale au niveau du thorax?
- D'où vient la musculature de la tête?
- Pourquoi le nerf qui innerve le diaphragme dérive-t-il des nerfs spinaux C3-C5?

14.1. L'origine du tissu musculaire

14.1.a. Genèse de la couche germinale moyenne (mésoderme)

À quelques exceptions près, la musculature provient de cellules mésoblastiques qui, pour leur part, proviennent à l'origine d'une population de cellules épiblastiques (cellules ectodermiques), qui immigrent via la traînée primitive (stades 6-11) entre l'hypoblaste et les cellules épiblastiques restantes. Ils forment ainsi une couche germinale moyenne, la couche mésodermique.





Légend

Fig.1. L'image de gauche montre un embryon dorsalement. Les cellules épiblastiques affluent par la traînée primitive et les nœuds et forment la couche du mésoderme. Dans l'image de droite, l'embryon est représenté dans une section longitudinale médiane. La région de la plaque préchordale est colorée en rouge. La zone où la plaque cardiogénique apparaît est indiquée par une flèche rouge.

Fig.2. Vue dorsale de l'embryon trilaminaire au stade 10. Sur le côté droit, l'ectoderme a été omis, de sorte que la segmentation des somites situées médialement est visible.

14.1.b. Différenciation de la couche mésodermique en tissu musculaire

Sauf à deux endroits, les membranes cloacale et oropharyngée, la couche mésodermique sépare complètement l'hypoblaste de l'ectoderme. Le disque embryonnaire est maintenant trilaminaire (stade 8). Par conséquent, les cellules de cette couche mésodermique sont appelées cellules mésoblastiques jusqu'à ce que leurs allocations mésenchymateuses ou épithéliales spécifiques soient claires. Au cours de leur développement ultérieur, les cellules mésoblastiques deviennent plus claires. Une partie de ces cellules des deux côtés du tube neural se différencient en somites et en plaque latérale (stade 9). Le mésoderme intermédiaire (stade 10) devient visible un peu plus tard.

En savoir plus

On suppose que la formation de somite est multifactorielle et est régulée par divers gènes. Selon l'analyse des mutations dans les expériences animales, les gènes suivants sont connus: Fgfr1, Tbx6 et Wnt3a. On suppose que ces gènes sont activés principalement lors de l'afflux de cellules via la traînée primitive et les nœuds. L'expression génique sur le tissu mésodermique présegmentaire est également étudiée. Dans aucune de ces recherches, cependant, un lien clair n'a pu être trouvé entre l'expression du gène et le motif de somite dans le même embryon. Ainsi, on ne peut que supposer que des activités génétiques régionales supplémentaires sont responsables de la formation des somites. Les familles de gènes hox, pax et bHLH sont peut-être impliquées.

Les principales choses à savoir sont:

Différenciation médiolatérale du mésoderme en ce sens que les cellules qui se trouvent les plus proches des structures axiales sont sujettes à segmentation, alors que le mésoderme plus latéral ne présente pas ce schéma. (diagramme interactif) Différenciation dorso-ventrale dans le mésoderme. On pourrait montrer qu'un schéma régional existe déjà dans les somites épithéliales avant que les cellules ne se différencient. Selon la région impliquée, diverses protéines induisantes travaillent ensemble sur cette différenciation dorso-ventrale. (diagramme interactif).

Entre autres choses, la musculature squelettique provient du mésoderme paraxial. Le mésoderme intermédiaire est impliqué dans la formation du système urinaire. À partir du mésoderme de la plaque latérale non segmentée, la somato- et la splanchnopleura se forment avec le cœlome qui se trouve entre eux. D'autres cellules mésoblastiques s'installent ensemble pour former les plaques cardiogéniques et myocardiques. Il s'agit d'un groupe connecté de cellules cuboïdes dans le mésoderme ventral devant la plaque préchordale (voir Fig. 1). De cet ensemble de cellules naît la musculature cardiaque.

14.2. Histogenèse

14.2.a. L'histogenèse illustrée par la musculature striée

La première indication du début de la myogenèse est l'allongement des préméyoblastes. Plusieurs gènes sur le chromosome 11 en sont responsables. Ils appartiennent à la famille des facteurs régulateurs myogéniques (MRF) et activent la transcription de gènes spécifiques aux muscles.

En savoir plus Plusieurs gènes sont responsables de la myogenèse : Myf5 et MyoD pour la détermination myogénétique MRF4 et myogénine pour la différenciation terminale L'activation de ces gènes spécifiques se produit initialement à l'emplacement de la formation musculaire, c'est-à-dire, par exemple, dans les extrémités.

14.2.b. Des préméyoblastes aux myotubes

Les préméyoblastes sont les premières cellules spécifiques et déterminantes de la myogenèse. À l'endroit où les muscles sont générés, ils se transforment en myoblastes et commencent à synthétiser les myofilaments d'actine et de myosine.

Très vite, les myoblastes commencent à se diviser et plusieurs cellules fusionnent pour former des myotubes multicellulaires (stades 18 à 20) dans lesquels les myofibres sont encore disposés autour du noyau cellulaire.

À la fin de la période embryonnaire, les noyaux cellulaires se déplacent vers la périphérie et s'allongent lentement. On peut maintenant reconnaître clairement les stries.

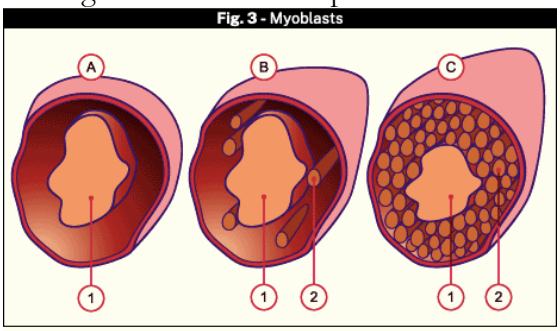


Fig. 3 - Myoblasts

A Myoblast (after being transformed from a premyoblast)
B The myoblast has begun to synthesize myofilaments
C The myoblast is full of myofilaments
1 Cell nucleus
2 Actin and myosin myofilaments

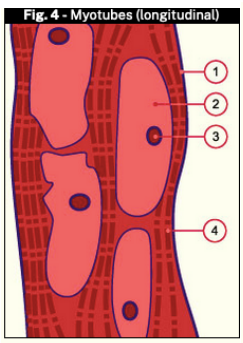


Fig. 4 - Myotubes (longitudinal)

1 Muscle fibers
2 Cell nucleus
3 Nucleolus
4 Myofilaments

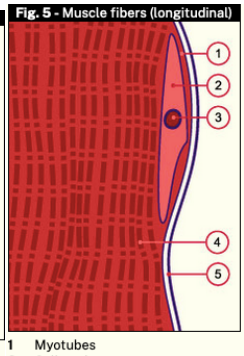


Fig. 5 - Muscle fibers (longitudinal)

1 Myotubes
2 Cell nucleus
3 Nucleolus
4 Myofilaments

Legend
Fig. 3 Un préméyoblaste est transformé en myoblaste par l'activité d'un gène sur le chromosome 11. Il est maintenant soumis à une division cellulaire et commence à synthétiser des myofilaments d'actine et de myosine.
Fig. 4 Plusieurs myoblastes reposent les uns sur les autres et fusionnent pour devenir des myotubes multicellulaires (stades 18 à 20). À ce stade, les noyaux cellulaires se trouvent encore au milieu des cellules individuelles.
Fig. 5 À la fin de la période embryonnaire, les noyaux cellulaires des myotubes se déplacent dans la périphérie sous la membrane basale. Le schéma de stries typique des fibres musculaires est clairement visible.

14.2.c. La jonction neuromusculaire

À l'âge de 9 semaines (début de la période fœtale), les premières jonctions neuromusculaires apparaissent sur les myotubes nouvellement créés. Avec la fusion de plusieurs myotubes, un syncytium est construit dans lequel une certaine striation (c'est-à-dire des éléments contractiles ordonnés) peut être reconnue. Bientôt, les myotubes reçoivent la première impulsion des motoneurones. Cela provoque la contraction des fibres musculaires.

À l'origine, les myotubes sont innervés par différents nerfs (polyneuralement) sur différentes parties de leurs surfaces (se multiplier). Ce n'est qu'après la naissance que les connexions superflues sont défaites et que l'innervation devient mononeurale.

Maintenant, les fibres musculaires ont atteint leur structure adulte en ce sens qu'elles sont unies par des gaines de tissu conjonctif aux fascicules et les fascicules aux muscles. Ces gaines proviennent de fibroblastes qui entourent ces fibres musculaires. Ils forment le périmysium interne et externe ainsi que l'épimysium. L'endomysium provient des fibres musculaires elles-mêmes.

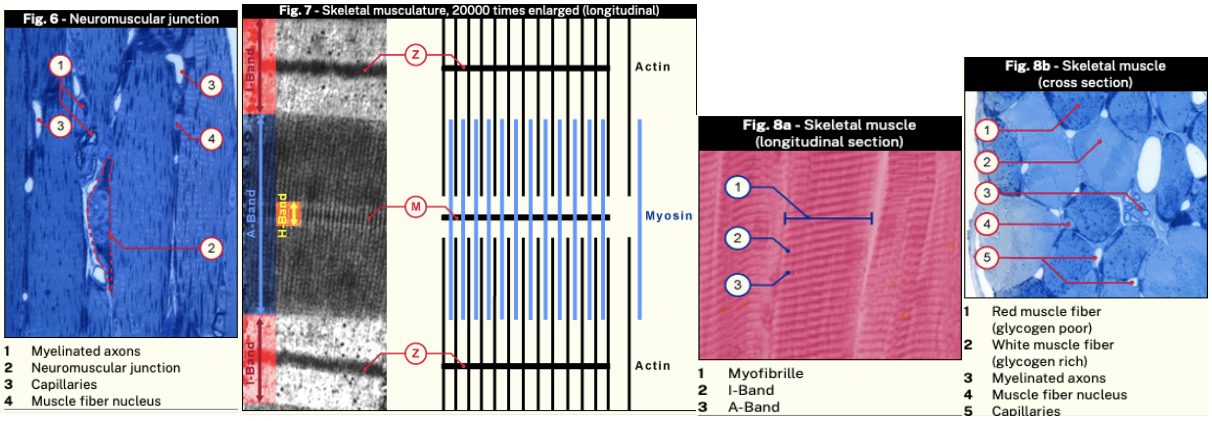


Fig. 6 À la fin de la période embryonnaire, les noyaux se déplacent dans les myotubes à la périphérie sous la membrane basale. Maintenant, la stries est reconnaissable. Les myotubes sont initialement multipliés et innervés polyneuralement.
Fig. 7 Dans l'image microscopique électronique, on reconnaît les complexes ordonnés des protéines musculaires de l'actine et de la myosine. L'unité myofiber située entre chacune des deux bandes Z successives est appelée sarcomères. Lors d'une contraction, les filaments d'actine glissent plus loin dans les bandes A de la section de la myosine.
Fig. 8a The striations of adult muscle tissue in a longitudinal section are shown in a light microscopic image.
Fig. 8b Red and white muscle fibers of adult muscle tissue are shown in a light microscopic cross section.

14.2.d. La musculature adulte et ses structures

Avec la différenciation en fibres musculaires par la fusion de plusieurs myotubes, les cellules musculaires perdent leur capacité à se diviser. Cependant, les cellules satellites restent sous forme de cellules souches à la surface des fibres musculaires.

En savoir plus

Un muscle se compose de différents types de fibres musculaires. Grosso modo, on distingue les fibres musculaires à contraction lente, « rouges » (type I) et à contraction rapide, « blanches » (type II). Grâce à leur teneur élevée en myoglobine ainsi qu'en mitochondries (dans lesquelles se produit la combustion oxydative du glucose et des acides gras) et en enzymes oxydatives (pour la combustion aérobie du glucose et des graisses), les fibres de type I sont spécialisées dans l'apport énergétique aérobie. Les fibres musculaires à contraction rapide, d'autre part, se caractérisent par une teneur élevée en phosphates et enzymes riches en énergie qui les décomposent ainsi que par la capacité de décomposer le glycogène sans oxygène et sont donc spécialisées dans l'apport d'énergie anaérobie. Un peu plus précisément :

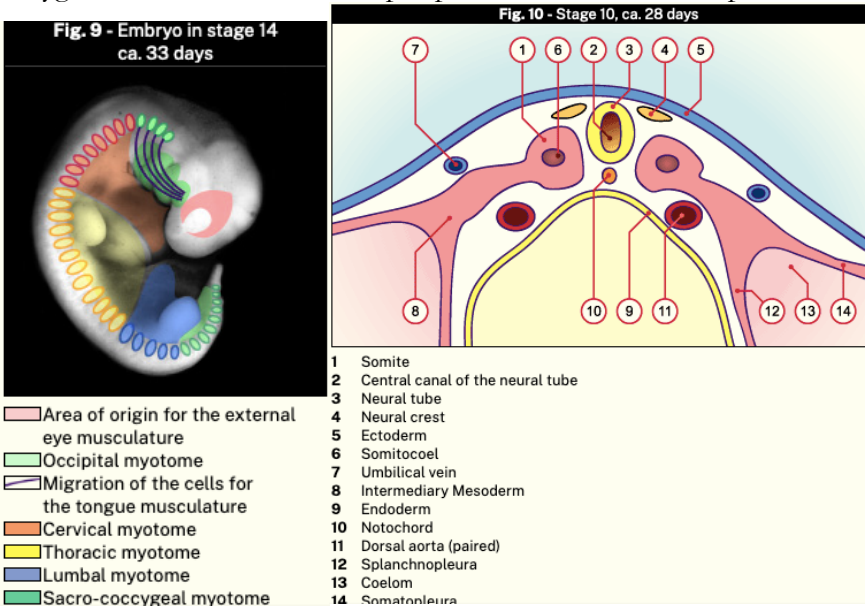
- **Fibres de type I** « rouge » ou « contraction lente », fibres musculaires de petit diamètre avec une résistance élevée à la fatigue, une concentration plus élevée d'ATPase, une teneur en glycogène relativement faible et une concentration plus faible de SDH (succinatdéhydrogénase) ainsi que - outre la teneur élevée en myoglobine mentionnée ci-dessus - un grand nombre de mitochondries. Ils se trouvent principalement dans la musculature « rouge » et possèdent un bon apport énergétique en raison de leur bonne capillarisation. Ils sont employés dans des mouvements de longue durée avec un développement limité de la force.

- **Fibres de type II** « blanc » ou « contraction rapide », fibres musculaires de grand diamètre
    - Fibres de type IIA : Fibres « rapides » ou « à contraction rapide » avec une tendance à la fatigue élevée, une teneur élevée en enzymes glycolytiques et oxydatives qui sont nécessaires avec des contractions plus durables avec un développement de force relativement plus élevé.
    - Fibres de type IIB : fibres rapides et facilement fatiguées avec un taux élevé de glycogène et une faible teneur en mitochondries. Leur apport énergétique se produit très rapidement, principalement via la glycolyse, ce qui est important pour les tensions courtes ou intermittentes avec une grande quantité de développement de force.
    - Fibres de type IIC: les fibres dites intermédiaires, qui peuvent être ordonnées entre les types I et II et, selon la formation, développer plus de caractéristiques de type I ou de type II.

14.3. Musculature squelettique

14.3.a. Origine de la musculature squelettique

Les muscles squelettiques proviennent des dermatomyotomes du mésoderme paraxial qui s'étendent de la traînée primitive à la plaque préchordale. Au stade 9, le mésoderme paraxial - caudal à la vésicule otique - commence à se segmenter et les structures émettrices sont appelées métamères. C'est le début du développement de la somite (stade 9) qui progresse le long d'un gradient craniocaudal. Avec 4 semaines et demie (stade 13), environ 30 paires de somites sont présentes. Au total, environ 38 ou 39 paires de somites sont formées (4 paires de somite occipitales, 8 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrées et 4 ou 5 paires de somite c occygiennes, où toutes ne sont pas présentes en même temps.



Legend

Fig. 9 L'extension approximative des zones d'approvisionnement des myotomes individuels est indiquée avec différentes couleurs.
Fig. 10 Les somites avec le somitocoel sont formées à partir du mésoderme paraxial. À ce stade, le mésoderme intermédiaire est également maintenant visible. L'embryon commence à se replier latéralement. Le mésoderme latéral s'est divisé en splanchno- et somatopleura. Dans cette coupe transversale, les cellules de la crête neurale sont également représentées schématiquement. D'eux proviennent une grande variété de cellules et de tissus.

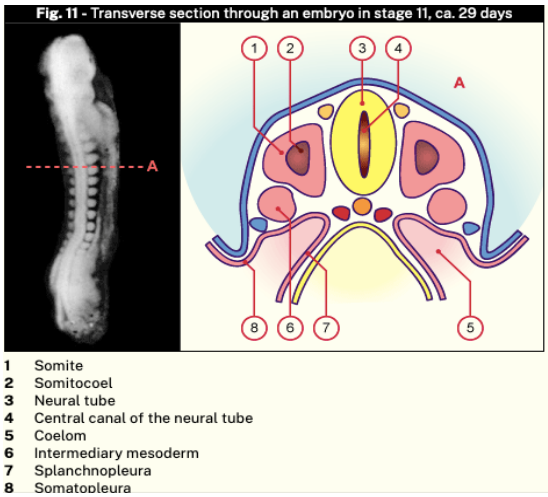
Les somites et les dérivés myotomaux qui en proviennent – selon leur niveau – forment la musculature somatique. Les myotomes occipitaux (4, vert clair) forment principalement le pharynx (gorge) et la musculature supérieure ou antérieure du cou, y compris les muscles de la langue. Ils sont également responsables de la musculature dans la région occipitale de la tête. À partir des myotomes cervicaux (8, orange), la musculature du cou et des épaules se forme. Ils sont suivis par les myotomes thoraciques qui forment la musculature des membres supérieurs et la musculature de la poitrine et de la paroi abdominale. Les myotomes lombaires (5, bleu clair) sont responsables de la formation de la musculature dans les membres inférieurs. Suivez enfin les myotomes sacrés et coccygiques (5 sacrés et 4-5 coccygiens, verts) qui forment les muscles du bassin inférieur et de la région fessière.

14.3.b. Différenciation des somites

Le tissu qui immigre par la traînée primitive et forme initialement la troisième couche germinale, le mésoderme, se transforme plusieurs fois. Les épiblastes-épithéliaux (cellules ectodermiques) sont transformés en cellules mésodermiques segmentées. Contrairement aux cellules épithéliales, celles-ci sont vaguement organisées. Une nouvelle transformation s'ensuit, c'est-à-dire une épithélialisation pour devenir des somites, qui représentent une partie épithélialisée du mésenchyme avec un somitocoel central.

Ces somites se développent des deux côtés de la plaque neurale, caudales au placode otique (post-otic), et sont des formations de forme carrée, facilement visibles de l'extérieur. Sous leur forme de somites épithélialisées, elles ne restent pas très longtemps, mais présentent très tôt une polarisation dans toutes les directions.

Dans une transformation renouvelée des somites en tissu mésenchymateux, les cellules sont libérées dans la cavité à partir des parois médiales et ventrales des somites. Les cellules centrales ainsi que les cellules de la paroi médioventrale forment le sclérotome qui, par conséquent, forme un composant important du squelette axial. Les parties dorsolatérales de la paroi somite sont appelées dermatomyotome (stade 12). Ce groupe de cellules se reproduit et forme également une nouvelle couche de cellules. Le dermatomyotome se compose maintenant de deux portions: le myotome, qui se trouvent plus médialement et forment l'origine de la musculature squelettique ainsi que le dermatome dorsolatéral, à partir duquel - entre autres choses - le tissu sous-cutané procède. Le tissu a donc de nouveau perdu son caractère épithélial.



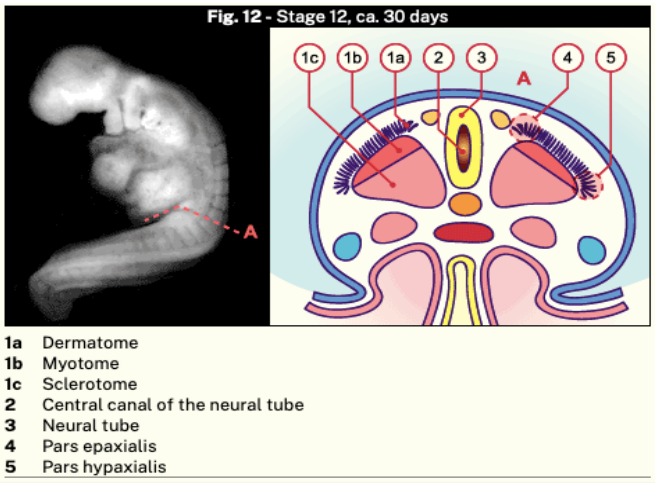


Fig. 11 Sur la gauche est montré un embryon au stade 11, env. 29 jours.
Sur la droite, une section transversale à travers l'embryon au niveau A est affichée. Les somites à ce niveau présentent un somitocoel. Il s'agit d'une lumière qui est entourée par les cellules épithélialisées de la somite.
Fig. 12 Sur la gauche est montré un embryon au stade 12, env. 30 jours.
Sur la droite, une section transversale à travers l'embryon au niveau A est affichée. Les somites se sont libérées et forment des dermatomes, des myotomes et des sclérotomes. L'aorte n'est plus appariée.

Dans le groupe des myoblastes qui ont une origine hypaxiale et qui ont partiellement migré dans les régions latérales de l'embryon, l'ordre segmentaire n'est plus aussi clairement visible. Il est intéressant à cet égard qu'au cours du développement, le placement ou l'extension définitive d'un muscle puisse changer. Cela se produit, par exemple, dans les muscles qui affectent les épaules. Le muscle latissimus dorsi et le muscle pectoral majeur obtiennent une connexion secondaire à la partie du tronc du squelette, mais conservent leur innervation d'origine du plexus brachial.

En savoir plus
La myogenèse des muscles se produit en plusieurs vagues:

1. Le développement des myotomes des muscles epaxiaux somatiques se déroule en plusieurs étapes et se caractérise par des vagues de myoblastes qui émigrent, l'une après l'autre, vers leurs emplacements futurs. On suppose que la formation de somite est multifactorielle et régulée par divers gènes. Aujourd'hui, à l'aide d'analyses de mutations, on connaît divers gènes (Fgfr1, Tbx6, Wnt 3a) qui jouent un rôle important dans la formation de somite. On suppose que ces gènes sont principalement activés lors de l'afflux de cellules via la traînée primitive et les nœuds. Néanmoins, on ne connaît toujours pas le mécanisme précis qui conduit au métamérisme. On ne peut que deviner que les activités génétiques régionales sont responsables de la formation de somite. Dans le diagramme pars epaxialis interactif suivant, la migration et les différentes activités génétiques de la musculature épxiale, en fonction du stade de développement, peuvent maintenant être observées un peu plus précisément.
2. Les muscles qui proviennent du pars hypaxialis (diagramme pars hypaxialis interactif) du myotome, se développent également dorsomédiquement à ventrolatéralement en deux vagues. Contrairement à la musculature épaxiale, peu de préyoblastes développés migrent vers la périphérie et seulement là se développent dans les masses de prémuscles et dans la musculature définitive.

14.3.c. Musculature des membres

Les bourgeons des extrémités qui se forment à partir des cellules de mésenchyme de la somatopleura n'ont d'eux-mêmes aucune puissance myogénétique. Les myoblastes des extrémités immigrent en tant que préméyoblastes encore capables de division hors du dermatomyotome du segment associé ou de la somite le long des structures de la matrice extracellulaire. Les bourgeons des membres supérieurs (stade 12) contiennent un apport de prémyosblastes des paires de somites 9 à 13 et les bourgeons des membres inférieurs (stade 13) des paires de somites 26 à 32. Les myoblastes sont soumis à une prolifération cellulaire active et fusionnent pour devenir un syncytium, le myotube primaire. De cette façon, deux masses de prémuscle apparaissent dans les

extrémités formantes. L'un se trouve sur le côté d'étirement (dorsal) tandis que l'autre se trouve sur le côté courbé (ventral) de l'extrémité. Les sections des extrémités nouvellement formées sont encore et encore nouvellement colonisées par des myoblastes selon le principe de juvenilité. Seuls les bords distaux de l'anglène de la main et du pied restent exempts de myoblastes. Ces masses prémusculaires commencent bientôt à s'organiser en couches, puis en blastèmes musculaires individuels. Dans le développement ultérieur, les blastèmes individuels fusionnent à nouveau (polymérisation), ce qui est très probablement dû à l'influence locale du squelette en formation. Les anglogènes musculaires définitifs sont formés. D'autres blastèmes musculaires sont détruits (sarcolyse). L'extension définitive des muscles peut encore changer (par exemple, les muscles thoraco-huméraux: muscle pectoral majeur; muscles spinohumerals: muscles latissimus dorsi, muscles spinocostaux: muscles rhomboïdes). Ce n'est qu'à l'âge d'environ 9 semaines que l'anlagen de la plupart des groupes musculaires a atteint sa forme définitive.

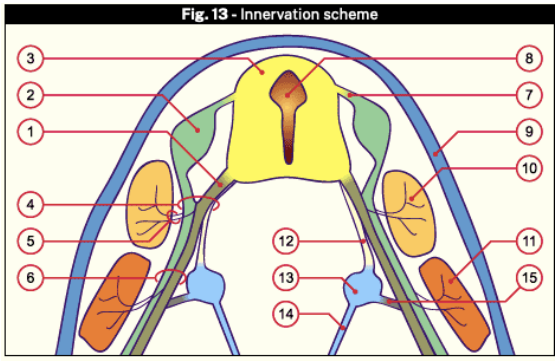
Les tendons des muscles individuels se développent indépendamment d'eux. Ainsi, pendant un certain temps, des tendons peuvent également s'y former là où aucun muscle n'est présent. Les myoblastes qui ont immigré dans les extrémités ne contiennent également aucune information liée au schéma musculaire, comme l'ont montré des expériences sur des embryons de poulet. Probablement, une interaction a lieu entre les structures squelettiques en formation et les blastèmes musculaires qui en résultent. Comme les préméyoblastes, l'innervation suit les structures de guidage mésenchymateuses.

Néanmoins, cela se produit initialement indépendamment de la musculature formatrice. Ainsi, il peut arriver que les motoneurones innervent également divers muscles à la fois. Pour le développement ultérieur et la croissance des muscles, cependant, l'innervation est très importante. Via les impulsions que les fibres musculaires reçoivent des motoneurones, les fibrilles musculaires se déplacent au centre des myotubes, tandis que les noyaux se déplacent vers la périphérie (comparer Fig. 6).

14.3.d. Musculature du dos autochtone

La vraie musculature du dos provient de la partie épaxiale du myotome et chez l'adulte se trouve sous celle des muscles visibles de l'extérieur qui ne comptent pas comme étant une musculature dorsale autochtone. Les parties profondes de la musculature dorsale autochtone sont ordonnées de manière strictement segmentaire. L'innervation se produit alors en fonction des branches dorsales des nerfs spinaux. Les blastèmes musculaires superficiels de la musculature autochtone du dos forment des segments qui se chevauchent et de longs muscles.

La musculature dorsale superficielle visible de l'extérieur (par exemple, le muscle latissimus dorsi) provient de la partie hypaxiale du myotome. À l'origine, il appartient à la musculature du bras et secondairement, il est à nouveau déplacé vers le thorax. Leur innervation d'origine (plexus brachial) est cependant conservée. Un autre muscle superficiel du dos, plus proéminent, le muscle trapèze, qui a une origine crânienne (innervation par le N. XI), forme le contour supérieur du dos.



1 Anterior radix
2 Spinal ganglion
3 Spinal medulla
4 Spinal nerve
5 Posterior branch for the pars epaxialis of the myotome
6 Ventral branch for the pars hypaxialis of the myotome
7 Posterior radix
8 Central canalis
9 Skin
10 Epaxial musculature
11 Hypaxial musculature
12 White rami communicantes
13 Sympathetic ganglion
14 Postganglionary fibers
15 Grey rami communicantes

Legend Fig. 13 Les parties épxiales du myotome sont innervées par le ramus dorsalis du nerf spinal et les parties hypaxiales par le ramus ventralis. Les fibres vers et depuis les ganglions sympathiques sont montrées dans le diagramme.

14.3.e. Muscles du thorax ventrolatéral et de la paroi abdominale, diaphragme

Avec le développement des côtes, qui sortent du processus sclérotomique ventral associé et se développent ventralement de manière appositionnelle, les prémyosblastes du dermatomyotome thoracique des somites associées pénètrent également dans la paroi thoracique. Ils se développent pour devenir une musculature intercostale. Leur innervation se déroule également de manière strictement segmentaire. Secondairement, les muscles des bourgeons du bras atteignent le thorax (muscle pectoral et M. serratus antérieur, qui sont tous deux innervés par le plexus brachial). La section caudale des somites thoraciques forme des prémoblastes sous la même forme que dans la région des côtes. Ces prémoyoblastes migrent également ventralement (stades 14-16) et, des deux côtés, forment des masses prémusculaires compactes qui sont bientôt criblées de cellules somatoplées. Initialement, cette masse musculaire se trouve toujours dans la partie postérieure de la paroi abdominale latérale. De ce fait, les 4 blastèmes musculaires de la paroi abdominale se différencient de plus en plus avec M. rectus abdominis, M. obliquus internus et externus ainsi que le M. transversus abdominis (stades 19-20). Ce processus est régulé par les cellules de somatopleura. Enfin, les blastèmes musculaires atteignent leur position définitive dans la région ventrale de l'abdomen.

Dans la région située sous le nombril, les muscles ont différentes origines: d'une part, les myoblastes proviennent de la région de l'éminence caudale (eminentia caudalis) et arrivent à des endroits autour de la membrane cloacale du côté ventral. Là, ils forment une partie de l'abdomen ainsi que des parties de la musculature de la vessie. Du même mésenchyme découlent également la musculature du sphincter cloacal, ainsi que la musculature intestinale. D'autre part, les somites du thorax les plus basses délivrent des parties de la musculature abdominale inférieure. Au niveau de l'anneau nombril, des cellules d'origine ectodermique pénètrent sous l'ectoderme et font partie de cette musculature.

Le diaphragme est formé dans une large mesure à partir d'un mésenchyme du pli pleuropéritonéal (PPF). Celui-ci est en forme de pyramide, s'étend au niveau cervical jusqu'au mésenterium de l'œsophage et s'unit ventralement au septum transverse.

Au début du développement (stade 10), le septum transverse est un pont mésenchymateux au-dessus des somites entre le péricarde et la vésicule du nombril et forme la transition du mésoderme pariétal au mésoderme viscéral de la plaque latérale. Avec le repliement de l'embryon autour d'un axe transversal à travers la plaque préchordale, le cœur effectue une rotation de 180 degrés. Ainsi, le septum transverse et le PPF reviennent à se coucher caudalement dans une position thoracique (comparez la descente du cœur). Un indice quant à sa position d'origine, cependant, est fourni par l'innervation du diaphragme par le n. phrenicus qui dérive des nerfs spinaux C3-C5.

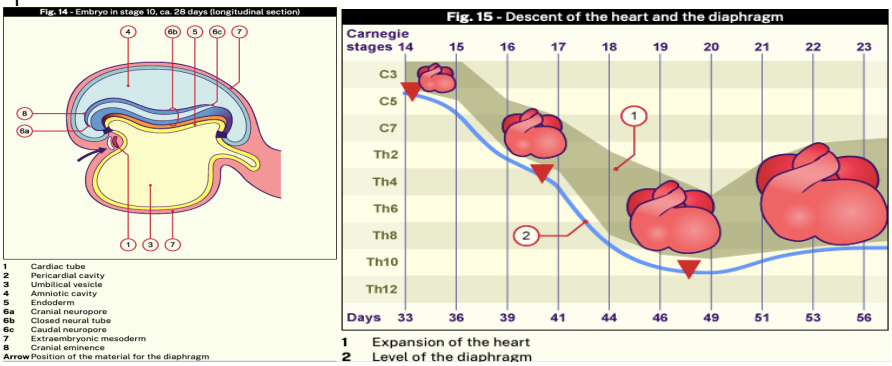


Fig. 14 The embryo is shown with its dorsally lying amniotic cavity and the ventrally lying umbilical vesicle. Due to the embryonic folding the cardiac anlage (including the pericardial cavity) and the material for the diaphragm undergo a rotation of 180 degrees. The pericardial cavity, which is initially formed above the cardiac anlage, comes to lie ventrally. Further, in stage 10, the closure of the neural tube begins. In its cranial and caudal parts, though, it still remains open (neuroporus cranialis and caudalis).
Fig. 15 In order to obtain more information about stage 14, ca. 33 days; stage 17, ca. 41 days or stage 20, ca. 49 days, click on the red triangles.

Outre le matériau du septum transverse avec les myoblastes de la région cervicale, la musculature du diaphragme a encore d'autres sources. Il s'agit de la splanchno- et de la somatopleure et du pli pleuro-péritonéal (PPF) ou membrane pleuro-péritonéale, qui forme la section dorso-latérale du septum transverse et donc un pli pour le v. cardinalis communis.

14.3.f. Muscles des arcs pharyngés

Les arcs pharyngés et les poches apparaissent dans la région ventro-latérale de la tête (stades 10-13) et sont séparés les uns des autres par des plis thoraciques.

En général 5, peut-être 6 arcs pharyngés sont engendrés. Le mésenchyme provient d'une accumulation centrale de mésoderme paraxial qui provient des quatre somitomères occipitaux non segmentés. Ce sont les somites les plus hautes qui se forment post-otic. Plus tard, le matériel de la crête neurale et du disque épipharynx pénètre également dans les arcs pharyngés. De là dérive la partie squelettique ainsi que la musculature du pharynx et du visage. L'innervation, cependant, indique toujours l'origine occipitale du mésenchyme en ce sens que les arcs pharyngés associés sont innervés par les nerfs des 4 myotomes occipitaux (post-otiques) les plus élevés, c'est-à-dire des nerfs cérébraux. Contrairement à l'innervation des extrémités, les nerfs sont déjà présents avant la formation des muscles.

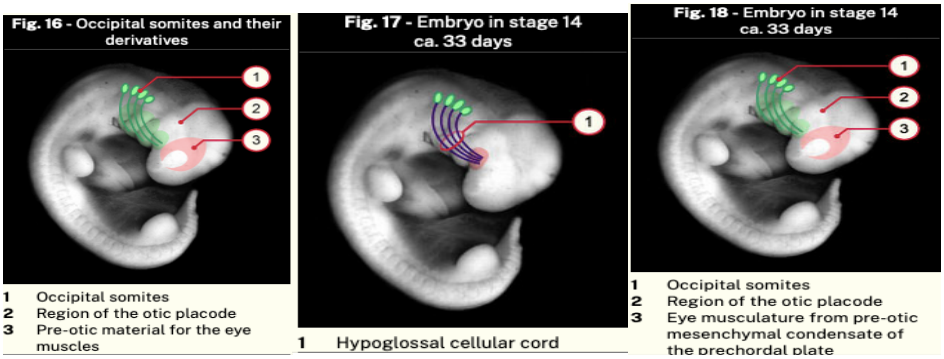


Fig. 16 The material for the head region musculature stems from the uppermost somites in the postotic region. Compare table: Origin of the pharyngeal arch musculature.
Fig. 17 The embryo is in stage 14, ca. 33 days. The occipital somites are depicted in green. The tongue receives material from all 4 occipital somites for muscle formation. The connective tissue and the myoblasts together form a hypoglossal cord.
Fig. 18 Origin of the external eye musculature.

Origin of the pharyngeal arch musculature		
1st pharyngeal arches	Mm. masseter, temporalis, pterygoideus	Mandibular nerve from the trigeminals nerve (HN V 3)
2nd pharyngeal arches	Mimic musculature: Mm. Stylohyoideus, digastricus (venter posterior) and stapedius	Facial nerve (HN VII)
3rd pharyngeal arches	M. stylopharyngeus	N. glossopharyngeus (HN IX)
4th pharyngeal arches	Almost the entire pharynx and larynx musculature	N. vagus and accessorius (HN X and XI)
5th pharyngeal arches and cervical somites	M. sternocleidomastoideus and trapezius	N. accessorius (HN XI)

14.3.G. Musculature de la langue

Comme celle de l'ensemble du pharynx, la musculature de la langue provient de préméyoblastes provenant des 4 somites occipitales. Le tissu conjonctif provient des cellules de la crête neurale qui se sont formées des deux côtés du tube neural. Les deux forment ensemble un cordon cellulaire hypoglosse au sol du pharynx (stade 14). Dans le plancher du pharynx, les myoblastes commencent à se différencier. Le nerf hypoglosse (stade 15) est responsable de l'innervation de la musculature de la langue.

14.3.H. Musculature oculaire externe

La musculature externe de l'œil provient de la plaque préchordale. Il s'agit d'une condensation mésenchymateuse pré-otique qui se trouve dans une relation étroite avec le plancher du sillon neural. Les myoblastes (stade 16) se différencient déjà très tôt et forment des myotubes des muscles oculaires externes (stade 20) (M. rectus sup., inf., med. et lat.; M. obliquus inf. et sup.).

14.4. Cardiaque musculature

14.4.a. Développement précoce de la musculature cardiaque

La musculature cardiaque provient du matériel mésenchymateux qui forme la plaque cardiogénique au début du développement avant la plaque préchordale (stade 8). Ce mésenchyme est constitué d'un groupe connecté de cellules cuboïdes dans le mésoderme ventral.

Au stade 9, l'anlage cardiaque se trouve médio-ventral au cœlome péricardiaque. Grâce au développement du pli de la tête, la situation du cœur est influencée. Il entoure maintenant le tube endocardiaque, la gelée cardiaque sécrétée par le manteau du myocarde et le manteau du myocarde lui-même. Le manteau du myocarde au stade 10 est déjà capable de contractions, ce qui implique une formation très précoce d'éléments contractifs.

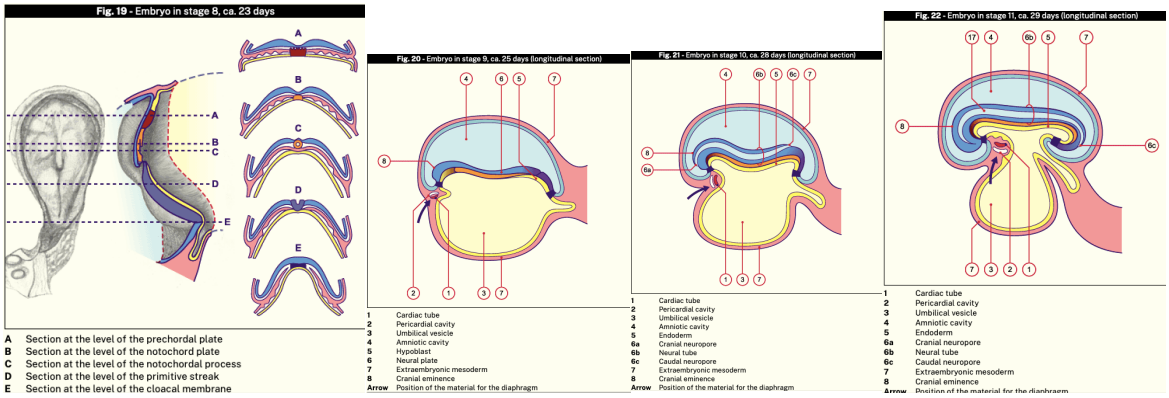
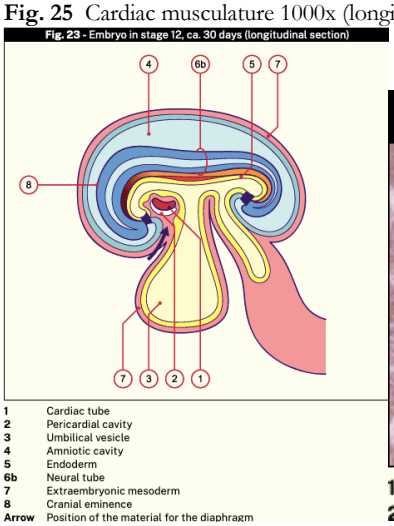
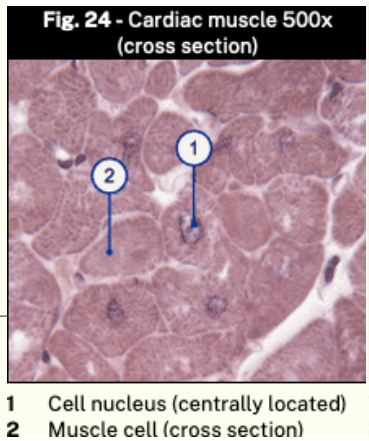
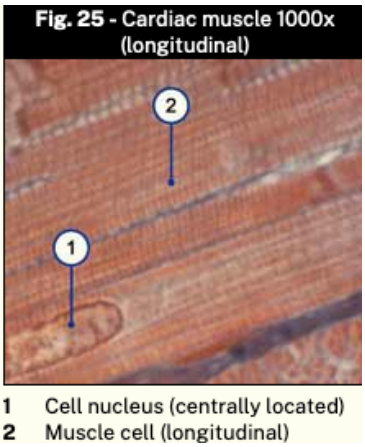


Fig. 19 The **left** diagram shows an overview of the embryonic plate. In the **middle** a lateral view of the same embryo is shown. On the **right**, the cross sections are shown that correspond to the levels indicated with the capital letters. At this stage the material for the cardiac anlage, the myocardial plate or cardiogenic plate, lies cranial to the prechordal plate.
Fig. 20 L'embryon est montré avec sa cavité amniotique dorsale et la vésicule ombilicale couchée ventralement. En raison du repliement des embryons, l'anlage cardiaque et le matériau du diaphragme subissent une rotation d'environ 180 degrés. La cavité péricardique se développe au-dessus de l'anlage cardiaque. Une partie du matériau pour former le diaphragme se trouve sur le côté crânien de l'anlage cardiaque. De plus, la plaque notochorde est visible. Il remplace l'hypoblaste dans la partie médiale.
Fig. 21 L'embryon commence à se replier sur la voie crânienne et caudale. C'est pourquoi l'anlage cardiaque et le matériau destiné au diaphragme subissent une rotation de 180 degrés. La cavité péricardique, qui se développe d'abord au-dessus de l'anlage cardiaque, vient à se trouver ventralement. Plus loin, au stade 10, la fermeture du tube neural commence. Dans ses parties crânienne et caudale, cependant, il reste ouvert (neuroporus cranialis et caudalis). La plaque notochordale s'est également séparée de l'endoderme et a formé la notochorde définitive.
Fig. 22 La rotation de l'anlage cardiaque est terminée; la cavité péricardique se trouve maintenant ventrale à l'anlage cardiaque. Avec le pliage, les futurs intestins se sont organisés en trois sections: l'intestin antérieur, l'intestin moyen et l'intestin final. Le tube neural est fermé crâniennement. L'anlage du diaphragme, le septum transverse, se trouve maintenant entre l'anlage cardiaque et la vésicule ombilicale, devant le bourgeon hépatique. Avec le repliement, la tige allantoïque se trouve maintenant sur la face ventrale de l'embryon. À ce stade, la membrane oropharyngée est déjà ouverte. Une communication existe donc entre les intestins et la cavité amniotique (non montrée ici).
Fig. 23 Le repliement de l'embryon est presque terminé. Grâce à l'expansion massive du cerveau, la région du nombril avec la vésicule ombilicale et l'allantoïde dans la tige allantoïque deviennent plus comprimées. Entre l'endoderme et la notochorde, l'aorte dorsale a fusionné dans la section centrale. Au-dessus et en dessous, il est toujours apparié.

Fig. 24 Cardiac musculature 500x (cross section).
Fig. 25 Cardiac musculature 1000x (longitudinal)







14.4.b. Aspects histologiques

Contrairement aux myoblastes de la musculature squelettique, les cellules précurseurs du myocarde ne fusionnent pas en syncytium mais restent plutôt en tant que cellules individuelles. Ils sont reliés les uns aux autres, cependant, par des jonctions adhérentes complexes, les disques intercalés, et forment ainsi une liaison cellulaire qui reste ensemble.

14.5. Musculature lisse

14.5.a. Origine de la musculature lisse

La musculature lisse des viscères, de la trachée et des bronches, des vaisseaux sanguins et du tissu glandulaire, provient de cellules mésodermiques qui immigrent via la traînée primitive directement dans le voisinage où ces organes apparaissent. Initialement, une phase de prolifération animée des myoblastes commence. Ensuite, les cellules s'allongent; les filaments musculaires typiques actine et myosine sont synthétisés et allongés, des fibres musculaires effilées apparaissent.

14.5.b. Aspects histologiques

Contrairement aux muscles squelettiques, chaque cellule musculaire lisse a son propre noyau cellulaire, situé au milieu de la cellule. Les éléments contractiles ne sont pas ordonnés géométriquement.

14.5.c. Les muscles oculaires internes

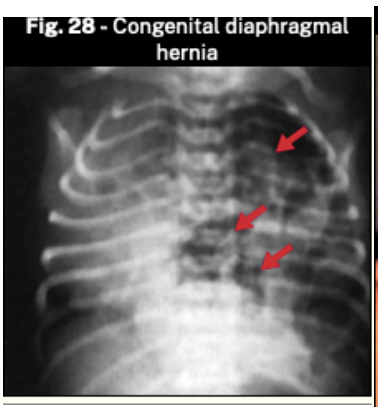
Les muscles oculaires internes (sphincter et muscles dilatateurs de la pupille) sont des dérivés de la couche externe de la coupe optique dans la région de la rétine pars iridica. Ils proviennent donc de l'ectoderme neural. Le muscle ciliaire provient peut-être du matériel de la crête neurale (12ème semaine).

14.6. Regeneration

14.6.a. Regeneration processes of the musculature

Les cellules satellites du tissu musculaire garantissent les processus de régénération de la musculature. Ils se trouvent à la surface des fibres musculaires matures sous la membrane basale. L'origine des cellules satellites n'est pas tout à fait claire. Les recherches les plus récentes indiquent que ces cellules souches proviennent du système vasculaire. D'autres chercheurs supposent qu'il s'agit de restes de myoblastes qui ont conservé leur capacité de division et garantissent ainsi la régénération du tissu musculaire.

14.7. Abnormal muscle development



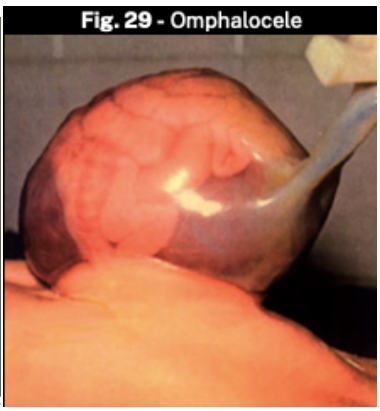




Fig. 28 Sur le côté gauche de l'enfant (à droite sur l'image), les boucles intestinales sont visibles dans la région du thorax et ont déplacé le cœur et les autres structures médiastinales vers la droite.
Fig. 29 Les anses intestinales sont visibles dans un omphalocèle. La musculature est absente.
Fig. 30 L'enfant n'a pas de musculature abdominale et l'abdomen ressemble à un pruneau.

14.7.a. Hernie diaphragmale congénitale (CDH)

La hernie diaphragmale congénitale (CDH) résulte d'une musculature de diaphragme manquante ou faible. Ainsi, le contenu de la cavité abdominale dépasse dans l'espace thoracique et déplace les structures qui s'y trouvent.

14.7.b. Omphalocèle

Un omphalocèle est un déplacement du contenu abdominal dans le cordon ombilical. Contrairement à une hernie ombilicale, un omphalocèle n'est recouvert que du péritoine. La cause est une rétraction incorrecte de la hernie ombilicale physiologique au cours du développement du fœtus. En conséquence, aucune formation musculaire appropriée n'a pu avoir lieu dans cette région.

14.7.c. syndrome du ventre pruneau -The prune-belly syndrome

Un syndrome du ventre pruneau résulte d'une absence de toute la musculature de la paroi abdominale, qui peut être attribuée à un trouble du développement embryonnaire précoce.

14.7.d. Dystrophie myotonique

Les dystrophies musculaires sont des troubles héréditaires avec dégénérescence progressive des muscles squelettiques sans anomalies structurelles du système nerveux. Ils sont classés en fonction de la distribution et de la gravité de la faiblesse musculaire. Le domaine est très complexe et des livres spécialisés pour une lecture plus approfondie sont recommandés.

14.7.e. Torticolis congénital

Torticollis congenitalis se caractérise par un raccourcissement ou une contraction du muscle sternocléidomastoïdien d'un côté. La tête est inclinée du même côté et tournée vers l'autre côté. La cause n'est pas claire. D'une part, certains en rendent responsables les blessures du traumatisme à la naissance, mais le torticolis congenitalis apparaît également chez les enfants nés par césarienne.

14.7.f. Autres maladies rares

- Dystrophie musculaire pseudohypertrophique
- Myopathie mitochondrale
- Syndrome de Holt-Oram
- Syndrome de Pologne
- Syndrome de Landouzy-Déjerine (forme facioscapulohumérale de dystrophie musculaire)
- Muscles absents, généralement sans conséquences cliniques Muscles excédentaires (M. soleus accessorius) sans conséquences cliniques
- Rhabdomyosarcome

14.8. Résumé

La musculature du corps humain provient de la couche germinale moyenne, le mésoderme. On distingue trois variétés de muscles:

- musculature squelettique

- musculature cardiaque
- musculature lisse

En savoir plus Vue d'ensemble de l'origine des muscles et du tissu conjonctif associé

La couche germinale moyenne se forme à travers un afflux de cellules d'origine ectodermique via la traînée primitive et les nœuds. Le mésoderme des deux côtés du tube neural est appelé mésoderme paraxial. De là se développe la musculature, entre autres choses. Les cellules mésodermiques forment plus latéralement le mésoderme intermédiaire et complètement latérales, à la transition vers la structure extraembryonnaire, le mésoderme à plaque latérale se forme. Dans la section la plus crânienne de l'embryon, devant la plaque préchordale, une accumulation de cellules mésodermiques forme la plaque cardiogénique, d'où provient le matériau de la musculature cardiaque.

Entre les deux, les somites se forment à partir du mésoderme paraxial. Ceux-ci représentent des paires de segments mésodermiques épithélialisés à gauche et à droite du tube neural. Ils ne durent pas longtemps sous cette forme et se différencient davantage en musculature squelettique (myotome), la peau (dermatome) et l'axe squelettique (sclérotome). Les cellules myotomatiques passent par différentes étapes au cours de leur développement pour devenir une musculature squelettique. Le préméyoblaste est le premier stade préliminaire différencié des cellules musculaires, en ce sens que les corps cellulaires et le noyau sont allongés. Plusieurs gènes sur le chromosome 11 en sont responsables.

Chapitre 16 - Système Cardiovasculaire

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de connaître les premiers indices du développement cardiaque, ainsi que la localisation du tissu cardiogénique
- de savoir comment passe-t-on de la circulation sérielle à la circulation parallèle au cours du développement embryonnaire? Quels facteurs favorisent ce développement?
- d'énumérer les procédés présidant à la séparation des oreillettes et des ventricules
- d'inventorié le système veineux et artériel avec ses différentes composantes cardiaques proches
- d'expliquer, suite au développement du péritoine, les rapports de l'enveloppe péritonéale chez l'adulte
- de décrire les différents nerfs procèdant à l'innervation cardiaque

Prérequis

- Disque embryonnaire
- Formation des cavités pleurales dans le module système respiratoire

Vidéo Battements cardiaques

Questions & réflexions

- Quels sont les déterminants du développement des cellules mésodermiques dans la région cardiogénique?

- Quels mécanismes contribuent à la formation du tube cardiaque?
- Au cours de son développement le coeur subit une descente. Quelle est l'influence possible de cette descente sur le développement cardiaque?
- Quelles sont les forces influençant le cloisonnement cardiaque?
- Comment se forme, à partir de la réunion de ses vaisseaux afférents et efférents, l'unité cardio-vasculaire ?
- Quels sont les facteurs déterminants dans le développement des vaisseaux artériels et veineux?
- Le développement des arcs aortiques. Pourquoi certains restent conservés alors que d'autres disparaissent?
- Le système veineux est complexe. Quels sont les mécanismes responsables de la régression ou de la persistance de certains vaisseaux?
- Des valvules sont nécessaires pour un flux sanguin dirigé. Où se situent de telles valvules, pourquoi et comment sont elles constituées?
- Différents nerfs assurent l'innervation cardiaque. Comment les nerfs se dirigent-ils vers les organes appropriés?
- Quels éléments favorisent la modification de la circulation au moment de la naissance?

Introduction

Le système cardiovasculaire se développe très précocement chez le jeune embryon. Il est indispensable à sa survie, servant aux échanges gazeux, à l'alimentation et à l'évacuation des catabolites. Le coeur commence à battre dès le stade 10 (env. 28 jours), le sang n'ayant initialement que des mouvements pendulaires. Les gros vaisseaux servent essentiellement au transport et à la distribution du sang. Les vaisseaux de plus petit calibre sont responsables des procédés de diffusion.

16.a. Le disque embryonnaire didermique (2ème semaine)

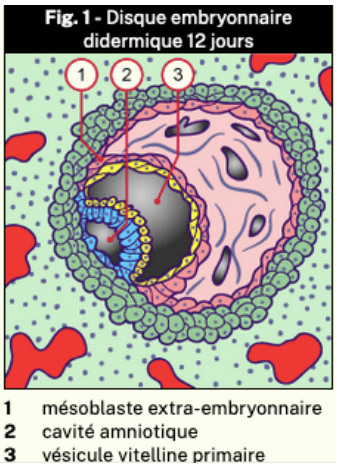
Rappel du développement durant la 2ème semaine

Le développement du **disque embryonnaire didermique** avec l'établissement de la circulation foeto-maternelle a été étudié de manière détaillée dans les modules placenta et implantation.

Le bouton embryonnaire présente au stade de deux semaines la forme d'une sphère, constituée schématiquement de deux cavités hémisphériques superposées:

- la cavité amniotique
- la vésicule vitelline primaire

Le plancher de la cavité amniotique est formé par l'épiblaste et le toit de la vésicule vitelline par l'hypoblaste. Ces deux feuillets accolés constituent l'embryon ou le disque embryonnaire didermique. En réalité seul l'**épiblaste** va générer les tissus embryonnaires, l'**hypoblaste** sera quant à lui responsable d'une partie des annexes extra-embryonnaires.



Légend Fig. 1 Le bouton embryonnaire présente au stade de deux semaines la forme d'une sphère, constituée schématiquement de deux cavités hémisphériques superposées.

16.b. Le disque embryonnaire tridermique (3ème semaine)

16.b.1. Introduction

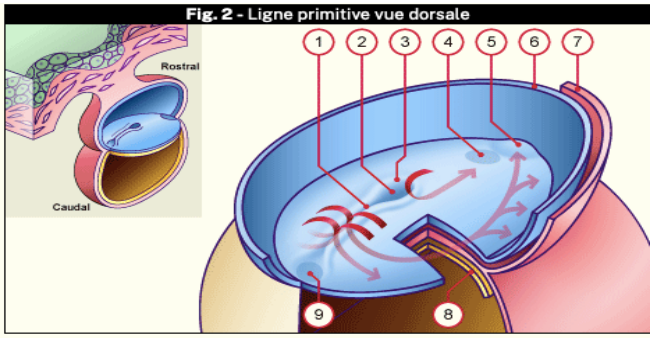
Le passage du disque didermique au disque tridermique correspond à l'invagination d'un **troisième feuillet** embryonnaire primitif (mésoblaste/derme), entre les deux déjà existants. Ce phénomène est appelé la **gastrulation**. A ce stade, l'embryon subit des modifications profondes en raison de mouvements cellulaires et tissulaires complexes. Dès ce moment on parlera de l'**ectoblaste/derme** dorsal et non plus d'**épiblaste**, de **mésoblaste/derme** intermédiaire et d'**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.

16.b.2. Formation de la ligne primitive

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

Le disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) est maintenant ovoide, l'extrémité large représentant la **région céphalique**, l'extrémité étroite la **région caudale**.
A ce moment, par rapport à un axe longitudinal céphalo-caudal on peut séparer l'embryon en une moitié gauche et une moitié droite.

A partir du 17e jour, on voit se développer un **épaississement du disque embryonnaire** au niveau de la ligne médiane, le long de l'axe céphalo-caudal. Cette structure médiane, appelée **ligne primitive**, va s'allonger jusqu'à occuper environ la moitié de la longueur de l'embryon. La ligne primitive résulte de la prolifération et de la migration des cellules épiblastiques vers la région médiane du disque embryonnaire. A partir du 19e jour, la ligne primitive s'allonge par addition de cellules à son extrémité caudale. Il se forme dans l'ectoblast à son extrémité craniale une gouttière: le **sillon primitif**. La région rostrale est renforcée par un amas de cellules épiblastiques formant la **dépression primitive** avec le **noeud primitif** (**noeud de Hensen chez les oiseaux**). La tête de l'embryon se formera à l'extrémité du disque embryonnaire près de la dépression primitive.



1 sillon primitif
2 dépression primitive
3 noeud primitif
4 membrane oropharyngée
5 aire cardiaque
6 bord sectionné de l'amnios
7 mésoderme
8 endoderme
9 future membrane cloacale
NB 1+2+3 = ligne primitive

Légende Fig. 2 Disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) (12-17 jours).
Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques vers leurs territoires présomptifs respectifs.

Rappel de Nomenclature
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 forment l'ectoblaste, le mésoblaste (ou chordo-mésoblaste) et l'entoblaste intra-embryonnaire.
- Les cellules de l'hypoblaste forment l'entoblaste extraembryonnaire (vésicule vitelline, allantoïde).

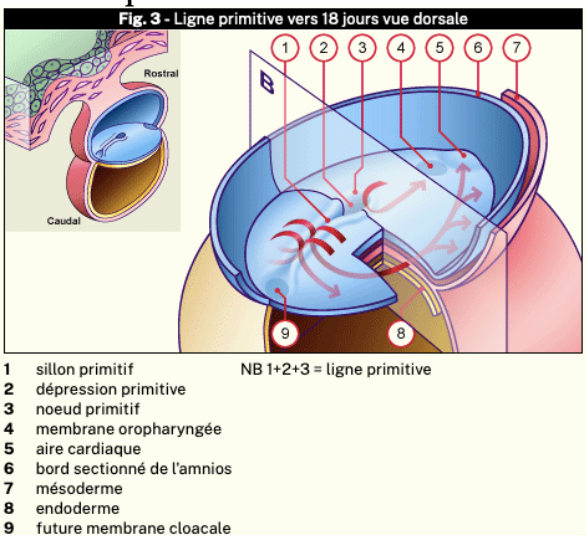
16.b.3. Formation des feuillets primordiaux

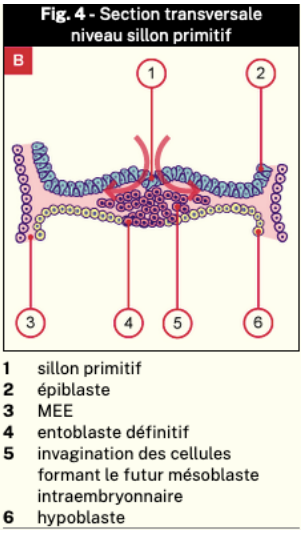
A partir du 17e jour, la ligne primitive constitue la «porte d'entrée» à partir de laquelle les cellules épiblastiques commencent à proliférer et à s'invaginer.
Grâce à des méthodes histologiques, on a pu démontrer que les cellules épiblastiques développent des pseudopodes lors de leur migration le long du sillon primitif. Elles perdent les connexions entre-elles.
Ce phénomène est appelé **gastrulation**.
En fonction de **leur origine** sur la ligne primitive et du **moment** de leur **invagination**, les cellules de l'épiblaste migrent successivement dans différentes directions.

Les premières cellules migrant à travers le noeud et le sillon primitif **envahissent l'hypoblaste** et déplacent les cellules de ce dernier pour le remplacer finalement par une couche d'**entoblaste définitif** (à l'origine de l'épithélium du futur intestin et de ses dérivés).

Au même moment les cellules qui passent par le noeud primitif et qui **migrent crânialement** sont à l'origine de deux structures:

- **la plaque préchordale** se situant en position crâniale du noeud primitif
- le **processus notochorda**





Légende
Fig. 3 Disque embryonnaire vu par sa face supérieure (dorsale) d'aspect ovoide, avec en haut la région céphalique, et en bas la région caudale. Les flèches rouges représentent schématiquement la migration des cellules épiblastiques vers leurs territoires présomptifs respectifs.
Fig. 4 Section transversale au niveau du sillon primitif au moment de la gastrulation montrant l'invagination des cellules épiblastiques formant le futur mésoblaste ainsi que l'entoblaste qui va progressivement remplacer l'hypoblaste.

Un autre contingent de cellules forme entre l'épiblaste et l'entoblaste définitif naissant un **troisième feuillet**, le **mésoblaste intra-embryonnaire**. Les cellules mésoblastiques migrent latéralement et en direction céphalique et caudale, **sauf** au niveau de la **membrane bucco-pharyngienne** et de la **membrane cloacale**. A ces niveaux, l'ectoderme et l'endoderme sont directement superposés.

Rostralement à la plaque préchordale, dans la zone céphalique, des cellules mésenchymateuses du disque embryonnaire formeront le **péricarde** et le **septum transversum** alors qu'à l'extrémité caudale, la **membrane cloacale** délimitera les méats uro-génitaux et du rectum.

Pour en savoir plus La migration de cellules épiblastiques avec formation consécutive du mésoblaste et de l'entoblaste est un processus de l'embryogénèse appelé transition épithélio-mésenchymateuse.

L'épiblaste est à l'origine des trois couches cellulaires de l'embryon tridermique:

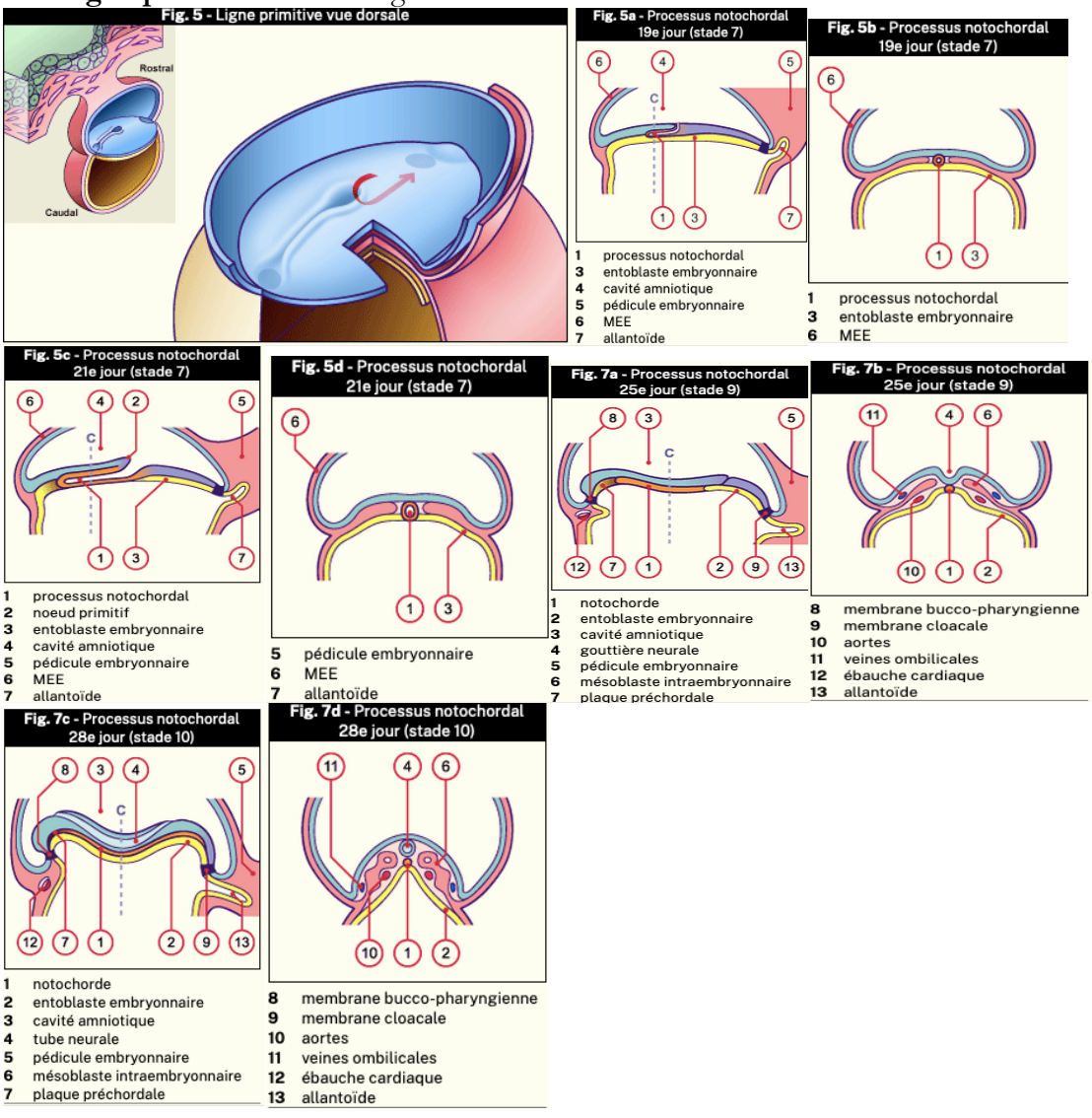
- l'ectoblaste
- le mésoblaste
- l'entoblaste définitif
-

Pour en savoir plus Les molécules d'adhésion cellulaire ou CAM (Cell Adhesion Molecules)
Dès le début de la gastrulation, les cellules épiblastiques produisent de l'acide hyaluronique qui s'accumule dans l'espace intercellulaire entre l'épiblaste et l'hypoblaste. L'acide hyaluronique est fréquemment associé à la migration cellulaire. Cette molécule peut lier massivement l'eau (jusqu'à 1000 fois son propre poids !) et jouerait un rôle antiagrégant au niveau des cellules mésoblastiques. Toutefois la présence de l'acide hyaluronique ne suffit pas à expliquer la migration depuis la ligne primitive. Chez tous les embryons vertébrés cette dernière serait en outre liée à la présence de fibronectine associée à la lame basale sous l'épiblaste. La fibronectine est une glycoprotéine extracellulaire.
Les intégrines
Les intégrines font partie des 4 familles de molécules d'adhésion cellulaire CAM (**C**ell **A**dhesion **M**olecules): intégrines, cadhérines, sélectines, immunoglobulines. Elles assurent la jonction et la reconnaissance entre 2 cellules ou entre une cellule et la matrice extracellulaire. Leur mode de liaison est homophilique (molécules de même type) ou hétérophilique (molécules de type différent). Il s'agit de glycoprotéines transmembranaires assurant la cohésion (agrégation) et influencant la migration cellulaire (responsable de l'organisation des cellules en tissus et des tissus en organes). Les intégrines forment des contacts avec les filaments de collagène dans la membrane basale et la matrice extracellulaire. La laminine est un ligand (molécule capable de s'attacher à un

récepteur transmembranaire) de la membrane basale, alors que la fibronectine est un ligand de la substance intercellulaire du mésenchyme et joue un rôle lors la migration cellulaire.

16.b.4. Formation de la notochorde

Au 19e jour, le **processus notochordal** (appelé aussi **prolongement céphalique**) est constitué par des cellules qui s'invaginent dans la région du noeud primitif et migrent sur la ligne médiane en direction céphalique. Il s'agit d'une invagination «en doigt de gant», visible en transparence sous l'ectoblaste.
Le processus notochordal s'allonge, à son extrémité céphalique, par prolifération des cellules du noeud primitif jusqu'à la **plaque préchordale.** Au même moment, on observera une régression de la **ligne primitive** dans sa région caudale.



Légende
Fig. 5 La flèche rouge représente schématiquement la migration des cellules épiblastiques en provenance du noeud primitif qui donneront naissance au processus notochordal et finalement à la chorda dorsalis.
Fig. 5a Représentation schématique de la formation du processus notochordal au 19e jour par invagination des cellules épiblastiques en provenance du noeud primitif.
Fig. 5b Coupe selon C
Fig. 6a La notochorde qui épousait le toit de la vésicule vitelline s'est détachée de l'entoblaste par un mécanisme semblable à celui qui participe à la formation du tube neural. Au niveau du noeud primitif l'extrémité caudale de la notochorde ouvre une **communication transitoire** par le canal neurentérique (flèche) entre la cavité vitelline et l'amnios.
Fig. 6b Coupe selon C

Fig. 7a Alors qu'il était en continuité avec l'entoblaste et constituait la plaque chordale vers le 20e jour, le tissu chordal va se détacher de l'entoblaste (qui se reconstitue en dessous) entre le 22e et le 24e jour et former un cordon plein, la notochorde, située au sein du mésoblaste, entre l'ectoblaste et l'entoblaste.
Fig. 7b Coupe selon C
Fig. 7c L'entoblaste s'est reformé sous la notochorde qui est maintenant située au sein du mésoblaste, entre l'ectoblaste et l'entoblaste. A ce stade le tube neural est déjà partiellement fusionné.
Fig. 7d Coupe selon C

Vers le 23e jour, alors qu'il est entièrement constitué, le **processus notochordal** constitué par du chordo-mésoblaste et par un **canal axial central** fusionne avec l'entoblaste sous-jacent, puis se **résorbe ventralement** en commençant par la dépression primitive. La cavité amniotique communique alors transitoirement (pendant environ une journée) avec la cavité vitelline au niveau du **canal neurentérique**. Le tissu chordal est à ce moment en continuité avec l'entoblaste et constitue dès lors la **plaque chordale**.

Vers les 25e jours, la plaque cordalee va se **détacher de l'entoblaste** (qui se reconstitue en dessous d'elle) et former un cordon plein, la **notochorde**. Celle-ci est située au sein du mésoblaste entre l'ectoblaste et l'entoblaste. Si la notochorde est vouée à disparaître elle joue toutefois un rôle primordial dans l'**induction de l'ectoblaste** sus-jacent qui se différencie en **neuro-ectoblaste** formant la plaque neurale, ainsi que dans l'induction de la formation des **corps vertébraux**. En outre, elle sera à l'origine du **nucleus pulposus** au centre des disques intervertébraux.

En résumé, la notochorde définit l'**axe longitudinal** primordial de l'embryon en indiquant l'emplacement des **futurs corps vertébraux** et joue le rôle d'**inducteur de l'ectoblaste** dans la différenciation de la plaque neurale.

Chapitre 17 - Sang et tissu lymphatique

Objectifs

- Les étudiants connaissent le développement des cellules souches en cellules sanguines différenciées
- Ils connaissent les sites de l'érythropoïèse
- Ils ont une notion de la fonction des différentes cellules sanguines avant et après la naissance
- Ils connaissent les organes du système lymphatique
- Ils ont des notions sur l'embryogenèse de ces organes
- Ils connaissent la différence entre l'immunité à médiation cellulaire et humorale
- Ils ont une notion de l'acquisition de la compétence immunitaire

Prérequis

- Disque embryonnaire

Questions & réflexions

- Quels facteurs déterminent le devenir d'une **cellule souche pluripotentielle**?
- Pourquoi les érythrocytes de la phase extraembryonnaire sont-ils **nucléés** alors que ceux de la phase intraembryonnaire **ne le sont plus**?
- Pourquoi **différentes hémoglobines** se forment-t'elles au cours du développement embryonnaire et foetal?

- Comment une telle **multitude d'anticorps différents** peuvent-ils être formés?
- Quels sont les facteurs permettant la **migration du thymus** de la région cervicale dans la région thoracique?

Introduction

Au sens large, le sang peut être considéré comme un **tissu conjonctif hautement spécialisé**, dans lequel la substance intercellulaire serait un liquide. Les premiers signes de la formation du sang, respectivement des vaisseaux sanguins, se manifestent très précocement (stade 6, env. 17 jours) dans le **mésenchyme extraembryonnaire** des villosités choriales qui forme des vaisseaux sanguins. Sur la vésicule vitelline on voit également apparaître des îlots vasculo-sanguins primitifs constituant les **précurseurs (cellules souches)** à la fois des **vaisseaux sanguins** et des **cellules sanguines**. Certaines de ces cellules souches resteront **pluripotentes** durant toute la vie et pourront encore être mises en évidence dans la moelle osseuse chez l'adulte. Elles sont responsables du renouvellement des cellules sanguines tout au long de la vie.

Le tissu lymphatique est composé par les **organes lymphatiques primaires**, à savoir la moelle osseuse et le thymus, ainsi que par les **organes lymphatiques secondaires** à savoir la pulpe blanche de la rate, les ganglions lymphatiques et les follicules lymphatiques des muqueuses. Ces organes ne développement leur capacité de défense de l'organisme qu'au contact de cellules sanguines spécialisées, les **phagocytes** et les **lymphocytes**. Cette **capacité de défense** est en partie développée avant la naissance et ceci malgré l'absence d'antigènes stimulants externes. Il existe ainsi déjà au moment de la naissance un **système de défense non spécifique basé sur l'activité des macrophages**, alors que l'**immunité spécifique** n'est encore que très peu développée.

17.1 Le sang

17.1.a. Introduction

Tout au début de son développement, l'embryon se nourrit et respire exclusivement par **diffusion tissulaire**. Suite à la croissance rapide de l'embryon après l'implantation (stade 5, env. 7-12 jours), les besoins en oxygène, l'alimentation et l'évacuation des produits du métabolisme ne peuvent plus être assurés par simple diffusion. Il s'ensuit une évolution vers une **alimentation hématotrophe**. Le sang maternel commence à couler dans les lacunes du syncytiotrophoblaste dès le stade 5b (env. 9 jours). C'est le stade lacunaire. Peu de temps après, il se forme un système de transport du côté embryonnaire, constitué des vaisseaux contenant du sang embryonnaire.

Dans la phase initiale de l'**alimentation hématotrophe**, le **développement du système érythropoïétique** (transporteur de l'oxygène) est prévalent. Le **système lymphatique avec les organes de la lymphopoïèse et de la myélopoïèse** ne se développera que beaucoup plus tardivement. Ces organes sont responsables de la protection du corps contre les infections et n'atteignent leur **maturité fonctionnelle** qu'au cours de la **période foetale**. En réalité la confrontation au monde microbien n'a lieu qu'après la naissance. En outre, la **coagulation sanguine**, respectivement la **fibrinolyse**, doit être développée afin d'assurer l'intégrité des parois vasculaires.

17.1.a. Hématopoïèse

L'**hématopoïèse** représente la formation et le développement des **cellules sanguines**. Il est admis aujourd'hui que toutes les cellules du **système hématopoïétique** dérivent d'**une seule lignée de cellules souches**. Les premières lignées de cellules souches se forment dans le

mésoblaste (mésoderme extraembryonnaire) de la **vésicule vitelline** (stade 7, env. 19 jours). Des études ont montré que les cellules souches définitives pour l'hématopoïèse dérivent probablement d'un **centre intraembryonnaire**. Ce dernier se situerait **dans la splanchnopleure autour de l'aorte dorsale au niveau du cordon ombilical**.

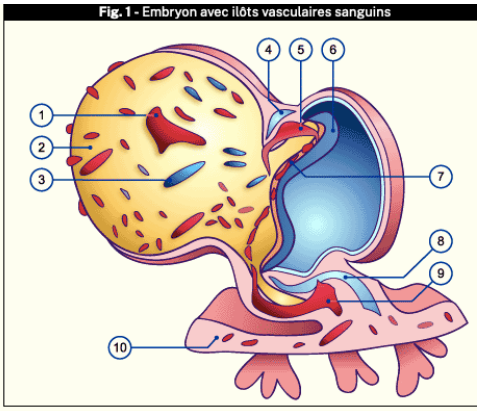
La formation du sang, respectivement des vaisseaux embryonnaires, a lieu primitivement au niveau de la vésicule vitelline et dans les villosités choriales (**phase extraembryonnaire de la formation du sang et des vaisseaux**).

Cette phase est suivie par une **phase intraembryonnaire** qui peut être divisée en **phase hépatosplénique** et **phase myéloïde**. Initialement il se forme dans l'embryon des **vaisseaux** et des **cellules souches pluripotentes**. Ces dernières émigrent depuis la région de l'aorte dorsale à la hauteur du cordon ombilical et colonisent essentiellement le **foie (phase hépatique**). Une petite partie de l'érythropoïèse a également lieu dès la 12e semaine au niveau de la **rate (phase splénique)**.

Au cours de la **phase myéloïde**, des cellules filles de ces **cellules souches** migrent via le système vasculaire dans la **moelle osseuse** et assurent progressivement la formation du sang. Ces cellules souches sont **capables de renouvellement et de différenciation** durant toute la vie.

Ces cellules souches (stem cells) se trouvent dans la moelle osseuse durant toute la vie et peuvent se différencier en cas de nécessité en tous types de précurseurs lymphoïdes et myéloïdes.

Illustration Vue d'ensemble de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques.



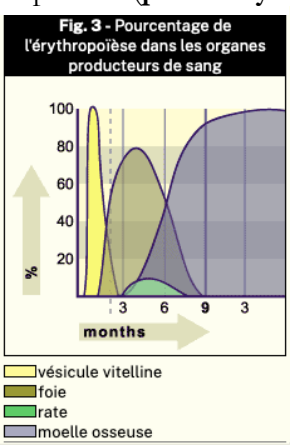
Légende Fig. 1 Des îlots vasculaires intra- et extraembryonnaires se sont formés chez cet embryon. Les cellules définitives de la lignée des cellules souches dériveraient d'une région proche de l'aorte dorsale.

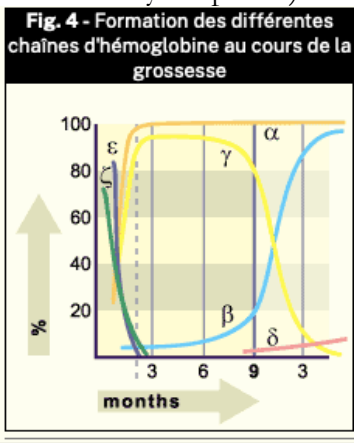
Vue d'ensemble des différents sites de l'hématopoïèse au cours de la grossesse	
Phase extraembryonnaire	• vésicule vitelline
Phase intraembryonnaire	• phase hépatosplénique • phase myéloïde

Pour en savoir plus
Grâce aux techniques de marquage immuno-histochimique, il est possible d'identifier les **cellules porteuses de l'angigène de surface CD34** (principal marqueur des cellules souches hématopoïétiques) dans la paroi ventrale de l'aorte dorsale. Ces premières cellules souches donneront naissance aux **cellules endothéliales** ainsi qu'aux **cellules souches hématopoïétiques.** Elles seront responsables de la formation du système vasculaire et de la production, tout au long de la vie, des cellules sanguines. Ces cellules forment des clones lorsqu'elles sont stimulées par des **cytokines**, divers **facteurs de croissance** ou encore par l'**érythropoïétine**.

17.1.b. Erythropoïèse

Les premiers érythrocytes sont nucléés et dérivent des cellules souches (**BFU/CFU-E**) qui se forment dans les îlots sanguins de la vésicule vitelline. Les cellules situées au centre de ces îlots sanguins s'arrondissent pour former des **érythroblastes nucléés de grande taille**. De ce fait on appelle cette **phase extraembryonnaire** de la formation sanguine **érythropoïèse mégaloblastique**.
L'**érythropoïèse intraembryonnaire** se poursuit dans le foie à partir des cellules souches qui ont pris naissance dans la **région aortico-gonado-mésonéphrotique**. Les érythrocytes formés dans le foie sont, contrairement à ceux formés dans la région extraembryonnaire, **anucléés** et y sont produits jusqu'à la **28 semaine de grossesse**.
Une petite fraction d'érythrocytes est également produite dans la rate (vert). Cette **phase hépatosplénique** prédomine au cours du 2e trimestre de la grossesse.
Au cours du 3e trimestre, c'est la **moelle osseuse** qui est l'**organe hématopoïétique** le plus important (**phase myéloïde** de l'érythropoïèse).





Légende
Fig. 3 Ce schéma montre la répartition approximative des organes formateurs de sang au cours de la grossesse.
Schéma interactif **Comment utiliser ce schéma interactif?**
Lorsque vous passez avec votre souris sur les zones sensibles de l'image (p. ex sur BFU-E ou CFU-E) vous obtiendrez une image agrandie avec un texte explicatif pour chaque expression.
Fig. 4 Synthèse des chaînes de globine au cours de la grossesse. Au cours de la période embryonnaire se sont les chaînes ε et ζ qui prédominent. Elles sont toutefois relayées rapidement par les chaînes α et γ. Les chaînes γ de l'hémoglobine foetale seront remplacées à la fin de la grossesse par les chaînes β (hémoglobine adulte).

Pour en savoir plus Sur la membrane des érythrocytes il y a de nombreux marqueurs de groupes sanguins, parmi lesquels les molécules de surface bien connues A, B et O ainsi que le facteur rhésus.
Pour en savoir plus Vue d'ensemble de l'érythropoïèse
A noter:

- nombre d'érythrocytes par ml de sang: env. 5 millions
- diamètre des érythrocytes: 7.5 µm
- durée de vie des érythrocytes: env.120 jours (à la naissance 40-70 Jours)

17.1.b.1. L'hémoglobine

L'hémoglobine contenue dans les érythrocytes humains est constituée de **deux paires de chaînes de globine**. Chaque chaîne de globine est associée à un **groupe hème**, qui contient un **atome de fer** capable de s'associer à l'oxygène.
Au cours des différentes phases de l'érythropoïèse prénatale la composition de l'hémoglobine varie. Alors que les îlots vasculaires de la vésicule vitelline synthétisent exclusivement de l'hémoglobine du type **Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$)** avec des chaînes zeta et epsilon, l'érythrocyte mûr de la **phase hépatique** contient essentiellement de l'hémoglobine de type foetale **HbF ($\alpha_2\gamma_2$)**, dont la globine contient des chaînes alpha et gamma et qui représente la **globine foetale** prédominante.

Pour en savoir plus
La transition de l'hémoglobine de type Hb Gower 1 vers le type HbF ($\alpha_2\gamma_2$) se fait par paliers, de telle manière qu'au cours de la phase intermédiaire, on rencontre l'**hémoglobine Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$)** et l'**hémoglobine Portland ($\zeta_2\gamma_2$)**. Les gènes codant pour la formation des chaînes de globine respectives sont situées sur le chromosome 11 et 16 (schéma interactif).

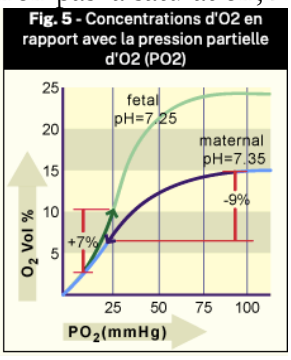
Après la naissance, l'hémoglobine foetale **HbF ($\alpha_2\gamma_2$)** est remplacée progressivement par l'**hémoglobine adulte HbA1 ($\alpha_2\beta_2$)**. Cette dernière est composée de chaînes alpha et beta et représente l'**hémoglobine adulte la plus répandue**. Il existe en outre encore une petite fraction de **HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)**, qui au lieu de deux chaînes beta, présente deux chaînes delta.

17.1.c. Mécanismes physiologiques de l'apport prénatal en oxygène

L'approvisionnement prénatal en oxygène est essentiellement optimisé par trois facteurs:

- une affinité élevée de l'HbF pour l'oxygène
- un hématocrite embryonnaire élevé
- le pH (effet Bohr)

Ces trois facteurs sont importants pour assurer des échanges gazeux efficaces et jouent un rôle dans les différents compartiments sanguins maternel et foetal. Les courbes de dissociation d'O_2 du sang maternel et foetal dans le placenta au moment da la naissance avec des valeurs de pH moyennes sont représentées dans ce schéma. Afin de respecter les différences de concentration en hémoglobine de la mère et du foetus (12g/% respectivement 18g/%), on a placé en ordonnée non pas la saturation, mais la concentration en O_2.



Légende Fig. 5 Les concentrations en O_2 en rapport avec la pression partielle d'oxygène (PO_2) sont représentées sur les deux courbes et correspondent aux sangs maternel et foetal au moment de la naissance. Lors des échanges gazeux dans le placenta, la concentration en O_2 dans le sang maternel s'abaisse de 9% vol alors que dans le sang foetal elle augmente de 7% vol. On remarque donc qu'à pression partielle identique (ex. 50 mm Hg) le sang foetal peut lier nettement plus d'O_2 (22%) que celui de la mère (12%).

17.1.d. Myélopoïèse

L'embryon (respectivement le foetus) se trouve normalement au cours de la grossesse dans un environnement stérile. De ce fait la formation des granulocytes (microphages) et des monocytes (macrophages) ne commence que vers la fin de la grossesse.

Néanmoins, on trouve déjà des cellules souches myéloïdes au niveau de la vésicule vitelline et dans le foie. Les **phagocytes** sont déjà relativement matures et fonctionnels au moment de la naissance.

17.1.e. Lymphopoïèse

Les **lymphocytes** passent par plusieurs stades avant d'atteindre leur maturité complète. Cette maturation implique essentiellement la formation de récepteurs antigéniques fonctionnels (**cellules T dans le thymus**) et le développement de la capacité à synthétiser et à sécréter des immunoglobulines (**cellules B dans la moelle osseuse**). Une troisième lignée cellulaire lymphoïde est constituée par les **lymphocytes NK** (natural killer). Il s'agit de grands lymphocytes sans récepteurs antigéniques spécifiques de surface. Ils reconnaissent et tuent les cellules anormales (cellules tumorales ou infectées par des virus) et sont de ce fait importants pour la **défense immunitaire contre les agents pathogènes intracellulaires**.

Ce sont les tissus hautement spécialisés des organes lymphatiques primaires qui sont responsables pour la maturation des lymphocytes T et B. On parle dans ce contexte également de **"special microenvironment"**. Lorsque les lymphocytes ont atteint leur maturité, il sont déversés dans le **sang** et atteignent ainsi les **organes lymphatiques secondaires (périphériques)**.
(voir organes lymphatiques primaires et secondaires)

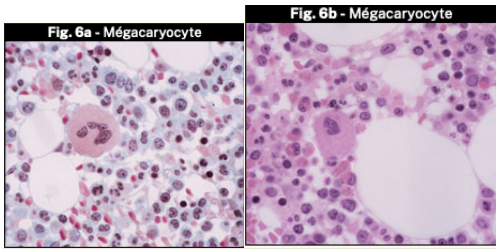
Pour en savoir plus Les lymphocytes peuvent développer une réponse immunitaire spécifique dirigée vers quasiment chaque antigène étranger. Ceci n'est possible que grâce à une **variante unique** d'un **prototype de récepteur antigénique** dont est équipé chaque lymphocyte. Les populations cellulaires T et B rassemblent un répertoire extraordinairement étendu de ces récepteurs extrêmement variés au niveau de leur **site de liaison à l'antigène**.

- Récepteur de la cellule B
- Récepteur de la cellule T

17.1.f. Coagulation

La **coagulation**, et sa réaction contraire la **fibrinolyse**, font appel dans le sang à un équilibre subtil, qui n'est détectable qu'à la fin de la période embryonnaire.

Pour la coagulation, ce sont les **thrombocytes** qui jouent un rôle central. Ces derniers sont produits par la désagrégation des **mégacaryocytes** détectables dans le foie et la rate à partir de la 12e semaine de grossesse. Le **taux de thrombocytes** atteint **250'000/mm^3** vers le milieu de la grossesse. Cela correspond à la norme inférieure chez l'adulte. Les thrombocytes restent toutefois encore très immatures sur le plan fonctionnel jusqu'à la naissance.



Légende Fig. 6a, 6b Les mégacaryocytes sont détectables sans difficulté en microscopie optique dans la moelle osseuse en raison de leur grand diamètre. Le noyau cellulaire, devenu polyploïde par endomitose, est polymorphe avec une forte tendance à la segmentation (noyau polylobé).

Pour ce qui est des **facteurs de coagulation**, on distingue ceux qui sont **dépendants** et ceux qui sont **indépendants de la vitamine K**.
Le taux plasmatique foetal des **facteurs indépendants de la vitamine K** se situe à environ 50% des valeurs normales de l'adulte.
Les **facteurs dépendants de la vitamine K** sont détectables dès la fin de la période embryonnaire. Ils atteignent, cependant, seulement **10 à 30%** des valeurs normales rencontrées chez l'adulte. Ceci est essentiellement lié au fait que, lors de la naissance, peu de réserves de vitamine K sont disponibles et que les hépatocytes ne sont pas encore assez matures pour synthétiser les facteurs dépendants de la vitamine K en quantités suffisantes.
De plus, le lait maternel contient très peu de vitamine K, raison pour laquelle **chaque nouveau-né** doit recevoir après la naissance **1mg Vit. K** afin de prévenir une hémorragie dans le tractus gastro-intestinal ou dans le système nerveux central.

17.2. Tissu lymphatique

17.2.a. Introduction

On distingue, chez l'être humain, les **organes lymphatiques primaires et secondaires**. Dans les organes lymphatiques primaires, les lymphocytes mûrissent pour devenir des cellules immunocompétentes qui migrent dans les organes lymphatiques secondaires. Ils y seront responsables des mécanismes de défense spécifiques de l'organisme.

Organes lymphatiques primaires:
- le thymus
- la moelle osseuse

Organes lymphatiques secondaires:
- les ganglions lymphatiques
- les amygdales
- les follicules lymphatiques des muqueuses
- la pulpe blanche de la rate

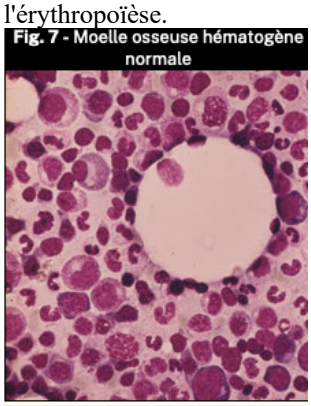
17.2.b. Organes lymphatiques primaires

Chez l'homme la majeure partie du développement des lymphocytes à lieu dans des **tissus spécialisés**, les **organes lymphatiques primaires**, à savoir la **moelle osseuse** (ainsi que le foie pendant la période foetale) et le **thymus**. Un grand nombre de lymphocytes immunocompétents, qui vont aller coloniser les tissus lymphatiques secondaires, y sont produits.

On distingue deux types de cellules immunocompétentes:

- les **lymphocytes T** qui sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire et qui mûrissent dans le **thymus**
- les **lymphocytes B** qui sont responsables de l'immunité à médiation humorale et qui mûrissent dans le **foie** et dans la **moelle osseuse**

Légende Fig. 7 Parmi les cellules constitutives du sang se trouvent les précurseurs de la granulopoïèse et de l'érythropoïèse.



17.2.b.1. Moelle osseuse

La production des cellules sanguines dans la moelle osseuse commence environ **4 à 5 mois après la fécondation**.
Les **cellules souches** migrent depuis le foie dans la **moelle osseuse** où le «**microenvironnement**» pour leur développement est déterminant.

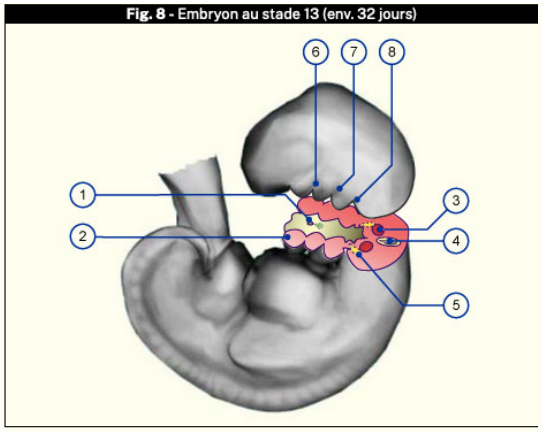
La maturation des **lymphocytes B** se fait au niveau du stroma médullaire constitué notamment de **cellules endothéliales**, de **cellules adipeuses**, d'**ostéoblastes** et de **fibrocytes**.

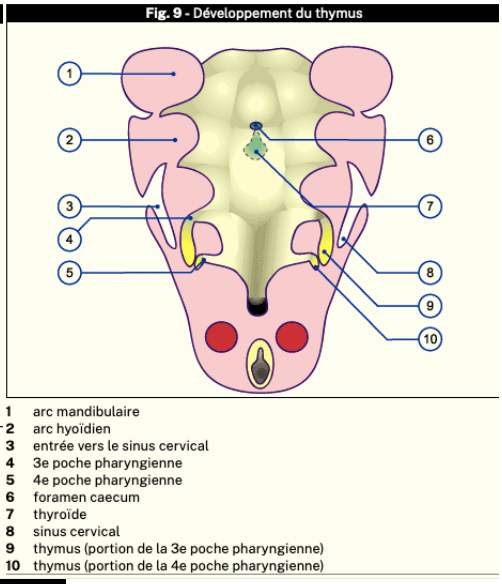
Y migrent également des **macrophages**, issus eux-mêmes des cellules souches hématopoïétiques. Un environnement, stimulant à la demande la prolifération et la différenciation des cellules souches, est ainsi constitué. Dès que ces cellules ont atteint leur maturité, elles migrent à travers les cellules non jointives des **sinusoïdes** pour passer de la moelle osseuse dans la **circulation sanguine**.

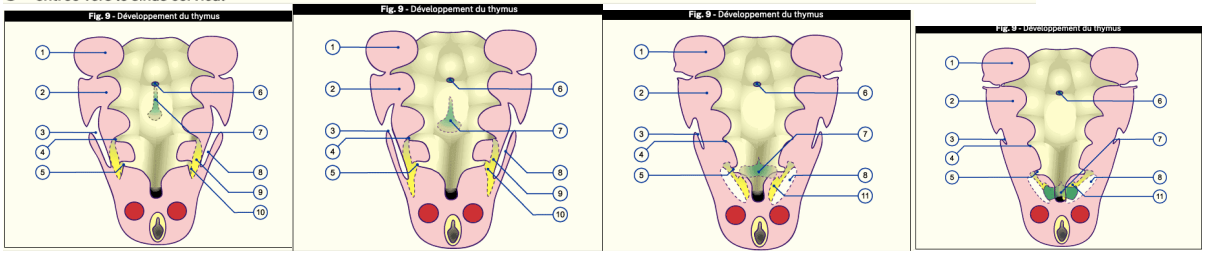
17.2.b.2. Thymus

Dans le **thymus** les cellules souches mûrissent pour donner naissance aux **lymphocytes T**. De là elles migrent dans les organes lymphatiques secondaires pour y agir en tant que **cellules immunocompétentes** et assurer la défense de l'organisme contre les infections.

Le thymus est un **dérivé de l'intestin antérieur**, issu de la **3e et de la 4e poche pharyngienne**. Son stroma provient de **cellules épithéliales** d'origine à la fois **ectodermique** et **endodermique**.







Légende
Fig. 8 Afin de mieux comprendre les rapports au niveau de l'intestin pharyngien, une coupe transversale a été réalisée au niveau des arcs pharyngiens. On observe ici la partie ventrale de la cavité oropharyngée. Les fentes pharyngiennes ectobranchiales (extérieur) correspondent aux poches entobranchiales (intérieur).
Fig. 9 Vue de la coupe transversale de la figure 8.
Fig. 10 Les précurseurs des lymphocytes sont, dans la corticale, compactés et étroitement associés aux "thymic-nursing-cells". Leur différenciation se fait par migration dans la région de la médulla. A ce niveau les cellules sont moins resserrées.
En outre, le thymus est composé de cellules épithéliales corticales et médullaires. Chaque petit lobule est bordé par des cellules épithéliales qui forment la barrière hémato-thymique.
Finalement, une grande quantité de macrophages colonisent également le thymus. Ceux-ci dérivent, à l'instar des thymocytes, des cellules souches hématopoïétiques du foie, respectivement de la moelle osseuse.

Pour en savoir plus Dans la région de l'intestin antérieur les rapports sont compliqués (vue d'ensemble des principaux dérivés de l'intestin antérieur).

Jusqu'à la sixième semaine, le thymus est une structure purement **épithéliale**. Dans les semaines qui suivent, il sera envahi par des **travées de mésenchyme**. C'est ainsi que se forment des **pseudo-lobules** qui restent en communication au niveau du centre de la glande.

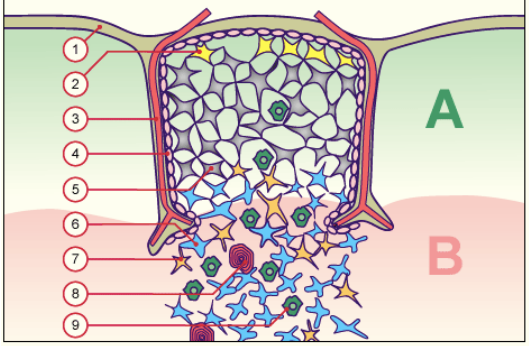
Le tissu mésenchymateux participe en outre à la formation des **espaces périvasculaires.** Ceux-ci sont très importants pour le transport des cellules vers et hors du thymus.

Dans l'organe développé, le **tissu épithélial thymique** et les **espaces périvasculaires** sont étroitement entremêlés. Ils sont néanmoins toujours délimités par une **couche de cellules épithéliales plattes avec une membrane basale**. Il s'agit de la **barrière hémato-thymique**.

Les précurseurs, pour les **cellules d'origine non épithéliale** (précurseurs des macrophages) du stroma ainsi que pour les cellules libres du thymus (cellules souches pré-thymiques des lymphocytes T), proviennent des **centres hémato-formateurs embryonnaires** (foie, rate et moelle osseuse). Ils apparaissent dans le thymus à partir de la 9e semaine et le colonisent dans un

premier temps de manière relativement homogène. Le thymus n'atteint sa **capacité fonctionnelle** (image histologique) que lorsque le **cortex** et la **médulla** se sont différenciés. Les premiers signes de cette différenciation sont visibles chez le foetus à partir de la **12e semaine** et s'achèvent autour du **4e mois**. Avec cette différenciation, les jeunes thymocytes colonisent la région corticale.

Fig. 10 - Structure du thymus (sans cellules T)



1	capsule du thymus	**A**	cortex
2	nurse-cells du thymus	**B**	médulla
3	travée de tissu mésenchymateux avec vaisseaux sanguins		
4	épithélium sous-capsulaire (barrière hémato-thymique)		
5	cellules épithéliales corticales		
6	cellules épithéliales médullaires		
7	cellules dendritiques (de la moelle osseuse)		
8	corpuscules de Hassal (image histologique)		
9	macrophages (de la moelle osseuse)		

Fig. 10 Les précurseurs des lymphocytes sont, dans la corticale, compactés et étroitement associés aux "thymic-nursing-cells". Leur différenciation se fait par migration dans la région de la médulla. A ce niveau les cellules sont moins resserrées.
En outre, le thymus est composé de cellules épithéliales corticales et médullaires. Chaque petit lobule est bordé par des cellules épithéliales qui forment la barrière hémato-thymique.
Finalement, une grande quantité de macrophages colonisent également le thymus. Ceux-ci dérivent, à l'instar des thymocytes, des cellules souches hématopoïétiques du foie, respectivement de la moelle osseuse.

Pour en savoir plus Pour le développement ultérieur des thymocytes en cellules T, le stroma thymique joue un rôle décisif. Les cellules épithéliales de la médulla du thymus sécrètent des chémokines (ou chimiokines, en anglais MDC = Macrophage-derived chemokines). Celles-ci attirent les thymocytes immatures par chimiotactisme. En effet, les thymocytes expriment des sites de liaison (binding sites) hautement spécifiques pour ces MDC. Il est probable que ces MDC soient responsables de la maturation des thymocytes (schéma interactif) lors de leur migration du cortex vers la médulla.

17.2.c. Organes lymphatiques secondaires

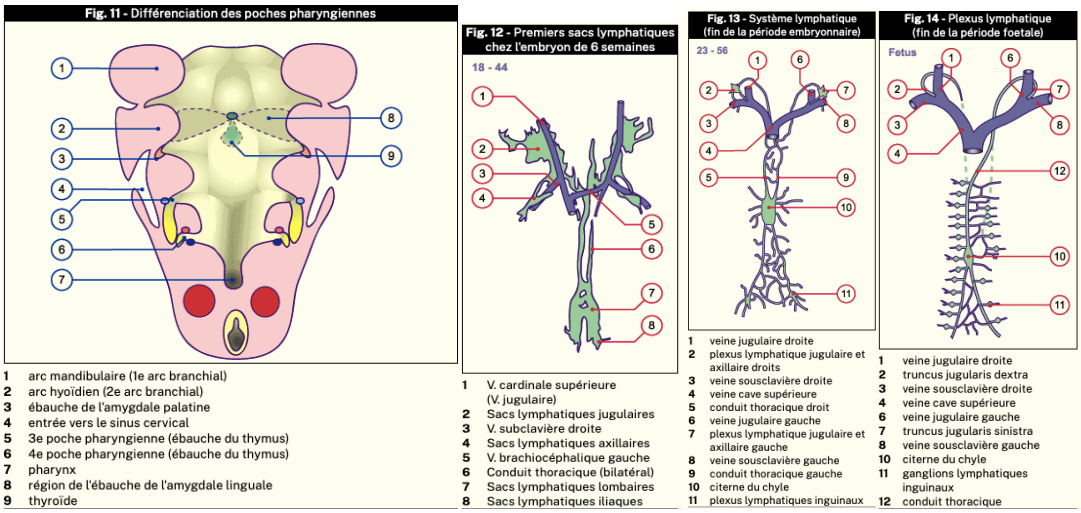
Les **organes lymphatiques secondaires** représentent les lieux où se déroule la «lutte défensive» de l'organisme. C'est à ce niveau que les lymphocytes B et T, qui ont commencé leur maturation dans le thymus et dans la moelle osseuse, poursuivent leur développement une fois qu'ils ont été confrontés à des antigènes. Il en résulte une prolifération clonale.

Ils se forment des **zones de prolifération spécifiques** T et B pour les deux groupes de lymphocytes avec formation de cellules effectrices et régulatrices (voir «Acquisition de la compétence immunitaire»). Les organes lymphatiques secondaires se développent à partir de **tissu d'origine mésenchymateuse**. Ce tissu se forme par condensation en corrélation avec la différenciation du système vasculaire lymphatique et sanguin.

17.2.c.1. Follicules lymphatiques des muqueuses

Les follicules lymphatiques des muqueuses sont d'origine mésenchymateuse, avec toutefois des relations étroites avec l'**endoderme**. Leur développement va ainsi de pair avec celui des dérivés endodermiques et suit un gradient de développement crânio-caudal. Il en résulte des interactions réciproques au niveau du développement. Le processus initial se caractérise toujours dans cette région par l'**accumulation de cellules arrondies** avec un **réseau vasculaire intense**. Lors de la formation des **poches pharyngiennes**, ce sont les **amygdales** qui se développent en premier. Elles se situent dans la région pharyngée et on distingue les **amygdales palatines**, les **amygdales linguales** et l'**amygdale pharyngée impaire**. Les amygdales palatines se développent de chaque côté dans la cavité amygdalienne, reliquat de la 2e poche pharyngienne.

Légende
Fig. 11 Les poches pharyngiennes se différencient en divers dérivés du système endocrinien et lymphatique.
Fig. 12 Trois sacs lymphatiques bilatéraux (jugulaire, axillaire et lombo-iliaques), ainsi que le plexus lymphatique en voie de développement, sont représentés.
Fig. 13 Les vaisseaux lymphatiques les plus importants se sont formés des deux côtés et forment un réseau fin.
Fig. 14 À l'instar du système veineux, les vaisseaux régressent également de manière unilatérale dans le système lymphatique.
Dans la région thoracique et abdominale il ne subsiste que le conduit thoracique. Celui-ci draine la lymphe de toute la partie inférieure du corps et de la région gauche de la tête et du bras à la jonction de la veine jugulaire et subclavière gauche dans le système veineux. Une partie plus petite, la lymphe de la région droite de la tête et du bras, s'écoule dans le système veineux à la jonction de la veine jugulaire droite et de la veine sous-clavière droite.
Les parties du système lymphatique ayant régressées sont représentées en pointillés.



L'**épithélium** s'épaissit et forme une **voussure**, sous laquelle la **prolifération des structures mésenchymateuses** et l'**accumulation de petits vaisseaux sanguins et lymphatiques** est bientôt reconnaissable. Des cordons épithéliaux petits à moyens pénètrent peu après depuis l'**épithélium endodermique** dans le mésenchyme, où ils forment ultérieurement les **cryptes des amygdales**. Au début de la période foetale, les lymphocytes B et T vont progressivement envahir leurs zones spécifiques B et T dans les amygdales.

Les **follicules primaires** font partie des **sites spécifiques des lymphocytes B**. Les **lymphocytes T**, quant à eux, envahissent les espaces entre ces follicules et forment les **régions parafolliculaires**. Comme dans le thymus, les cellules stromales des zones spécifiques B et T jouent ici également un rôle préalable indispensable pour la maturation des différentes sous-populations des lymphocytes immunocompétents.

L'**amygdale linguale**, à la face postérieure de la langue, et l'**amygdale pharyngée**, à la partie supérieure du nasopharynx (en arrière de l'ouverture des choanes), se développent de manière similaire par pénétration de **cordons épithéliaux endodermiques** dans la profondeur du **mésenchyme** sous-jacent épaissi.

Pour en savoir plus Image histologique d'une amygdale pharyngée.

Le tissu lymphatique intestinal, les **plaques de Peyer** et l'**appendice vermiforme** apparaissent nettement plus tardivement que les amygdales, à savoir au **cours de la seconde moitié de la grossesse**. Initialement on trouve des amas de lymphocytes essentiellement dans l'iléon. Là, ils se rassemblent dans la sous-muqueuse à différents endroits, marquant ainsi le début de la formation des **plaques de Peyer**. A partir du 7e et jusqu'au 8e mois, les **premiers follicules primaires** vont apparaître.

Dans la **région caecale** on peut également, entre le 4ème et 5ème mois, mettre en évidence des accumulations de cellules lymphatiques immédiatement sous l'épithélium intestinal. Ici la relation étroite du tissu lymphatique avec l'épithélium intestinal sus-jacent est particulièrement nette.

Dans l'**ébauche pulmonaire**, également d'origine endodermique, le tissu lymphatique se développe encore plus tardivement. Les premiers follicules lymphatiques ne se forment qu'à partir du 7e mois et on n'identifie des **follicules primaires** qu'au 8e mois.

17.2.c.2. Ganglions lymphatiques

La formation des ganglions lymphatiques (image histologique) suit celle des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions lymphatiques primaires se développent dans les régions occupées par les sacs lymphatiques. Des condensations mésenchymateuses se forment entre les sacs lymphatiques ramifiés et les subdivisent de manière incomplète. C'est ainsi que se forme un **plexus vasculaire lymphatique** (voir développement du système lymphatique).

Les premiers ganglions qui se forment à la fin de la période embryonnaire sont les **ganglions cervicaux profonds** provenant du **sac lymphatique jugulaire**. Peu de temps après, les **ganglions lymphatiques axillaires, parasternaux et médiastinaux**, ainsi que les **nodules lymphatiques** sous le trapèze vont se former dans la région de la ceinture scapulaire.

Le **sac lymphatique lombaire**, très étendu, va donner naissance à la **citerne du chyle** ainsi qu'aux **ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, lombaires, inguinaux** et à ceux du **petit bassin**.
Bientôt ces ganglions lymphatiques foetaux vont également être colonisés par des **cellules réticulaires** et par des **macrophages**. Un peu plus tard apparaîtront les **premiers lymphocytes** ainsi que les premières **cellules de la lignée granulopoïétique**. Ces ganglions lymphatiques présentent désormais des **veinules post-capillaires**.

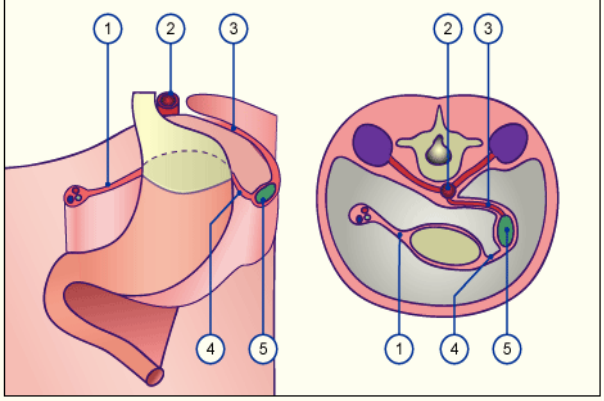
17.2.c.3. Pulpe blanche de la rate

La **rate**, un dérivé mésodermique, est visible initialement au stade 13 (env. 32 jours). Elle se développe au contact immédiat de l'estomac dans le **mésogastre dorsal**, qui est à ce stade encore très charnu. Le premier signe de différenciation est un **épaississement du mésothélium viscéral** dans lequel s'accumulent des cellules mésenchymateuses. Le déplacement de l'estomac vers la gauche entraîne avec lui la rate aussi vers la gauche. Le mésogastre dorsal se déplace en direction de la paroi abdominale postérieure et y adhère au niveau du pancréas. Il ne subsiste dès

lors plus que le **ligament spléno-rénal.** Celui-ci relie la rate à la paroi abdominale postérieure et contient les vaisseaux spléniques. La partie du mésogastre dorsal primitif, reliant la rate et l'estomac, reste conservée sous la forme du **ligament gastro-splénique**, faisant ainsi de la **rate** un **organe intrapéritonéal**.

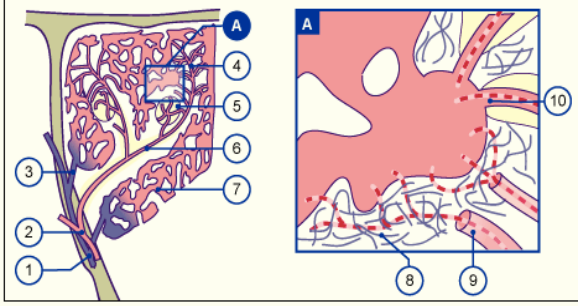
Fig. 15 La rate est un dérivé mésodermique qui se développe dans le mésogastre dorsal. Quand bien même certaines parties du mésogastre dorsal s'accolent à la paroi abdominale postérieure, la rate reste un organe intrapéritonéal.
Fig. 16 Sur l'image de gauche, on voit une partie de la rate avec les embranchements des vaisseaux sanguins. A droite, on voit le sinus avec la circulation ouverte, respectivement fermée.

Fig. 15 - Formation de la rate dans le mésogastre dorsal



1 mésogastre ventral
2 aorte
3 ligament spléno-rénal
4 ligament gastro-splénique
5 rate

Fig. 16 - Schéma de la rate avec circulation sanguine ouverte et fermée



1 veines trabéculaires
2 artères trabéculaires
3 veines de la pulpe
4 artérioles pénicillées
5 follicules avec des capillaires folliculaires
6 artère avec une enveloppe lympho-réticulaire
7 sinus de la rate
8 treillis réticulé
9 capillaires ouverts
10 capillaires fermés

Pendant le premier trimestre d'autres cellules, notamment des macrophages et des précurseurs de l'érythropoïèse, vont coloniser la rate. Les cellules mésenchymateuses commencent à former un réseau. A ce stade l'**hématopoïèse** peut également s'effectuer dans la rate. Ce stade de développement de la rate est également appelé **stade du réticulum vasculaire primaire**. Dans les semaines qui suivent, l'architecture de la rate se modifie. Suite à la pénétration de trabécules, une **structure lobulée** se développe. A partir de la 15e semaine, la **pulpe blanche** de la rate avec ses **amas de lymphocytes** peut être différenciée de la **pulpe rouge**. Celle-ci est formée par le **réseau de sinusoïdes** décrit plus haut et se situe à la périphérie des lobules.

La colonisation de la rate par les lymphocytes se fait au début de la 2e moitié de la grossesse. Initialement les **lymphocytes T** s'accumulent autour des artères centrales dérivant des artères trabéculaires. Les branchements ultérieurs des vaisseaux, les artères folliculaires, seront entourés par les **lymphocytes B**. Des embranchements plus périphériques, les **artérioles pénicillées**, respectivement les **artérioles à housse**, amènent le sang dans les sinusoïdes périphériques à travers une **circulation ouverte ou fermée**.

En **circuit ouvert** les artérioles (artérioles pénicillées) s'abouchent ouvertement dans le treillis réticulé. Le sang doit se frayer un chemin à travers ce treillis avant d'atteindre les **sinusoïdes**. Il est ainsi débarrassé des vieux érythrocytes qui ne sont plus déformables.

Dans le deuxième système circulatoire, les artérioles s'abouchent directement dans les sinusoïdes. Il s'agit de la circulation en **circuit fermé**. Le sang épuré rejoint alors la grande circulation à travers les veines efférentes.

17.3 Acquisition de la compétence immunitaire

17.3.a. Introduction

Le système immunitaire s'est développé chez tous les vertébrés comme barrière défensive face aux maladies infectieuses. Les invertébrés sont munis d'un système de défense plus primitif et dépendent de **cellules phagocytaires** (macrophages et neutrophiles). Ces cellules jouent également un rôle important dans les mécanismes défensifs face aux infections chez les vertébrés. Elles ne constituent cependant qu'un aspect d'une stratégie défensive bien plus complexe du **système immunitaire**.
Ce sont les **tissus lymphatiques associés** et ainsi les **populations de lymphocytes T, respectivement B matures** qui sont responsables de sa formation.

On distingue deux types de réponse immunitaire:

- une immunité à **médiation cellulaire**, sous la dépendance des **lymphocytes T**
- une immunité à **médiation humorale**, sous la dépendance des **lymphocytes B, respectivement des cellules plasmatiques**, qui se manifeste par la production d'anticorps.

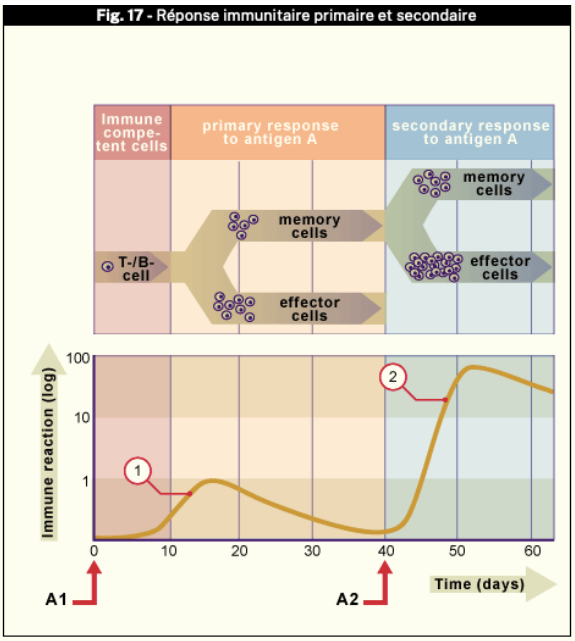
Le système immunitaire, tout comme le système nerveux, à une capacité «de mémoire». C'est pour cette raison que notre organisme est capable de développer, après un premier contact avec un certain nombre d'agents infectieux (virus etc.), une **immunité "à vie"** contre les maladies provoquées par ces agents infectieux.

Deux types de cellules différenciées sont responsables pour les mécanismes de défense et de mémoire:

- les cellules à mémoire
- les cellules effectrices

Les deux populations de lymphocytes B et T se distinguent en dépit de nombreuses similitudes par divers aspects:

1. l'**effet à distance**
2. le **type de reconnaissance de l'antigène**



Légende Fig. 17 Suite au 2e contact avec l'antigène A, la réponse immunitaire secondaire est plus rapide et plus intense que la réponse primaire.
Sur le schéma du bas on voit que les cellules immunocompétentes B ou T prolifèrent pour se différencier soit en cellules effectrices, soit en cellules à mémoire lorsqu'elles sont stimulées par un antigène A.
Lors du deuxième contact, la latence à la formation des cellules effectrices / à mémoire est nettement plus courte et plus intense que lors du premier contact.

Pour en savoir plus Des lymphocytes B et T **quiescents** ne peuvent pas être différenciés optiquement. Dans un but diagnostique, il est possible de différencier les deux populations de lymphocytes sur la base des protéines de leur **membrane plasmique**. On utilise pour cela un antigène dirigé contre la **glycoprotéine Thy-1** de la membrane du lymphocyte T. Le degré de maturation peut également être déterminé avec la même technique immuno-histochimique car différentes protéines de surface sont produites en fonction du degré de maturation lymphocytaire (voir la différenciation des récepteurs des lymphocytes T dans le thymus (schéma interactif) respectivement différenciation des récepteurs des lymphocytes B dans la moelle osseuse (schéma interactif).

Les lymphocytes B et T **stimulés** peuvent également être différenciés optiquement. Le lymphocyte B, qui s'est transformé en plasmocyte suite à la stimulation, regorge de rER et semble plus grand. Le lymphocyte T garde quant à lui la même taille, dispose de peu de rER, mais présente des nombreux ribosomes libres.

17.3.b. Immunité à médiation cellulaire

On distingue deux classes principales de lymphocytes T:

- les cellules T cytotoxiques
- les cellules T auxiliaires ou helper

Les **lymphocytes T cytotoxiques** reconnaissent les cellules infectées par un virus ou par un autre micro-organisme intracellulaire. De telles protéines étrangères pénétrant dans une cellule lors d''une infection subiront une dégradation intracellulaire partielle et seront ensuite transportées grâce aux

protéines du CMH à la surface de la cellule pour y être présentées à la cellule T cytotoxique. Celle-ci va tuer la cellule hôte de manière directe en induisant sa mort cellulaire programmée (apoptose).
Les **cellules T auxiliaires ou helper** en revanche stimulent la réaction immunitaire auprès des autres cellules. Elles contribuent notamment à l'**activation des macrophages et des cellules B**.

Les deux types de cellules T expriment à leur surface des récepteurs proches des anticorps. Ces récepteurs sont codés par des gènes composés par l'assemblage de nombreux segments de gènes lors de leur phase de maturation dans le thymus (voir aussi pour en savoir plus: schéma interactif). Ces récepteurs reconnaissent les fragments d'antigènes présentés à la surface des cellules hôtes par les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). (voir développement de la tolérance immunitaire).

Pour en savoir plus Les cellules T cytotoxiques matures présentent à leur surface la glycoprotéine CD8. Les cellules T auxiliaires ou helper présentent la glycoprotéine CD4.

17.3.c. Immunité à médiation humorale

Les anticorps circulants, également appelés **immunoglobulines** ou **Ig**, sont regroupés en différentes classes (Ig A, D, E, G et M avec différentes sous-classes). Ils sont responsables de l'**immunité à médiation humorale** (= concernant les liquides interstitiels). Ils sont produits exclusivement par les **lymphocytes B**. Les anticorps défendent en permanence et de manière efficace notre organisme contre les micro-organismes en inactivant les virus ou les toxines bactériennes et en activant le système du complément (voir ci-dessous) ou les différents types de leucocytes. Leur propriété absolument unique est caractérisée par le fait qu'ils existent des **millions de formes différentes**. Chacune présente une **séquence d'acides aminés** particulière et un **site de liaison antigénique spécifique**. Il constituent un des composants essentiels du sang où il représentent environ **30% de l'ensemble des protéines plasmatiques**.

Pour en savoir plus La molécule antigénique typique est une protéine en forme de Y avec deux sites de liaison antigéniques identiques (la région Fab) à l'extrémité des bras de l'«Y». Les sites de liaison pour les composants du complément et/ou les différents récepteurs membranaires se situent dans la région Fc au niveau du pied de l'«Y».

Pour en savoir plus

- Différenciation des récepteurs des lymphocytes B dans la moelle osseuse (schéma interactif)
- Structure de base des anticorps
- Propriétés des principaux anticorps chez l'homme

17.3.d. Développement de la tolérance immunitaire

La reconnaissance du « **soi** » et du « **non soi** » est une des **propriétés fondamentales du système immunitaire**. L'acquisition de cette **tolérance du soi** est atteinte essentiellement au **cours de la maturation des cellules T dans le thymus**. Il est impressionnant de constater que **95%** de toutes les cellules colonisant le thymus meurent avant d'avoir eu le temps d'arriver à maturité et de migrer dans les organes lymphatiques périphériques. Ce « gaspillage » est à mettre sur le compte de **critères de sélection extrêmement drastiques** utilisés lors du développement des cellules T dans le thymus. De cette manière la certitude est acquise que **seules les cellules T avec des récepteurs potentiellement utiles** vont pouvoir survivre.

Bien que quelques **cellules B** soient également éliminées au cours du processus de sélection, le **mécanisme principal** de la **tolérance immunitaire du soi** est lié à l'élimination des **cellules T réagissant au soi dans le thymus**. Il s'agit en l'occurrence de cellules T liant fortement le CMH présentant un peptide du soi. Etant donné que la plupart des cellules B nécessitent pour leur réaction avec l'antigène l'assistance des cellules T auxiliaires (helper), l'élimination des cellules T réagissant au soi induit par conséquent l'innocuité des cellules B réagissant au soi. Le **répertoire des cellules T** est donc en fin de compte le résultat du processus de **sélection positive et négative**.

17.3.d.1. Sélection positive

Les cellules T qui reconnaissent au cours de leur développement dans le thymus le **complexe peptide associé à une molécule du CMH mais sans se lier fortement** sont **sélectionnés positivement**. Les cellules ne remplissant pas ces critères de sélection, soit parce qu'elles **lient trop fortement** les molécules du CMH ou parce qu'elles ne les **reconnaissant pas**, sont éliminées par apoptose au cours de leur développement.

En dépit des cette sélection positive, il subsiste toutefois un problème majeur. Si des peptides du soi des lymphocytes T en voie de développement dans le thymus s'associent aux molécules du CMH se reconnaissent et atteignent le système lymphatique périphérique, ils peuvent provoquer dans l'organisme des dégâts considérables. En effet, des produits du métabolisme sont sans cesse transportés par les molécules du CMH à la surface cellulaire. Afin d'éviter un telle catastrophe, un deuxième processus de **sélection négative** doit avoir lieu dans le thymus.

Pour en savoir plus Phases de maturation des lymphocytes T

17.3.d.2. Sélection négative

Tout comme pour la sélection positive, la sélection négative implique également l'**interaction du récepteur de la cellule T (RCT) avec une molécule appropriée du CMH**. Contrairement à la sélection positive, qui a lieu au niveau des cellules épithéliales dans le cortex thymique, la sélection négative se fait dans la médulla du thymus à la surface d'autres cellules notamment les cellules dendritiques ou les macrophages. C'est là que seront éliminées les cellules T qui **réagissent fortement aux interactions entre le CMH présentant un peptide du soi**. Ce n'est qu'une fois ces deux sélections terminées avec succès que les lymphocytes T deviendront des **cellules immunocompétentes** circulant dans le sang et colonisant les organes lymphatiques secondaires.

Pour en savoir plus En périphérie, les lymphocytes T reconnaissent les protéines étrangères à l'aide des molécules du CMH (cellules cytotoxiques et auxiliaires reconnaissant les molécule du CMH).

17.4 Pathologie

17.4.a. Introduction

Il est impossible de traiter, dans le cadre de ce module, l'ensemble des maladies du sang et des organes lymphatiques associés. Nous ne présenterons ici qu'un aperçu des maladies les plus courantes.

17.4.b. Hémoglobinopathies

Les **hémoglobinopathies** sont des **maladies héréditaires de la formation de l'hémoglobine**, survenant suite à des déficits génétiques variables de la synthèse des chaînes α, respectivement β.

17.4.b.1. Hémoglobinopathies quantitatives (thalassémies)

Les **thalassémies** sont un groupe de **maladies héréditaires autosomales récessives** caractérisées par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine. Lors d'une anomalie de la synthèse de la chaîne β on parle de **thalassémie β**, alors que lors d'une anomalie de la synthèse de la chaîne α on parle de **thalassémie α**. Ces maladies sont liées à des mutations de la région régulatrice de l'ADN appelée LCR (locus control region).
Voir également l'hémoglobine.

17.4.b.2. Hémoglobinopathies structurelles (anémie falciforme)

Les modifications héréditaires structurelles de chaînes isolées d'hémoglobine sont liées à des **mutations des gènes correspondants**. L'hémoglobinopathie la plus fréquente est la forme homozygote de la **drépanocytose** (maladie Hb-SS). Elle est due à une mutation ponctuelle du gène de la globine-β situé le chromosome 11 p15.4. Il s'en suit le remplacement de l'acide glutamique par de la valine, en position 6 de la chaîne β. L'HbS ainsi constituée à tendance à se polymériser lorsqu'elle est désoxygénée pour former des agrégats appelés « tactoïdes ». Ces agrégats déforment la membrane des érythrocytes et produisent leur **forme caractéristique en faucille**. Ces formes rigides d'érythrocytes sont séquestrés essentiellement dans la rate et sont responsable en outre d'**occlusions vasculaires**.
Voir également: Schéma de la rate avec circulation sanguine ouverte et fermée.

17.4.c. Myélopathies

Les myélopathies congénitales sont des maladies très rares de la moelle osseuse. Elles ne se manifestent d'abord dans la petite enfance ou à l'âge scolaire.

17.4.c.1. Panmyélopathies

Il existe de nombreuses **panmyélopathies héréditaires**, à savoir des troubles fonctionnels de la moelle osseuse, touchant les trois types cellulaires (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Les plus courantes sont résumées ci-dessous.

Pour en savoir plus Vue d'ensemble de toutes les malformations congénitales de la moelle osseuse (anglais)

Les maladies les plus fréquentes des trois lignées cellulaires sont:

- L'anémie de Fanconi (anglais)
- Dyskeratosis congenita (anglais)
- Syndrome de Shwachman-Diamond (anglais)

17.4.d. Coagulopathies

Les coagulopathies congénitales reposent sur un déficit génétique des thrombocytes ou des facteurs de coagulation.

17.4.d.1. Thrombocytopénies

On distingue **deux formes héréditaires autosomales récessives** de thrombocytopénies:

- les thrombopénies amégacaryocytiques
- les thrombopénies avec aplasie radiale

Pour en savoir plus National Cancer Institute (anglais)

17.4.d.2. Coagulopathies héréditaires

On connait à l'heure actuelle de nombreuses coagulopathies différentes. La majorité d'entre elles sont de type **héréditaire autosomale récessive**. La seule exception est constituée par les hémophilies A et B, qui elles, sont de type **héréditaire récessive liée au chromosome X**.

17.4.e. Altérations du plexus lymphatique

Le lymphoedème primaire est reparti en trois groupes:

- Le lymphoedème congénital présent déjà à la naissance ou **maladie de Milroy**
- Un peu plus tard (principalement au cours de l'adolescence mais avant la 35e année) on est en présence du lymphoedème précoce ou **maladie de Meige**
- Le **lymphoedème tardif** sera lui présent après 35 ans

17.4.f. Altérations immunologiques

Les altérations immunologiques ont pour origine des déficits de l'immunité à médiation humorale ou cellulaire. Il est aujourd'hui possible de diagnostiquer différentes formes de déficit immunitaire isolé ou combiné.

17.4.f.1 CATCH 22 syndrome

Le **syndrome de CATCH 22** ou syndrome de microdélétion du chromosome 22q11 est probablement le **syndrome de microdélétion le plus fréquent** ayant une incidence de 1: 4000 à 1: 5000. Sa première description a été faite par un médecin de Philadelphie **Di George**, qui en déduisit qu'il s'agissait d'une **altération de la formation des 3 et 4e arcs pharyngiens impliquant le matériel correspondant des crêtes neurales**. Les cellules des crêtes neurales crâniales participent largement à la formation du mésenchyme des **structures osseuses du cou**, du **tissu conjonctif de la face**, des **poches pharyngiennes**, des **parois du cônotronc**, du **thymus** et de **la parathyroïde**.

Il en découle chez l'enfant des **anomalies faciales** caractéristiques, une **hypoparathyroïdie**, une **aplasie du thymus** et des **malformations cardiaques conotroncales**, respectivement des **arcs aortiques**.

Grâce à la méthode de FISH, il est aujourd'hui possible de mettre en évidence ces microdélétions. L'acronyme CATCH 22 réunit le spectre des symptômes principaux de la maladie:

- **C**: **C**ardiac defect
- **A**: **A**bnormal face
- **T**: **T**hymus hypoplasia
- **C**: **C**left palate
- **H**: **H**ypocalcemia
- **22**: **22**q11-Deletion

Pour en savoir plus Méthode de FISH- et syndrome de CATCH 22

Pour en savoir plus Il existe également un modèle animal nude mouse ou souris nue. Ces souris sont élevées dans un but d'expérimentation. Cette souris est dépourvue de l'immunité cellulaire des lymphocytes T et ne peut notamment pas reconnaître, ni rejeter de tissu étranger.

17.4.f.2. Myasthénie grave

La **myasthénie grave (MG)** est une **maladie auto-immune** caractérisée par une altération de la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire.
Les patients avec une MG souffrent d'un **état de fatigue généralisé avec faiblesse musculaire marquée**. Les premiers symptômes sont en général une faiblesse de la musculature des yeux (ptose et diplopie). L'évolution de la maladie est variable mais en général **progressive**.
Cette maladie est causée par la **production d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs ACh (85%)** ou **MuSK (15%) de la membrane post-synaptique**. Chez de nombreux patients des **modifications du thymus** y sont associées. En effet 10% des patients souffrent d'une tumeur du thymus et 70% des patients présentent des modifications hyperplasiques. Cela indique l'existence d'une réponse immunitaire active.

Pour en savoir plus Maladies auto-immunes: maladies caractérisées par l'apparition d'anticorps, respectivement de lymphocytes dirigés contre l'organisme propre (auto antigènes).

17.5 Résumé

Le sang et le tissus lymphatique en quelques mots

L'**hématopoïèse** désigne la formation des **cellules sanguines** à partir de **cellules souches pluripotentes**, ayant leur origine dans la **région aorto-gonado-mésonéphrotique**. Ces cellules donnent naissance d'une part aux **cellules souches lymphoïdes** qui se différencient au cours de la période foetale dans les organes lymphatiques primaires (le **thymus** et la **moelle osseuse**) en **cellules immunocompétentes du type B et T**. D'autre part, elles se différencient en cellules **souches myéloïdes** qui donnent naissance à toutes les autres **cellules sanguines**.

Initialement c'est essentiellement l'**érythropoïèse** qui est au premier plan. Ceci est du au fait que la diffusion devient rapidement insuffisante pour assurer les besoins métaboliques de l'embryon.
Une **première phase extraembryonnaire** de l'érythropoïèse a lieu dans l'**endoderme de la vésicule vitelline**. Les érythrocytes qui en résultent sont **nucléés**.
L'érythropoïèse se poursuit alors par la **phase intraembryonnaire hépatosplénique**. Les érythrocytes ne sont **plus nucléés** à ce stade.
Au cours de la deuxième partie de la grossesse, l'érythropoïèse se fera presque exclusivement dans la moelle osseuse (**phase myéloïde**).
La composition de l'hémoglobine embryo-foetale est adaptée de manière optimale aux besoins intra-utérins. Toutes les autres cellules de cette lignée myéloïde se différencient un peu plus tard également dans le foie, respectivement dans la moelle osseuse.

Le **système lymphatique** est responsable des **défenses** de l'organisme contre les infections.
C'est le «**micro-environnement**» du **thymus pour les lymphocytes T** (immunité à médiation cellulaire) et de la **moelle osseuse pour les lymphocytes B** (immunité à médiation humorale) qui est responsable de l'acquisition de la compétence immunitaire.
Suite à leur maturation, les cellules lymphatiques migrent dans les **organes lymphatiques secondaires** tels que les **follicules lymphatiques des muqueuses**, les **ganglions lymphatiques** et la **pulpe blanche de la rate**.

Chapitre 18 - Système respiratoire

Objectifs

L'étudiant connaît les différents stades du développement pulmonaire préalables à la naissance

- Il peut énumérer et localiser les différentes cellules spécifiques du tissu pulmonaire
- Il connaît la composition de la barrière alvéolo-capillaire
- Il est capable de décrire le développement des différentes cavités corporelles
- Il sait situer le canal péricardo-péritonéal
- Il sait distinguer les vaisseaux pulmonaires des vaisseaux bronchiques (Vasa publica et privata)
- Il sait expliquer l'apparition des fistules trachéo-oesophagiennes sur la base du développement embryonnaire de ces structures
- Il comprend les différents mécanismes conduisant aux modifications circulatoires survenant au moment de la naissance

Prérequis

- Embryogénèse
- Système cardio-vasculaire

Questions & réflexions

- Pourquoi une gouttière laryngo-trachéale se développe-t-elle dans la partie ventrale de l'intestin antérieur?
- Comment s'établit la dichotomie pulmonaire?
- Pourquoi la trachée ne donne-t-elle normalement pas naissance à de nouveaux bourgeons, alors que de tels bourgeons se développent dans l'arbre bronchique plus en aval?
- Pourquoi n'y a-t-il normalement pas de formation de bourgeons dans la trachée mais formation plus bas dans l'arbre bronchique?

Introduction

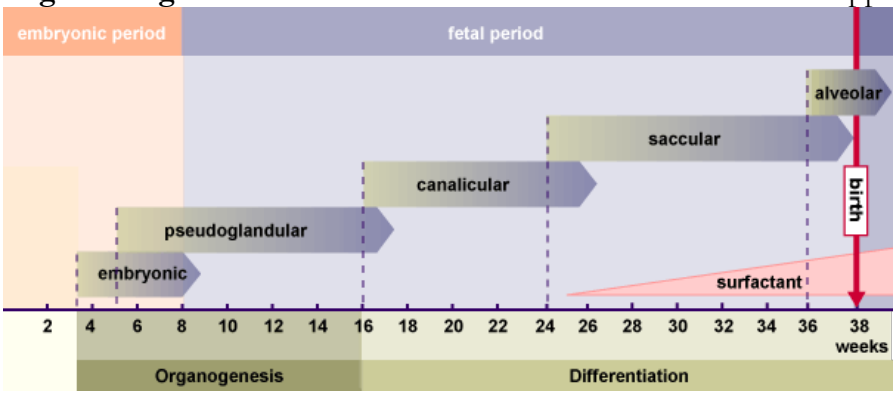
Le système respiratoire se développe à partir d'une évagination de la ligne médiane ventrale du pharynx, la **gouttière laryngo-trachéale** (stade 10, env. 28 jours). La partie distale de cette gouttière va donner naissance à l'ébauche pulmonaire en développant à son extrémité **deux bourgeons pulmonaires** droit et gauche (stade 12, env. 30 jours). La partie supérieure de la gouttière reste impaire et formera la **trachée**.

Les deux bourgeons pulmonaires s'allongent quant à eux et forment les bronches primaires (stade 14, env. 33 jours). Ces dernières se divisent à leur tour, formant deux bourgeons secondaires (bronchiques) à gauche et trois bourgeons secondaires (bronchiques) à droite. La suite du développement pulmonaire se décline en cinq stades, dont certains se chevauchent, suivi d'une période de maturation:

- Stade embryonnaire (3e à 8e semaine)
- Stade pseudoglandulaire (5e à 17e semaine)

- Stade canaliculaire (16e à 26e semaine)
- Stade sacculaire (24e semaine à la naissance)
- Stade alvéolaire (36e au 18e mois post-partal)
- Stade de la maturation micro-vasculaire (naissance jusqu'à la 2-3e année)

Légende Fig. 1 - Vue d'ensemble des stades intra-utérins du développement pulmonaire

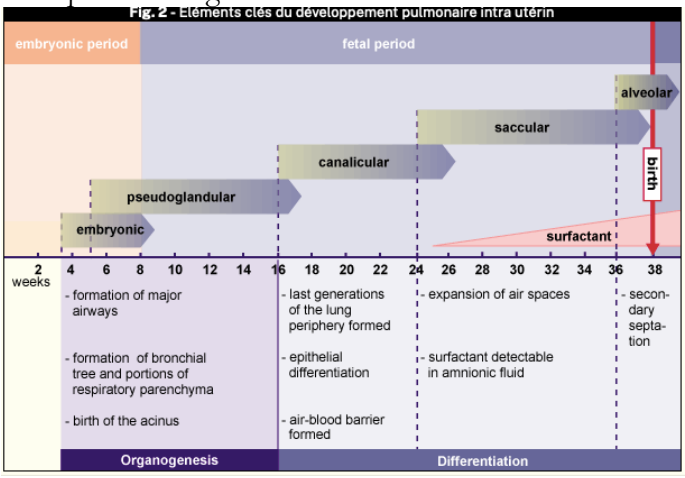


Le poumon adulte développe une surface interne de **140 m²**. Cette extension énorme ne peut être obtenue que grâce au développement considérable du parenchyme pulmonaire interne. Nous allons le décrire dans ce qui suit.

18.1 Stades du développement pulmonaire

18.1.a. Introduction

Le développement pulmonaire prénatal détient une place particulière par rapport au développement d'autres organes. En tant qu'organe respiratoire, le poumon n'est pas nécessaire au cours de la vie intra-utérine. Il doit toutefois être développé au point de pouvoir être immédiatement fonctionnel au moment de la naissance. C'est pour cela que le **développement pulmonaire s'étend** depuis la **période embryonnaire**, en passant par la **période foetale**, jusqu'**après la naissance**. Seule l'**ébauche pulmonaire** est mise en place au cours de la période embryonnaire.
Au cours de la vie intra-utérine le poumon a une fonction très différente mais néanmoins significative. Il est notamment une **source importante** de production du **liquide amniotique**. En effet, environ 15 ml/kg de poids corporel de liquide amniotique sont produits chaque jour. Ce liquide est dégluti ou excrété via la trachée et la bouche.

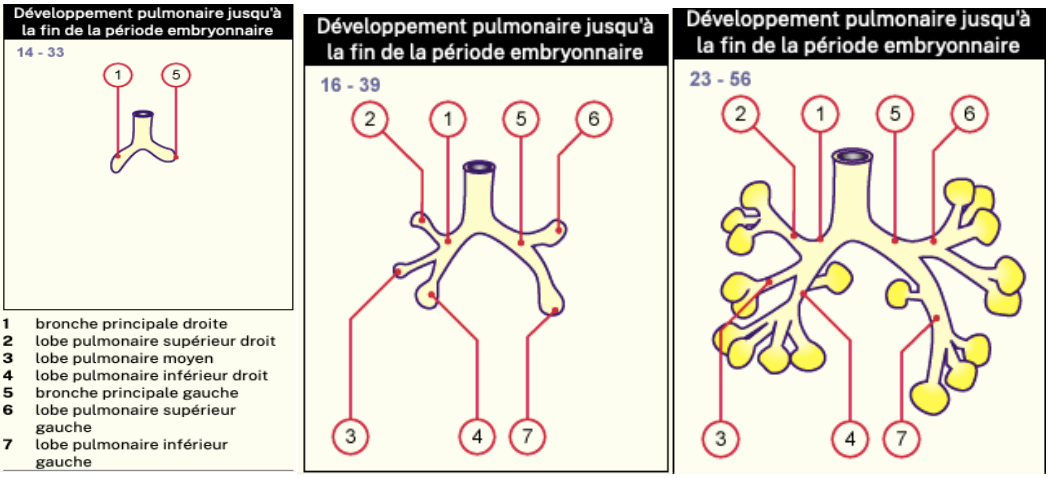


18.1.b. Stade embryonnaire

Le stade embryonnaire du développement pulmonaire débute avec la formation d'une gouttière dans la partie ventrale du pharynx, le **sillon laryngotrachéal ou sulcus laryngotrachealis** (stade 10, env. 28 jours). Après quelques jours, un bourgeon se forme à sa partie distale, il s'agit de l'**ébauche pulmonaire** (stade 12, env. 30 jours).
Lors de sa division consécutive en deux bourgeons bronchiques primaires (ou bronches souches) (stade 14, env. 33 jours), le bourgeon gauche plus petit, est presque horizontal, alors que le bourgeon droit un peu plus grand s'étend parallèlement à l'oesophage et plus caudalement. Ainsi l'**asymétrie** pulmonaire, telle qu'elle est visible à l'âge adulte, est désormais établie.
Les divisions subséquentes des bourgeons endodermiques, à l'origine des **bronches secondaires (ou lobaires)**, se feront également de manière inégale. A droite ils se forment **trois** bourgeons, alors qu'à gauche ils ne s'en forment que **deux**, correspondant aux lobes pulmonaires ultérieurs.
Lors de l'étape suivante, correspondant à la fin de la période embryonnaire, les **segments** des différents lobes pulmonaires seront formés.

Pour en savoir plus Le bourgeonnement et le schéma de ramification de l'endoderme pulmonaire semblent être contrôlés par le mésenchyme sous-jacent. Ici également l'**interaction épithélio-mésenchymateuse** semble donc être déterminante pour le développement pulmonaire normal. Les expériences de recombinaison confirment ces assertions. L'épithélium de la trachée commençent à se ramifier lorsqu'il est cultivé sur une couche de mésenchyme bronchique.

Le développement pulmonaire émane donc du **sillon laryngotrachéal** qui se divise généralement de manière dichotomique. A la fin de la période embryonnaire, les premiers segments apparaissent dans les cinq lobes pulmonaires (trois à droite et deux à gauche). Il s'agit des futures bronches tertiaires (ou segmentaires). Le poumon ressemble alors, avec ses extrémités ballonnées, à une glande exocrine.
A ce stade les **vaisseaux pulmonaires** avec leurs anastomoses définitives se sont également formés.

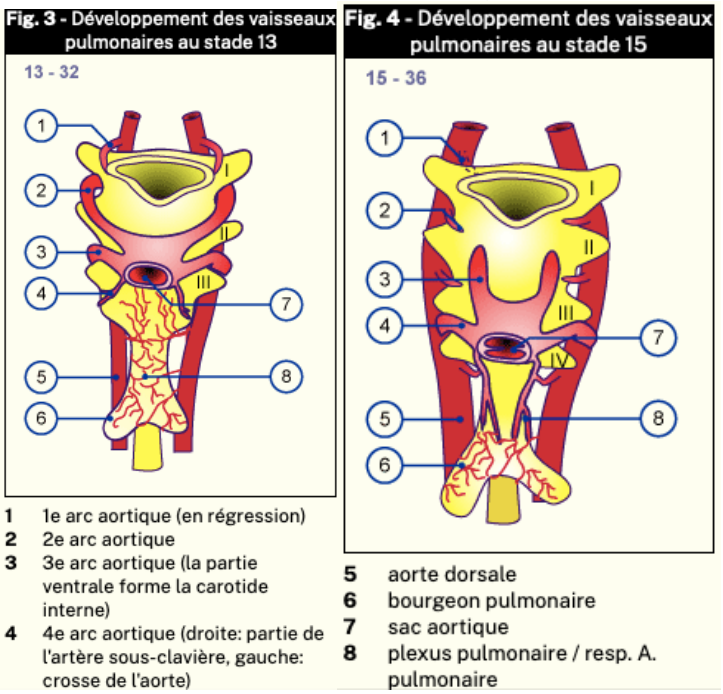


Navigation

- Stade 14 (33 j.)
- Stade 16 (39 j.)
- Stade 23 (56 j.)

Synoptique Vue d'ensemble des illustrations au stade 14, stade 16 et stade 23

La circulation pulmonaire (petite circulation) se développe à partir du **6e arc aortique**. Ce dernier a un développement quelque peu différent des 4 autres arcs aortiques. Initialement il se forme un **plexus vasculaire**, issu du sac aortique, autour de l'ébauche pulmonaire. Le 6e arc ne sera véritablement formé qu'à partir du moment où des vaisseaux issus de l'aorte dorsale auront à leur tour pénétré dans ce plexus, assurant ainsi la jonction entre le **tronc pulmonaire** et l'**aorte dorsale** (correspondant au 6e arc aortique).

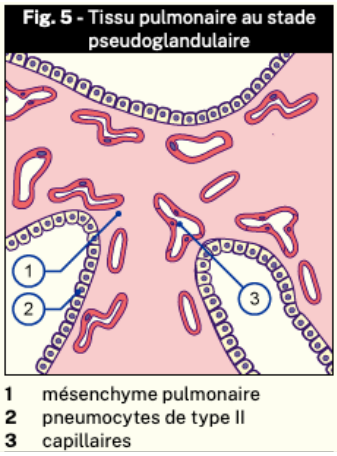


Légende
Fig. 3 Un plexus vasculaire, émanant du sac aortique, se développe autour de l'ébauche pulmonaire. Il va progresser en direction caudale en accompagnant les bougeons pulmonaires.
Fig. 4 Un plexus émane également de l'aorte dorsale qui communiquera bientôt avec le plexus ventral. Il assurera ainsi la liaison entre le sac aortique ventral et l'aorte dorsale. A gauche, il se formera le conduit artériel.

18.1.c. Stade pseudoglandulaire

Le poumon ressemble à ce stade de son développement à une **glande tubulo-acineuse**. D'après la vision classique du développement, la totalité des voies de **conduction de l'air** jusqu'aux **bronchioles terminales** seraient mises en place à ce stade (16 ramifications). Des études morphométriques ont cependant montré qu'à la fin du stade pseudoglandulaire on était en présence, du moins en partie, de 20 ramifications, ce qui signifie qu'à ce stade les **bronchioles respiratoires** sont déjà formées.

La voie primordiale de conduction de l'air, l'arbre trachéo-bronchique, est initialement revêtue d'un **épithélium à cellules prismatiques**. Ces cellules sont les précurseurs des **cellules épithéliales ciliées** et des **cellules sécrétrices**. Les premières cellules épithéliales ciliées ont été mises en évidence chez l'homme au cours de la 13e semaine de gestation.
C'est à la suite des bronchioles terminales, dans la **partie respiratoire** du poumon, qu'apparaissent les premières cellules pulmonaires spécifiques: les **pneumocytes de type II**. L'épithélium broncho-pulmonaire en développement commence alors à produire du **liquide amniotique** qui sera détectable aussi dans les poumons jusqu'à la naissance.



Légende Fig. 5 Au stade pseudoglandulaire les poumons ressemblent à une glande. Les précurseurs des pneumocytes sont détectables à la fin de ce stade en tant qu'épithélium cubique.

Pour en savoir plus Des cellules endocrines actives (cellules de Kultschitsky ou dense-core granulated cells), sécrétant de la bombésine et de la sérotonine, apparaissent relativement précocement au cours du développement pulmonaire. Contrairement aux précurseurs des pneumocytes d'origine endodermique, ces cellules sont d'origine ectodermique (neuroectodermique) puisqu'elles proviennent de la crête neurale. Il est probable que la bombésine joue, par l'intermédiaire de mécanismes paracrines, un rôle décisif dans le développement pulmonaire et ceci particulièrement dans la multiplications des pneumocytes de type II.

Dans les **voies de conduction de l'air pulmonaires centrales**, l'épithélium commence à se différencier en **cellules ciliées** et en **cellules en gobelet (caliciformes).** Dès la 10e semaine on trouvera du cartilage, de la musculature lisse ainsi que des glandes bronchiales dans la paroi des bronches. La différenciation pulmonaire procède en **direction centrifuge**. De ce fait certaines régions périphériques gardent encore un épithélium cubique peu différencié largement au-delà du stade pseudoglandulaire. Ceci est essentiel pour la poursuite de la progression de l'arbre respiratoire dans le tissu conjonctif avoisinant.

Pour en savoir plus
Si on part du principe d'un nombre approximatif de 15'000 bronchioles terminales par poumon chez l'adulte et ainsi d'environ 15'000 acini, il en résulte théoriquement suite à la division dichotomique des bourgeons pulmonaires que ce stade est atteint après un peu moins de 2^{14} générations. Au stade pseudoglandulaire tardif on trouve cependant largement plus que 15'000 terminaisons. Il en découle que les parties terminales des poumons participent déjà à la constitution de la partie respiratoire du poumon au stade pseudoglandulaire.

18.1.d. Stade canaliculaire

Si on se tient aux descriptions classiques du développement des différents stades pulmonaires, les **bronchioles terminales** donnent naissance au cours de la **phase canaliculaire** aux **canalicules** ou **tubules**, constituant la **partie réellement respiratoire** du poumons ou encore le **parenchyme pulmonaire**. L'ensemble des unités respiratoires élémentaires dérivant d'une **bronchiole terminale** forme un **acinus**. Chaque acinus comprend plusieurs générations (3 à 4) de **bronchioles respiratoires** prolongées par un **canal alvéolaire** dont le bourgeonnement donnera un peu plus tardivement naissance aux **sacs alvéolaires**. En admettant que de nombreux segments pulmonaires aient déjà atteint le stade de **canal alvéolaire** dans la phase pseudoglandulaire, l'élément marquant de ce stade canaliculaire est la **modification de l'épithélium** ainsi que du **mésenchyme** environnant. Le long de l'acinus dérivant de la bronchiole terminale, le mésenchyme est envahi par un **réseau de capillaires** ceignant les acini et formant ainsi la structure de base pour les futurs échanges gazeux. La **lumière des tubules** s'élargit et une partie des cellules épithéliales s'aplatissent. Les **pneumocytes de type II cubiques** se différencient en **pneumocytes de type I pavimenteux**.

Une différenciation suffisante des pneumocytes de type II en pneumocytes de type I ainsi que la prolifération des capillaires marquent chez l'homme à partir de la **24e semaine de grossesse** une **étape importante vers la viabilité** du foetus en dehors de l'utérus.

Pour en savoir plus
Image histologique du stade canaliculaire du développement pulmonaire

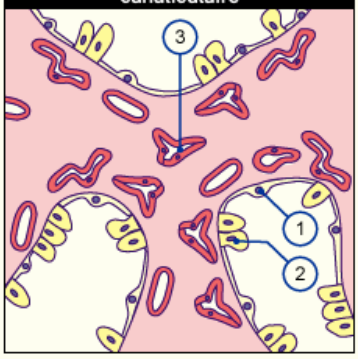
Pour en savoir plus Les premiers mouvements respiratoires peuvent déjà être détectés à la fin de la période embryonnaire. Ils sont sous le contrôle du centre respiratoire situé dans le tronc cérébral. Il est à noter que ces mouvements respiratoires sont paradoxaux, à savoir que lorsque le diaphragme se contracte le thorax se déplace vers l'intérieur et inversement.

A la fin de la période **canaliculaire** resp. au début de la période **sacculaire** (env. 25 semaines), une partie substantielle du **liquide amniotique** est produite par l'**épithélium pulmonaire**. La **maturation pulmonaire** peut dès lors être mesurée **cliniquement** sur la base de l'activité des **pneumocytes de type II** qui commencent à sécréter le **surfactant**. C'est le rapport entre la **lécithine** et la **sphingomyéline** dans le liquide amniotique qui se modifie avec l'âge à la faveur de la lécithine qui sera mesuré.
A ce stade, les troubles du développement sont responsables de modifications structurelles du futur parenchyme pulmonaire et affectent par conséquent les composantes responsables des échanges gazeux (composantes respiratoires).

Pour en savoir plus Le surfactant (acronyme de **surf**ace **act**ive **a**g**ent**) est composé de **glycérophospholipides**, de **protéines spécifiques**, de **graisses neutres** et de **cholestérol**.
Il recouvre la **surface alvéolaire** et **réduit la tension superficielle**. Il empêchera ainsi les alvéoles de collaber lors de l'expiration au moment de la naissance.

Légende Fig. 6 Les pneumocytes de type II se différencient en pneumocytes de type I. Les capillaires s'approchent de la paroi des sacs alvéolaires.

Fig. 6 - Tissu pulmonaire au stade canaliculaire



1 pneumocytes de type I
2 pneumocytes de type II
3 capillaires

18.1.e. Stade sacculaire

Au cours du dernier trimestre des grappes de **sacs alvéolaires** se forment au niveau des parties terminales de l'arbre respiratoire. Les **bronchioles terminales** représentent les dernières bifurcations des **voies de conduction de l'air** chez l'adulte. Les événements se produisant au cours du stade sacculaire concernent la génération d'espaces aériens dans la **partie respiratoire de l'arbre broncho-pulmonaire**.

A l'extrémité distale de chaque division terminale, ils se forment des sacs alvéolaires aux parois lisses tapissées par des **pneumocytes de type I et II**. Les septa (septa primaires) entre les sacs alvéolaires sont encore épais à ce stade et contiennent les réseaux capillaires de deux sacs voisins.

Le mésenchyme des septa est très riche en cellules. Les fibres de collagène et élastiques sont en revanche encore rares. Cette matrice joue toutefois un rôle décisif dans la croissance et la différenciation de l'épithélium sus-jacent.
A la fin de ce stade, les fibroblastes interstitiels commencent a produire du matériel extracellulaire dans l'espace intercanalaire et intersacculaire.

EMBRYOLOGIE
HUMAINE

Organogénèse

Module **18**

- Liste des chapitres
- Objectifs
- Résumé
- ◄ PAGES ►

- Accueil
- Embryogénèse
- Organogénèse
- Rechercher
- Aide

- **de**
- **en**

Module
18



Système respiratoire

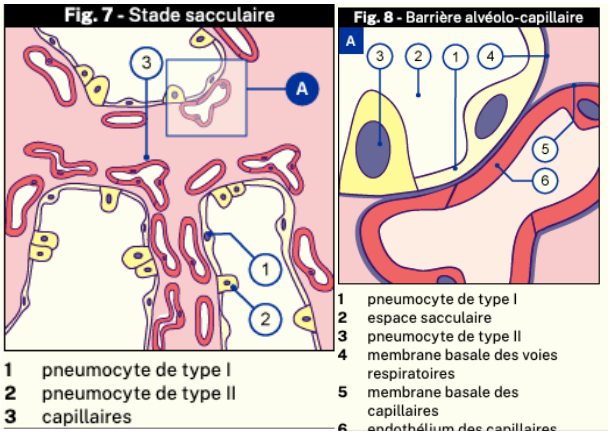
18.1 Stades du développement pulmonaire

- Introduction
- Stade embryonnaire
- Stade pseudoglandulaire
- Stade canaliculaire
- Stade sacculaire
- Stade alvéolaire
- Structure du poumon adulte

Stade sacculaire

Au cours du dernier trimestre des grappes de **sacs alvéolaires** se forment au niveau des parties terminales de l'arbre respiratoire. Les **bronchioles terminales** représentent les dernières bifurcations des **voies de conduction de l'air** chez l'adulte. Les événements se produisant au cours du stade sacculaire concernent la génération d'espaces aériens dans la **partie respiratoire de l'arbre broncho-pulmonaire**.

A l'extrémité distale de chaque division terminale, ils se forment des sacs alvéolaires aux parois lisses tapissées par des **pneumocytes de type I et II**. Les septa (septa primaires) entre les sacs alvéolaires sont encore épais à ce stade et contiennent les réseaux capillaires de deux sacs voisins. Le mésenchyme des septa est très riche en cellules. Les fibres de collagène et élastiques sont en revanche encore rares. Cette matrice joue toutefois un rôle décisif dans la croissance et la différenciation de l'épithélium sus-jacent.
A la fin de ce stade, les fibroblastes interstitiels commencent a produire du matériel extracellulaire dans l'espace intercanalaire et intersacculaire.

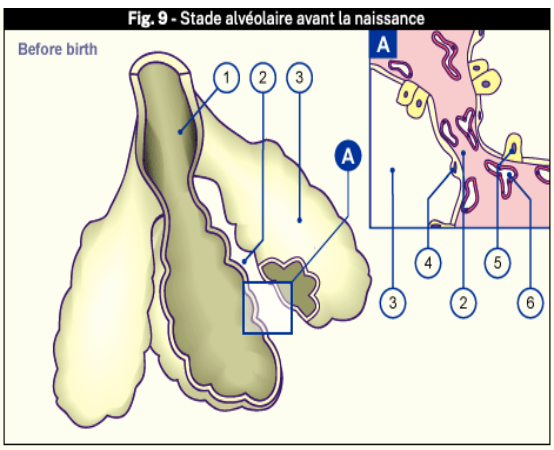


Légende
Fig. 7 Les capillaires se multiplient autour des acini. Ils se rapprochent de la surface et forment une membrane basale commune avec celle de l'épithélium alvéolaire.
Fig. 8 La barrière alvéolo-capillaire est réduite à trois couches fines: pneumocyte de type I, membrane basale et endothélium des capillaires

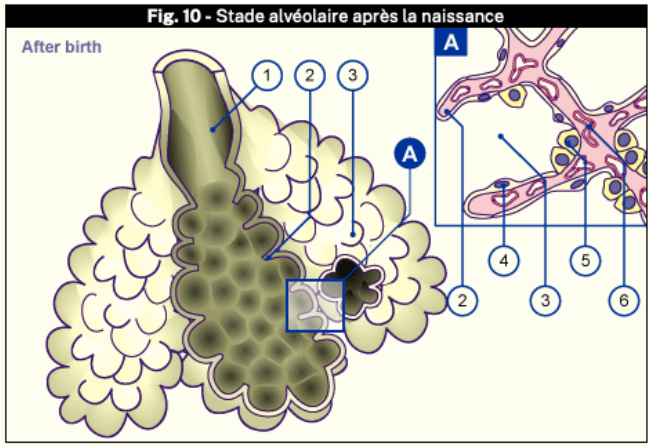
Au moment de la naissance, à savoir à la fin du **stade sacculaire**, **toutes les générations de l'arbre respiratoire conducteur et parenchymateux** sont formées. Les sacs sont de petites poches à paroi lisse et correspondent aux futurs sacs alvéolaires.

18.1.f. Stade alvéolaire

Le **stade alvéolaire** commence à différents moments en fonction des auteurs. Il est probable qu'au cours des dernières semaines de grossesse, ils se forment des nouveaux **sacs alvéolaires** donnant naissance simultanément aux **premières alvéoles**. Ainsi chez le nouveau-né à terme, le nombre d'alvéoles est estimé globalement au tiers des 300 millions alvéoles définitives. Les alvéoles commencent tout juste à exister. Le développement des alvéoles commence en périphérie et progresse de manière centripète. Le parenchyme formant les **septa primaires** entre les sacs alvéolaires est constitué par une double épaisseur de capillaires.



1 canal alvéolaire
2 septa primaires
3 sacs alvéolaire
4 pneumocyte de type I
5 pneumocyte de type II
6 capillaire



1 canal alvéolaire
2 septa secondaires
3 alvéole
4 pneumocyte de type I
5 pneumocyte de type II
6 capillaire

Légende
Fig. 9 Au stade alvéolaire, les alvéoles se forment à partir des extrémités terminales des sacs alvéolaires et leur diamètre s'accroît progressivement.
Fig. 10 Au stade alvéolaire après la naissance, ils se forment de plus en plus d'alvéoles à partir des extrémités terminales des sacs alvéolaires. Avec le temps leur diamètre s'accroît et ils seront délimités par des septa secondaires.

Avant la naissance déjà, les sacs alvéolaires présentent une structure de plus en plus complexe. Il se forme le long des **septa primaires** un grand nombre de « petites poches ». Ces dernières grandissent rapidement et divisent les sacs alvéolaires en sous unités plus petites, les **alvéoles**, qui sont délimitées par les **septa secondaires**.
Les études de microscopie électronique ont montré que partout où de telles alvéoles se développent, elles sont entourées de **fibres élastiques**, formant ainsi les septa interstitiels entre deux réseaux capillaires.
Leur nombre s'accroît massivement au cours des six premiers mois de vie. Cette **alvéolisation** et ainsi la formation de **septa secondaires** se poursuivrait dans une moindre mesure jusqu'à la **1.5e année de vie**.

18.1.g. Structure du poumon adulte

Dans le **poumon adulte**, on distingue les **voies de conduction de l'air** des **voies respiratoires**. Dans les voies de conduction de l'air, toutes les branches de l'arbre bronchique dont les parois contiennent du cartilage et des glandes séro-muqueuses sont des **bronches**. Lorsque les parois sont dépourvues de ces deux structures, il s'agit de **bronchioles**.

Selon leur fonction, les voies respiratoires sont divisées en une **partie conductrice** et une **partie respiratoire**:

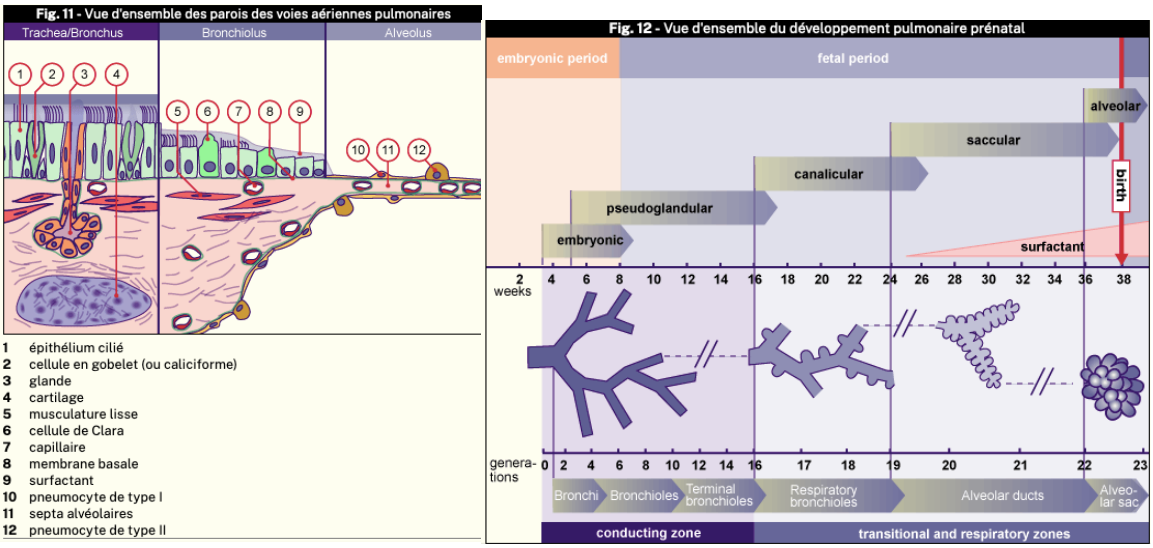
Partie conductrice = 16 générations

- Aux **bronches segmentaires** (ou tertiaires) font suite plusieurs générations de
- **bronches intersegmentaires** (jusqu'à un diamètre d'environ 1mm) suivies par les
- **bronchioles** (diamètre < 1mm) qui deviennent, suite à plusieurs divisions, des
- **bronchioles terminales** (diamètre d'environ 0.4 mm). Ces dernières se divisent à leur tour à plusieurs reprises et représentent la partie terminale des voies de conduction de l'air. Ces mesures sont basées sur des préparations histologiques. Lors de moulage, qui

conserve probablement les voies respiratoires plus fiablement par rapport aux conditions physiologiques, les calibres mesurés sont plus grands.

Partie respiratoire = 7 générations

- Les **bronchioles terminales** vont donner naissance à plusieurs générations de
- **bronchioles respiratoires** (= 3 générations). Elles sont suivies par plusieurs générations de
- **canaux alvéolaires** (= 3 générations), qui se terminent par les
- **sacs alvéolaires** (dernières générations = 23 générations)



Légende Fig. 11 Représentation schématique comparative des parois des voies aériennes pulmonaires.

Pour en savoir plus Image histologique d'un canal alvéolaire.
Pour en savoir plus Image histologique de l'épithélium respiratoire.

Pour en savoir plus C'est l'interaction entre l'épithélium endodermique respiratoire avec le mésenchyme environnant qui est responsable du bourgeonnement persistant des voies pulmonaires. Ce sont essentiellement l'**epidermal growth factor** (EGF), ainsi que la forme extracellulaire du transforming growth factor (**TGF-β**), qui semblent être des facteurs importants dans le développement pulmonaire.
En outre, on trouve des composantes spécifiques de la matrice extracellulaire, tels que le **collagène de type I et III**, ainsi que des **protéoglycanes** et les **glycoprotéines** fibronectine et syndécan. Ces molécules sont présentes autour des canaux et au niveau des bifurcations de l'arbre respiratoire. Elles sont responsables de la stabilisation des structures déjà mises en place. On ne les trouve pas en revanche dans les régions de bourgeonnement actif.
L'**épimorphine**, une autre protéine, semble favoriser la formation des conduits épithéliaux. Lorsque l'épimorphine est bloquée par des anticorps, l'épithélium sus-jacent ne peut pas former des tubes et reste désorganisé.

18.2 Vascularisation, innervation et vaisseaux lymphatiques pulmonaires

18.2.a. Introduction

Deux circulations sont présentes dans les poumons:

- la **circulation pulmonaire**, Vasa publica ou vaisseaux pulmonaires

- la **circulation bronchique**, Vasa privata ou vaisseaux bronchiques

Avant la naissance, la pression dans la circulation pulmonaire correspond à celle de l'artère pulmonaire. Celle des grosses branches correspond à celle de l'aorte puisqu'une importante partie du sang provenant du tronc de l'artère pulmonaire passe par le **tronc artériel ouvert** (Ductus arteriosus) directement dans l'aorte.

18.2.b. Approvisionnement fonctionnel et nutritif des poumons

Les vaisseaux de la **circulation pulmonaire** (Vasa publica ou Vasa pulmonalia) correspondent structurellement à ceux de la circulation systémique. Les artères proximales sont de **type élastique** et les artères périphériques de **type musculaire**. Jusqu'à la naissance, peu de sang circule dans les vaisseaux de la circulation pulmonaire car les poumons sont encore collabés et que, par conséquent, les artères de type musculaire sont fortement contractées.
Les **artères pulmonaires** accompagnent l'arbre bronchique dans ses **divisions**.
Les **veines pulmonaires**, en revanche, se forment contrairement aux artères dans les **larges septa mésenchymateux** entre et autour des gros troncs de l'arbre bronchique en voie de développement. Elles se situent par conséquent plus à la périphérie des différents segments pulmonaires.

La **circulation bronchique** fait partie de la **circulation systémique**. Elle est constituée par les **vaisseaux bronchiques** (Vasa privata ou Vasa bronchialia). Ils irriguent les parties du poumon qui ne peuvent pas être approvisionnés directement par l'air inspiré ou par le sang oxygéné en provenance des vaisseaux pulmonaires (Vasa publica ou Vasa pulmonalia). Il s'agit en l'occurrence des structures pulmonaires formant les voies conductrices de l'air. Au cours du développement pulmonaire précoce, les vaisseaux bronchiques naissent de l'aorte dorsale encore paire dans la région cervicale. Plus tard les **rameaux artériels bronchiques (1 à 3)** de chaque lobe naissent soit directement de l'aorte thoracique, soit des 3e et 4e artères intercostales. Ils cheminent dans le tissu conjonctif péribronchique parallèlement aux bronches et aux bronchioles jusqu'aux **bronchioles terminales** (partie terminale des voies conductrices de l'air).

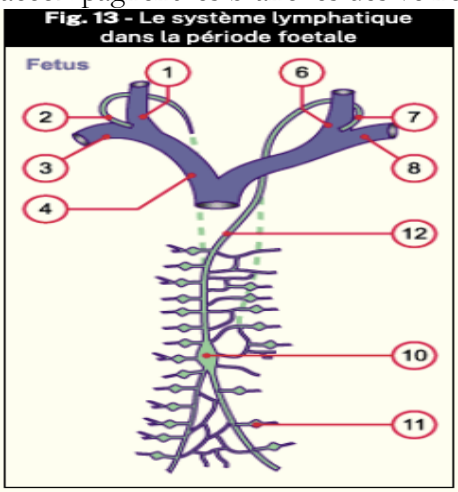
18.2.c. Innervation pulmonaire

L'**innervation parasympathique et sympathique** des poumons prend naissance dans un plexus nerveux de la région thoracique. Au stade 13 (32 jours) des cellules ayant migré depuis les crêtes neurales forment un plexus nerveux extrapulmonaire partant du **nerf vague (parasympathique)** et des ganglions cervicaux et thoraciques supérieurs du **tronc sympathique**. Avec la croissance de l'ébauche pulmonaire, la trachée et la totalité de l'arbre bronchique sera progressivement approvisionné par les cellules des crêtes neurales en migration et en prolifération. Elles forment le **plexus intramural** des poumons. A la fin de la période embryonnaire, un **plexus nerveux externe** s'est également formé en dehors de l'ébauche cartilagineuse de la trachée et des bronches principales. Un **plexus nerveux péribronchique interne**, entre l'épithélium et le cartilage, se développera un peu plus tard en même temps que se développeront la **musculature lisse** et les **glandes** de la muqueuse bronchique. Dans la région plus distale des bronchioles, où le cartilage fait défaut, on ne distingue plus de plexus nerveux interne et externe. On ne parle alors que d'un **plexus péribronchique**.

18.2.d. Vaisseaux lymphatiques pulmonaires

Les vaisseaux lymphatiques pulmonaires se développement à la fin de la période embryonnaire à partir d'un **plexus dans la région du hile**, issu du **conduit thoracique**. Ces vaisseaux accompagnent les bronches et les artères pulmonaires en tant que **système lymphatique**

péribronchique et c'est comme **système lymphatique intersegmentaire et souspleural** qu'ils accompagnent les branches des veines pulmonaires.



Légende Fig. 13 Le système lymphatique se développe à partir d'un système pair. Il ne subsiste finalement que le conduit thoracique (Ductus thoracicus), qui draine la lymphe du corps, y compris celle du poumon, dans l'angle veineux gauche formé par la veine jugulaire et la veine sousclavière gauche.

18.3. Modifications à la naissance

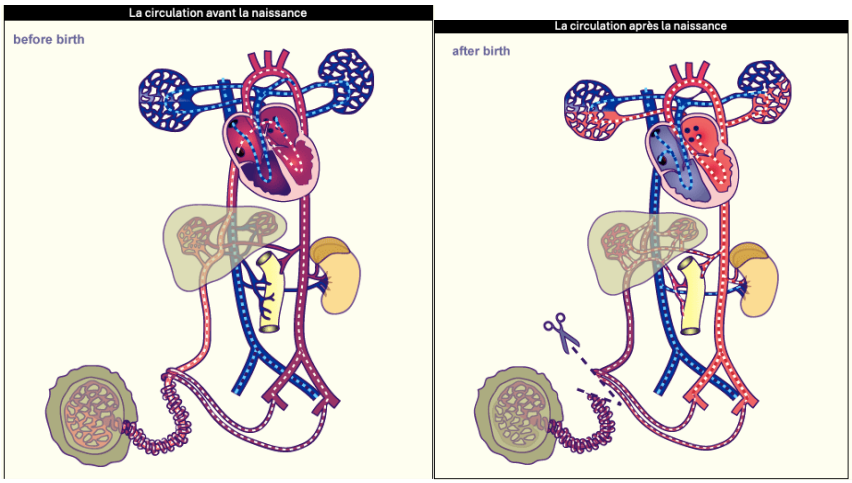
18.3.a.Situation circulatoire

Deux évènements sont responsables au cours de la naissance de l'adaptation fonctionnelle du corps à la vie postnatale:

- L'interruption de la circulation placentaire
- Le déploiement de poumons lors de la première inspiration

L'apport sanguin au foetus en provenance du placenta à travers le **canal veineux** (Ductus venosus) est interrompu lors de la section du cordon ombilical. De ce fait, l'apport sanguin au ventricule droit diminue également drastiquement et la pression sanguine y est réduite. En même temps, suite au premières inspirations du nouveau-né, la pression dans la circulation pulmonaire diminue massivement (voir dilatation des artères de type musculaire dans la circulation pulmonaire).

La conséquence de ces **modifications de pression** dans le corps est une **réduction du débit sanguin** à travers le **canal artériel** (Ductus arteriosus) et une augmentation du débit sanguin dans la circulation pulmonaire et de là dans l'oreillette gauche, contournant le **foramen ovale** maintenant fermé.
Ces mécanismes sont soutenus par la **fermeture réflexe du canal artériel** après les premiers mouvement inspiratoires du nouveau-né et par l'augmentation de la pression dans la circulation systémique, dès lors que la section du cordon ombilical supprime le **réseau sanguin à basse pression du placenta**.



Navigation

- Situation de la circulation **à la fin de la grossesse**
- Situation de la circulation **après la naissance**

Le nouveau-né doit commencer à respirer immédiatement après la naissance. Les poumons étant encore remplis de liquide (env. 50ml) et les alvéoles collabées au moment de la naissance, les premiers cycles respiratoires sont pénibles. La **moitié** (50 %) du liquide est résorbé par les vaisseaux lymphatiques, un **quart** est expulsé lors de l'accouchement (pas en cas de césarienne) et le reste atteint la circulation sanguine via les capillaires pulmonaires. Les alvéoles pulmonaires s'ouvrent lors des premiers mouvements inspiratoires. Ce processus est soutenu par la présence de **surfactant**, qui diminue la tension superficielle au niveau de la surface alvéolaire.

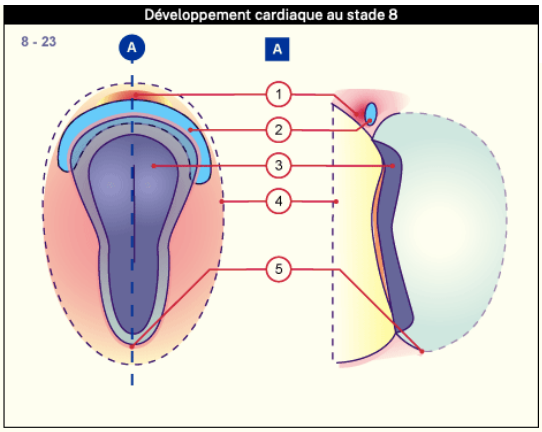
18.4 Cavités corporelles

18.4.a. Introduction

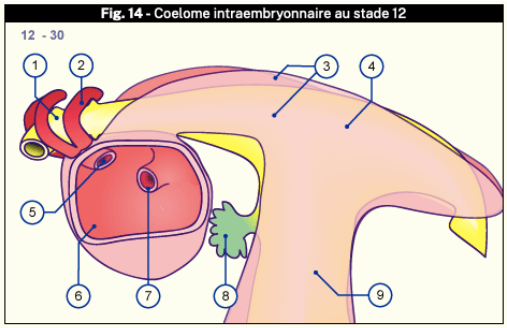
Le corps humain possède deux grandes cavités corporelles et une plus petite. Elles sont toutes tapissées par un mésothélium. Il s'agit des cavités pleurale, péritonéale et péricardique. On parle de **mésothélium viscéral** (revêtant les organes) et de **mésothélium pariétal** (tapissant les parois corporelles et délimitant les cavités corporelles tant vers l'intérieur que vers l'extérieur).

18.4.b. Formation des cavités pleurales

La partie crâniale fermée vers l'extérieur du **coelome intraembryonnaire** comporte au stade 10 (28 jours) une partie médiane, la **cavité péricardique**, ainsi que deux canaux latéraux minces, les **canaux péricardo-péritonéaux**.



1 ébauche cardiaque (aire cardiogénique)
2 cavité péricardique (partie du coelome intra-embryonnaire)
3 embryon
4 bord sectionné de la vésicule ombilicale
5 bord sectionné de l'amnios
6 orifice du coelome intra-embryonnaire



1 poches pharyngiennes
2 arcs aortiques
3 canal péricardo-péritonéal
4 cavité péritonéale
5 sac aortique
6 cavité péricardique (sans coeur)
7 sinus veineux
8 bourgeon hépatique
9 coelome ombilical

Légende

L'embryon a une forme de semelle. Une **cavité en fer à cheval** se développe à la partie rostrale de l'embryon, à la jonction de la cavité amniotique et de la vésicule ombilicale, probablement en raison de la croissance asymétrique.

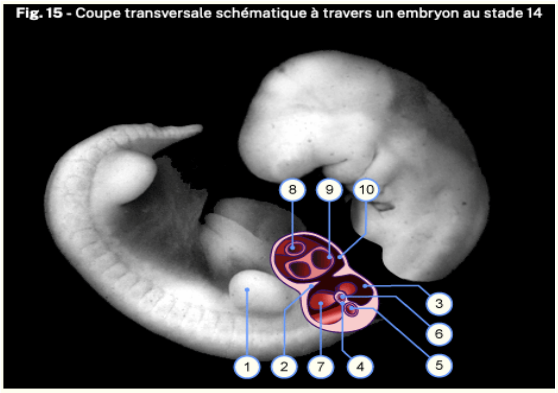
La partie craniale de cette cavité, la cavité péricardique, se trouve **au-dessus de l'aire cardiogénique** devant l'embryon. A ce stade du développement elle n'a **pas encore de connexion** avec le **coelome extra-embryonnaire** (cavité choriale).

Fig. 14 Au stade 12, la cavité péritonéale est reliée à la cavité péricardique par le canal péricardo-péritonéal. Depuis la région ventrale (intestin antérieur), les bourgeons pulmonaires vont bientôt proliférer des deux côtés dans le canal péricardo-péritonéal.

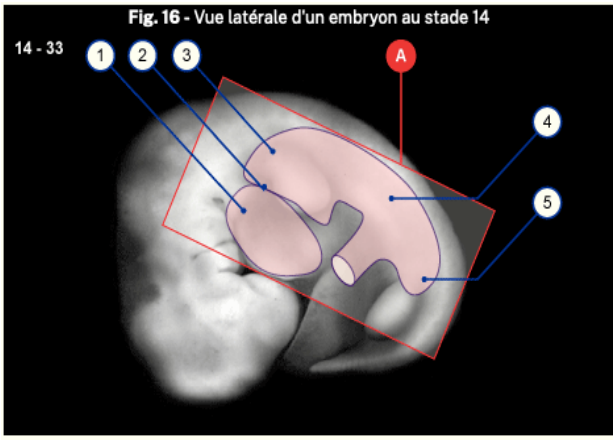
Remarquez la proximité de l'ébauche cardiaque et hépatique.

Fig. 15 La coupe transversale de cet embryon au stade 14 montre les bourgeons pulmonaires qui pénètrent de chaque côté depuis la région médiane dans le canal péricardo-péritonéal.

Fig. 16 Coelome intraembryonnaire projeté sur un embryon au stade 14.



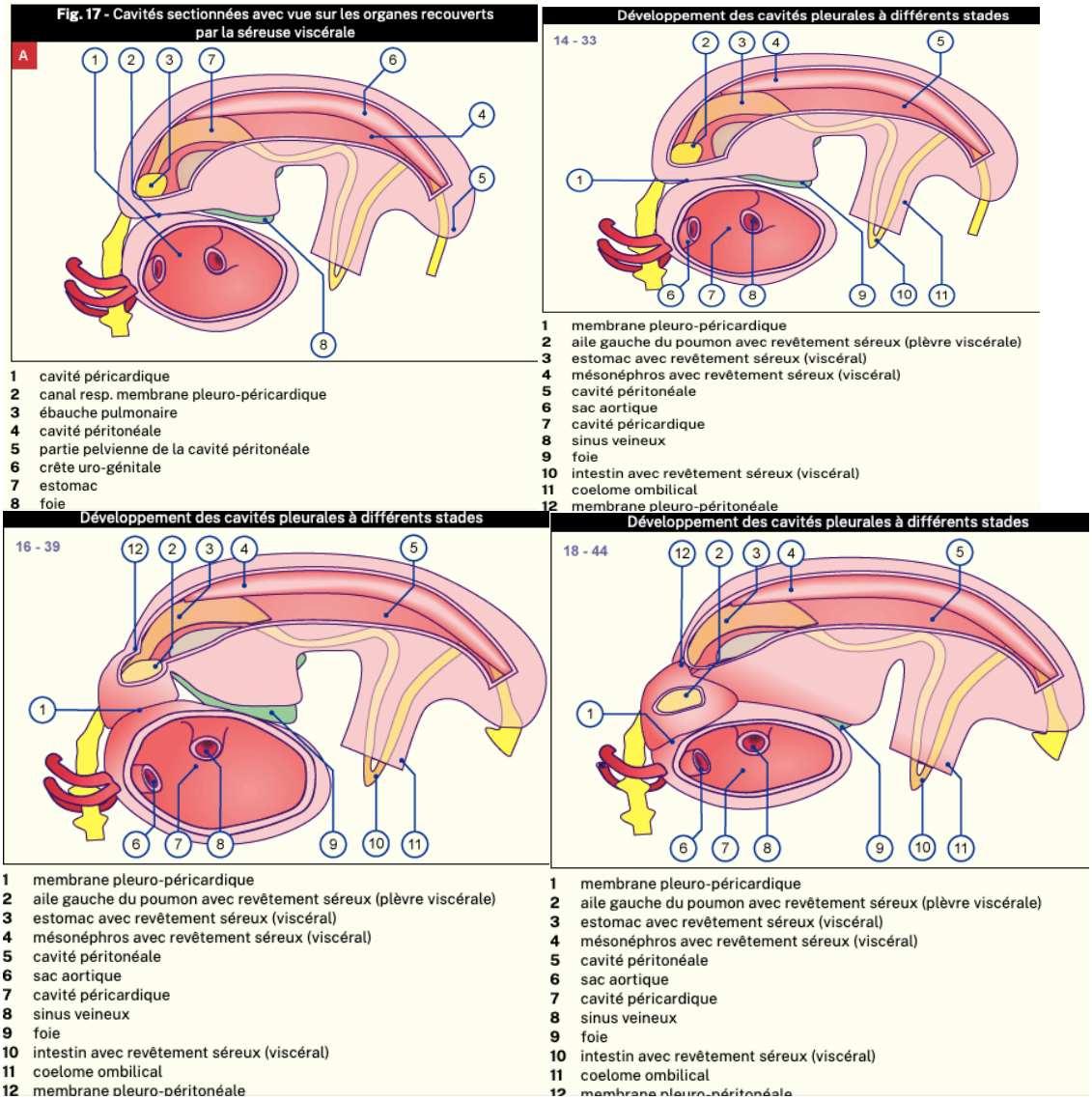
1 bourgeon du bras
2 membrane pleuro-péricardique
3 formation de la cavité pleurale dans le canal péricardo-péritonéal
4 septum oesophago-trachéal
5 oesophage
6 trachée
7 bourgeon pulmonaire
8 Bulbus cordis
9 coeur
10 cavité péricardique



1 cavité péricardique
2 canal resp. membrane pleuro-péricardique
3 cavité pleurale
4 cavité péritonéale
5 partie pelvienne de la cavité péritonéale

Fig. 17 Coupe en A de la Fig. 16.

Dans la cavité coelomique ouverte on peut voir les organes intrapéritonéaux recouverts de mésothélium tels que le foie, l'estomac ainsi que la crête uro-génitale.



Navigation : Stade 14 (33 j.), Stade 16 (39 j.) Stade 18 (44 j.)

Ils relient la cavité péricardique à la partie ouverte du coelome intraembryonnaire, la **future cavité péritonéale**. A ce stade, il **n'existe pas encore de cavités pleurales** car les poumons n'ont pas encore commencé à se développer.

Depuis la région médiale, les **bourgeons pulmonaires** vont pénétrer au stade 13 (32 jours) dans le **canal péricardo-péritonéal**. C'est ainsi que le canal péricardo-péritonéal va être subdivisé des deux côtés par les bourgeons pulmonaires proliférant depuis la région médiane.

Avec la croissance de l'ébauche pulmonaire, les **canaux péricardo-péritonéaux** s'élargissent pour former les **cavités pleurales** qui sont séparées des cavités péricardiques par les membranes **pleuro-péricadriques** et de la **cavité péritonéale** par les **membranes pleuro-péritonéales**.

Dans la région de la cavité péritonéale et du coelome ombilical, les canaux péritonéaux droit et gauche fusionnent ventralement en une **cavité commune**, la cavité péritonéale, qui est en continuité avec le coelome ombilical. Dans la région dorsale, ils forment le **méso** des viscères.

Les poumons sont recouverts par le **feuillet viscéral** de la cavité pleurale, la plèvre viscérale. A l'extérieur, la cavité pleurale est délimitée par le **feuillet pariétal**, la plèvre pariétale. En raison de leur croissance rapide, les poumons vont envelopper le coeur situé en position médiane à droite ainsi qu'à gauche.
Dans le schéma interactif suivant (développement des cavités pleurales à différents stades), le coelome intraembryonnaire est visible à différents stades. On différenciera la cavité péricardique centrale des deux cavités pleurales et la cavité péritonéale dans la région abdominale.

18.5 Pathologie

18.5.a. Introduction

La pathologie du **développement pulmonaire** est polymorphe et son spectre s'étend de l'absence compète d'une partie d'un poumon à des petites malformations intrapulmonaires n'ayant aucune conséquence fonctionnelle.

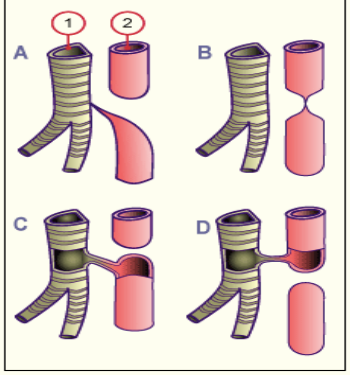
18.5.b. Atrésie pulmonaire

Cette malformation n'est pas compatible avec la vie. Elle est probablement liée à une altération fondamentale de l'**interaction épithélio-mésenchymateuse** sur laquelle repose l'ensemble du développement pulmonaire.

18.5.c. Fistules laryngotrachéales

Les fistules laryngotrachéales sont relativement fréquentes. Elles résultent, au cours du développement précoce du tractus respiratoire, d'une **altération de la séparation du bourgeon pulmonaire et de l'oesophage**. Il existe de nombreuses variantes anatomiques de cette malformation. Elles ont toutes en commun une **sténose** ou une **atrésie** d'un segment de la trachée ou de l'oesophage avec des communications variables.
Sur le plan clinique, ce sont essentiellement les quintes de toux en rapport immédiat avec l'alimentation ainsi que des bronchites incontrôlables qui sont indicatives d'un trouble de la déglutition avec aspiration.

Fig. 18 - Formes de fistules trachéo-oesophagiennes



A Atrésie de l'oesophage + fistule non communicante
B Atrésie de l'oesophage
C Atrésie de l'oesophage + fistule de sa partie inférieure avec la trachée
D Atrésie de l'oesophage + fistule de sa partie supérieure avec la trachée
1 Trachée
2 Oesophage

Légende Fig. 18 Il existe de nombreuses variantes de fistules entre la trachée et l'oesophage
Vidéo Fistule trachéo-oesophagienne

18.5.c. Syndrome de détresse respiratoire (SDR)

Il s'agit d'une malformation survenant généralement chez les prématurés. Elle se manifeste au plus tard au 2ème jours de vie avec la **formation de membranes hyalines dans les alvéoles pulmonaires**.
L'étiologie est une **altération de la dilatation des alvéoles** par suite d'un **manque de surfactant**.
Cliniquement les enfants présentent une respiration superficielle rapide (tachypnée) associée à une cyanose.
Le surfactant n'est produit en quantité suffisante qu'à partir de la 34 / 35e semaine de grossesse. Sans surfactant les poumons s'affaissent sous leur propre poids (suite au collapsus des alvéoles). On appelle ce phénomène l'**atélectasie**. La respiration est de ce fait fortement restreinte et la **prise d'oxygène** n'est plus possible. A l'heure actuelle, il est possible d'administrer aux prématurés du **surfactant extrait de poumons d'animaux ou synthétisé artificiellement**. Leur chance de survie en est ainsi augmentée.

Pour en savoir plus Afin de déterminer le degré de maturité des poumons foetaux lors de risque de prématurité, on évalue le rapport lécithine-sphingomyéline dans le liquide amniotique. Lors d'un rapport > 2 un SDR est peu probable chez le nouveau-né. Le surfactant est composé à 90% de dipalmitoyl-phosphatidylcholine (= lécithine estérifiée avec deux acides palmitiques).

18.5.d. Kystes pulmonaires congénitaux

On distingue les **kystes bronchiques** des **kystes pulmonaires**. Les kystes pulmonaires apparaissent au cours de la gestation plus tardivement que les kystes bronchiques. Il peuvent de ce fait contenir des structures alvéolaires. Ils se situent plutôt dans la périphérie pulmonaire et ont, contrairement aux kystes bronchiques, une connexion avec l'arbre bronchique. Cela explique pourquoi ils sont remplis d'air.

	Kystes bronchiques	Kystes pulmonaires	
Localisation	médiastinale	intrapulmonaire	périphérie pulmonaire
Présence d'air	très rares	rare	en règle générale
Symptômes	dyspnée		
Diagnostic	radio du thorax, tomographie computérisée		
Traitement	résection chirurgicale		

18.5.e. Trachéomalacie

La **trachéomalacie** chez le nouveau-né est une **sténose congénitale** de la trachée liée à une compression extérieure consécutive à une anomalie du développement des vaisseaux (artère lusoria, arc aortique double) ou à des kystes (diverticule oesophagien, kyste cervical).
Des anomalies de l'anneau cartilagineux de la trachée sont également responsables de cette affection.
Les symptômes clés de cette malformation sont un stridor inspiratoire et en partie expiratoire.
Le diagnostic se fait par bronchoscopie.
Le traitement est conservateur lors de trachéomalacie avec sténose légère et chirurgical en cas d'anomalies vasculaires, kystes, compression tumorale, ganglions lymphatiques etc.

Le **stridor congénital bénin**, "happy wheezer", est causé par un larynx infantile sous-développé, resp. par des anneaux cartilagineux encore trop souples. Il régresse généralement spontanément au cours du 18e mois de vie. En effet, à cet âge, les anneaux cartilagineux se stabilisent.

Vidéo
Trachéomalacie consécutive à des vaisseaux en situation ectopique
Trachéomalacie consécutive à des anomalies cartilagineuses

18.6 Résumé

Le sytème respiratoire en quelques mots

Contrairement aux autres organes, les poumons n'assurent leur fonction dans les échanges gazeux qu'au moment de la **naissance**. Ils jouent toutefois un rôle important au cours de la grossesse en tant qu'**organe producteur d'une partie substancielle du liquide amniotique**.

Avant la naissance les futurs espaces aériens sont remplis de liquide qui sera remplacé lors des premiers mouvement respiratoires de manière abrupte par de l'**air**.
La **vascularisation** change quand à elle également radicalement au moment de la naissance.

Les **étapes du développement suivantes** sont essentielles pour le rôle futur des poumons en tant qu'organe responsable des échanges gazeux:

- un arbre respiratoire aux bifurcations multiples avec un mécanisme de nettoyage muco-ciliaire
- un lieu d'échanges gazeux complexe avec une distance de diffusion minimale
- un réseau dense de capillaires en contact étroit avec les espaces aériens (barrière alvéolo-capillaire)
- un film superficiel (surfactant), qui en réduisant la tension superficielle au niveau des alvéoles, empêche leur collapsus

On divise les poumons d'un **point de vue morphologique** en deux parties:

1. une partie conductrice de l'air (voies conductrices de l'air)
2. une partie respiratoire (parenchyme pulmonaire)

En tant qu'organe assurant les échanges gazeux, les poumons adultes ont une **superficie** d'environ 140 m^2. Cette surface ne peut néanmoins être atteinte que grâce à une énorme différenciation, en espaces aériens complexes à partir du conduit trachéal, mise en place au cours de la période embryonnaire.
A la base de ce mécanisme se trouvent des divisions dichotomiques, **en moyenne 16 générations**, pour les **voies de conduction de l'air**, qui se terminent avec les **bronchioles terminales**.
Les **7 générations consécutives** de divisions dichotomiques forment le **parenchyme respiratoire** proprement dit. La différenciation du parenchyme respiratoire met en place une barrière de diffusion entre l'air et le sang (barrière alvéolo-capillaire) extrêmement fine, de l'ordre de 0.05-0.25 µm aux endroits le plus minces.
La différenciation suffisamment précoce des **pneumocytes de type II**, produisant le **surfactant**, est également d'une importance fonctionnelle cruciale.

Chapitre 19 - Système digestif

Objectifs

L'étudiant aura acquis la capacité de:

- désigner les différentes parties contribuant à la formation de la face
- décrire le développement des dents
- expliquer l'innervation de la langue d'un point de vue embryologique
- dénombrer les dérivés des différents arcs branchiaux
- établir le rapport existant entre les arcs aortiques et branchiaux
- décrire les différentes parties de l'intestin et leur position définitive dans l'abdomen
- décrire les rapports du mésentère avec l'intestin et les formations vasculaires
- décrire la vascularisation correspondant à chaque partie de l'intestin
- décrire le parcours de la veine porte et l'expliquer du point de vue embryologique
- décrire les différentes parties du pancréas et leur origine
- dessiner les rapports dans l'anse duodénale du foetus
- discuter de l'origine du sinus urogénital

Prérequis

- Embryogénèse

Questions & réflexions

- Comment des ponts épithéliaux, permettant de combler certaines fentes, peuvent-ils s'établir au niveau du visage?
- Comment se fait la médialisation de l'ébauche des yeux et des placodes nasales?
- Pourquoi certaines ébauches, issues des poches pharyngiennes, se déplacent-elles en direction caudale, alors que d'autres restent dans la région cervicale?
- Qu'est ce qui conduit à la formation de l'estomac?
- Comment s'établit la rotation de l'intestin vers la droite?
- Quels sont les facteurs responsables du développement des différents segments intestinaux?

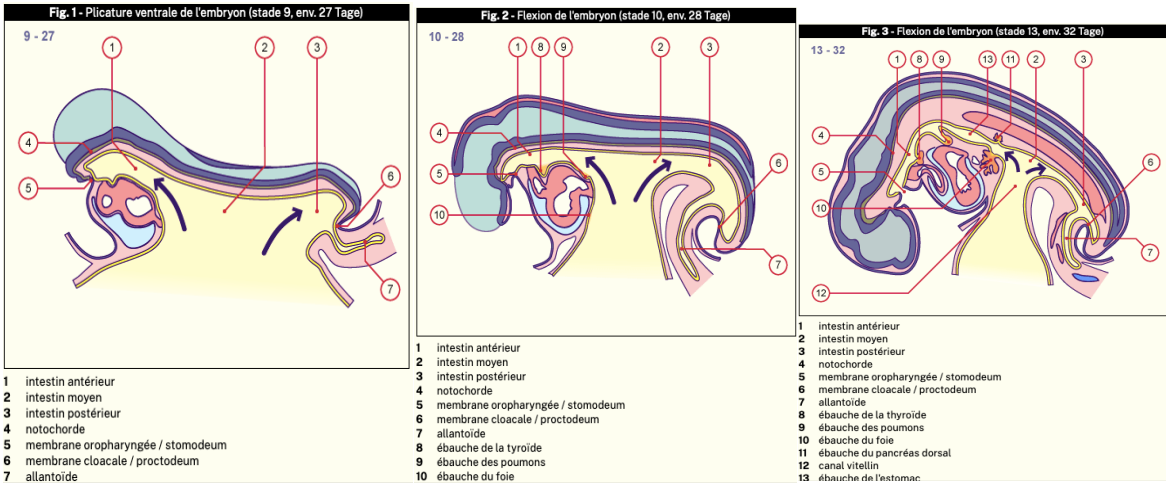
Introduction

Le développement du tractus gastro-intestinal débute avec la formation de l'endoderme définitif. Par la suite de la plicature latérale et de l'inflexion crânio-caudale, l'endoderme va constituer un tube intra-embryonnaire séparé de la **vésicule ombilicale**. Toutefois cette délimitation est plus vraisemblablement imputable à l'**énorme croissance de l'embryon**, en particulier du tube neural, plutôt qu'à un simple étranglement.

On distingue dès lors trois parties:

- l'intestin antérieur
  - partie supérieure (pharynx embryonnaire)
  - partie inférieure (oesophage, estomac et partie supérieure du duodénum)

- l'intestin moyen
- l'intestin postérieur



Légende
Fig. 1 L'embryon commence sa plicature ventrale. Le tube neural n'est pas encore fermé à ce stade. L'ébauche cardiaque qui est initialement située devant l'embryon a déjà subi sa rotation de 180°.
Fig. 2 Autour de l'ébauche cardiaque se développent plusieurs bourgeons endodermiques en provenance de l'ébauche intestinale. La transition entre la partie intra- et extra-embryonnaire de l'endoderme se rétrécit de plus en plus et formera une portion du cordon ombilical.
Fig. 3 Le canal vitellin (Ductus omphalomesentericus) s'est formé. La plicature rapproche les intestins antérieur et postérieur de plus en plus.

Aux stades précoces, l'**intestin primitif** est un **tube aveugle** à ses extrémités antérieure et postérieure. L'intestin moyen quant à lui communique à travers le **canal vitellin** (Ductus omphalomesentericus) avec la **vésicule ombilicale**. A sa partie crâniale, l'intestin antérieur est limité par la **plaque préchordale** et se trouve ainsi fermé par la **membrane oropharyngée didermique**.

Avec l'allongement du tube intestinal par suite de la flexion de l'embryon et sous l'effet inducteur du mésenchyme environnant, de nouvelles structures importantes se développent par bourgeonnement de l'endoderme dans la région de l'intestin antérieur. Il s'agit notamment, dans la partie supérieure de l'intestin antérieur (pharynx), de la **glande thyroïde, du thymus** (3 et 4ème poches pharyngiennes latérales) ainsi que des **poumons** et dans la partie inférieure de l'intestin antérieur (oesophage, estomac et partie crâniale du duodénum), du **foie** (Fig. 3) et du **pancréas** (Fig. 3).

L'intestin postérieur dans la queue embryonnaire est également borgne. Il est limité par la membrane cloacale didermique.
Avec l'inflexion de l'embryon, l'**allantoïde** sera également déplacée ventralement et incorporé dans l'embryon. La partie caudale de l'intestin postérieur s'élargit en **cloaque** dans lequel s'abouchera également l'**allantoïde**.

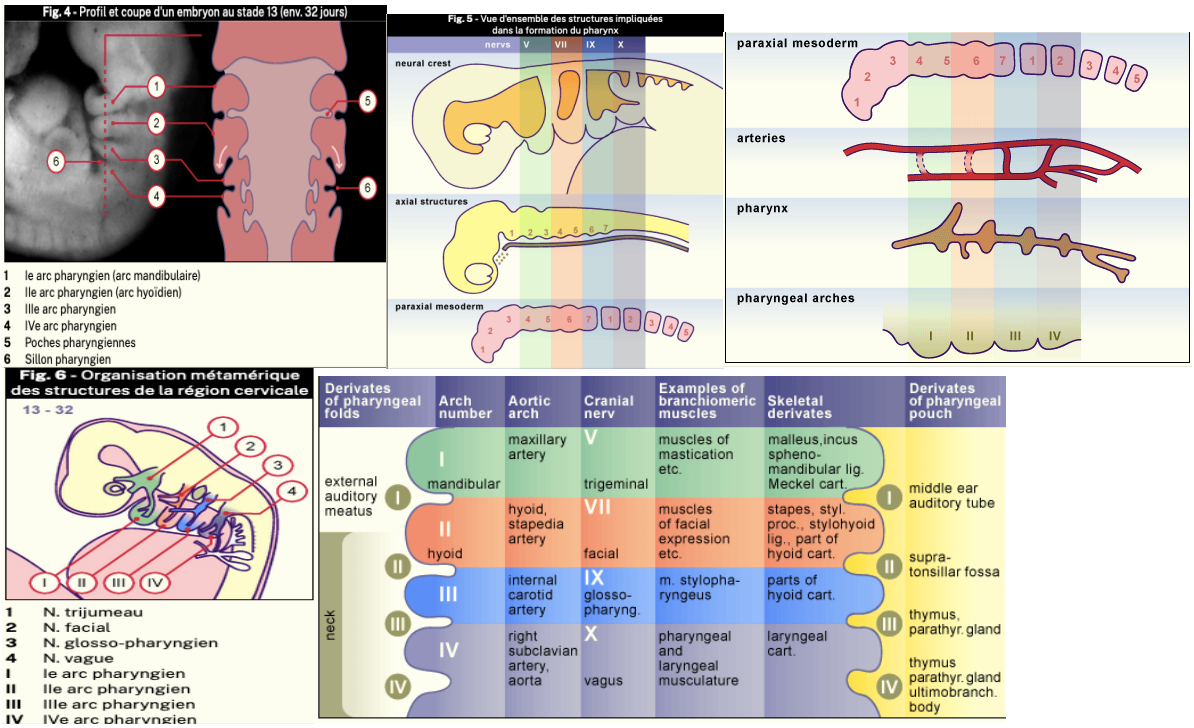
19.1 La face et la partie supérieure de l'intestin antérieur

19.1.a. Introduction

De **nombreux constituants de la face** notamment l'oreille, une partie du nez, la mâchoire, les dents et les glandes salivaires dérivent de la partie pharyngienne de l'intestin antérieur. Une bonne compréhension du développement de cette région est donc importante.

L'intestin antérieur de l'embryon (stade 8, env. 23 jours) se termine de manière aveugle dans la région rostrale en dessous du cerveau en développement rapide. Il forme à ce niveau, avec l'ectoderme qui recouvre la totalité de l'embryon, la **membrane oropharyngée** qui va se rompre rapidement (stade 11, env. 29 jours).
Une **communication** entre l'**intestin antérieur** et la **cavité amniotique** s'est ainsi établie. Elle est appelée **stomodeum** ou **cavité orale** (voir Fig. 3).
Pendant la plicature de l'embryon dans les jours qui suivent (flexion maximale au stade 14, env. 32 jours), des **accumulations de mésenchyme** se constituent des deux côtés de l'intestin antérieur et sont destinées à former les arcs pharyngiens. Ces arcs sont séparés par les **fentes ou sillons pharyngiens** qui rejoignent à l'intérieur les **poches pharyngiennes ou entobranchiales.**

Synonymes
arc pharyngien = arc branchial
fentes pharyngiennes = sillons pharyngiens
poches pharyngiennes = poches entobranchiales



Légende
Fig. 4 Tous les arcs pharyngiens n'ont pas la même taille. Les deux premiers sont proéminents à tel point que le 2ème passe par-dessus les arcs en aval sous la forme d'un opercule (voir flèche).
Fig. 5 Vue latérale d'un embryon: l'organisation de la tête et du pharynx est représentée par une illustration séparée pour chacun des différents constituants tissulaires. Les bandes colorées verticales présentent les constituants tissulaires d'un même segment (arc branchial).
Fig. 6 Vue latérale d'un embryon de 5 semaines: arcs pharyngiens associés à leurs nerfs crâniens.

Le mésenchyme dans la région des arcs pharyngiens provient principalement des **cellules des crêtes neurales** ayant migré. On l'appelle également l'**ectomésenchyme**.
On trouve également du **mésenchyme** provenant du **mésoderme paraxial** qui remplit l'espace résiduel entre l'ectoderme et l'endoderme. Tout ce segment est appelé **pharynx embryonnaire**.

Pour en savoir plus La segmentation morphologique à ce niveau est le résultat de l'expression différenciée de certains gènes homéotiques, ainsi que d'autres gènes, en provenance du tube neural (mésencéphale et rhombencéphale). L'interaction avec l'ectoderme joue également un rôle important.

Chaque **arc pharyngien** contient une grande artère d'un arc aortique émanant directement du sac aortique et se jetant dans l'aorte dorsale, un **nerf crânien** et enfin du **mésenchyme précartilagineux**.
Le mésenchyme précartilagineux donne naissance chez l'adulte aux structures squelettiques cervicales typiques. La connaissance de cette structure de base des arcs pharyngiens est importante puisqu'elle reste conservée même si au cours du développement ultérieur cette **disposition métamérique** semble remaniée en raison de sa croissance disparate.

- Eléments musculaires des arcs pharyngiens
- Eléments nerveux des arcs pharyngiens
- Eléments squelettiques des arcs pharyngiens

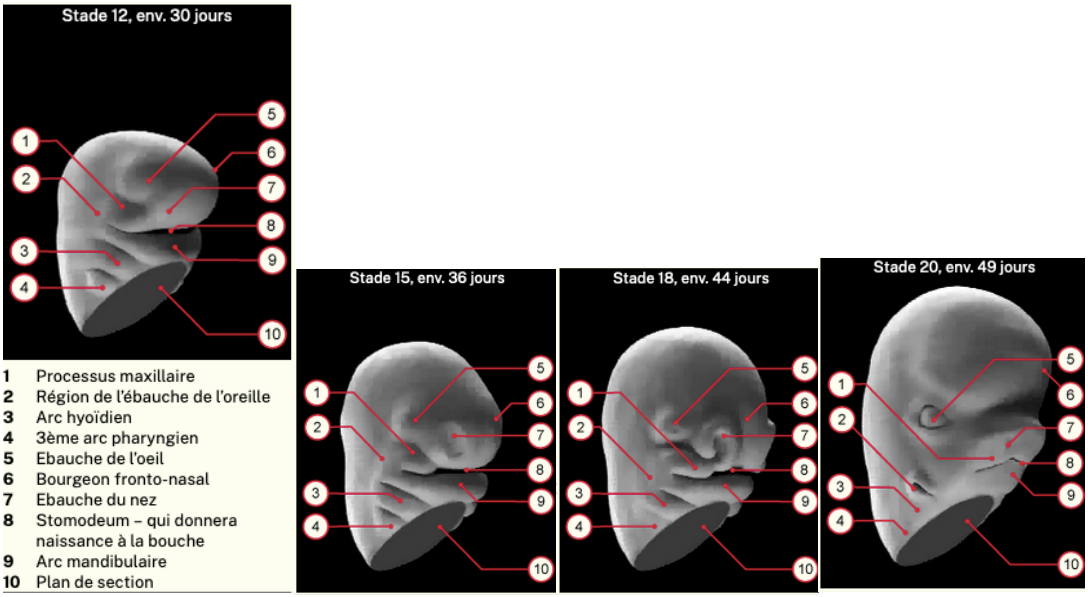
Dans l'illustration ci-dessous, l'ensemble des éléments constituant les poches pharyngiennes (Saccus pharyngealis), les sillons pharyngiens (Sulcus pharyngealis) et les arcs pharyngiens sont représentés.

19.1.b. Développement de la face

Les structures composant la face proviennent de **diverses ébauches** entourant le stomodeum qui se sont formées jusqu'au moment de la rupture de la membrane oropharyngée (stade 11, env. 29 jours):

- une évagination médiane en avant de la **membrane oropharyngée** forme l'ébauche de l'**adénohypophyse**
- le **processus frontonasal** forme rapidement un **processus nasal médian et latéral** (droit et gauche) repoussant l'adénohypophyse au fond de la cavité orale
- les deux arcs **mandibulaires** (premier arc pharyngien) avec un **processus maxillaire** et un processus **mandibulaire**

Navigation : Stade 12 , Stade 15, Stade 18 , Stade 20



19.1.c. La cavité buccale

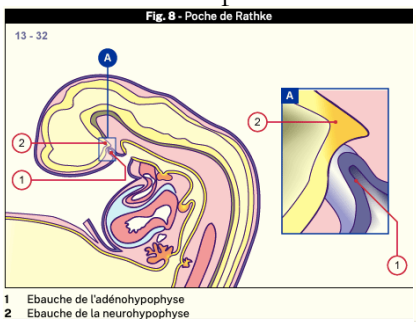
Chez le jeune embryon, à la suite de la rupture de la membrane oropharyngée, la cavité orale (stomodeum) revêtue par l'ectoderme, entourée par les **proéminences mandibulaires**, communique directement avec l'intestin antérieur revêtu par l'endoderme. Puisqu'à ce stade il n'existe pas encore de cavité nasale, elle est également appelée **cavité orale primaire**. (Pour la formation de la partie externe du nez voir le développement de la face)

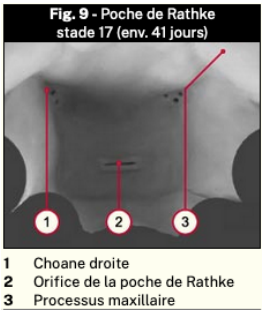
Ce n'est que suite à la formation des cavités nasales que le **palais primaire** sera formé (= plancher des deux cavités nasales). Il va diviser la cavité orale primaire en une cavité buccale et une cavité nasale, elle-même dédoublée par le **septum nasal**.

A l'aide des deux schémas interactifs vous pouvez étudier les rapports de manière détaillée.

- Vue inférieure sur le toit de la cavité orale (1.9 Mo)
- Vue inférieure sur le toit de la cavité orale rendu transparent (1.7 Mo)

L'ébauche de l'**adénohypophyse** apparaît au stade 10 (env. 28 jours) sous la forme d'un épaississement localisé de l'ectoderme en avant de la **membrane oropharyngée**.
Cette ébauche se développe au contact immédiat du **plancher du tube neural (futur diencéphale)**. Parallèlement il se forme une évagination du plancher de cette partie du tube neural, la **neurohypophyse**, appartenant au diencéphale.
L'ébauche de l'adénohypophyse forme au stade 13 (32 jours) un diverticule (**la poche de Rathke**) qui restera en contact avec la neurohypophyse du diencéphale avant de la circonvenir ultérieurement depuis l'avant.





Légende
Fig. 8 L'adénohypophyse est formée à partir d'une petite évagination de l'ectoderme stomodéal (la poche de Rathke) qui s'est constituée en avant de la membrane oropharyngée et qui se retrouvera dans le toit pharyngé par suite de la flexion croissante de l'embryon.
Fig. 9 Le diverticule de l'adénohypophyse est repoussé dans le toit du pharynx par les processus faciaux en expansion. Au stade 17 (env. 41 jours), il existe encore une communication qui sera toutefois oblitérée peu de temps après.

Suite à la flexion de l'embryon, ainsi qu'à la **croissance du prosencéphale** (= futur diencéphale + télencéphale), l'**adénohypophyse** va perdre le contact avec l'ectoderme et sera repoussée avec la neurohypophyse à la base du cerveau.
Avec la formation de la face et la croissance consécutive des **arcs maxillaires et mandibulaires**, le diverticule de l'adénohypophyse est repoussé dans le toit du pharynx. Entre le toit du pharynx et l'adénohypophyse se constituera au cours de la période embryonnaire tardive la base du crâne (os sphénoïde).

Pour en savoir plus Des **interactions** s'établissent entre l'adénohypophyse et le mésenchyme environnant. Des trabécules s'établissent dans le mésenchyme du lobe antérieur (**pars distalis**) et le divisent en différents lobes. Le lobe intermédiaire (**pars intermedia**) va entourer la neurohypophyse et le lobe tubéral (**pars tuberalis**) va entourer la tige pituitaire. Les premiers signes d'activité hormonale sont mesurés dès la fin de la période embryonnaire.

19.1.d. La langue

La langue commence à se former à peu près au même moment que le palais. Elle se développe à partir de divers bourgeons sur le plancher du pharynx.
Un bourgeon médian, le **tuberculum impar** apparaît sur le bord inférieur de l'arc mandibulaire au moment de la fusion médiane du **premier** (arc mandibulaire) et du **deuxième arc pharyngé** (arc hyoïdien).
Une paire de renflements, les **bourgeons linguaux latéraux**, naitra de chaque côté de ce bourgeon médian.
Ces trois bourgeons, issus de l'arc mandibulaire, vont donner naissance aux **deux tiers antérieurs de la langue**. La langue est donc composée à ce niveau de tissu d'**origine ectodermique** aussi bien qu'**endodermique**.
L'**ébauche de la glande thyroïde** (stade 10, env. 28 jours) va se développer à la partie caudale du tuberculum impar sous la forme d'une invagination endodermique. Cette dernière migre alors au cours de son développement ultérieur devant l'intestin antérieur dans la région thoracique et laisse subsister à l'endroit de son invagination à la base de la langue le **foramen caecum**.
Le tiers postérieur de la langue est formé par le matériel issu de la fusion des **2ème et 3ème arcs pharyngiens**, la **copula**, avec des bribes du **4ème arc pharyngien**. Il n'est formé que de tissu endodermique. Il est probable que le 3ème arc passe par dessus le 2ème arc pharyngien, de telle sorte que le 2ème arc ne livre finalement **pas de matériel mésenchymateux** à la langue.
Les deux tiers antérieurs et le tiers postérieur de la langue sont séparés par le **sillon terminal**. La langue est limitée à sa partie caudale par l'**éminence hypopharyngienne** marquant l'entrée dans la trachée (**aditus laryngis** = orifice ou margelle du larynx).

Légende
La langue se développe à partir de divers bourgeons sur le plancher du pharynx. **Quatre arcs pharyngiens** participent à sa formation.
Le **premier arc** donne naissance aux deux bourgeons linguaux latéraux ainsi qu'au tuberculum impar (ou bourgeon médian de la langue).
Au niveau de la **fusion des 2ème et 3ème arcs pharyngiens** se forme un bourgeon impair, la **copula**.
La **thyroïde**, en situation médiane, se forme derrière le tuberculum impar et laisse subsister le **foramen caecum** après sa migration.
Les **deux bourgeons linguaux latéraux** s'étendent. Le **tuberculum impar** est par conséquent repoussé vers l'arrière et entraîne la copula avec lui.
A la base de la langue il s'est formé un **bourgeon médian, l'éminence hypopharyngienne**. Celle-ci forme la limite postérieure de la langue et donnera ultérieurement l'épiglotte.
Le **tuberculum impar**, un vestige du premier arc pharyngien, s'étend d'avantage vers l'arrière.Etant recouvert par les 1er et le 3ème arcs, le 2ème arc pharyngien ne contribue déjà presque plus à la formation de la langue.
Le **foramen caecum** progresse avec le tuberculum impar vers l'arrière. Les **deux épaississements aryténoïdes latéraux** se sont formés au niveau de la margelle du larynx (aditus laryngis). Ils rétrécissent l'entrée dans la trachée qui adopte une forme en T.
A la partie médiane, l'**éminence hypopharyngienne** s'aplatit et forme l'épiglotte.A ce stade il est clairement visible que les **2/3 antérieurs de la langue** sont formés par du matériel en provenance du **1er arc pharyngien**. Le foramen caecum forme la limite postérieure.Les **3ème et 4ème arcs pharyngiens** participent à la formation du plancher de la langue (tiers postérieur).

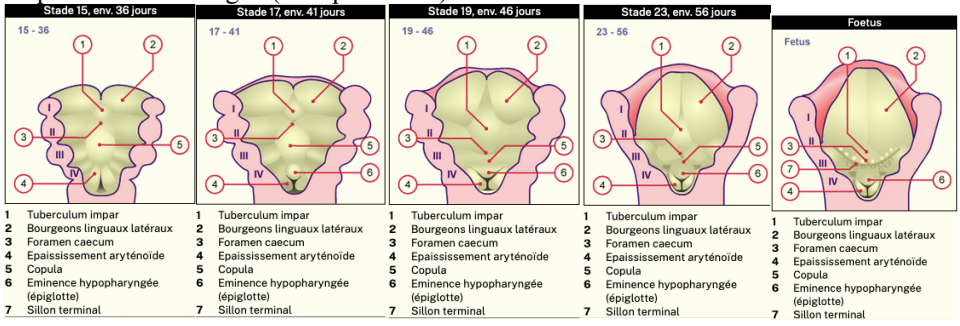
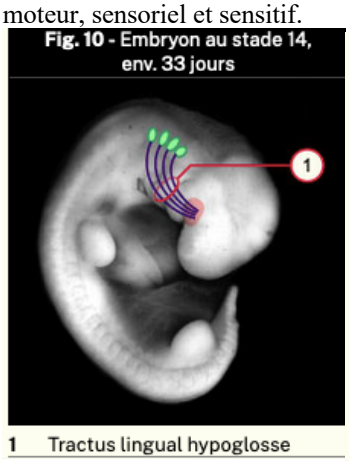
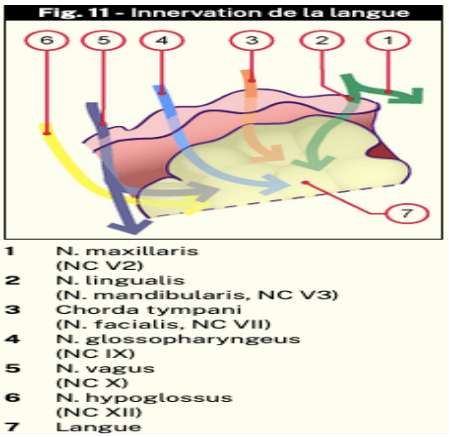


Fig. 10 Les somites occipitaux sont dessinés en vert. La langue reçoit une contribution des 4 somites occipitaux pour la formation de sa musculature. Le tissu conjonctif et les myoblastes forment ensemble un tractus lingual hypoglosse.
Fig. 11 Les nerfs crâniens (NC) des arcs pharyngés croissent dans la langue et l'innerveront ainsi sur les plans moteur, sensoriel et sensitif.





La musculature de la langue provient de **cellules musculaires** migrant depuis les **somites occipitaux**. Le **nerf hypoglosse** (12ème nerf crânien) suit les précurseurs des cellules musculaires.

Le développement de la langue se fait à partir de plusieurs arcs pharyngiens. Cela aura des répercussions sur son innervation complexe.

Sensitif: (tact)		
Deux tiers antérieurs de la langue	1er Arc pharyngien	N. lingual (NC V3)
Tiers postérieur de la langue	3ème Arc pharyngien	N. glosso-pharyngien (NC IX)
Plancher de la langue	4ème Arc pharyngien	N. vague (NC X)
Sensoriel: (goût)		
Deux tiers antérieurs de la langue	2ème Arc pharyngien	Corde du tympan (NC VII)
Tiers postérieur de la langue	3ème Arc pharyngien	N. glosso-pharyngien (NC IX)
	4ème Arc pharyngien	N. vague (NC X)
Moteur:		
Toute la musculature	6ème Arc pharyngien	N. hypoglosse (NC XII)

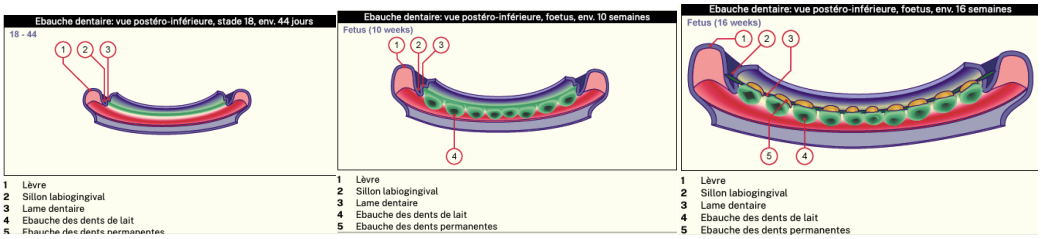
19.1.e. Le développement des dents

La denture humaine est divisée en **quatre quadrants**. Chaque quadrant comporte **5 dents de lait** (dents déciduales) et ultérieurement **8 dents permanentes**. Les quadrants 1 à 4 sont numérotés dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre (premier chiffre) et les dents sont numérotées médialement à distalement dans chacun des quatre quadrants (deuxième chiffre).

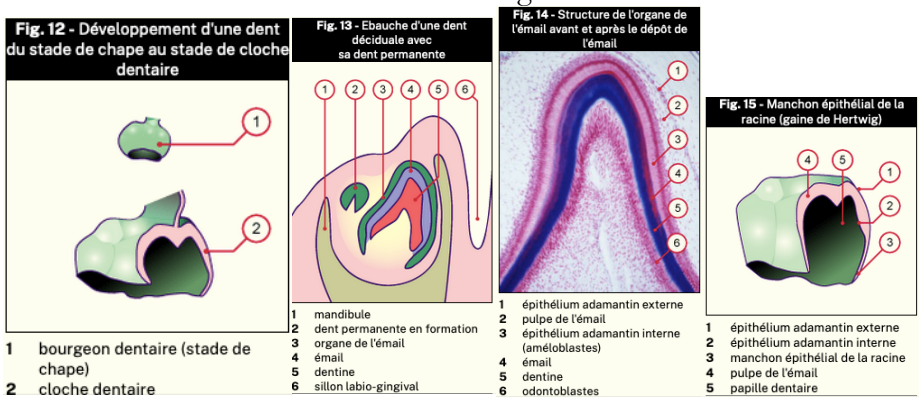
Droite	Mésial	Gauche
18 17 16	15 14 13 12 11 21 22 23 24 25	26 27 28
48 47 46	45 44 43 42 41 31 32 33 34 35	36 37 38

Le développement des dents se fait dans la période embryonnaire tardive (stade 18, env. 44 jours) suite au développement d'une **lame épithéliale** parallèle au bord des lèvres. Cette lame, la **lame labiogingivale**, formera plus tard un sillon (**sillon labiogingival**) qui constituera le vestibule de la bouche. Le développement des dents se fait à partir d'une crête en forme de U prenant naissance sur la **lame labiogingivale** située du côté de la cavité buccale, la **lame dentaire**.

Navigation : Stade 18, Foetus, 10 sem., Foetus, 16 sem



Suite à l'interaction entre les **cellules des crêtes neurales et de l'ectoderme**, dix bourgeons dentaires arrondis vont se développer dans la période foetale précoce sur le côté labial de cette lame dentaire dans les mâchoires inférieure et supérieure. Ce sont les **ébauches des dents de lait**. Un peu plus tard (vers 16 semaines), de petits bourgeons se développement également sur le côté oral interne de la lame dentaire. Il s'agit des **ébauches des dents définitives**.



Légende Fig. 12 Le bourgeon dentaire se développe par évagination de la lame dentaire en forme de U. Ces bords se développent plus rapidement, constituant ainsi la cloche dentaire
Fig. 13 Coupe au niveau de la mandibule au moment de la naissance. On voit la dent de lait qui n'a pas encore percé et l'ébauche de la dent définitive.
Fig. 14 Structure cellulaire de l'ébauche dentaire. L'épithélium adamantin interne constitue un épithélium stratifié qui forme l'émail.
Fig. 15 L'organe de l'émail prolifère en profondeur à partir de la zone de réflexion entre ses épithéliums interne et externe et forme la gaine épithéliale de Hertwig, qui va entourer la racine jusqu'à son canal (évt. 2 ou 3 canaux).

Chaque **bourgeon dentaire** est donc d'origine ectodermique et est également appelé **organe de l'émail**. Il entoure à sa face interne le **mésenchyme** d'origine neuroectodermique (crête neurale) qui forme la **papille dentaire**. Les bords de l'organe de l'émail se développent plus rapidement que son centre constituant ainsi la **cloche dentaire**. Le mésenchyme entourant le bourgeon dentaire se condense pour former le **sac dentaire**. Ce dernier va former le **ligament périodontique**, le **cément** et la **racine dentaire**.

Dans l'organe de l'émail, on distingue les **épithéliums adamantins externe** et **interne**. Entre les deux se trouve la **pulpe de l'émail** (réticulum adamantin).
L'**épithélium adamantin** est nourri depuis l'extérieur par un réseau capillaire. La pulpe reste avasculaire.
La **couche d'améloblastes** (ou couche d'adamantoblastes), qui se forme à partir de l'**épithélium admantin interne**, produit, en direction de la **papille dentaire**, l'**émail** sous la forme de **prismes d'émail**.
Dans le mésenchyme, immédiatement adjacent à l'épithélium adamantin interne, une couche de cellules épithéliales s'organise. Il s'agit de la **couche d'odontoblastes**. Les odontoblastes produisent la **prédentine** et la déposent à la jonction de l'épithélium adamantin interne. La prédentine se **calcifiera** ultérieurement pour former la **dentine**.

Pour en savoir plus Développement des dents permanentes depuis la lame dentaire.

La **formation de la racine** ne commence que lorsque la constitution de l'émail de la **couronne** est achevée.
Au niveau de la zone de réflexion des épithéliums adamantins interne et externe, où il n'y a pas de production d'émail, se constitue le manchon épithélial de la racine (gaine de Hertwig). Suite à sa prolifération, la **gaine de Hertwig** va pénétrer en profondeur et préformer l'ébauche de la future racine dentaire en fusionnant partiellement pour laisser le passage pour **un**, **deux** ou **trois canaux destinés aux racines dentaires**.

Pour en savoir plus La formation de la racine ne se fait qu'après l'achèvement de la couronne. La zone de transition entre les épithéliums adamantin interne et externe s'allonge pour former un, deux ou trois canaux pour les racines. (illustration)

19.1.f. Le développement des glandes salivaires

Les **glandes salivaires** ne se développent que dans la période embryonnaire tardive (stade 18, env. 44 jours). Le premier signe est un **épaississement épithélial** latéralement à la langue à l'extérieur de la lame dentaire.

L'ébauche de la **glande parotide** d'origine ectodermique (**glande séreuse**) se développe dans le **sillon labiogingival** du côté externe de la lame labiodentale.
Les **glandes sublinguale** (**glande muqueuse**) et **sous-mandibulaire** (**séro-muqueuse**), d'origine endodermique, se développent dans les sillons paralinguaux dans la région de l'arc hyoïdien.

Pour en savoir plus

- Image histologique d'une glande parotide.
  Image histologique d'une glande sublinguale.
  Image histologique d'une glande submandibulaire.

Pour en savoir plus Comme la **glande sous-mandibulaire** ne reste pas dans le plancher oral mais se déplace au cours de son développement ultérieur sous l'arc mandibulaire et le **muscle mylohyoid**, son canal excréteur croise le **nerf lingual** qui pénètre dans la langue des deux côtés.

19.1.g. Pharynx définitif: Dérivés des 1er et 2ème arcs pharyngiens

Le pharynx embryonnaire représente la partie craniale de l'intestin antérieur. Il est entouré latéralement et ventralement par les arcs pharyngiens. Le pharynx définitif se compose de trois parties:

- le nasopharynx
- l'oropharynx
- le laryngopharynx

La cavité orale différenciée n'est plus considérée comme faisant partie du pharynx. Un signe distinctif important du pharynx définitif en voie de développement est la **série d'arcs et de poches pharyngiens** associée à la formation des **glandes thyroïde et parathyroïdes**, des **amygdales**, de l'**oreille moyenne**, du **thymus**, des **corpuscules épithéliaux** et de la **trachée**.
Il faut en outre noter qu'en dehors des amygdales et de l'ébauche de l'oreille moyenne qui gardent toujours une liaison au pharynx, toutes ces structures sont étroitement liées au cœur en

développement. Ceci explique pourquoi, en relation avec la descente du coeur, elles migrent dans la partie inférieure du cou et le médiastin antéro-supérieur.

Synonymes

- arc pharyngien = arc branchial
- fentes pharyngiennes ectobranchiales = sillons pharyngiens
- poches pharyngiennes = poches entobranchiales

19.1.g.1. Thyroïde

L'ébauche de la **glande thyroïde** (stade 10, env. 28 jours) se constitue sous la forme d'une prolifération épithéliale médiane du plancher de l'intestin antérieur entre le 1er et le 2ème arc pharyngien. Rapidement il se développe, dans l'endoderme, un diverticule bilobé qui ne sera plus relié que par le **canal thyréoglosse** au plancher de la cavité orale. Ce canal devient de plus en plus ténu et, avec la descente de la thyroïde dans le mésoderme sous-jacent, le cordon épithélial s'oblitère. La thyroïde perd ainsi tout contact avec la cavité buccale. Il ne subsistera qu'une petite fossette sur la langue, le **foramen caecum**.

19.1.g.2. Oreille moyenne

Entre le premier et le deuxième arc pharyngien il se forme, parallèlement au **premier sillon pharyngien** (Sulcus pharyngealis) visible depuis l'extérieur, la **première poche pharyngienne** (Saccus pharyngealis). Cette poche pharyngienne s'allonge mais restera toujours en contact avec le pharynx (**récessus tubo-tympanique** qui se différencie pour devenir la caisse du tympan et la trompe d'Eustache de l'oreille moyenne). La partie aveugle du récessus fusionnera avec l'ectoderme de la première poche pharyngienne pour former le **tympan** (1er membrane pharyngienne).

19.1.g.3. Amygdales

A l'entrée du tractus digestif, à la transition entre la cavité orale et nasale dans l'oropharynx, se trouve une **importante collection de tissu lymphatique**. Ce **cercle pharyngé** (cercle pharyngé de Waldeyer) est composé de plusieurs organes lymphoréticulaires. Des amas isolés de follicules lymphatiques sont dispersés dans l'ensemble de la muqueuse pharyngée en particulier autour des **choanes**, au niveau de l'**isthmus faucium**, du **sinus piriforme** et de l'**entrée du larynx**. Un épaississement du tissu lymphatique est toutefois proéminent dans la région des **amygdales**.

On distingue 4 organes lymphoépithéliaux:

- amygdale pharyngée
- amygdale tubaire
- amygdale palatine
- amygdale linguale

Ces organes lymphatiques du cercle pharyngé permettent une **première barrière anti-infectieuse** au début du **processus de la digestion**, resp. du cycle **respiratoire**. Ces organes lymphatiques ne se formeront qu'au début de la période foetale, dès lors que la défense immunitaire est superflue jusqu'à la naissance.

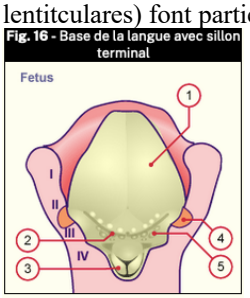
L'**amygdale pharyngée** se forme dans le toit du nasopharynx. L'épithélium de la muqueuse (ici respiratoire) est plissé et le tissu lymphatique s'accumule en dessous. Le tissu lymphatique accumulé autour de l'ostium tubaire est appelé **amygdale tubaire**.

L'**amygdale palatine** se forme chez le jeune foetus dans la **fosse amygdalienne** à partir de la **2ème poche pharyngienne**. L'épithélium endodermique s'épaissit et du matériel du **2ème arc pharyngé** s'accumule alors dans le mésenchyme sous-jacent. Parallèlement un réseau vasculaire

sanguin et lymphatique se densifie également dans cette région. Des cordons épithéliaux commencent à envahir le blastème mésodermique sous-jacent. Ils formeront ultérieurement des **cryptes amygdaliennes de 1er et de 2ème ordre**.

L'**amygdale linguale** se forme à la base de la langue à proximité du sillon terminal. La muqueuse pénètre avec des canaux courts dans le mésenchyme pour former les cryptes amygdaliennes. Ces dernières seront délimitées par du tissu lymphatique entouré par une capsule de tissu conjonctif. Ces cryptes s'abouchent à la surface sous forme de cratères dans des proéminences muqueuses de la partie postérieure de la langue et constituent ainsi les **papilles lenticulaires**.

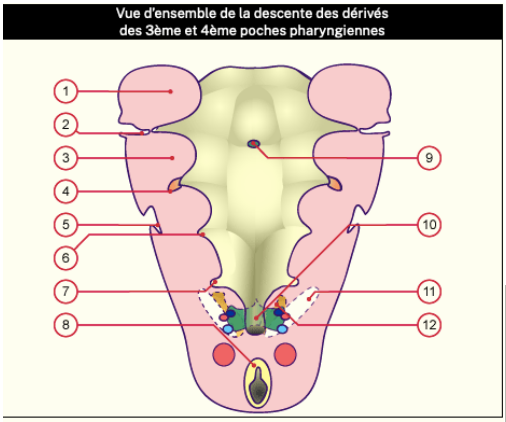
Légende Fig. 16 Les amygdales palatines (Tonsillae palatinae) et les papilles lenticulaires (Papillae lentitculares) font partie du cercle pharyngé de Waldeyer.



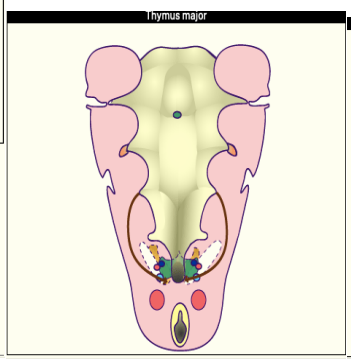
1 langue
2 sillon terminal
3 bourrelets aryténoïdiens
4 amygdale palatine
5 papilles lenticulaires
I 1er arc pharyngien
II 2ème arc pharyngien
III 3ème arc pharyngien
IV 4ème arc pharyngien

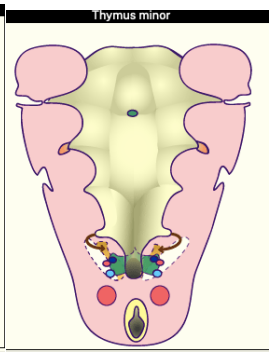
19.1.h. Pharynx définitif: Dérivés des 3ème et 4ème arcs pharyngiens

Vus de l'extérieur, les 3ème et 4ème arcs pharyngiens ne sont jamais aussi proéminents que les 1er et 2ème arcs. En particulier l'arc hyoïdien (2ème arc pharyngien) dont l'expansion rapide va recouvrir totalement les 3ème et 4ème arcs (**operculum**).



1 1er arc pharyngien
2 1er sillon pharyngien
3 2ème arc pharyngien
4 Amygdale de la 2ème poche pharyngienne
5 Sinus cervical
6 3ème poche pharyngienne
7 4ème poche pharyngienne
8 Tube neural
9 Foramen caecum
10 Thyroïde
11 Vestige du sinus cervical
12 Thymus





19.1.h.1. Thymus

Le **thymus** se forme à partir des 3ème (gemma thymica major) et 4ème (gemma thymica minor) poches pharyngiennes situées de chaque côté du cou au fond du **sinus cervical**.

Les parties endodermiques de l'ébauche thymique croissent bilatéralement sous forme d'**évagination ventrale** à l'extrémité des poches pharyngiennes (les glandes parathyroïdes se développent quant-à elles à l'extrémité dorsales) et envahissent le mésenchyme sous-jacent. Lorsque les poches pharyngiennes perdent leurs connexions avec la surface, elles entraînent également avec elles du **tissu ectodermique issu du sinus cervical** voisin et destiné à entourer les **cordons épithéliaux endodermiques**. La fusion des ébauches des 3ème et 4ème poches pharyngiennes respectivement des dérivés du sinus cervical, sera à l'origine d'un **organe thymique unique bilobé** situé dans le **médiastin antéro-supérieur**.

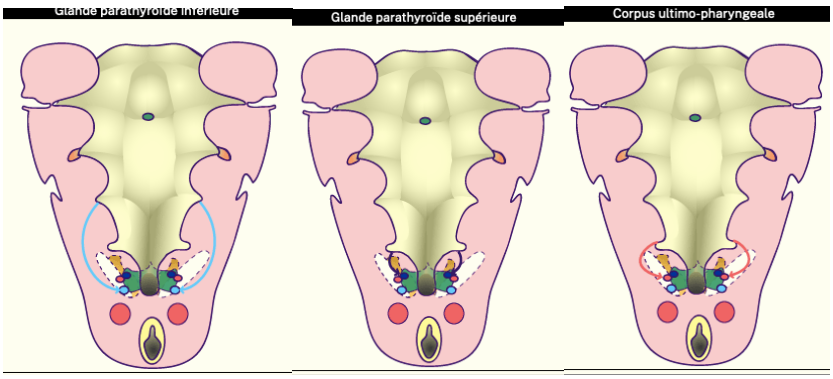
19.1.h.2. Glande parathyroïde et corps ultimobranchial

Les glandes parathyroïdes se développent initialement à partir d'expansions épithéliales bilatérales dorsales des 3ème et 4ème poches pharyngiennes. Peu de temps après se forment des cordons épithéliaux solides, les corpuscules épithéliaux, qui se déplacent en direction caudale avec la descente du coeur.

Les ébauches à partir des 3ème poches pharyngiennes, [partie la plus volumineuse du thymus (Gemma thymica major) et les glandes parathyroïdes inférieures], croissent plus rapidement et se déplacent plus caudalement que celles des 4ème poches pharyngiennes [partie la moins volumineuse du thymus (Gemma thymica minor) et les glandes parathyroïdes supérieures]. Cela explique pourquoi les **glandes parathyroïdes supérieures** n'atteignent que le pôle supérieur de la thyroïde médiane (stade 17, env. 41 jours), alors que les **glandes parathyroïdes inférieures** - issues de la 3ème poche pharyngienne - atteignent son pôle inférieur (stade 19, env. 46 jours).

L'ébauche du **corps ultimobranchial** provient d'une **invagination ventrale** de la **4ème poche branchiale** qui se détache de la paroi pharyngienne pour migrer dans la paroi dorsale de la glande thyroïde où elle se différenciera en **cellules parafolliculaire** (ou cellules C) productrices de **calcitonine** et de **somatostatine**.

Pour en savoir plus Les ébauches des glandes parathyroïdes se forment toujours à partir de cordons épithéliaux pleins et perdent leur contact avec l'endoderme relativement tardivement (corpuscules épithéliaux de la 3ème poche pharyngienne au stade 19 (env. 46 jours), ceux de la 4ème poche pharyngienne seulement au stade 22 (env. 53 jours).

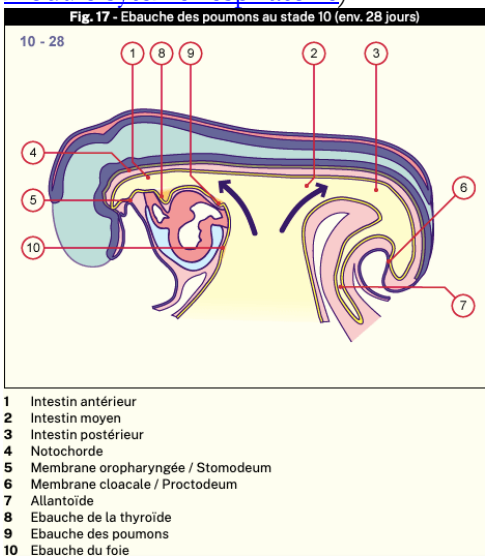


19.1.I. Poumons

Il se forme, sur la face inférieure ventrale de l'intestin antérieur un diverticule médian, le **diverticule laryngo-trachéal** (stade 10, env. 28 jours). Sa partie distale va donner naissance au

bourgeon pulmonaire qui pénètre dans le mésenchyme parallèlement à l'oesophage. Cette partie formera la **trachée**.

Suite à une série d'interactions avec le tissu environnant, le bourgeon pulmonaire va se diviser et donner naissance à deux **bronches principales** (stade 13-14, env. 32-33 jours). Progressivement les divisions ultérieures vont donner naissance aux **arbres bronchiques droit et gauche**. (voir module sytème respiratoire)



Légende Fig. 17 On peut voir, sur cette coupe médiane sagittale, les bourgeons médians du tube intestinal: la thyroïde sous le premier arc pharyngien, les poumons à la hauteur du coeur et le foie en dessous de ce dernier à la jonction avec la vésicule ombilicale.

19.2 Partie inférieure de l'intestin antérieur

19.2.a. Introduction

La partie inférieure de l'intestin antérieur commence à la hauteur du diverticule pulmonaire avec l'**oesophage**. Viennent ensuite l'**estomac** et le **duodénum supérieur.** Cette partie inférieure s'étend jusqu'au **diverticule hépatique**. Le **pancréas** et les **voies biliaires** en découlent également.
Entre les stades 14 (env. 33 jours) et 20 (env. 49 jours), l'ensemble de l'intestin subit un allongement considérable soumis toutefois à un **gradient crânio-caudal.** Ce gradiant a pour conséquence un allongement initial affectant essentiellement l'oesophage et l'estomac. Il s'ensuit une déviation de ces structures par rapport à la colonne vertébrale. On parle également de **descente de l'estomac**.
Cette croissance en longueur n'est toutefois pas uniquement responsable de ce déplacement relatif par rapport à la colonne vertébrale, mais aussi de la "**rotation de l'estomac**".

19.2.b. Oesophage

A l'extrémité caudale de la dernière poche pharyngienne embryonnaire, au contact du diverticule pulmonaire, l'intestin antérieur se rétrécit brusquement. C'est là que commence l'**oesophage** qui est initialement très court. Au cours du **développement pulmonaire** et de la **descente du coeur** il va s'allonger considérablement. Dans son prolongement se situent l'**estomac encore fusiforme** et le **duodénum** avec l'**ébauche hépatique ventrale** et l'**ébauche pancréatique dorsale**.
(voir développement du foie et du pancréas).

Pour en savoir plus Au cours de son développement précoce, l'épithélium de l'oesophage est **pluristratifié**. A la fin de la période embryonnaire de grosses vacuoles apparaissent dans sa lumière presque complètement oblitérée. Au cours de la période foetale précosse, ces vacuoles vont confluer et ainsi canaliser l'oesophage. L'épithélium est alors **prismatique pluristratifié cilié**. Il sera remplacé au milieu de la grossesse par un **épithélium pavimenteux pluristratifié** définitif.

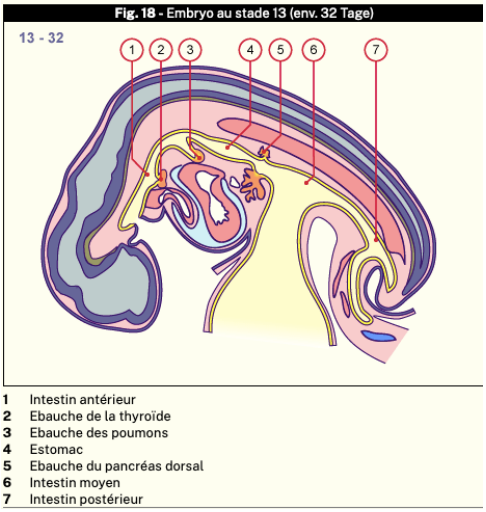
Pour en savoir plus Image histologique de l'oesophage.

Les couches musculaires de l'oesophage se développent dans la période embryonnaire tardive. La **lamina muscularis mucosae** et la **couche interne** adjacente de la **musculature circulaire** dérivent des cellules locales de la **splanchnopleure**.
La **musculature striée oblique de la couche externe de la musculature circulaire** ainsi que la **musculature longitudinale externe** dérivent du **mésoderme du dernier arc pharyngien**.
L'ensemble de la musculature est innervée par le **nerf vague** (NC X du 4e arc pharyngien).

19.2.c. Estomac

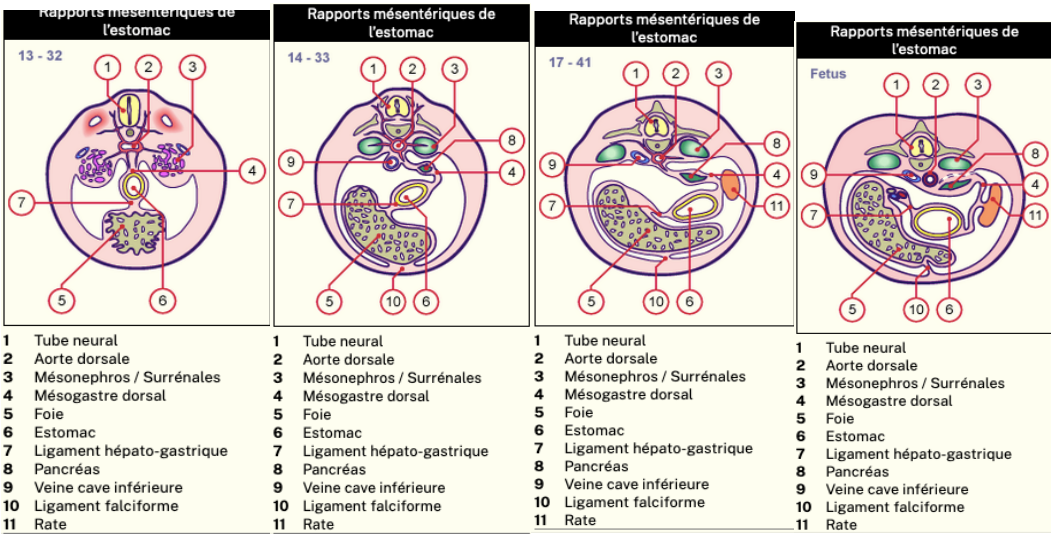
L'estomac est visible très précocement au cours du développement embryonnaire sous la forme d'un épaississement fusiforme du tube intestinal
L'**estomac** est relié à la paroi dorsale du corps par le **mésogastre dorsal**, zone de réflexion du péritoine formant un feuillet séreux double. A sa partie ventrale, il est relié au **septum transversum** par le mésogastre ventral. Le diverticule hépatique, une excroissance de la partie ventrale de l'intestin antérieur, se projette dans le septum transversum. Le mésogastre ventral, va devenir le **ligament hépato-gastrique** ou **petit omentum**.

Légende Fig. 18 L'estomac est visible très tôt sous la forme d'une dilatation du tube intestinal.



La cavité coelomique dans la région de l'intestin moyen (cavité péritonéale) s'étend en direction crâniale à droite et à gauche du foie et forme le revêtement viscéral de ce dernier. Ventralement il subsiste un pli de réflexion péritonéal, le **ligament falciforme**.

Navigation : Stade 13 (32 j.), Stade 14 (33 j.), Stade 17 (41 j.), Période foetale
Synoptique Vue d'ensembles des illustrations présentées dans le schéma interactif de droite.



L'**estomac** se déplace **à gauche** et subit une rotation de **90 degrés**. Ceci est toutefois le résultat de la **croissance accrue** de sa paroi gauche (ultérieurement paroi antérieure) et du fundus, plus que d'une rotation active. Le pont de tissu conjonctif relativement court reliant l'estomac à la paroi postérieure du corps se transforme ainsi en un vaste pli, le **mésogastre dorsal** (grand omentum), à la racine duquel vont également se développer le bourgeon pancréatique et l'ébauche de la **rate**.

La fusion du duodénum et du pancréas avec la paroi postérieure du corps, les rendant secondairement rétropéritonéaux (stade 20, env. 49 jours) alors qu'ils étaient jusque-là intrapéritonéaux, est déterminante pour expliquer les modifications morphologiques entraînées par la croissance différenciée des différents segments gastriques.

Le **pédicule vasculaire pancréatique** est ainsi formé (voir rapports mésentériques de l'intestin).

L'allongement de l'intestin antérieur décrit ci-dessus se termine avec le **développement du diaphragme** et la fixation consécutive de l'oesophage à ce niveau, ainsi qu'avec la **formation du pédicule vasculaire pancréatique**. Avec cette fixation du **cardia** et du **pylore**, les poussées de croissance dans la paroi gastrique n'entraînent plus qu'un déplacement horizontal vers la gauche avec la rotation de 90 degrés (la grande courbure gastrique passant de l'arrière vers la gauche).

19.2.d. Duodenum

La **transition** entre l'**intestin antérieur et moyen** se fait au sommet de l'**anse duodénale**, la où se forment les ébauches du foie et du pancréas. L'anse duodénale ne subit probablement pas de rotation. Elle se positionne horizontalement en raison de l'extension massive de l'estomac vers la gauche et de la fixation relative concomitante de sa racine par le bourgeonnement de l'ébauche hépatobiliaire respectivement de l'ébauche pancréatique. Ceci conduit finalement la **partie inférieure du duodénum**

19.3 Intestin moyen

19.3.a. Introduction

L'intestin moyen s'étend depuis la **racine de l'anse duodénale**, reliée à l'ébauche hépatique par les voies biliaires, jusqu'au **tiers inférieur du côlon transverse**. Il est composé par:

- le duodénum inférieur avec la plicature duodéno-jéjunale

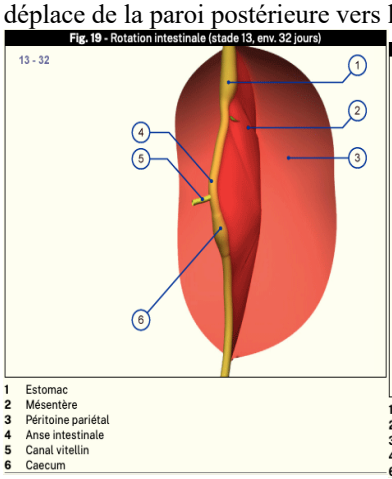
- le jéjunum
- l'iléon avec la valvule iléocæcale
- le caecum avec l'appendice vermiforme
- le côlon ascendant
- le côlon transverse (2/3)

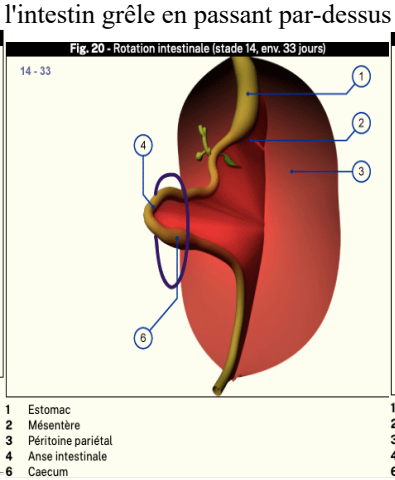
L'intestin moyen est irrigué par l'**artère mésentérique supérieure** et innervé par le **nerf vague (NC X)**. L'ensemble de l'intestin moyen et postérieur partage un seul **mésentère dorsal**. La différenciation se fait selon un gradient crânio-caudal avec une différence temporelle d'environ une semaine.

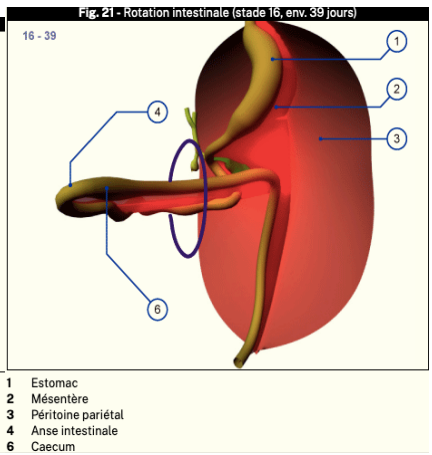
Rotation intestinale

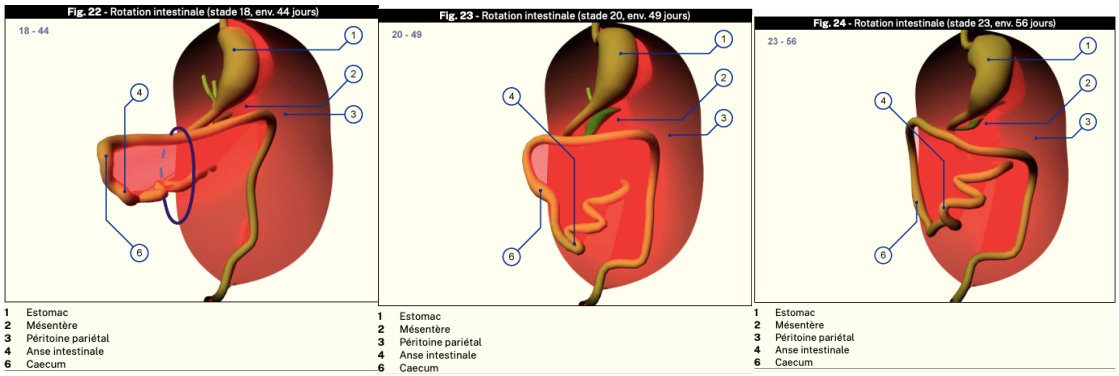
Au stade 13, env. 32 jours, l'intestin moyen commence à s'étendre dans le coelome extræmbryonnaire et forme l'anse ombilicale. Initialement, il subsiste encore une connexion large au niveau de la racine intestinale avec la vésicule ombilicale. Ce passage se rétrécit toutefois au cours de l'évolution ultérieure et va former le **canal vitellin** (Ductus omphalomesentericus). Ce dernier s'oblitère en général mais peut persister partiellement sous la forme d'un diverticule de Meckel. L'anse intestinale est initialement en position sagittale (stade 13, env. 31 jours).
Animation Rotation intestinale

Légende
Fig. 19 Le tube intestinal est entouré par le péritoine viscéral qui forme aussi au niveau de sa zone de réflexion le mésentère dorsal.
A ce stade le tube intestinal est encore presque rectiligne et il existe une connexion avec la vésicule ombilicale: le canal vitellin (Ductus omphalomesentericus).
Fig. 20 L'anneau bleu schématise l'ouverture ombilicale. L'intestin fait saillie depuis la cavité abdominale à ce niveau.
Fig. 21 En raison du manque de place dans l'espace abdominal, la totalité de l'anse intestinale s'est maintenant déplacée dans le coelome extraembryonnaire. L'anse intestinale est horizontale et son segment crânial forme plusieurs lacets. Le segment caudal est à ce stade encore rectiligne.
Fig. 22 La plus grande partie de l'anse intestinale se situe dans le coelome extraembryonnaire. Suite à l'allongement de l'intestin grêle de nouvelles anses se sont formées.
Fig. 23 Avec le retour des anses intestinales dans la cavité abdominale, l'intestin grêle se situe désormais à gauche alors que le caecum et la partie ascendante du côlon sont rejetés à droite. Il est concevable qu'initialement le caecum se trouve dans le quadrant supérieur droit (position caecale haute).
Fig. 24 Le caecum se déplace généralement en direction caudale et se positionne dans la fosse iliaque droite. En raison de la rotation de l'ensemble de l'intestin grêle de plus de 270 degrés, le mésentère se tord également et se déplace de la paroi postérieure vers l'intestin grêle en passant par-dessus le duodénum inférieur.









Ce n'est que lorsque l'**anse ombilicale** s'allonge et fait hernie dans le **coelome extraembryonnaire** qu'elle va subir une **rotation de 90 degrés dans les sens des aiguilles d'une montre**. Le segment crânial est maintenant situé à droite alors que le segment caudal se situe à gauche (stade 14, env. 33 jours). L'anse ombilicale est à ce stade située en position **horizontale**. En raison du gradient de croissance crânio-caudal, c'est tout d'abord le segment crânial qui forme par suite de son allongement plusieurs anses dans le coelome extraembryonnaire.

N'ayant plus de place dans l'espace intraembryonnaire, l'anse intestinale s'étend d'avantage dans le coelome extraembryonnaire. C'est le moment de l'inflexion embryonnaire maximale. Bientôt un épaississement dans le segment intestinal caudaé, généralement plutôt mince, deviendra visible: il s'agit du **caecum**. Il va servir de repère optique à l'orientation.

Au cours du développement ultérieur, l'anse intestinale tourne à nouveau **autour de son propre axe**. Au stade 18 (env. 44 jours), l'extension de l'anse intestinale dans le coelome extraembryonnaire atteint son maximum. Cette **hernie ombilicale physiologique** subsiste jusqu'à la 9e semaine de grossesse. (Omphalocoele / hernie ombilicale).

Ce sont d'abord les **anses de l'intestin grêle** qui réintègrent la cavité abdominale. Elles s'ordonnent dans sa partie gauche et sont encadrées par les parties **horizontale** et **descendante du côlon** qui n'ont jamais quitté la cavité abdominale. La rotation est maintenant supérieure à **180 degrés**. Peu à peu le côlon ascendant réintègre à son tour la cavité abdominale. Selon certains, le caecum se logerait initialement dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale. Pour d'autres, la réalité d'une telle position haute du caecum est sans fondement.

Par suite de la réintégration de l'anse intestinale en provenance de l'hernie ombilicale physiologique, le segment initialement caudal occupera désormais les parties **supérieure** et **ventrale de la cavité abdominale**. A la fin de la période embryonnaire, ce segment se déplace vers le bas dans la **fosse iliaque**, d'où une nouvelle progression de la rotation. La totalité de la rotation intestinale est ainsi d'environ **270 degrés**. Le **mésentère** participe également à cette rotation et croise à sa **racine le duodénum inférieur**. (Malrotation et position haute du caecum

19.5 Rapports mésentériques et vascularisation de l'intestin

19.5.a. Introduction

Les **mésentères** fixent le canal intestinal à la paroi postérieure de la cavité abdominale. Ils abritent les **vaisseaux** ainsi que les **nerfs** destinés aux viscères. Du fait que certains segments mésentériques adhèrent à nouveau partiellement à la paroi abdominale postérieure, les vaisseaux et les nerfs qui y cheminent adopteront secondairement une position **rétropéritonéale**.

19.5.b. Rapports mésentériques

Dans la région de l'estomac et de l'intestin grêle jusqu'au bourgeon hépatique, le **mésogastre ventral** se trouve fixé à la face inférieure du foie. Cette formation est destinée à abriter ultérieurement la **veine porte**, l'**artère hépatique** et le **canal cholédoque**. Un **« méso » dorsal** fixe à ce niveau les viscères à la paroi abdominale dorsale.

Synonymes
bourse omentale = arrière cavité épiploïque
grand omentum = grand épiploon
petit omentum = petit épiploon

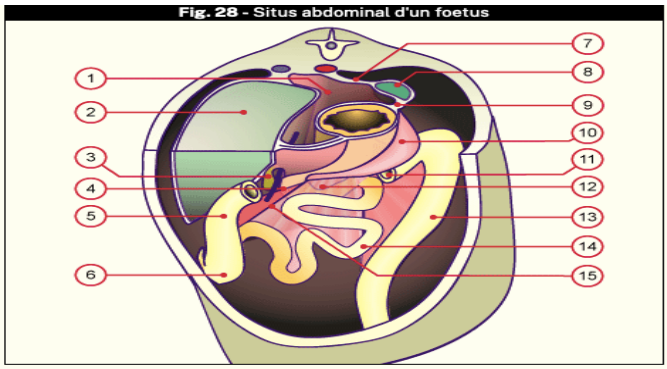
Au stade 13, env. 32 jours, un espace à droite du tube intestinal entre l'oesophage et les poumons, le **récessus pneumatoentérique**, se forme. Il s'étend jusque dans la **cavité péritonéale**. Avec le développement du **diaphragme**, il sera divisé en une **cavité supra-diaphragmatique**, la **bourse subcardiaque** et une **cavité infra-diaphragmatique**, la **bourse omentale** (ou cavité épiploïque). A gauche, il se forme un récessus comparable qui régresse toutefois rapidement respectivement comprimé par l'estomac.

La **bourse omentale** (cavité épiploïque) va s'étendre avec la rotation de l'estomac et délimiter une cavité, en communication avec la cavité péritonéale par l'intermédiaire du **foramen épiploïque** (de Winslow), en arrière de l'estomac. La cavité épiploïque est limitée antérieurement par le **mésogastre ventral** ou **petit omentum**.

Au cours du développement ultérieur, le **mésogastre dorsal** s'étend par-dessus la grande courbure de l'estomac en direction caudale et forme un **repli mésentérique**: le **grand omentum**, qui n'est en réalité rien d'autre que la cavité épiploïque élargie. Avec le temps les feuillets du **grand omentum** fusionneront. Le feuillet postérieur fusionnera en outre avec le mésentère du côlon transverse ou **mésocôlon transverse**.

En raison de la rotation intestinale, les rapports mésentériques sont un peu plus compliqués au niveau du grêle. Le mésentère intestinal semble s'enrouler autour d'un point situé au-dessus du duodénum inférieur. De plus, au cours de la période foetale, le **mésentère des côlons ascendant et descendant** se place contre la paroi postérieure et fusionne avec le péritoine pariétal, devenant ainsi **secondairement rétropéritonéal**.

La **racine du mésentère**, qui passe en diagonale à travers la paroi abdominale postérieure depuis le **caecum** jusqu'à la plicature **duodéno-jéjunale**, se trouve ainsi formée. Cette racine se trouve constituée à l'emplacement du mésentère du côlon ascendant fusionné avec la paroi postérieure. Ce n'est que dans la région du côlon **sigmoïde** que la fusion avec la paroi postérieure n'aura pas lieu, ce dernier restant par conséquent **intrapéritonéal** avec un **méso sigmoïde**.
Le **rectum** se situe quant à lui en position dorsale respectivement caudale par rapport à la cavité péritonéale: il est donc d'emblée **rétropéritonéal**.



Légende Fig. 28 Une coupe horizontale à la hauteur de l'estomac a été effectuée dans ce situs abdominal. On a une vue antéro-supérieure dans la cavité épiploïque (Bursa omentalis) à l'arrière de l'estomac. Une sonde (bleue) a été introduite dans le foramen épiploïque (connexion avec la cavité péritonéale).

19.5.c. Vascularisation de l'intestin

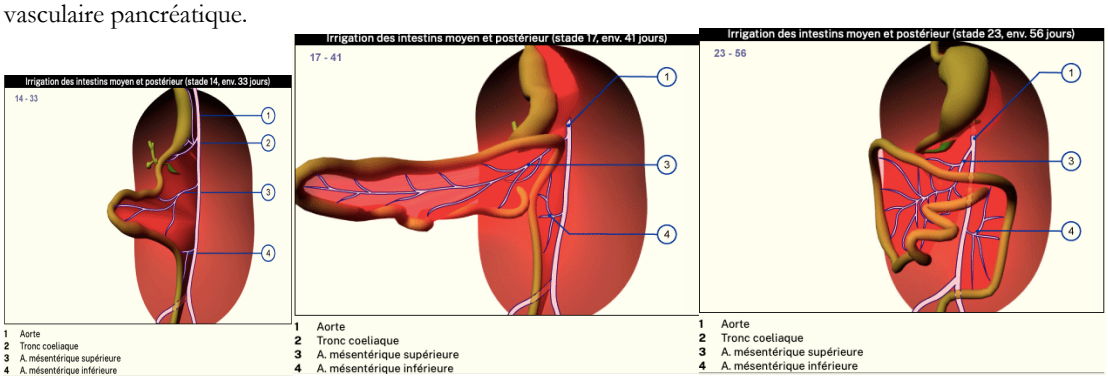
Pour l'essentiel, l'intestin est irrigué par trois troncs impairs issus de l'aorte abdominale, à savoir:

- le tronc coeliaque
- l'artère mésentérique supérieure
- l'artère mésentérique inférieure

Le tronc coeliaque se ramifie immédiatement après le passage de l'**aorte** à travers le hiatus aortique du diaphragme. Un peu plus loin il se ramifiera en une branche vers la rate (l'**artère splénique**), une branche vers l'estomac (l'**artère gastrique gauche**) et aussi l'**artère hépatique commune**, qui donnera ultérieurement l'artère gastrique droite.

L'**artère mésentérique supérieure** irrigue la totalité de l'intestin grêle et s'étend jusqu'au tiers moyen du côlon transverse. L'innervation jusqu'à ce niveau est assurée par le nerf vague (NC X).

Légende
L'aorte abdominale donne naissance à trois branches impaires pour l'irrigation intestinale.
Le tronc coeliaque bifurque derrière l'estomac et de ce fait n'est pas visible.
L'artère mésentérique supérieure bifurque dans le mésentère de l'intestin et irrigue l'ensemble de l'intestin grêle, ainsi qu'une partie du gros intestin.
L'artère mésentérique inférieure irrigue essentiellement le tiers gauche du côlon transverse, le côlon descendant et le sigmoïde.
L'artère mésentérique supérieure s'enroule avec l'intestin et forme après la rotation avec le pancréas le pédicule vasculaire pancréatique.



La vascularisation à partir du tiers moyen gauche du côlon transverse jusqu'au côlon sigmoïde est assurée par l'**artère mésentérique inférieure**. Plus distalement, ce sont les **artères rectales** qui irriguent l'intestin. Cette limite est importante cliniquement parce que l'irrigation et le drainage sanguins changent à ce niveau.

La partie endodermique est irriguée par l'**artère sigmoïde**, **branche de l'artère mésentérique inférieure**, et la partie ectodermique par l'**artère rectale**, issue de l'**artère iliaque interne**. Néanmoins un certain nombre d'**anastomoses** existent entre ces deux réseaux vasculaires. Le drainage veineux est assuré, pour la partie supérieure, par la veine porte qui rejoint le foie. La partie inférieure est drainée par la veine iliaque interne.

L'**innervation** s'effectue par l'intermédiaire du **plexus sympathique solaire** et du **ganglion pelvien (plexus myentérique d'Auerbach - resp. de Meissner et nerfs pelviens**) et par l'intermédiaire des **fibres parasympathiques** de la moelle épinière (S2 - S5).

19.6 Pancréas

19.6.a. Introduction

Le pancréas se forme à partir de deux ébauches provenant de deux bourgeons endodermiques au niveau de la boucle duodénale. Initialement c'est le **bourgeon pancréatique dorsal** (stade12, env. 31 jours) qui, depuis le versant dorsal du duodénum, croît dans le mésentère dorsal.
Un peu plus tard, à partir de l'ébauche du conduit cholédoque, un bourgeon dirigé caudalement se forme sous l'ébauche du foie: le **bourgeon pancréatique ventral**.

19.6.b. Pancréas dorsal

Le bourgeon pancréatique dorsal s'étend rapidement dans le mésoduodénum sous la grande courbure de l'estomac. Sa queue (Cauda) atteint la région de la rate.
Son conduit d'évacuation,qui émane de la tête (Caput pancreaticum), fusionne en général avec le conduit d'évacuation du **pancréas ventral pour former ainsi le conduit pancréatique principal**. Ce dernier s'unit au **conduit cholédoque** et s'abouche dans la **papille duodénale majeure**.
Il arrive que le conduit d'évacuation du pancréas dorsal reste indépendant. Il forme alors le **conduit pancréatique accessoire**. Celui-ci s'abouche en position un peu plus crâniale dans la **papille duodénale mineure**.

Pancréas ventral

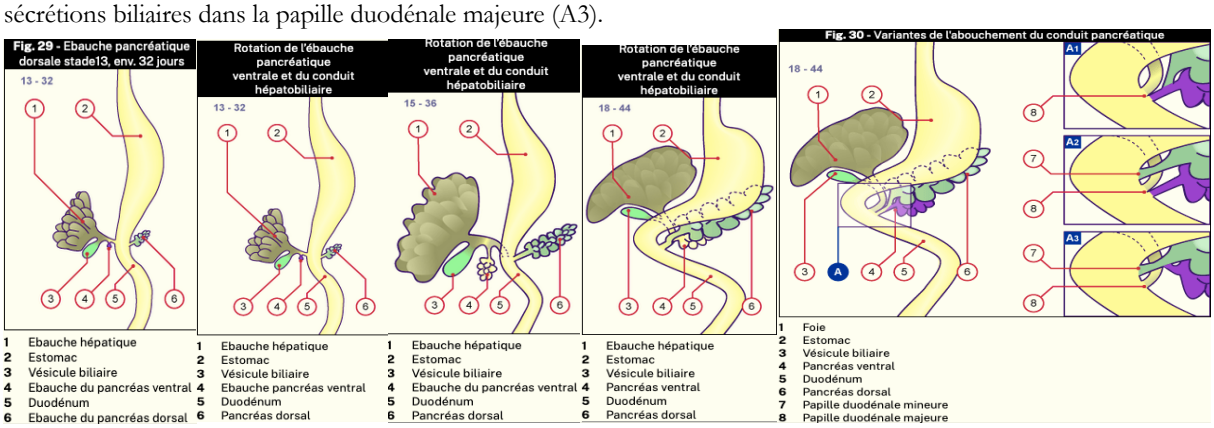
Navigation : Stade 13 (32 j.), Stade 15 (36 j.), Stade 18 (44 j.)

L'**ébauche du pancréas ventral** se développe un peu plus tard (stade13-14, env. 32-33 jours) sous la forme d'une excroissance de la partie proximale du canal cholédoque. Suite à la rotation de l'estomac de 90 degrés et à l'allongement de la boucle duodénale, le canal cholédoque avec la **vésicule biliaire** et le **pancréas ventral** se déplacent vers l'arrière, c.a.d. fait une rotation autour du duodénum, et s'apposent postérieurement sur le pancréas dorsal.
Dans le pancréas adulte, la partie antérieure de la tête (Caput), le corps (Corpus pancreaticum) et la queue (Cauda) proviennent ainsi du pancréas **dorsal**. La partie postérieure de la tête ainsi que le processus uncinatus proviennent du pancréas **ventral**.

L'abouchement du canal cholédoque, resp. du conduit pancréatique, peut varier considérablement chez l'adulte. En général le conduit dorsal est annexé par le conduit ventral et s'abouche dans la papille duodénale majeure.

Légende
Fig. 29 L'ébauche hépatobiliaire et ensuite l'ébauche pancréatique ventrale bourgeonnent depuis la face ventrale de la boucle duodénale. L'ébauche pancréatique dorsale émerge à la face dorsale de cette boucle.

Fig. 30
Une oblitération du conduit accessoire (conduit d'évacuation initial du pancréas dorsal) est fréquente (A1). Il arrive que les conduits dorsal et ventral restent séparés (A2). Dans une autre variante le conduit pancréatique ventral est annexé par le conduit pancréatique dorsal. Le suc pancréatique arrive dans la papille duodénale mineure et les sécrétions biliaires dans la papille duodénale majeure (A3).



19.7 Foie, vésicule et voies biliaires

19.7.a.Introduction

Le **foie** est déjà visible au stade10 (env. 28 jours) sous la forme d'un **épaississement épithélial endodermique** à la transition entre les parties intra- et extraembryonnaire de la **vésicule vitelline** sous l'ébauche cardiaque.

Le développement du foie ne correspond pas à un simple bourgeonnement de cellules hépatiques dans le **septum transversum**. Il y a des **interactions** entre le **mésoderme** et les **cellules de l'épithélium endodermique**. Il s'ensuit un enchevêtrement du tissu mésenchymateux qui prolifère et des cordons cellulaires hépatiques qui pénètrent à leur tour dans le mésenchyme.

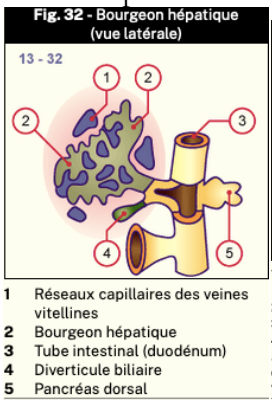
La partie crâniale de l'ébauche hépatique forme le **foie** proprement dit. La partie moyenne forme la **vésicule biliaire** avec son conduit le **canal cystique**. La partie caudale forme l'**ébauche ventrale du pancréas**.

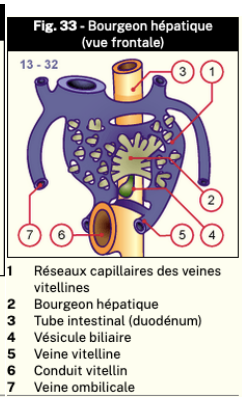
La structure embryonnaire précoce du foie est encore loin de sa structure adulte. Ce n'est qu'avec la formation du **système vasculaire** avec le développement de la **veine porte** que la structure définitive de l'organe sera établie.

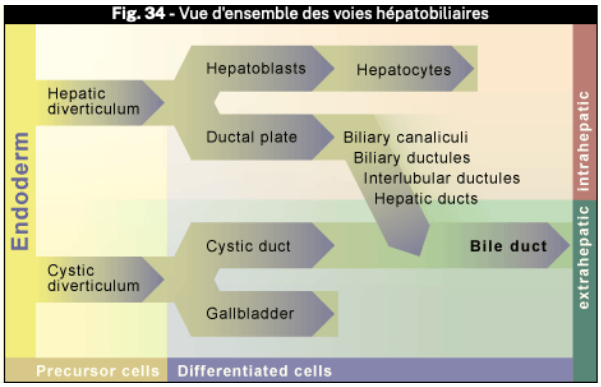
Pour en savoir plus Des études sur des embryons de souris ont montré que les **hépatocytes embryonnaires** proviennent de cellules endodermiques qui en **l'absence d'induction** par les cellules mésodermiques du septum transversum se développeraient en **cellules pancréatiques**. Cette transformation en cellules hépatiques est régie par deux signaux inducteurs issus des cellules mésodermiques du septum transversum: le **FGF** (fibroblast growth factor) et le **BMP** (bone morphogenic proteine).

19.7.b. Développement et fonctions du foie

Au stade13 (env. 32 jours), les cellules hépatiques embryonnaires (Pars hepatica) forment des travées et des cordons. Ceux-ci croissent dans le lit vasculaire formé au sein du septum transversum entre les deux veines vitellines (Vv. omphalomesentericae). Dans la portion caudale se développe le diverticule biliaire (stade11, env. 29 jours) (pars cystica) qui pénètre également dans le septum transversum.







Légende

Fig. 32 Suite au bourgeonnement du tube intestinal, les premières travées hépatiques se forment dans le réseau capillaire des veines vitellines.

Fig. 33 Suite au déplacement de l'ensemble de l'appareil cardio-vasculaire vers la droite, le foie est également déplacé vers la droite.

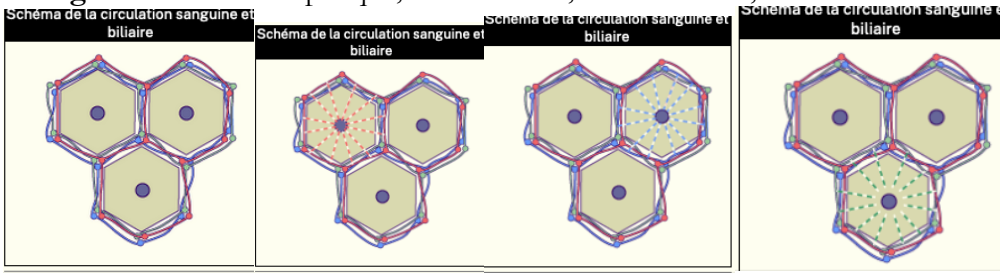
Fig. 34 Toutes les voies biliaires intra-hépatiques dérivent des lames hépatiques. Elles forment entre les hépatocytes un réseau de canalicules biliaires. Ceux-ci confluent pour former à l'extérieur du foie un canal hépatique commun. Ce dernier va s'unir au canal cystique pour former le conduit cholédoque

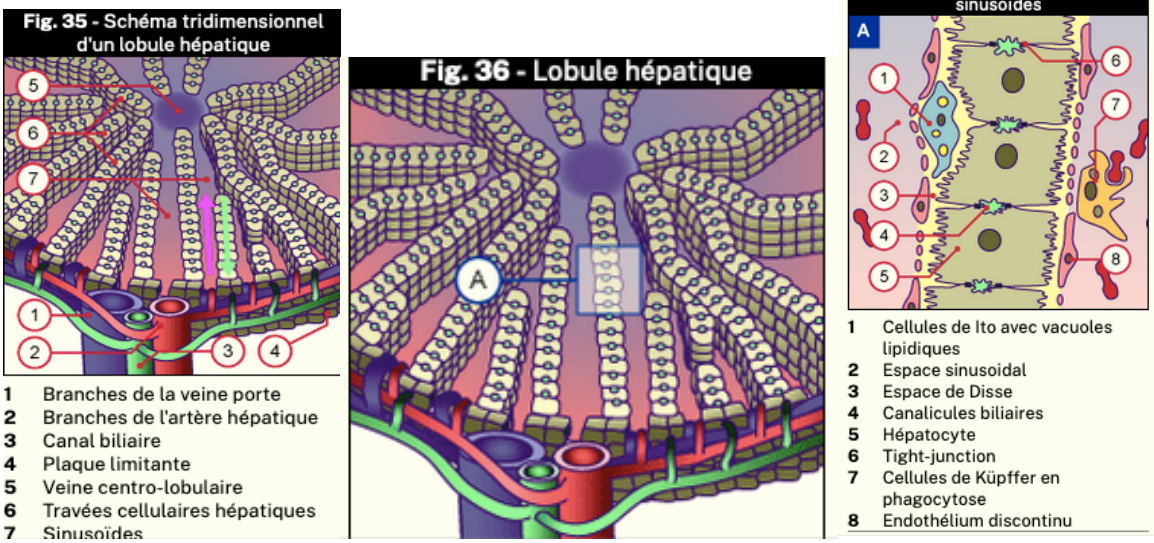
Le schéma complexe de parenchyme et de sinusoïdes est le résultat de la formation des **lames hépatiques** à partir des travées d'hépatocytes et de la formation de **sinusoïdes** à partir de la dilatation des capillaires. Les lames hépatiques ont une épaisseur d'environ 5 à 7 cellules. Cette organisation persistera plusieurs années après la naissance.

Pour en savoir plus Le **lobule hépatique** centro-veineux est considéré comme unité histologique classique du foie. Ce lobule hépatique est constitué par les hépatocytes, les sinusoïdes et une veine centrolobulaire. Toutefois certaines observations physiologiques et pathologiques du foie ne peuvent pas s'expliquer sur la base de ce concept du lobule hépatique classique. Ainsi, d'autres concepts de systématisation histologique centrés sur les différentes unités fonctionnelles ont été suggérés.

Synonyme veine centrolobulaire = veine centrale

Navigation : Lobule hépatique, Flux artériel, Flux veineux, Flux biliaire





Légende Fig. 35 Le lobule hépatique classique est entouré par une plaque limitante. Le sang s'écoule depuis la périphérie à travers les sinusoïdes vers la veine centrolobulaire (flèche violette). La bile s'écoule en direction opposée (flèche verte).
Fig. 36 Section d'un lobule hépatique classique.
Fig. 37 Cet agrandissement montre un grand nombre de cellules spécialisées à l'intérieur et autour des sinusoïdes.

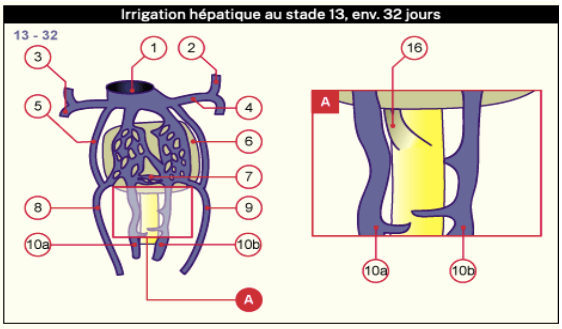
Il faut noter que les flux sanguin et biliaire se font à **contre-courant** l'un de l'autre.
Le sang s'écoule depuis l'espace porte à travers les sinusoïdes vers les veines centrolobulaires. La bile s'écoule depuis les hépatocytes centraux vers la périphérie et sera collectée par les canaux biliaires dans les espaces portes.

Lors de l'observation d'une section d'un lobule hépatique classique, on voit que les branches de la veine porte ainsi que de l'artère hépatique distribuent leur sang dans les sinusoïdes hépatiques tandis que la bile s'écoule dans les canalicules biliaires formés à partir de deux hépatocytes adjacents pour atteindre les canaux biliaires des espaces portes.

Dans les travées hépatiques, on distingue un **pôle vasculaire** (limité par les sinusoïdes) et un **pôle biliaire** (entre deux hépatocytes). A la frontière entre les sinus et les hépatocytes, il existe un certain nombre de cellules spécialisées. L'étanchéité des canalicules biliaires entre deux hépatocytes est assurée grâce aux jonctions serrées (tight junctions).

19.7.c. Vascularisation du foie

La vascularisation hépatique provient de deux sources. D'une part l'artère hépatique, une branche du tronc coeliaque, amène au foie un sang riche en oxygène. D'autre part le sang veineux de l'intestin grêle et du gros intestin, riche en substances nutritives, est drainé par le système porte dans le foie avant d'atteindre la veine cave inférieure.



1 Sinus veineux
2 V. cardinale supérieure
3 V. cardinale inférieure
4 V. cardinale commune gauche
5 V. ombilicale droite
6 Foie
7 Anastomoses entre les veines vitellines gauches et droites
8 V. ombilicale droite (préhépatique)
9 V. ombilicale gauche
10a V. vitelline droite
10b V. vitelline gauche
11 V. ombilicale (impaire)
12 V. cave inférieure
13 Conduit veineux
14 V. porte
15 V. splénique
16 Conduit cholédoque
17 Pancréas dorsal

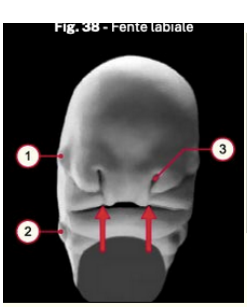
Légende Les travées hépatiques se forment autour du réseau capillaire des veines vitellines.
Une partie de la veine ombilicale parvient également au foie et va s'anastomoser avec ce réseau capillaire.

19.8 Pathologie

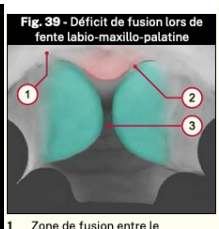
19.8.a. Malformations de la face

Les **malformations de la face** font partie des malformations congénitales les plus fréquentes (1:1000 nouveau-nés). Elles sont fréquemment multiples et apparaissent souvent avec d'autres malformations.
Ils est probable que des **facteurs génétiques** et **environnementaux** jouent un rôle dans leur genèse.

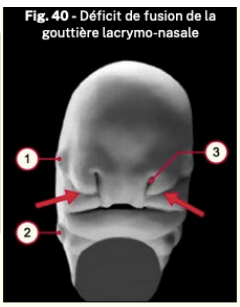
Légende
Fig. 38 Les flèches indiquent les endroits des lacunes épithéliales entre les processus globulaires et maxillaires responsables d'une fente labiale uni- ou bilatérale.
Fig. 39 Lors de toutes les fentes faciales et labiales, on observe un déficit de la fusion, à savoir l'absence du développement de ponts épithéliaux.
Fig. 40 Lors de toutes le fentes faciales, labiales, maxillaires et palatines, on observe un déficit de la fusion, à savoir l'absence du développement de ponts épithéliaux.
Fig. 41, 42 Les flèches indiquent l'emplacement où les fentes ne fusionnent pas lors de la formation de la face.



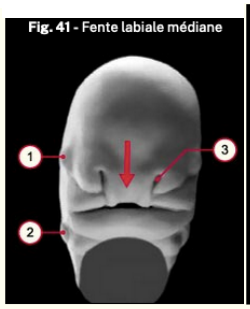
1 Ebauche de l'oeil
2 Ebauche du nez
3 Sac nasal



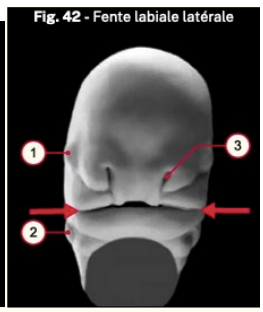
1 Zone de fusion entre le processus maxillaire et globulaire du bourgeon nasal médian
2 Zone de fusion entre les palais primaire et secondaire
3 Zone de fusion entre les deux processus palatins



1 Oeil
2 Ebauche de l'oreille
3 Sac nasal



1 Oeil
2 Ebauche de l'oreille
3 Sac nasal



1 Oeil
2 Ebauche de l'oreille
3 Sac nasal

19.8.a.1. Fente labiale

La **fente labiale** est une altération de la fusion des **bourgeons maxillaires** avec le **processus intermaxillaire** (processus globulaires des bourgeons nasaux internes). Cette malformation peut être uni- ou bilatérale.
Sur le plan clinique, le traitement chirurgical et les difficultés d'alimentation sont au premier plan lors de la prise en charge du nouveau-né.

19.8.a.2. Fente labiopalatine (Bec de lièvre)

La formation d'une fente **labiopalatine** résulte d'une part d'une anomalie de la fusion de parties molles de la lèvre supérieure et d'autre part d'une anomalie de la fusion des bords latéraux du palais primaire avec les bords antérieurs des processus palatins secondaires. Cette malformation peut être uni- ou bilatérale.

19.8.a.3. Fente labio-maxillo-palatine

Cette malformation combine une fente labiale et labiopalatine à un **déficit de fusion** entre les parties droite et gauche des **processus palatins secondaires**.

La succion - et ainsi l'alimentation - étant rendue impossible au nourrisson, il est nécessaire de procéder rapidement à une séparation des cavités oro-pharyngées.

19.8.a.4. Fente faciale

Les malformations touchant à l'ensemble du visage sont beaucoup plus rares. Lors de **fente faciale oblique**, il existe une fente qui s'étend depuis le bord inférieur de la paupière jusqu'au bord inférieur de l'ouverture nasale. Elle est la conséquence d'une fusion déficiente de l'épithélium de la gouttière lacrymo-nasale.

Elle peut être uni- ou bilatérale et associée ou non à une fente labio-maxillo-palatine.

La **fente faciale latérale** va obligatoirement de pair avec un trouble de la formation des joue et une persistance de la fente labiale primitive (macrostomie) qui s'étend jusqu'à l'ébauche de l'oreille (entre le 1er et 2ème arcs pharyngiens).

La **fente labiale médiane** est due à un défaut de frontalisation du nez et des yeux. Il y a un défaut de convergence des bourgeons nasaux internes (p. ex des deux processus globulaires). Il semblerait qu'elle soit liée à l'**inhibition** de la **prolifération du mésenchyme** dans cette région.

19.8.b. Pathologie de l'intestin céphalique

Dans la région de l'intestin céphalique se constituent essentiellement des malformations en rapport avec les **arcs**, les **fentes** et les **poches pharyngiennes**. En raison de la complexité des modifications morphologiques dans cette région, il existe un grand nombre de malformations que nous n'aborderons pas de manière exhaustive dans le cadre de ce module.

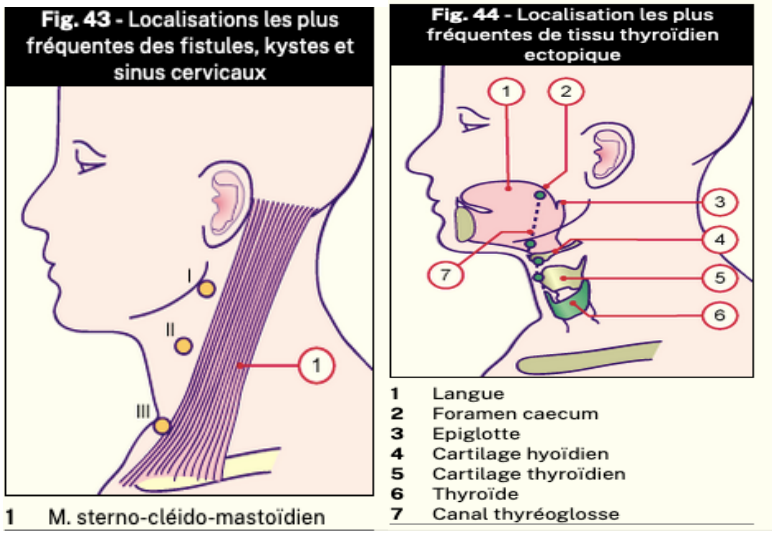
En relation avec les arcs pharyngiens, il faut citer les hypoplasies, en particulier celles en rapport avec l'arc mandibulaire (1er arc pharyngien). Des kystes et des fistules résultent notamment de la persistance des poches pharyngiennes. L'existence de tissu glandulaire ectopique de la thyroïde, du thymus ou de la parathyroïde s'explique par la persistance de restes tissulaires le long de leur voie de migration. Des malformations peuvent également résulter d'erreurs de la migration ou du développement de tissu en provenance des **crêtes neurales** dans ces régions.

19.8.b.1. Fistules, kystes et sinus cervicaux

Ce groupe de malformations résulte de la persistance des **poches pharyngiennes** ou de **fentes cervicales** au parcours longitudinal.

Les **fistules** sont des conduits anormaux reliant le pharynx à l'extérieur du cou, les **kystes** sont des cavités fermées avec un revêtement épithélial, et les **sinus** sont des cavités ouvertes vers l'extérieur (surface du cou) ou vers le pharynx.

Légende
Fig. 43 Localisation les plus fréquentes des fistules, kystes et sinus cervicaux. Les chiffres romains indiquent les poches pharyngiennes respectives.
Fig. 44 Suite à la descente de la thyroïde depuis la base de la langue, des vestiges de tissu thyroïdien peuvent essaimer tout au long du canal thyréoglosse.



19.8.b.2. Syndrome de Pierre Robin (SPR)

Le syndrome de Pierre Robin, ou plus précisément séquence de Pierre Robin (SPR), associe un rétrognathisme et micrognathisme (menton en retrait et de petite taille) à une fente vélo-palatine postérieure médiane. Il existe souvent une macroglossie (par rapport à la très petite mâchoire inférieure) conduisant à des troubles au niveau des voies respiratoires (la langue à tendance à basculer au fond du pharynx).

En général, un SPR n'apparaît pas de manière isolée, mais associée à d'autres malformations (cardiopathie, collagénopathie).

19.8.b.3. Canal thyréoglosse persistant

Lors de la descente thyroïdienne, de nombreuses malformations peuvent survenir. Il est possible de rencontrer des **vestiges de tissu thyroïdien** sur l'ensemble du trajet allant du foramen caecum jusqu'à l'isthme de la thyroïde normale sous le larynx.

19.8.b.4. Syndrome CATCH 22 (syndrome de Di George)

Le **syndrome de CATCH 22** est une malformation liée aux 3ème et 4ème poches pharyngiennes. Les symptômes résultant de ce trouble du développement sont une **hypo**- ou une **aplasie du thymus** avec déficit des **cellules T** et déficience immunitaire, une **hypoplasie** de la **parathyroïde** avec **hypocalcémie** et crampes tétaniques, des **malformations cardiaques** (essentiellement conotroncales) et des **dysmorphies faciales** caractéristiques (hypertélorisme,

fentes palpébrales étroites, épicanthus, nez large et aplati, narines antéversées, philtrum peu marqué, petite bouche pointue, petit menton (microrétrognathie), oreilles implantées plus bas et dysmorphiques avec un diamètre antéropostérieur agrandi).
Pour en savoir plus : Les causes génétiques, Dysmorphies faciales
Le syndrome « Catch 22 » est un tableau clinique avec une **variabilité phénotypique élevée**. Outre le tableau clinique complet et fréquemment létal avec déficit immunitaire des cellules T et malformations cardiaques, il existe des formes moins sévères avec déficit immunitaire partielle et/ou transitoire. Il existe des superpositions phénotypiques avec le **syndrome vélo-cardio-facial** ayant pour origine la même mutation chromosomique.

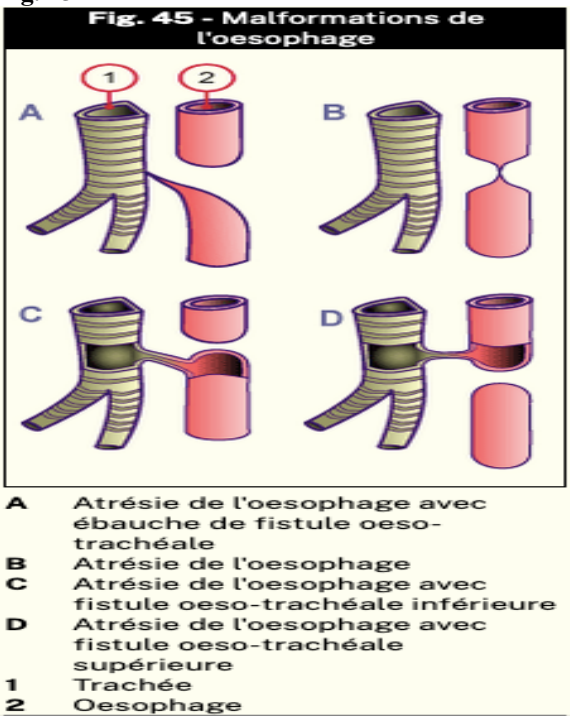
19.8.b.5. Défaut de la migration des dérivés des poches pharyngiennes

Les glandes **parathyroïdes** et le **thymus**, qui effectuent également une migration importante au cours de leur développement, peuvent subsister sous la forme de vestiges tissulaires ectopiques. Ces vestiges tissulaires sont généralement caractérisés par l'absence de troubles fonctionnels.

19.8.c. Pathologie de l'intestin antérieur

Dans la région de l'intestin antérieur, les **fistules**, **sténoses** et la persistance de **tissu ectopique** constituent également l'essentiel des malformations.

Légende
Fig. 45 Il existe de nombreuses variantes de malformations entre l'oesophage et la trachée



19.8.c.1. Malformations de la région oesophagienne

La plupart des malformations telles que les fistules ou atrésies dans la région de l'oesophage sont associées à des malformations du **tractus respiratoire** en voie de développement.
D'autres malformations, telles que les **sténoses** de l'oesophage, sont le résultat d'une **recanalisation incomplète**. Lors d'atrésie comme lors de sténose oesophagienne, l'absence de déglutition du liquide amniotique sera responsable d'un **polyhydramnios**.

19.8.c.2. Sténose du pylore

La **sténose du pylore** se développe suite à l'hyperplasie du muscle du sphincter du pylore (M. sphincter pylori). Il s'agit d'une malformation relativement fréquente principalement chez le

nouveau-né mâle. Elle conduit à des vomissements violents et en jet et peut être corrigée par une **incision longitudinale du sphincter du pylore**.

19.8.c.3. Sténose duodénale

Dans la région de l'intestin grêle, des **sténoses** ainsi que des **atrésies** peuvent survenir. Elles résultent comme pour l'oesophage d'une recanalisation déficiente de la lumière intestinale. Ces malformations sont toutefois très rares.

19.8.d. Pathologie de l'intestin moyen

En raison des modifications morphologiques importantes survenant au cours de la période embryonnaire dans cette région, il existe un grand nombre de malformations qui peuvent survenir de manière isolée ou associée à d'autres anomalies. Une liste exhaustive des différentes malformations dépasse du cadre de ce module.

Légende

Fig. 46 Ce diverticule de Meckel a du être réséqué chirurgicalement.

Fig. 47 Dans l'omphalocèle des anses intestinales sont visibles. La musculature est absente.





19.8.d.1. Diverticule de Meckel

Les malformations les plus fréquentes sont celles qui sont en rapport avec le **canal vitellin**. Environ 2 à 4% de la population présente un **diverticule de Meckel**.

Il s'agit en général d'un sac aveugle situé à environ 50 cm de la **valvule iléocæcale** et est un **vestige du conduit vitellin** (Ductus omphalomesentericus). Il s'agit en général d'une découverte fortuite. Certain diverticule peuve cependant présenter une inflammation, voire une prolifération de tissu ectopique.

19.8.d.2. Omphalocèle

En cas d'**omphalocèle,** les **anses intestinales herniées** restent dans le coelome ombilical et ne réintègrent pas la cavité abdominale. Les anses intestinales sont recouvertes de manière caractéristique par l'**amnios** et le **péritoine**.

L'omphalocèle ne doit pas être confondu avec une **hernie ombilicale**, qui survient surtout chez le prématuré.
Une hernie ombilicale résulte d'une faiblesse de la musculature de la paroi abdominale qui ne peut plus retenir le contenu intrapéritonéal de la cavité abdominale. Contrairement à l'omphalocèle, une hernie ombilicale est toujours **recouverte** par la **peau**.

19.8.d.3. Malrotation et position haute du caecum

Il arrive, lors du retour des anses intestinales en provenance de l'hernie ombilicale physiologique, que leur rotation normale soit **incomplète** ou **fasse totalement** défaut. Cette situation peut

rester asymptomatique, conduire à un **volvulus** ou à une autre forme de **strangulation intestinale**.

19.8.d.4. Atrésies

Comme au niveau de l'oesophage et du duodénum, on peut également observer dans le reste du tube intestinal une **recanalisation incomplète** de la lumière intestinale après le premier trimestre de la grossesse.

19.8.d.5. Mégacôlon aganglionnaire (maladie de Hirschsprung)

La **maladie de Hirschsprung** est une maladie du gros intestin. Elle est appelée couramment **mégacôlon congénital**. Elle fait partie des **aganglionoses.** Le sexe masculin est le plus souvent touché. La maladie à une incidence de 1:5'000 et son étiologie est **congénitale**.

Certains segments du gros intestin sont dépourvus des cellules nerveuses responsables de la contraction de la musculature lisse, rendant impossible la propulsion des fèces. Les **plexus d'Auerbach** et de **Meissner** sont concernés. Dans la région affectée, la paroi intestinale est plus mince et les fèces s'y accumulent. En amont de cette région intestinale se développe en général une dilatation massive. C'est de cette dilatation, en réalité secondaire à la maladie, que provient le nom de **mégacôlon congénital**. La maladie est souvent associée à une contraction permanente du sphincter anal interne (manque de relaxation du muscle sphincter dans l'anus).

Chez le nouveau-né, la maladie se manifeste par des **symptômes aigus**. Le ventre de ces enfants est **ballonné et dur**. Les enfants souffrent de **vomissements** et de **constipation** constituant un tableau d'iléus. Parfois, les selles peuvent être volumineuses ou fines (en forme de crayon) et nauséabondes. Chez les enfants plus âgés se développe souvent un tableau clinique chronique de paralysie intestinale avec constipation et ventre ballonné. Le **traitement** consiste à réséquer chirurgicalement le segment intestinal affecté

19.8.e. Pathologie de l'intestin postérieur

Du point de vue embryologique, l'intestin postérieur commence à la transition entre les 2ème et le 3ème tiers du côlon transverse, là où s'arrête l'irrigation de l'artère mésentérique supérieure et où commence celle de l'**artère mésentérique inférieure**. Etant donné que les pathologies de cette partie de l'intestin ont déjà été abordées dans les chapitres précédents, nous ne couvrirons plus ici que les malformations de l'anus.

19.8.e.1. Imperforation anale, atrésie anale, fistules

Le développement de l'anus peut être perturbé de manière très variable. Les malformations vont de la **persistance d'une simple membrane** à la marge anale (membrane cloacale persistante), jusqu'aux **atrésies** de différentes longueurs. Il est donc important d'examiner chez le nouveau-né si l'anus est perméable. Parfois l'**atrésie anale** est associée avec une fistule réunissant l'intestin avec d'autres structures originaires du sinus urogénital. On observe ainsi des fistules avec le **vagin**, l'**urètre**, la **vessie** ou avec la **région péri anale** vers l'extérieur.

19.8.f. Malformations hépatiques

Il existe de nombreuses variantes morphologiques du foie et des voies biliaires. La plupart n'ont d'ailleurs pas de signification fonctionnelle.

19.8.f.1. Atrésie des voies biliaires

Une malformation grave est l'**atrésie des voies biliaires**. Elle peut avoir lieu à tous les niveaux anatomiques, depuis les **petits canalicules** jusqu'au **canal hépatique, respectivement cholédoque**.
Les nouveaux-nés affectés d'une atrésie des voies biliaires développent un ictère peu de temps après la naissance. Si la cause ne peut pas être corrigée, une **transplantation hépatique** doit être envisagée.

19.8.g. Malformations du pancréas

Les malformations du pancréas peuvent affecter sa morphologie, mais également sa fonction. On observe de nombreuses variantes morphologiques qui n'ont pas d'implications fonctionnelles.

19.8.g.1. Pancréas annulaire

Il arrive très rarement que le pancréas forme un anneau autour du duodénum. Cette malformation est fréquemment associée à un syndrome de Down. On ne sait pas comment s'établit cette malformation.

19.8.g.2. Fibrose kystique

La fibrose kystique, encore appelée mucoviscidose, est la 2ème maladie héréditaire la plus fréquente. Au niveau du pancréas exocrine, les voies sécrétoires vont s'obstruer par un mucus très épais. Ceci conduit à une **fibrose** de l'ensemble de l'organe avec une **insuffisance pancréatique** secondaire

19.9 Résumé

Le système digestif en quelques mots

La région de la face se développe ventralement au neuropore rostral à partir d'éléments de la **notochorde** et du **pharynx**, entourés de chaque côté par une série d'arcs aortiques. Entre ces structures et l'ectoderme, il y a un grand nombre de cellules provenant des **crêtes neurales** (d'origine neuroectodermique) et **mésenchymateuses** (provenant du mésoderme). Ces cellules ont une tendance à une organisation segmentaire et vont constituer les **différentes parties des bourgeons de la face** et des **arcs pharyngiens**.

La face et les mâchoires dérivent d'un bourgeon impair, le **processus fronto-nasal** entouré latéralement par les **deux processus maxillaires et mandibulaires**, tous issus du **premier arc pharyngien**. Suite à la croissance différente de ces bourgeons, le **processus fronto-nasal** va former la partie supérieure du visage (processus frontal), le nez, la partie médiane de la mâchoire et de la lèvre supérieure (processus nasal médian et latéral).
Le **processus maxillaire** s'unit au **processus nasal médian** et forme la partie latérale de la mâchoire et de la lèvre supérieure. Le **processus mandibulaire** forme la mâchoire inférieure et le menton. Entre le **processus nasal latéral** et le **processus maxillaire** se forme la **gouttière lacrymo-nasale** qui réunit l'**orbite** à la **cavité nasale**.

Le **palais** se forme par la fusion du **processus palatin médian impair** (palais primaire) avec les **deux processus palatins latéraux** (palais secondaire).
Le **nez** se développe à partir des deux **placodes nasales** du bourgeon fronto-nasal. Celles-ci s'invaginent et forment les **deux sacs nasaux** qui sont limités extérieurement par le **processus nasal latéral** (ultérieurement l'aile du nez) et intérieurement par le **processus nasal médian** (ultérieurement le septum nasal). Les sacs nasaux (cavités nasales primaires) s'ouvrent par l'intermédiaire des **choanes** dans la cavité orale. Ce n'est que plus tard que les cavités nasales

vont se prolonger vers l'arrière. Elles restent divisées en leur milieu par le **septum nasal**, alors que le **palais secondaire** les sépare de la cavité orale primaire.

Les **dents** se forment suite à l'**interaction** entre la **lame dentaire ectodermique** dans les mâchoires supérieure et inférieure avec les **cellules des crêtes neurales**. Initialement en forme de chape, elles adoptent plus tard une forme en cloche. La **partie ectodermique** forme l'**organe de l'émail (améloblastes)** responsable, comme son nom l'indique, pour la production de l'émail dentaire. A l'intérieur se forment, à partir du tissu en provenance des crêtes neurales, les **odontoblastes** responsables de la production de dentine. Les glandes salivaires proviennent également du bourgeonnement de l'ectoderme.

La **langue** provient de divers bourgeons sur le plancher du pharynx. Cela explique son modèle d'**innervation** a priori complexe. La musculature de la langue provient des somites occipitaux qui immigrent avec le nerf hypoglossus (nerf crânien XII) dans la langue.

Tous les **arcs pharyngiens** sont délimités à l'intérieur par les **poches pharyngiennes** (Sacci pharyngeales) et à l'extérieur par les **fentes pharyngiennes** (sillons pharyngiens). Ils forment de nombreuses structures différentes dans la région du cou.
Le **1er arc pharyngien** donne naissance à la mâchoire supérieure et inférieure. La **1er fente** respectivement la **1er poche pharyngienne** forment, avec la contribution du mésenchyme des 1er et 2ème arcs pharyngiens, les nombreux petits éléments de l'oreille moyenne et le conduit auditif externe (meatus externus).
Les **2ème, 3ème et 4ème sillons pharyngiens** s'oblitèrent et forment la surface du cou.
Les éléments du **2ème au 4ème arc pharyngien** forment le squelette, la musculature et le tissu conjonctif du cou.
Finalement la **3ème et 4ème poches pharyngiennes** participent à la formation du thymus, des parathyroïdes et du corps ultimobranchial (uniquement 4ème poche pharyngienne). La thyroïde se développe à partir d'un bourgeon impair et ventral du pharynx supérieur (foramen caecum).

L'**intestin** se forme à partir d'un tube d'**origine endodermique**. Il se termine du côté crânial par la **membrane oropharyngée** et du côté caudal par la **membrane cloacale**.
Il est divisé en un **intestin antérieur, moyen et postérieur**. L'intestin moyen reste en communication avec la **vésicule ombilicale**. Le développement différencié des différents segments intestinaux est lié aux interactions locales avec le mésenchyme environnant (**interactions épithélio-mésenchymateuses**). Ainsi se forment dans sa partie supérieure, en tant que bourgeons ventraux, en plus de la **thyroïde**, les **ébauches pulmonaire**, **pancréatique**, **hépatique** et **biliaire**.

L'**oesophage** subsiste sous la forme d'un tuyau. Il s'oblitère cependant au cours du développement embryonnaire pour ensuite se **recanaliser** durant la période foetale. Comme presque tous les segments intestinaux, il s'allonge considérablement avec la croissance embryonnaire.

L'**estomac** apparaît déjà tôt sous la forme d'une dilatation fusiforme. Il est suspendu par un **mésogastre dorsal et ventral** et parvient à sa **position adulte** suite à une rotation.
L'**intestin moyen** forme, suite à sa croissance en longueur importante, une anse dans le **coelome ombilical (hernie ombilicale physiologique)**. Suite au redressement de l'embryon à la fin de la période embryonnaire, les anses intestinales peuvent réintégrer la cavité abdominale, mais subissent alors une **rotation de 270 degrés** autour de leur axe. Ceci conduit à la disposition caractéristique du colon autour des anses de l'intestin grêle. Certaines parties du **mésentère** s'unissent ultérieurement avec la paroi abdominale postérieure. Il s'en suit que le colon ascendant

et descendant se retrouvent en situation **secondairement rétropéritonéale**. Comme pour l'oesophage, la lumière de l'intestin grêle va également s'oblitérer pendant un certain temps durant la période foetale précosse pour être recanalisée ultérieurement.

Le pancréas, le foie et les voies biliaires se forment également par bourgeonnement de l'intestin. L'**ébauche hépatique** se forme au niveau du septum transversum. Suite à son énorme croissance, le foie envahit la cavité abdominale et ne restera plus en contact avec le septum transversum (diaphragme) qu'au niveau de l'**area nuda**. Il forme avec les vaisseaux vitellins (Vasa omphalomesenterica) le réseau vasculaire compliqué des **sinusoïdes hépatiques**.
Le **pancréas** se forme à partir de deux ébauches: une **ventrale** et une **dorsale**. Suite à la rotation autour du duodénum de la partie ventrale, les deux parties se réunissent et forment dans le mésogastre dorsal le **pancréas définitif**. Il s'accolera un peu plus tard à la paroi abdominale postérieure. Suite à la fusion de son mésentère avec cette paroi postérieure, le pancréas deviendra donc à son tour un organe **secondairement rétropéritonéal**.

Le tractus gastro-intestinal peut être à l'origine de **nombreuses malformations**. Elles vont des sténoses, atrésies, duplications, fistules et diverticules jusqu'aux malrotations. Les causes de ces malformations peuvent également être **génétiques**.

Chapitre 20 - Système Urinaire

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire la constitution successive des ébauches transitoires et définitives des voies urinaires hautes ainsi que leurs fonctions au cours du développement.
- de présenter la constitution des voies urinaires basses à partir du cloisonnement du cloaque.
- d'expliquer quelques mécanismes principaux du développement pathologique des voies urinaires.

Prérequis

- Disque embryonnaire
- Période embryonnaire

Questions & réflexions

- Quelles sont les relations au cours du développement entre le système urinaire et le système génital.
- Evaluer l'importance des phénomènes inducteurs réciproques dans le développement du métanéphros.
- Comment expliquer que les anomalies du système urinaire peuvent souvent être unilatérales ou asymétriques.
- Comment détecter les anomalies du système urinaire et quels sont les moyens d'y remédier.

Introduction

Nous avons vu dans le module traitant du placenta, qu'au cours de la vie intra-utérine, le **bilan hydro-électrolytique** dévolu aux reins chez l'adulte est assuré par le **placenta**. Toutefois le rein foetal joue **dès la 12e semaine** un rôle dans la filtration de l'urine. L'urine foetale est déversée dans la cavité amniotique et participe pour 80% à la formation du liquide contenu dans cette dernière.

Le développement du système urinaire, bien qu'étroitement associé à celui du système génital, se fait un peu plus précocement (dès la 3e semaine). Il dérive du **cordon néphrogène** (dérivé du mésoblaste intermédiaire) et du **sinus urogénital** et progresse, comme souvent au cours du développement embryonnaire, selon un gradient cranio-caudal.

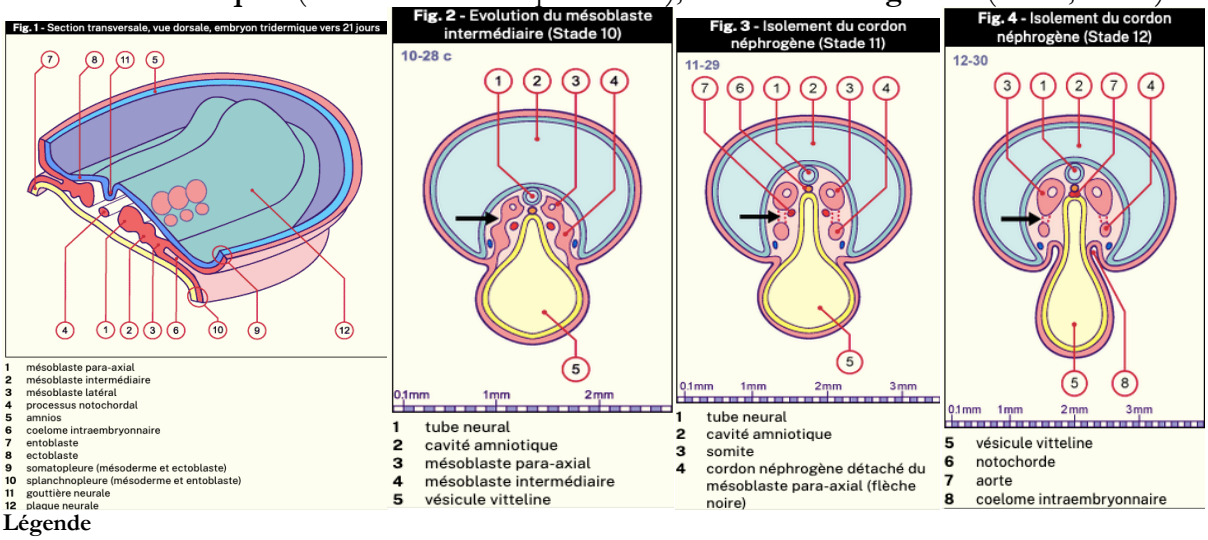
Code chromatique pour Module Système urinaire
Système excréteur: jaune-beige-orange
Système secréteur: rose-lilas-violet

20.1 Constitution de l'appareil urinaire

20.1.a. Développement du système urinaire (3e semaine - 4e semaine)

Le développement de l'appareil urinaire est lié à celui de l'appareil génital, qui sera traité séparément dans un autre module.
Font partie de ce système les **reins** (assurant entre autres fonctions la production de l'urine), les **uretères** (qui transportent l'urine des reins à la vessie), la **vessie** (qui stocke temporairement l'urine) et l'**urètre** (qui transporte l'urine depuis la vessie vers l'extérieur).

Le système urinaire dérive chez l'ensemble des vertébrés du **feuillet mésodermique intermédiaire** (reins, uretères), situé entre les **somites** (masse mésodermique para-axiale) et les **feuillets coelomiques** (masse mésodermique latérale), et du **sinus urogénital** (vessie, urètre).



Légende
Fig. 1 Représentation schématique de la section transversale (dans la région médio-cephalique) et de la vision dorsale de l'embryon tridermique vers la fin de la 3e semaine.
Fig. 2 Section transversale d'un embryon en début de plicature (env. 28 jours). On voit se dessiner très nettement le cordon néphrogène dans le mésoblaste intermédiaire. La flèche noire indique la limite entre le mésoblaste intermédiaire et le mésoblaste para-axial.
Fig. 3, 4 Le mésoblaste intermédiaire migre en direction ventrale et perd ses connexions (flèche noire) avec les somites (dermatomyotome) et les lames latérales. Noter également son rapprochement du coelome intra embryonnaire.

Lors de la plicature transversale, le mésoblaste intermédiaire se déplace en direction ventrale et **perd ses connexions** avec les somites respectivement les lames latérales.

Le **cordon néphrogène** dérive du **mésoblaste intermédiaire** (stade 9) dont il se sépare et s'étend depuis la région cervicale à la région caudale. Il subit une segmentation «métamérique» semblable à celle du mésoblaste des somites. Elle est **nette** à l'extrémité crâniale, **rudimentaire** dans la région moyenne et **inexistante** dans la région caudale.

En raison de la croissance des structures embryonnaires internes (en particulier la dissolution des somites), les tissus les plus latéraux sont refoulés ventralement. On assistera ainsi non seulement à l'**isolement du cordon néphrogène**, mais aussi à la réunion de certaines structures médianes, notamment des deux aortes dorsales primordiales (stade 12) qui formeront en fusionnant l'aorte médiane définitive.

20.2 Développement des ébauches rénales

20.2.a. Introduction

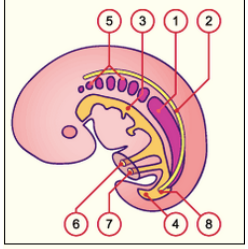
Les reins se développent selon une **séquence cranio-caudale**. Classiquement trois parties se développent selon une suite temporelle:

- pronéphros
- mésonéphros
- métanéphros

En principe, il s'agit dans les trois cas du développement d'une «ébauche embryonnaire» avec des connotations similaires, ce qui explique l'utilisation du terme «**holonéphros**». Finalement les deux premières ébauches auront une existence transitoire, alors que le métanéphros deviendra le **rein définitif**.

Code chromatique pour	Module Système urinaire
Système excréteur:	jaune-beige-orange
Système secréteur:	rose-lilas-violet

Fig. 5 - Pronéphros développement précoce (Stade 10-12)



1 cordon néphrogène
2 canal mésonéphrotique
1+2 mésonéphros
3 intestin
4 cloaque
5 néphrotomes en régression
6 vésicule vitteline
7 allantoïde
8 abouchement du canal mésonéphrotique dans le cloaque

Légende Fig. 5 Section sagittale schématique d'un embryon d'environ 4 semaines. On aperçoit cordon néphrogène segmenté (pronéphros) et le cordon néphrogène non segmenté. A ce stade, le canal mésonéphrotique (Ductus mesonephricus) s'implante dans le cloaque.

20.2.b. Pronéphros: structure éphémère

Le pronéphros se différencie au cours de la 4e semaine à partir de **l'extrémité crâniale du cordon néphrogène** et régresse dès la 5e semaine. Trois structures participent à sa formation:

- le canal pronéphrotique (stade 9) de la région cervicale
- les tubules pronéphrotiques (stade 11)
- les glomérules externes ou coelomiques (stade 13)

Le pronéphros se segmente, dès la quatrième semaine, selon un gradient céphalo-caudal en amas indépendants appelés **néphrotomes** (stade 11).
Chaque néphrotome se creuse en une vésicule néphrotomiale qui s'allonge vers la paroi latéro-externe de l'embryon sous forme d'un **tubule pronéphrotique**. C'est la réunion des extrémités de ces tubules (dans le sens rostro-caudal) entre deux néphrotomes qui formera **l'ébauche du canal collecteur pronéphrotique**.

Chez l'homme, le pronéphros correspond à la structure la plus **primitive** et la plus **éphémère** qui régressera totalement au cours de la 5e semaine et ne sera **jamais fonctionnelle**. La conception classique **fait persister** la partie distale du **canal collecteur (canal pronéphrotique)** au niveau des somites 13-14 qui se fond dans le canal mésonéphrotique (canal de Wolff).

Pour en savoir plus L'origine du canal de Wolff (Ductus mesonephricus):
Si chaque néphrotome se creuse en vésicule néphrotomiale qui s'allonge latéralement et caudalement, il n'est pas établi si c'est la réunion des dernières vésicules pronéphrotiques ou des premières vésicules mésonéphrotiques qui forme l'amorce du canal de Wolff.

20.2.c. Mésonéphros: rein transitoire

Le **mésonéphros** se différencie au cours de la 4e semaine et régresse dès la 8e semaine. Il succède au pronéphros et se développe à partir de trois structures:

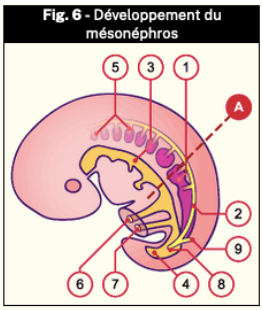
- le **cordon néphrogène** (stade 10) de la région dorsolombaire
- le **canal mésonéphrotique** (stade 11)
- le **réseau capillaire glomérulaire** (stade 13)

Le **canal mésonéphrotique** se développe dorsalement du cordon néphrogène, à la hauteur du 9e somite, sous la forme d'un **cordon cellulaire mésenchymateux** (stade 11) initialement solide. Il se dissocie du cordon néphrogène et se trouve alors **sous l'ectoderme** qui joue probablement un **rôle inducteur** dans sa formation.
Détaché du cordon néphrogène, il progresse en direction caudale pour fusionner finalement avec la **paroi du cloaque** en même temps qu'il commence à **se canaliser**. C'est à partir de ce moment qu'il sera appelé **canal de Wolff (Ductus mesonephricus)**. Au cours de cette progression cranio-caudale, le canal mésonéphrotique de structure mésenchymateuse va subir une **transition épithéliale** avec formation d'une lumière centrale (canalisation). Seule la partie **caudale reste mésenchymateuse**.
L'expérimentation animale a montré que cette dernière jouait un rôle déterminant dans la formation rénale. Son extirpation conduit à une agénésie rénale.
La région de la fusion du canal de Wolff avec le cloaque deviendra la paroi **postérieure de la future vessie**.

Pour en savoir plus Le canal de Wolff
L'expérimentation animale à permis de montrer que la croissance et la migration caudale du canal

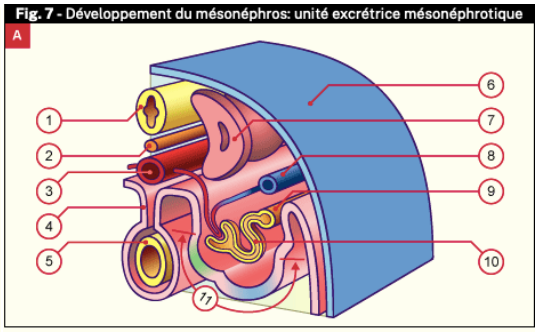
mésonéphrotique est due à la présence de molécules dans la matrice extracellulaire, notamment une intégrine, la fibronectine. La différenciation du cordon plein en un canal est quant à elle subordonnée à la sécrétion de BMP4 (bone morphogenetic protein 4) par l'ectoderme de surface.

Fig. 6 - Développement du mésonéphros



1 cordon néphrogène
2 canal mésonéphrotique
1+2 mésonéphros
3 intestin
4 cloaque
5 néphrotomes régressés
6 vésicule vitteline
7 allantoïde
8 abouchement du canal mésonéphrotique dans le cloaque
9 bourgeon urétéral (ébauche)

Fig. 7 - Développement du mésonéphros: unité excrétrice mésonéphrotique



1 tube neural
2 notochorde
3 aorte dorsale
4 mésentère dorsal
5 intestin
6 ectoderme
7 somite
8 veine cardinale postérieure
9 canal mésonéphrotique (de Wolff)
10 tubule mesonéphrotique
11 crête urogénitale

Fig. 6 Section sagittale schématique d'un embryon d'environ 5 semaines. Le pronéphros est en voie de régression, alors que canal mésonéphrotique (Ductus mesonephricus) progresse en direction caudale pour fusionner avec la paroi du cloaque. Il va subir à ce stade une transformation épithéliale avec formation d'une lumière centrale. Noter l'ébauche du bourgeon urétéral à son extrémité caudale.
Fig. 7 Section transverse selon A. Le cordon uro-génital apparaît comme une masse saillante dans la cavité coelomique. Le canal de Wolff (Ductus mesonephricus) forme avec les tubules mésonéphrotiques des unités excrétrices proches du néphron de l'adulte. L'extrémité médiane et aveugle du tubule se déprime en un entonnoir qui entoure une collection de capillaires (le glomérule). Les capillaires proviennent des branches latérales de l'aorte dorsale et seront drainés dans les veines cardinales postérieures (Vv. cardinales inferiores). Cette unité fonctionnelle est appelée unité excrétrice mésonéphrotique.

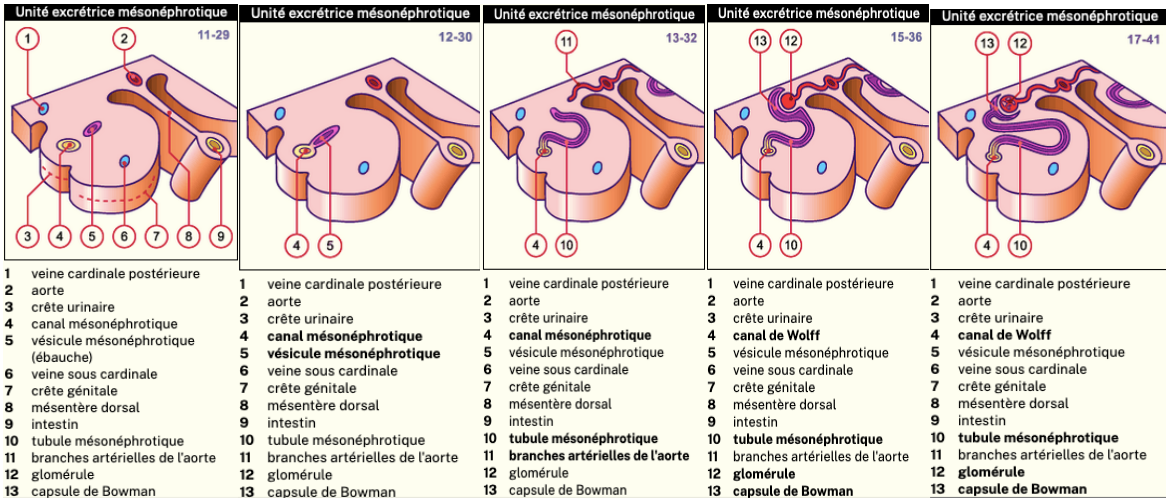
20.2.c.1. Unité excrétrice mésonéphrotique

Juste après la différenciation du canal mésonéphrotique, le cordon néphrogène va donner naissance aux **vésicules mésonéphrotiques** (stade 11). Il s'agit de **renflements du mésoblaste intermédiaire** de chaque côté de la colonne vertébrale s'étageant entre la région thoracique supérieure (TH1) jusqu'au niveau lombaire (L3) et qui se développent selon une séquence crânio-caudale. Il faut noter que lorsque les vésicules la région caudale se différencient, ceux de la région rostrale sont en voie de régression. Ainsi, il **n'excéde jamais plus de 30 paires** dans le mésonéphros.
Ces condensations mésoblastiques vont se transformer (transition mésenchymato-épithéliale) pour constituer les **tubules mésonéphrotiques**, formant ainsi des **unités excrétrices** proches du néphron de l'adulte. Au stade 14, ces tubules vont progressivement s'ouvrir dans le **canal mésonéphrotique**.
L'extrémité médiane et aveugle du tubule se déprime en un **entonnoir (capsule de Bowman)**, qui entoure une **collection de capillaires (le glomérule)** provenant des branches artérielles latérales de l'**aorte dorsale** et qui seront drainés dans les **veines cardinales postérieures**.
La capsule et le glomérule forment ensemble un **corpusculum**; un corpusculum et son tubule associé sont appelés **néphron**. Cette unité fonctionnelle est appelée **unité excrétrice mésonéphrotique**.

Dans le schéma interactif ci-dessous vous pouvez étudier le **développement de l'unité excrétrice mésonéphrotique** durant les stades 11 à 17, correspondant aux semaines 4 à 6 de la période embryonnaire.

Synoptique Vue synoptique d'après les images du schéma interactif de droite.

La production urinaire au niveau du mésonéphros débute vers la 6e semaine (stade 17). Après la 10e semaine, ces unités excrétrices deviennent inactives et régressent. Tous les tubules mésonéphrotiques **involuent dans le sexe féminin**. **Chez l'homme**, certain tubules mésonéphrotiques situés caudalement persistent pour participer à la formation du **système excréteur génital masculin**.



Légende
- Durant le **stade 11 (environ 29 jours)**, le cordon néphrogène va donner naissance à des **renflements du mésoblaste intermédiaire** de chaque côté de la colonne vertébrale. Ces renflements apparaissent selon une séquence crânio-caudale. Il en découle que les unités de la région caudale se différencient alors que celles de la région rostrale sont déjà en voie de régression.
- Durant les **stades 11-12 (env. 29-30)**, les premières condensations mésoblastiques vont se transformer en cellules épithéliales polarisées et constituer des **vésicules mésonéphrotiques** qui vont se mettre en contact avec le **canal mésonéphrotique**.
- Durant le **stade 13 (environ 32 jours)**, les vésicules vont évoluer en tubules mésonéphrotiques et vont progressivement s'ouvrir dans le canal de Wolff (Ductus mesonephricus).
Ils vont alors former des unités excrétrices proches du néphron de l'adulte.
- Durant le **stade 15 (environ 36 jours)**, l'extrémité médiane et aveugle des tubules se déprime en un entonnoir (capsule de Bowman). Celle-ci entoure une "pelote" de capillaires (le glomérule), produits par les branches artérielles de l'aorte dorsale et qui seront drainés dans les veines cardinales inférieures.
- Durant le **stade 17 (environ 41 jour)**, l'unité excrétrice mésonéphrotique devient fonctionnelle.
La production urinaire au niveau du mésonéphros débute vers la 6ème semaine, après la 10e semaine les unités excrétrices deviennent inactives et régressent.

20.2.d.Métanéphros: rein définitif

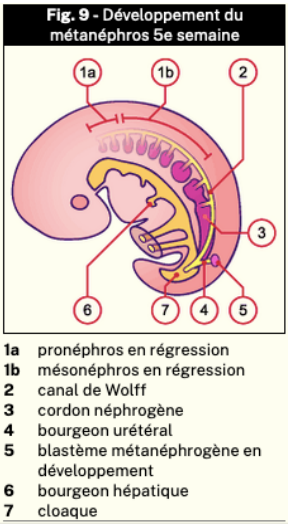
Le **métanéphros** se développe dans le **mésoblaste intermédiaire** de la région sacrée, à partir de **trois structures**:

- le bourgeon urétéral (stade 14)
- le blastème métanéphrogène (stade 13)
- le réseau capillaire glomérulaire (stade 13)

Le **bourgeon urétéral** est un **diverticule épithélial** dérivant de la **partie caudale du canal de Wolff** au niveau de la première vertèbre sacrée (S1) et dont l'extrémité élargie pénètre dans le blastème métanéphrogène. Il est à l'origine des voies excrétrices **extra et intra-rénales**.

Le **blastème métanéphrogène** correspond à la partie sacrée - **caudale à L3** - du cordon néphrogène. C"est une masse de tissu mésenchymateux diffuse et mal délimitée qui donnera naissance aux **vésicules métanéphrotiques**. Ces dernières sont à l'origine de la formation des **néphrons** (unités fonctionnelles du rein).

Il n'est toujours pas clair si le **réseau capillaire glomérulaire** se développe par **vasculogénèse** (développement des vaisseaux directement depuis le blastème métanéphrogène) ou par **angiogénèse** (développement à partir de vaisseaux préexistants dans le métanéphros).



Légende Fig. 9 Section sagittale schématique d'un embryon d'environ 5 semaines. On distingue dans la région caudale du cordon néphrogène le développement du blastème métanéphrogène en contact avec le bourgeon urétéral. Le pronéphros a presque totalement régressé à ce stade, quant au mésonéphros il est en voie de régression.

20.3 Voies urinaires hautes: évolution du métanéphros

20.3.a. Bourgeon urétéral et blastème métanéphrogène: induction réciproque

L'interaction entre le **bourgeon urétéral** (structure épithéliale) et le **blastème métanéphrogène** (tissu mésenchymateux) est déterminante pour le développement rénal. En effet, ces deux structures exercent des effets **inducteurs réciproques** de type **épithélio-mésenchymateux** que nous allons développer dans ce chapitre. (rappel)

Le rein est un **modèle classique d'inductions séquentielles et réciproques** entre un épithélium et un mésenchyme. Aussi a-t-il été largement utilisé pour l'étude des **mécanismes cellulaires et moléculaires** régissant l'organogénèse. Le développement du rein implique un ensemble de processus fondamentaux tel que la morphogénèse de l'arborisation épithéliale, les inductions tissulaires interactives, la différenciation, la polarisation, la migration, l'adhésion cellulaire et enfin la transition épithélio-mésenchymateuse.

Au cours de la métanéphrogénèse, le blastème métanéphrogène induit la ramification bifurcation du bourgeon urétéral, qui induit à son tour l'**agrégation des cellules** du blastème en **vésicules** qui s'**épithélialisent** pour former les **tubules rénaux** et finalement les néphrons. Les études en biologie moléculaire - en particulier les études sur les **souris transgéniques** - ont permis

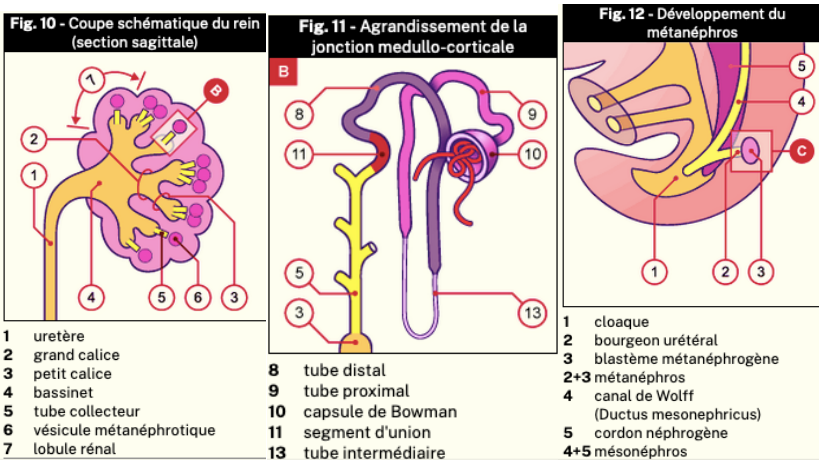
d'identifier le rôle de plusieurs **facteurs** impliqués dans ces processus. Nous allons aborder l'étude de ces différents facteurs de manière non exhaustive dans le chapitre suivant.

Pour en savoir plus Gènes et produits de gènes impliqués dans la formation de voies urinaires hautes

20.3.b. Le bourgeon urétéral et la formation de l'appareil excréteur

Le **bourgeon urétéral** (stade 14) est un **diverticule épithélial** dérivant de la partie caudale du canal de Wolff au niveau de la première vertèbre sacrée (S1) et dont l'extrémité élargie progresse en direction céphalique et dorsale pour pénétrer dans le **blastème métanéphrogène**.
Il est à l'**origine** des voies excrétrices **extra et intra-rénales**, à savoir:

- l'uretère
- le bassinet
- les grands et les petits calices
- les tubes collecteurs



Légende Fig. 10, 11 On distingue l'arbre pyélocaliciel et le zoom en B montre un tube collecteur et les différents éléments constituant le néphron.
Fig. 12 L'appareil excréteur rénal va se développer à partir du bourgeon urétéral. Ce développement est étudié dans le schéma interactif de la région C présenté ci-dessous.

Sous l'effet inducteur du blastème métanéphrogène, l'extrémité céphalique du bourgeon urétéral se divisera plusieurs fois de façon dichotomique.

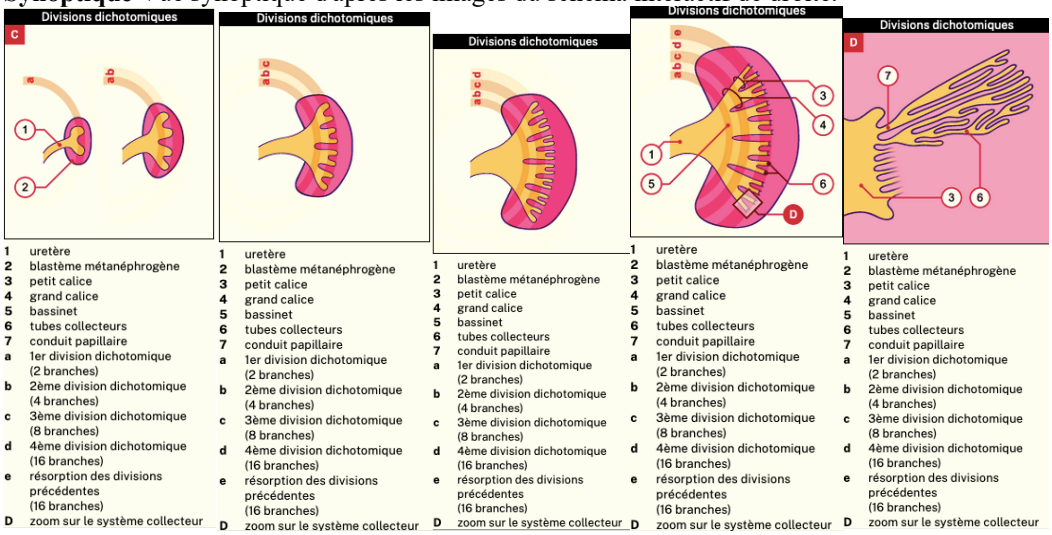
La dilatation initiale forme le **bassinet** qui va se subdiviser au cours de la 4e à 6e semaine à 4 reprises et donner naissance à **16 branches** qui vont partiellement se résorber pour former **2 à 4 grands calices**.

Au cours de la 7e semaine, les 4 générations de subdivisions suivantes vont également partiellement se résorber pour former à leur tour les **petits calices** rattachés aux grands calices subsistants. Il s'en suit une série de divisions dichotomiques jusqu'à la 15e génération (environ 32e semaine) avec une réduction progressive du calibre des canaux pour donner naissance à **un à trois millions de tubes collecteurs** rénaux en périphérie du blastème métanéphrogène (stade 18).

A chaque branche de **première génération** va correspondre une arborisation complexe qui est à l'origine d'un **lobe rénal**. Ainsi les grands calices reçoivent les petits calices dans lesquels confluent les canaux papillaires, regroupant les tubes collecteurs de ce système tubulaire complexe.

Dans le schéma interactif ci-dessous vous pouvez étudier le développement du **système excréteur extra** et **intra-rénal**, à savoir **l'uretère**, le **bassinet**, les **grands** et les **petits calices** ainsi que **les tubes collecteurs** aux **stade 14 à 20 (env. 33 à 46 jours)**.

Synoptique Vue synoptique d'après les images du schéma interactif de droite.



1 uretère
2 blastème métanéphrogène
3 petit calice
4 grand calice
5 bassinet
6 tubes collecteurs
7 conduit papillaire
a 1er division dichotomique (2 branches)
b 2ème division dichotomique (4 branches)
c 3ème division dichotomique (8 branches)
d 4ème division dichotomique (16 branches)
e résorption des divisions précédentes (16 branches)
D zoom sur le système collecteur

Légende

- Durant le stade 14 (env. 33 jours), le bourgeon urétéral, dérivant de la partie caudale du canal de Wolff (Ductus mesonephricus), progresse en direction céphalique et dorsale pour pénétrer dans le blastème métanéphrogène. Il va se diviser de manière dichotomique en 2, puis en 4 diverticules. Le bassinet rénal émerge de son extrémité distale initialement élargie et le pédicule forme l'uretère.
- Durant les **stades 16- 17 (env. 39 - 41 jours)**, une 3e division dichotomique du bourgeon initial donne naissance à 8 branches.
- Dès le stade 18 (env. 44 jours), la dilatation initiale s'est subdivisée à 4 reprises et a donné naissance à 16 branches. Celles-ci se réunissent par la suite pour former 2 à 4 grands calices qui forment finalement le prolongement du bassinet.
- Durant les **stades 18 - 20 (env. 44 à 46 jours)**, les 4 générations de subdivisions suivantes vont également se résorber et former à leur tour les petits calices qui débouchent dans les grands calices. Les petits calices donnent naissance aux tubes collecteurs qui se divisent à leur tour par divisions dichotomiques.
- Dès le stade 18 (env. 44 jours), les tubes de 5e génération et plus forment les tubes collecteurs définitifs. Ces tubes forment finalement un système complexe de canaux ramifiés avec une réduction progressive du calibre des canaux en périphérie. Au cours de la 32e semaine les tubes collecteurs se sont subdivisés jusqu'à la 15e génération.

20.3.c. Le blastème métanéphrogène et la formation du néphron

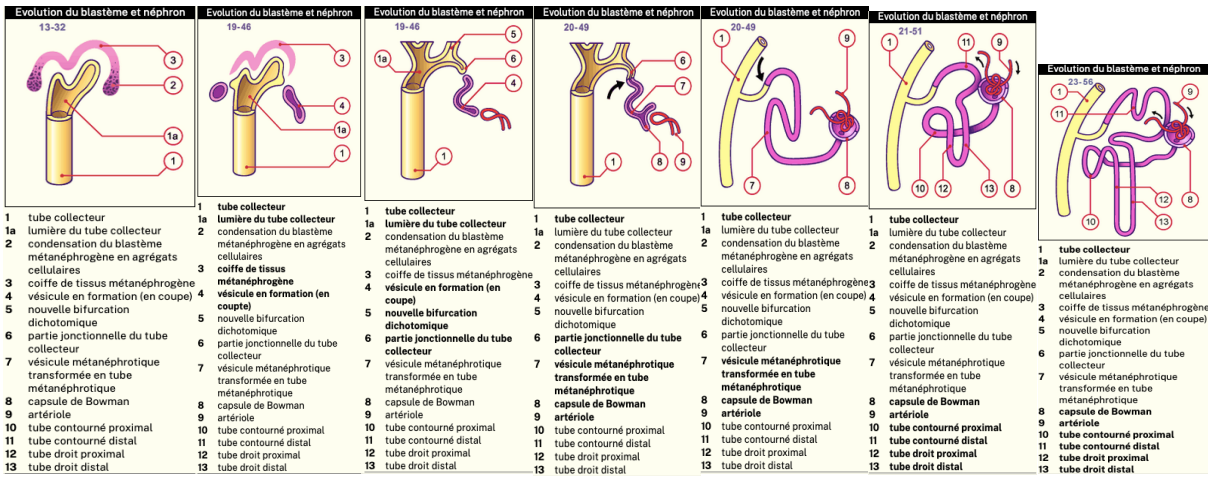
Le processus aboutissant à la formation du **néphron** est complexe et peut se dissocier en **plusieurs étapes**.

- le blastème métanéphrogène recouvre chaque tube collecteur nouvellement formé et se condense pour former des **agrégats cellulaires péritubulaires** serrés.
- sous l'influence de signaux (voir début de chapitre) en provenance du BU, les cellules mésenchymateuses subissent une **transformation épithéliale** et forment des **vésicules**.
- ces vésicules vont s'allonger en tubules en forme de «**S**» avec très schématiquement trois segments.

- Développement du **segment supérieur en tube distal** (tube contourné et droit distal, partie ascendante du tube intermédiaire)
- Développement du **segment moyen en tube proximal** (tube contourné et droit proximal, partie descendante du tube intermédiaire)
- Développement du **segment inférieur qui va former la capsule rénale**
  Les vésicules épithéliales expriment des facteurs angiogéniques et attirent les cellules endothéliales dans la capsule rénale en voie de développement. Au contact d'une artériole afférente, l'épithélium tubulaire s'applatit et s'invagine, pour former à ce niveau un calice à double feuillet, la **capsule de Bowman** (formation du corpuscule rénal: schéma interactif, vue synoptique des illustrations).

- Finalement, en même temps que se développe le corpuscule rénal, le côté opposé de la vésicule **fusionne** avec le **tube collecteur distal** qui lui est adjacent. Le métanéphros devient alors fonctionnel, filtrant le plasma des capillaires glomérulaires dans les corpuscules rénaux.
  Le **filtrat glomérulaire** (**urine primaire**) s'écoulera dans les tubes proximaux, intermédiaires et distaux et dans les segments d'unions où il sera concentré et traité pour former l'**urine secondaire**. Celle-ci sera excrétée en passant par les tubes collecteurs, le bassinet et l'uretère qui s'abouche dans la vessie.
  L'urine est déversée dans la cavité amniotique pendant la grossesse.

Légende
-Durant les **stades 13-14 (env. 32 - 33 jours)**, le blastème métanéphrogène recouvre chaque tube collecteur nouvellement formé et se condense pour former des agrégats cellulaires péritubulaires serrés. Ces agrégats cellulaires sont soumis à l'activation de gènes pour se différencier en régions spécifiques du néphron.
-Durant le **stade 19 (env. 46 jours)**, sous l'influence de signaux diffusibles (WT-1 HNF-1 etc) en provenance du bourgeon urétéral (BU), les cellules mésenchymateuses subissent une transformation épithéliale et forment des vésicules qui s'allongent progressivement.
-Durant les **stades 19 - 20 (env. 46 - 49 jours)**, ces vésicules vont s'allonger pour former des tubules en forme de S et ébaucher très schématiquement trois segments.
-Dès la **fin du stade 20 (env. 49 jours)**, au contact d'une artériole afférente l'épithélium tubulaire s'amincit et s'invagine, pour former à ce niveau une coiffe à double feuillet, la capsule de Bowman.
-Durant les **stades 20 - 21 (env. 49 - 51 jours)**, en même temps que se développe le corpuscule rénal, le côté opposé de la vésicule fusionne avec le tube collecteur distal qui lui est adjacent.
-A la **fin du stade 21 (env. 51 jours)**, le développement du système tubulaire a tellement progressé que l'on peut bien discerner le segment inférieur qui va former dès ce stade la capsule rénale (et avec le glomérulus un corpuscule rénal fonctionnel).
-Durant le **stade 23 (env. 56 jours)**, le développement du système tubulaire atteint sa maturité.
Le segment supérieur forme le tube distal (tube contourné et droit distal) ainsi que la partie ascendente du tube intermédiaire, alors que le segment moyen forme le tube proximal (tube contourné et droit distal) ainsi que la partie descendente du tube intermédiaire.



1. CENTRE.S.O.S Association, Chez M Seulin, Rue centrale, CP 9, 1884 Villars sur Ollon, Suisse
Tel : +41 78 918 56 00 Email : 1.centre.s.o.s@gmail.com Site : www.1-centre-sos.com

Pour en savoir plus La diurèse rénale foetale et néonatale

Dans le schéma interactif ci-dessous vous pouvez étudier les **processus aboutissant à la formation du néphron** durant les stades 13 à 23, correspondant aux semaines 4 à 8 de la période embryonnaire.

Synoptique Vue synoptique d'après les images du schéma interactif de droite.
Pour en savoir plus

Mécanismes physiologiques rénaux
Le rôle des **reins foetaux** n'est pas le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme, ni d'épurer le sang de ses déchets (essentiellement des produits azotés apportés sous forme de protides par l'alimentation et éliminés sous forme d'urée et de créatinine, ainsi que les toxines). Cette fonction est en fait assurée par le placenta.
En revanche, il participe à la production du liquide amniotique. Un foetus atteint d'agénésie rénale bilatérale présentera de ce fait un oligoamnios, comme nous le verrons dans le chapitre traitant de la pathologie.

Rappelons toutefois que les reins exercent non seulement une **fonction excrétrice**, mais également une **fonction endocrine** par la sécrétion d'hormones (rénine, érythropoïétine, prostaglandines, kallikréine). Si la fonction endocrine n'est effective qu'à terme, certains facteurs sont toutefois sécrétés par le rein embryonnaire, notamment l'érythropoïétine. Des cellules rénine-positives ont été identifiées dans le mésonéphros humain vers 5-6 semaines. La kallikréine a quant à elle été identifiée dans les reins foetaux des rats.

Synthèse
Tableau synoptique de la différenciation du mésoblaste intermédiaire en rein définitif.

En résumé:

- Le système sécréteur (filtration, résorption, sécrétion) regroupant les glomérules rénaux (capsule de Bowman et capillaires), les tubes proximaux, les tubes intermédiaires et les tubes distaux provient du blastème métanéphrogène d'origine métanéphrotique.
- Le système excréteur (évacuation de l'urine) à savoir les tubes collecteurs, les petits et grands calices, le bassinet, ainsi que l'uretère provient du bourgeon urétéral d'origine mésonéphrotique.

20.3.d. Evolution fonctionnelle

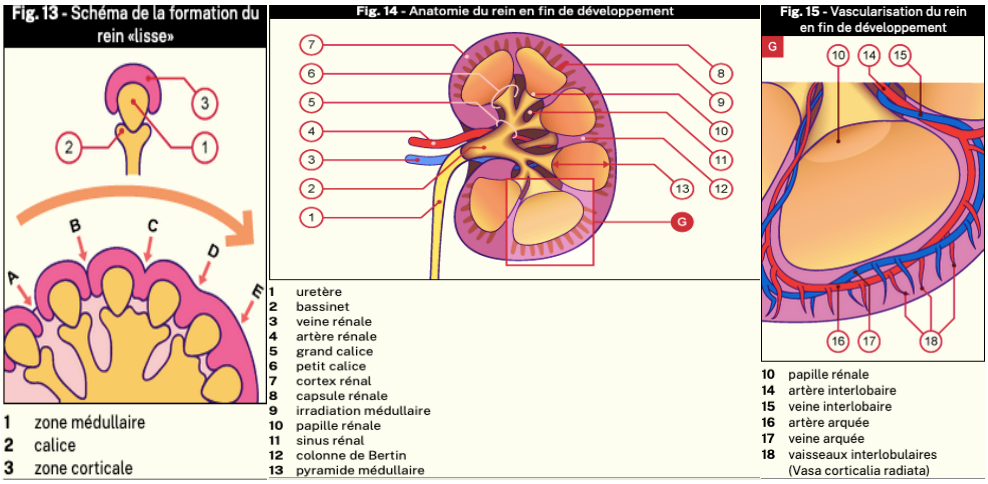
A la naissance les reins ont un **aspect polylobé** dû à l'évolution du bourgeon urétéral dans le blastème métanéphrogène. Cette lobation va s'estomper vers la fin de la période foetale, mais persiste néanmoins encore à la naissance.

En raison de la croissance en taille des néphrons sans augmentation de leur nombre, les **lobules vont s'estomper complètement** au cours de la petite enfance.

Le rein adulte ne présente, sauf rares exceptions, **plus aucune lobation**. La croissance du rein après la naissance est liée essentiellement à l'**élongation des tubes contournés proximaux** et à l'accroissement du tissu conjonctif.

L'architecture du rein définitif s'établit entre la **5e** et la **15e semaine**, l'organogénèse du rein déborde donc de la période embryonnaire et empiète largement sur la période foetale.

L'illustration sur la droite représente le détail de la vascularisation d'un lobe rénal.



Légende

Fig. 13 Chez l'homme la lobation des reins n'est visible que pendant la période embryonnaire, foetale et même parfois au début de la petite enfance. Cette lobation s'atténue à la naissance. Chez l'adulte les «zones corticales des unités de base» A -E fusionnent et le comblement progressif des sillons résulte en un rein lisse et régulier.

Fig. 14 Le parenchyme rénal est divisé en une zone corticale externe avec ses irradiations sous la forme des colonnes de Bertin et une zone médullaire interne avec ses irradiations médullaires. Le rein est creusé à sa partie interne par une cavité appelée sinus rénal, dans lequel s'implantent les papilles et qui abrite le pédicule rénal avec ses vaisseaux.

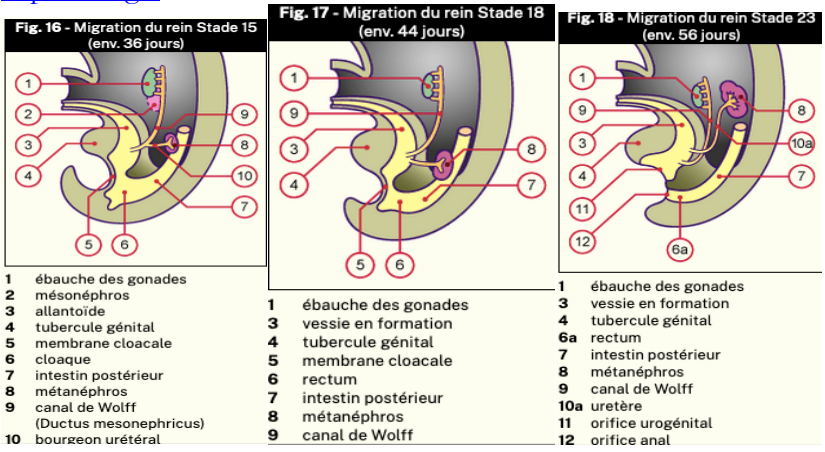
Fig. 15 Détail de la vascularisation d'un lobus. On voit la pyramide rénale ceinte par les artères et les veines interlobaires prolongées par les artères et les veines arquées. Ces dernières donneront naissance aux vaisseaux interlobulaires qui eux donneront naissance à un réseau capillaire capsulaire (non représenté ici).

20.3.e. Migration rénale

Le métanéphros est formé dans la **région sacrée** au niveau de la première vertèbre sacrée (S1) et de la bifurcation de l'aorte. La migration rénale se fait entre la 6e et la 9e semaine. Le rein se plaçant finalement au niveau de la 12e côte (Th 12), sous les glandes surrénales.
Le mécanisme responsable de l'ascension du rein n'est pas une migration active. Cette migration est essentiellement liée à la **croissance différencielle** des régions lombaires et sacrées. Au cours de leur ascention, les reins seront **vascularisés** par une série d'**artères transitoires successives** provenant tous de l'aorte. Les artères rénales définitives proviennent de la région lombaire de l'aorte, les artères transitoires dégénérant quant à elles au fur et à mesure de l'ascension rénale.

Il faut également noter qu'au cours de leur **déplacement** les reins subissent une **rotation de 90°** vers la colonne vertébrale ce qui oriente les hiles en direction médiane alors qu'elle était initialement ventrale. (animation)

Plusieurs **anomalies** sont associées à la migration et seront détaillées dans le chapitre concernant la pathologie.



Légende
Fig. 16 Migration du rein à la fin de la 5e semaine. Le rein se situe encore dans la région lombaire. On aperçoit le mésonéphros, en voie de régression, situé sous la gonade encore indifférenciée à ce stade.
Fig. 17 Migration du rein à la fin de la 7e semaine. L'uretère est maintenant implanté dans la vessie indépendamment du canal de Wolff et le mésonéphros a disparu.
Fig. 18 Migration du rein à la fin de la 8e semaine. Le rein se situe maintenant au niveau thoracique dans sa position définitive. Il a un aspect polylobé.

20.4 Voies urinaires basses

20.4.a. Cloisonnement du cloaque

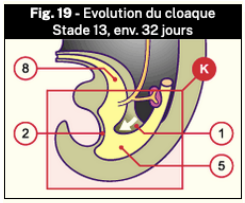
Nous avons vu que les **voies urinaires hautes** correspondant aux tubes collecteurs, calices, bassinets et uretères proviennent du **bourgeon urétéral**.
Les **voies urinaires basses** sont constituées par la vessie et l'urètre et dérivent de l'**entoblaste de l'intestin postérieur**.

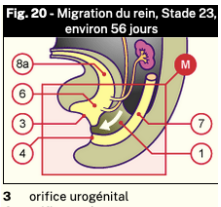
20.4.a.1. Séparation du cloaque

Au **stade 13**, le **cloaque** forme l'extrémité commune du canal intestinal et du canal urogénital. Il est fermé vers l'extérieur par la membrane cloacale.
Le **septum uro-rectal** va diviser le cloaque en un **sinus urogénital primitif** (ventral) et en un **rectum** (dorsal) entre la 4e et la 6e semaine.

- Le sinus urogénital primitif est à l'origine de la vessie, de l'urètre pelvien et d'une expansion inférieure: **le sinus urogénital définitif**.
- Le septum uro-rectal va partager la membrane cloacale en **deux membranes, urogénitale** (ventral) et **anale** (dorsal).
  Ces deux membranes vont se dissolver (stade 19), similairement à la membrane pharyngienne (stade 11), pour former respectivement l'orifice urogénital et anal.

Légende
Fig. 19 La flèche blanche indique le sens de la progression du septum uro-rectal qui divise progressivement le cloaque en un sinus urogénital (ventral) et un rectum (dorsal).
Fig. 20 Le rein se situe maintenant au niveau thoracique, dans sa position définitive. Il a un aspect polylobé. Le septum uro-rectal (flèche blanche) a maintenant divisé le cloaque en un sinus urogénital (ventral) circonscrit par l'orifice urogénital et en un rectum (dorsal) circonscrit par l'orifice anal.
La membrane cloacale s'est rompue au stade 19.



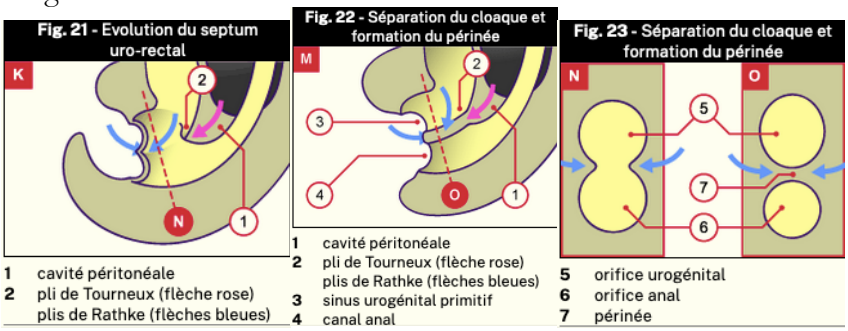


20.4.a.2. Périnée et septum uro-rectal

Le septum uro-rectal n'est plus actuellement considéré comme un **éperon isolé** de mésoblaste progressant vers la membrane cloacale. Il serait composé de **deux structures mésoblastiques** fusionnant. Un feuillet supérieur appelé **pli de Tourneux** progressant en direction caudale et une paire de plis latéraux près de la membrane cloacale: les **plis de Rathke**.

Ceux-ci divisent le cloaque dans le sens frontal et progressent en direction du pli de Tourneux. Des perturbations du développement de ces structures mésoblastiques sont responsables de **fistules** recto-urétrales et recto-vésicales.

Le mésoblaste qui recouvre le tube intestinal primitif est à l'origine du tissu conjonctif et de la **musculature périnéale** qui a pour rôle de maintenir en place les organes pelviens. Le **centre fibreux du périnée** correspond anatomiquement à la région située entre l'orifice anal et urogénital.



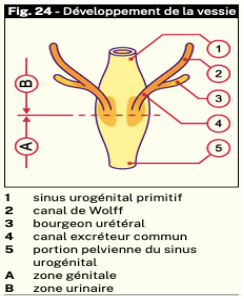
Légende
Fig. 21 Le septum uro-rectal est constitué par deux structures mésoblastiques distinctes.
Le pli de Tourneux, séparant le cloaque dans le sens cranio-caudal au cours de la 4e semaine.
Les plis de Rathke qui assurent la séparation du cloaque en direction médiane.
Fig. 22 Lorsque les plis de Rathke se rejoignent sur la ligne médiane et rencontrent le pli de Tourneux avec lequel ils fusionnent, la séparation du cloaque est complète. (voir section transversale en O).
Fig. 23 Coupe transversale fig. 21 et 22 respectivement en N et O.

20.4.b. Développement de la vessie

La **vessie** se développe à **partir de la partie supérieure du sinus urogénital** (SUG) qui est en continuité avec l'allantoïde.
L'allantoïde va s'oblitérer progressivement pour former un cordon fibreux, l'**ouraque**, qui deviendra après la naissance le **ligament ombilical médian**.

L'extrémité distale initialement commune (canal excréteur commun) des canaux mésonéphrotiques de Wolff et des bourgeons urétériques s'incorpore dans la paroi postéro-latérale de la partie supérieure du sinus urogénital (future vessie) pendant le cloisonnement du cloaque. Le plan d'ouverture du canal excréteur commun dans la vessie permet de délimiter deux zones: la **zone sus-jacente** dite zone urinaire étudiée ici et la zone sous-jacente, ou zone génitale, qui sera étudiée en détail avec l'appareil génital.

La croissance rapide de la face dorsale du sinus urogénital aboutit à l'incorporation bilatérale dans la partie distale et commune de sa paroi des uretères et des canaux de Wolff. D'autres mécanismes de croissance complexes seront responsables d'une **inversion crânio-caudale des abouchements** des uretères et des canaux de Wolff. Les orifices urétéraux semblent progresser en direction crânio-latérale, alors que les orifices Wolffiens semblent se déplacer de manière médio-caudale. Le triangle ainsi formé est appelé le **trigone vésical**. Les canaux de Wolff formeront chez le mâle les futurs canaux déférents.



Légende Fig. 24 Vue dorsale des rapports entre les canaux mésonéphrotiques de Wolff et les uretères au moment de leur incorporation dans la paroi dorsale de la vessie.

Le **trigone vésical** sera formé par le rapprochement des orifices urétéraux et du canal de Wolff. Le **trigone** est donc d'**origine mésoblastique**, alors que la paroi ventrale de la vessie est d'**origine entoblastique**. Le tissu mésoblastique du trigone sera ultérieurement couvert par de l'épithélium d'origine entoblastique. Le mésoblaste splanchnopleural associé à l'intestin postérieur formera quant à lui, au cours de la 12e semaine du développement, la musculature lisse de la vessie.

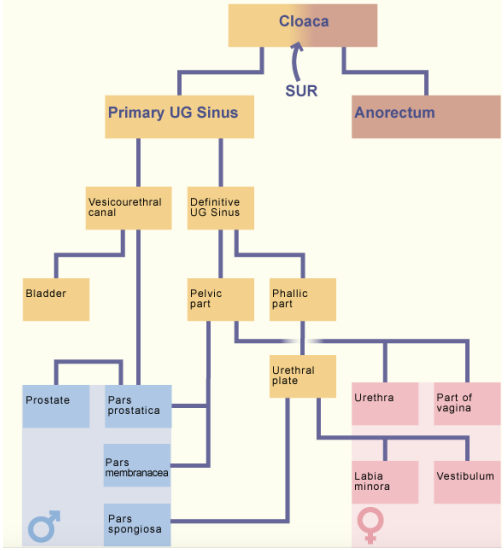
20.4.c. Développement de l'urètre féminin et masculin

L'urètre dérive de la partie inférieure du sinus urogénital (SUG).

- Chez l'**homme**, la partie pelvienne du SUG donne les parties prostatiques et membraneuses de l'urètre, alors que l'urètre pénien dérive de la partie phallique du SUG (lame urétrale).
- Chez la **femme**, tout l'urètre et une partie du vagin dérivent de la partie pelvienne du SUG, alors que la partie phallique (lame urétrale) forme le vestibule et les petites lèvres.

Pour en savoir plus Le module sur le système génital traite plus en détail de la différenciation du sinus urogénital chez l'homme et chez la femme.

Fig. 26 - Développement de l'urètre à partir du cloaque



20.7 Pathologie

20.7.a.Introduction

Le développement rénal est caractérisé par des processus (prolifération, migration, induction et différenciation cellulaire) coordonnés dans le temps et dans l'espace. La complexité de ces phénomènes s'étendant sur une longue période de temps et sujet à des changements topographiques explique l'incidence élevée des anomalies rénales ou réno-urinaires rencontrées en pathologie foetale. En effet, les **anomalies du système urinaire** touchent environ **3% à 4% de la population**. Nombre des ces anomalies sont **asymptomatiques** ou ne se manifestent que tardivement dans la vie.

Cependant, un certain nombre d'anomalies du tractus urinaire peuvent être détectées chez le **foetus in utero** grâce à l'examen **échographique**. En effet, les reins et la vessie sont visibles déjà à partir de la 12e semaine. Il faut donc être vigilant aux signes d'appel. Un défaut de formation ou d'excrétion d'urine peut notamment avoir des répercussions graves sur le développement foetal.

La baisse de formation urinaire est responsable d'un **oligoamnios** (insuffisance de la quantité de liquide amniotique) qui se traduit par un tableau clinique appelé séquence de Potter.

On distingue généralement les **malformations rénales** de celles des **voies urinaires**. Cependant, en raison des effets inducteurs mutuels du bourgeon urétéral et du blastème métanéphrogène, le dérèglement d'un des composants aura des répercussions en cascade sur le développement de l'ensemble de l'appareil réno-urinaire.
Si l'on fait abstraction des aberrations chromosomiques et de quelques entités familiales (polykystose rénale), l'étiologie des malformations rénales reste mal connue et peu de données sont disponibles sur les bases moléculaires.

Fig. 28 - Agénésie unilatérale

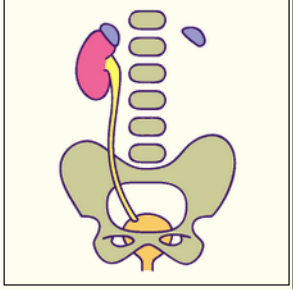


Fig. 29 - Reins surnuméraires

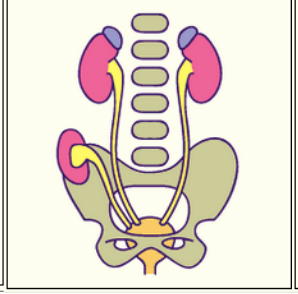
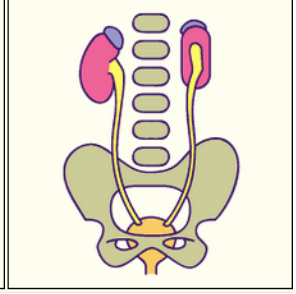


Fig. 30 - Anomalie de rotation



20.7.a. Anomalies de nombre

20.7.a.1. Agénésie rénale

L'agénésie rénale peut être **uni- ou bilatérale**, **isolée ou associée à d'autres malformations** (1/4 des agénésies rénales s'accompagne de malformations génitales permettant de dater l'apparition de l'anomalie par rapport à l'embryogénèse).
Elle résulte de l'absence de développement du bourgeon urétéral. Cela aura pour conséquence une absence d'induction du blastème métanéphrogène et ainsi de la formation des néphrons.

L'**agénésie unilatérale** a une incidence de 1/1000. Elle est plus fréquente chez les hommes et touche plus souvent le rein gauche. Elle est souvent asymptomatique et compatible avec la vie. On observe une hypertrophie compensatrice au niveau du rein normal (>à 10 % du volume normal du rein).

L'**agénésie bilatérale** est plus rare (1/10'000) et probablement d'origine multifactorielle. Elle est responsable d'un **oligoamnios** avec apparition d'une **séquence de Potter**. Elle est incompatible avec la vie.

20.7.a.2. Reins surnuméraires (duplication)

Cette anomalie congénitale est **extrêmement rare**. En effet, si les duplications des voies urinaires sont fréquentes, la duplication du rein reste exceptionnelle. Il s'agit d'un **rein indépendant** ayant sa propre vascularisation, une capsule et une voie excrétrice individuelle. Cette pathologie est liée à une **duplication prématurée du bourgeon urétéral**, avant sa pénétration dans le blastème métanéphrogène.

20.7.b. Anomalies de rotation

Ces anomalies sont relativement fréquentes. La malrotation rénale étant la seule anomalie, le rein et les voies excrétrices sont anatomiquement et histologiquement normaux. Il est cependant possible d'observer des lésions associées, notamment des anomalies de la jonction pyélo-urétérale

responsables d'**hydronéphrose** (distension du bassinet, des grands et petits calices conduisant à une augmentation du volume du rein).
On parle d'anomalies de la rotation lorsque la jonction pyélo-urétérale est soit **ventrale** (absence de rotation), soit **dorsale** (excès de rotation) ou soit **externe** (rotation inverse).

La malrotation peut être uni- ou bilatérale. Elle peut être associée à une ectopie ou à une fusion des deux reins. L'association à une malformation de la jonction pyélo-urétérale est fréquente et peut être mise en évidence lors du dépistage ultrasonographique.

20.7.c. Anomalies de la migration ou ectopie rénale

Le rein est ectopique lorsqu'il n'est pas situé dans la fosse lombaire et ceci sans ptose. L'ectopie est généralement consécutive à une anomalie de migration. Elle peut être haute, basse ou encore croisée.

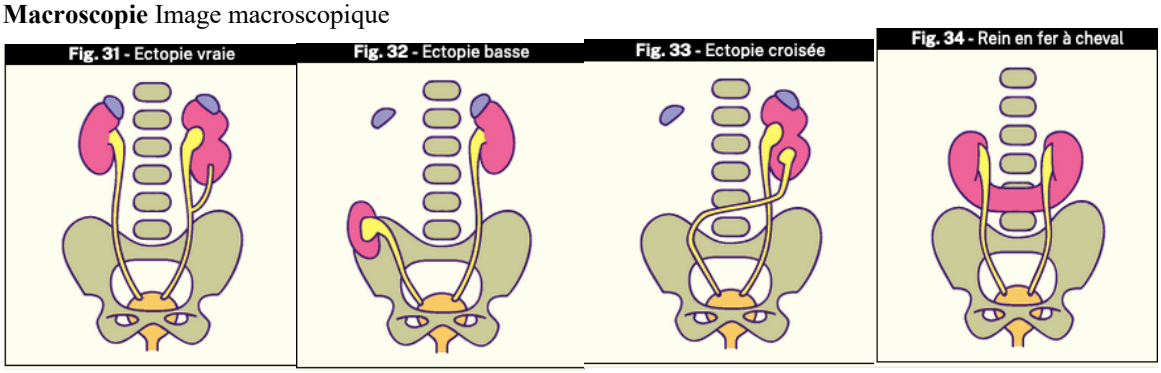
L'ectopie haute est une anomalie extrêmement rare touchant chez l'homme essentiellement le rein gauche. Un rein ectopique intra-thoracique sera vascularisé par une artère rénale issue de l'aorte thoracique et par une veine rénale se jetant dans la veine cave supérieure. L'urographie confirmera le diagnostic.
L'ectopie vraie doit être différenciée de l'ascension d'un rein normal dans le thorax due à une agénésie diaphragmatique ou suite à une ptose d'origine post-traumatique.

L'**ectopie basse** est le plus souvent pelvienne (mais également lombaire ou iliaque). Chez la femme, elle est souvent à l'origine d'une dystocie lors de l'accouchement. L'existence d'une obstruction de la jonction pyélo-urétérale est également fréquente.

L'**ectopie rénale croisée** est une anomalie congénitale rare, dans laquelle, les deux reins se situent du même côté avec un des uretères, de longueur adaptée au siège du rein, qui croise la ligne médiane pour s'implanter dans la vessie du coté opposé. L'existence d'une fusion rénale entre les deux parenchymes est fréquente. Cette anomalie est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite.

L'incidence du **rein en fer à cheval** est de l'ordre de 1/600. On pense que la fusion des deux reins résulte de leur proximité dans le petit bassin au cours de la 5e semaine (stade 15).
Les deux reins sont fusionnés le plus souvent au niveau de leurs pôles inférieurs. Il n'y a pas de malformation des uretères qui passent en avant de la zone de fusion.
Le rein en fer à cheval est situé plus bas que des reins normaux. Sa migration crâniale est rendue impossible en raison de l'artère mésentérique inférieure issue de l'aorte abdominale qui le bloque dans son ascension.

Macroscopie Image macroscopique



Le rein en fer à cheval est généralement asymptomatique ou présente des signes cliniques peu spécifiques: infection urinaire, lithiase. Il peut s'intégrer dans un syndrome malformatif plus complexe ou dans le cadre d'une aberration chromosomique (syndrome de Turner, trisomie 18). Les tumeurs de Wilms sont de deux à huit fois plus fréquentes chez les enfants avec un rein en fer à cheval.

20.7.d. Anomalies de volume

20.7.d.1.Hypoplasie

Elle résulte de l'arrêt du développement embryonnaire du rein, dont la **structure** est par ailleurs **normale**. Son étiologie reste discutée et pourrait être en rapport avec un déficit de facteurs de croissance ou de leurs récepteurs au cours de la phase sensible de la métanéphrogénèse. Le rein est de petite taille. L'hypoplasie doit être distinguée d'un petit rein atrophique secondaire à une affection acquise (pyélonéphrite chronique).

20.7.d.2.Aplasie

Elle correspond à la forme extrême d'une dysplasie rénale et se différencie d'une agénésie où il n'y a pas d'ébauche rénale. Le rein aplasique présente en effet une ébauche rénale fibreuse avec quelques dérivés wolffiens.

20.7.e. Anomalies de structure

20.7.e.1. Kystes simples du rein

Les kystes simples du rein sont fréquents et relativement bénins. Leur fréquence augmente avec l'âge (0,1 à 4 % chez l'enfant, > 30 % au-delà de 70 ans). Il s'agit de lésions kystiques non dysplasiques, le plus souvent acquises. Ces lésions sont en général asymptomatiques, parfois découvertes de façon fortuite sur des imageries abdominales et posent un problème de diagnostic différenciel avec les tumeurs du rein.

20.7.e.2. Reins polykystiques

- **dysplasie rénale**
- **dysplasie rénale polykystique autosomique récessive**
- **dysplasie rénale polykystique autosomique dominante**
- **dysplasie rénale multikystique**

La **dysplasie rénale**
doit être distinguée de l'hypoplasie simple où les structures histologiques sont normales, ainsi que de l'atrophie où il existe une destruction secondaire du parenchyme rénal.
Elle se caractérise par une anomalie congénitale du développement du tissu embryonnaire du rein. Les reins développent des kystes volumineux d'origine épithéliale. Ces kystes, localisés dans le parenchyme rénal, conduisent à une perte de fonction qui pourra évoluer vers une insuffisance rénale.
On distingue plusieurs types de dysplasie.

La dysplasie rénale polykystique autosomique récessive
est une maladie congénitale rare survenant dans 1/50'000 naissance. Le diagnostic est souvent réalisé déjà in utero par ultrason. En fonction de l'âge de la survenue de manifestation clinique, elle a été classée en polykystose néonatale, infantile et juvénile. Le gène anormal responsable est localisé sur le chromosome 6. Elle se manifeste à la naissance par une masse bilatérale importante. Cette maladie conduit généralement à une insuffisance rénale terminale avant l'adolescence.

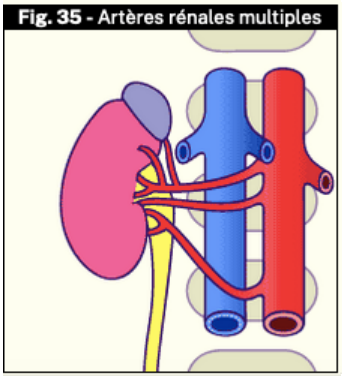
Dans le cas de la forme périnatale, l'insuffisance rénale survient dès les premières semaines après la naissance.

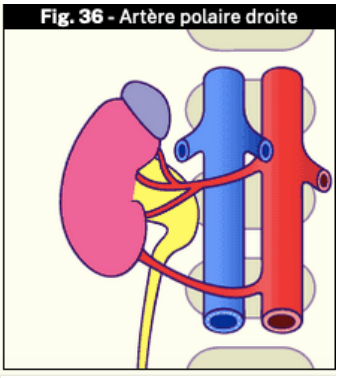
La dysplasie rénale polykystique autosomique dominante
est une maladie fréquente survenant dans approximativement 1/400 - 1/1'000 naissances vivantes. Environ 85% des familles atteintes de polykystose autosomique dominante ont une anomalie génétique sur le gène PKD1 situé sur le chromosome 16. Les 10 à 15 % des familles restantes ont une anomalie génétique localisée sur le gène PKD2 situé sur le chromosome 4. En cas d'atteinte chez un des parents, le risque de maladie chez l'enfant est de 50%. Cette affection est rarement symptomatique avant l'âge de 30 ans. Cliniquement elle se manifeste aussi par l'apparition de multiples kystes au niveau des poumons, du foie et de la rate.
Pour en savoir plus Les gènes PKD

La dysplasie rénale multikystique
est une anomalie en général unilatérale (contrairement à la polykystose rénale qui est toujours bilatérale). La forme bilatérale est incompatible avec la vie. Elle résulte d'une anomalie de la différenciation rénale foetale aboutissant à l'involution du parenchyme rénal, remplacé par des kystes au contenu de couleur citrin. L'uretère est atrétique, les vaisseaux sont fins et le rein est réduit à une grappe de kystes.
Les kystes régressent généralement avec le temps. C'est pourquoi un traitement n'est pas nécessaire. Si le rein controlatéral est normal, il n'y a pas de séquelles.
Les rein multikystiques peuvent se présenter sous forme d'une malformation isolée, mais aussi dans le cadre d'un syndrome polymalformatif comme la trisomie 13 ou le syndrome récessif autosomique de Meckel.

20.7.f. Anomalies de la vascularisation

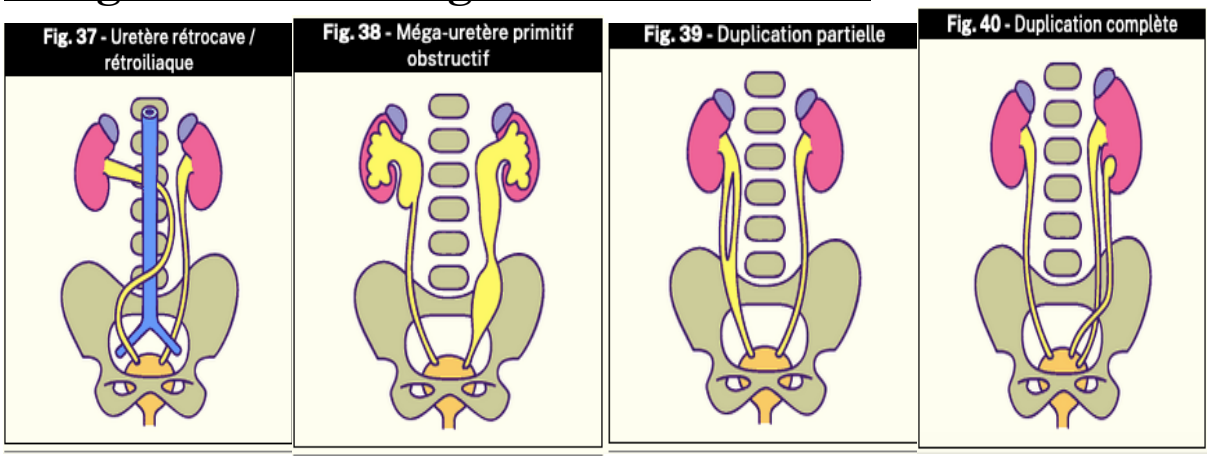
De nombreuses variations artérielles et veineuses existent et reflètent les **remaniements vasculaires liés à l'organogénèse** du rein.
Seuls 39% des reins ne présentent qu'une artère et qu'une veine à l'autopsie. Il est possible que des vaisseaux embryonnaires apparus lors de l'ascension du rein persistent (ne régrèssent pas).
Les artères intersegmentaires normales naissant en général directement de l'aorte atteindront les pôles inférieur ou supérieur du rein.
Une artère surnuméraire allant au pôle inférieur du rein risque de comprimer l'uretère et sera alors responsable d'une hydronéphrose.
Les artères surnuméraires sont deux fois plus fréquentes que les veines. Le chirurgien doit être particulièrement attentif à ces variations morphologiques. Ces vaisseaux étant terminaux, leur lésion aurait des conséquences graves.


Fig. 35 - Artères rénales multiples


Fig. 36 - Artère polaire droite

Légende
Fig. 35 On aperçoit ici des artères rénales multiples atteignant les pôles supérieur et inférieur du rein droit.
Fig. 36 L'aorte a donné naissance à une artère polaire obstruant partiellement l'uretère et responsable d'une dilatation du bassinet.

20.7.g. Anomalies congénitales de l'uretère



20.7.g.1. Anomalies de trajet

Uretère rétrocave / rétroiliaque:

Dans cette pathologie, l'uretère droit décrit un trajet anormal. Il passe en «S» en arrière de la veine cave au niveau L4 (uretère rétrocave). Cette anomalie est liée à une anomalie congénitale du développement de la veine cave inférieure.

De façon comparable, une altération du développement artériel fera passer l'uretère en arrière de l'artère iliaque en L5 (uretère rétroiliaque).

20.7.g.2. Anomalies de calibre

Méga-uretère primitif obstructif

Il s'agit de la dilatation congénitale de l'uretère en amont de sa partie terminale rétrécie. La cause peut être **anatomique** (anomalies des fibres musculaires) ou **purement fonctionnelle** (histologie normale). L'uretère en amont du rétrécissement est dilaté, sinueux et sa paroi est épaissie.

Le méga-uretère primitif obstructif doit être distingué du méga-uretère secondaire causé par une valve ou un reflux vésico-urétéral.

20.7.g.3. Anomalies de nombre

Ce sont les anomalies les plus fréquentes des voies urinaires. Elles sont souvent asymptomatiques. Elles résultent soit d'une ramification prématurée du bourgeon urétéral entraînant un deuxième uretère partiel, ou d'un bourgeon urétéral surnuméraire, auquel cas deux uretères complets sont formés.

Duplication partielle (bifidité)

Il s'agit donc d'une division incomplète des deux uretères, pouvant se rejoindre à des niveaux variables (pyélique, lombaire, iliaque ou intramural). La portion terminale reste toutefois commune avec un **orifice vésical unique et normal**. Le niveau de la jonction en «Y» est souvent responsable d'un reflux urétéro-urétéral.

Duplication complète

Il y a un dédoublement complet des uretères avec un double bassinet. Les uretères s'abouchent dans la vessie selon la **loi de Weigert et Meyer** (l'uretère supérieur s'abouche plus bas que l'inférieur). Le système caliciel supérieur est simplifié, alors que l'inférieur est plus complet. Cette malformation reste souvent asymptomatique, à l'exception des complications pouvant survenir en raison de malformations du système caliciel.

20.7.h. Malformations de l'orifice urétéral

20.7.h.1 Sténose

Il s'agit d'une dilatation kystique (urétérocoèle) de la partie intra-murale de l'uretère, suite à une sténose de l'orifice urétéro-vesical.

20.7.h.2 Reflux vésico-rénal

Il s'agit de la régurgitation d'urine vers le rein **en dehors et pendant les mictions.** Elle est due à une **absence du mécanisme antireflux** au niveau de la zone d'abouchement de l'uretère dans la vessie. Elle est en général congénitale, mais peut-être associée à d'autres malformations (duplication, méga-uretère). Elle est relativement courante (8 fois plus fréquente chez les filles). Normalement la zone d'abouchement de l'uretère dans la vessie (jonction urétéro-vésicale) agit comme un **sphincter** et l'urine ne peut couler que dans l'urètre. Toutefois, lors d'une altération de la jonction vésico-urétérale, l'urine pourra lors de l'augmentation de la pression intra vésicale refluer vers les reins via l'uretère. Cela conduit à de fréquentes infections des voies urinaires, qui devraient être considéré comme un signe d'appel diagnostique.

20.7.h.3 Ectopie de l'orifice urétéral

L'orifice urétéral s'abouche dans ce cas **en dehors de la vessie**. Dans 80% des cas, l'ectopie est associée à une duplication de l'uretère. L'uretère ectopique peut s'aboucher chez l'homme dans l'urètre postérieur ou dans une vésicule séminale. Chez la femme se sera au niveau du col utérin, du vagin ou du vestibule.

20.7.I. Extrophie vésicale

Cette maladie grave survient dans 1/10'000 naissances avec un nette prédominance chez l'homme. Il s'agit d'un **défaut de fermeture médiane de la partie sous-ombilicale de la paroi abdominale**. Elle est due à l'absence de la migration du mésoderme entre l'ectoderme et le cloaque au cours de la 4e semaine.
Comme il n'y a pas de muscles ou de tissu conjonctif, la fine couche de peau (ectoderme) recouvrant la paroi antérieure de la vessie (endoderme) va se rompre (comme toute autre membrane didermique d'ailleurs !) exposant la muqueuse de la paroi postérieure de la vessie à l'extérieur.

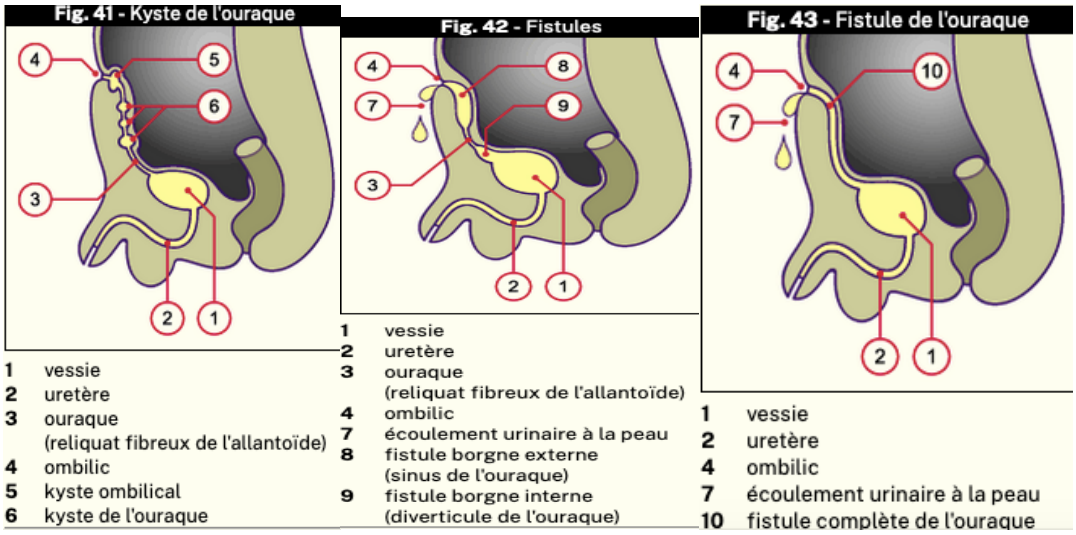
Cette malformation est le plus souvent accompagnée d'un **épispadias** (ouverture du canal urétral à la face supérieure (ventrale) de la verge) et d'une fente dans l'os pubien. D'autres malformations congénitales y sont également souvent associées notamment: une hernie bilatérale, une ectopie testiculaire et une imperforation anale. La reconstruction chirurgicale est difficile mais indispensable.

20.7.J. Anomalies de la formation de l'ouraque

Les pathologies de l'ouraque sont liées à un défaut d'**oblitération du canal allantoïdien**. On distingue quatre types d'anomalies.

Kyste de l'ouraque
Se trouve en un point aléatoire sur le trajet du canal allantoïdien et n'est pas en connexion avec la vessie. Il risque de s'infecter ce qui permettra sa découverte fortuite.
Fistule borgne interne
Elle réalise un diverticule à la partie supérieur de la vessie (diverticule de l'ouraque).

Fistule borgne externe
Elle forme un canal en cul-de-sac ouvert à l'ombilic (sinus ouraquien).
Fistule de l'ouraque
Par défaut de résorption de l'allantoïde, la fistule de l'ouraque laisse persister une lumière sur toute la longueur de l'ouraque. L'urine s'écoule de la vessie directement à la peau par l'ombilic.



20.8 Résumé

Le système urinaire en quelques mots

Le système urinaire se développe à partir du **mésoblaste intermédiaire** et du **sinus urogénital** dès la 3ème semaine du développement embryonnaire.
Le rein se développe à partir de la 4ème semaine en **trois étapes** avec:

- une ébauche crâniale, le **pronéphros**, qui régresse à la 8ème semaine et n'est jamais fonctionnel
- une ébauche intermédiaire, le **mésonéphros**, qui n'est que transitoirement fonctionnel chez l'embryon entre la 6ème et la 10ème semaine
- une ébauche du rein définitif, le **métanéphros**. Ce dernier dérive d'un bourgeon métanéphrogène (origine mésodermique) et d'un bourgeon urétéral (origine de la partie caudale du canal de Wolff)

L'**unité sécrétrice du rein**, le néphron, dérive principalement du bourgeon métanéphrogène (glomérule, tubules contournés et droits proximaux et distaux, tubule intermédiaire), alors que le reste des voies urinaires hautes (tubes collecteurs, calices, bassinet, uretère) dérive du bourgeon urétéral.
Les **voies urinaires basses** se différencient de la structure primitive du cloaque entre la 5ème et la 8ème semaine par la formation du septum urorectal. La partie ventrale du cloaque constitue le sinus urogénital primitif. Sa partie supérieure formera la vessie et sa partie inférieure l'urètre. Le bourgeon urétéral s'abouche dans la paroi dorsale de la partie supérieure du sinus urogénital. Dans le sexe masculin, le canal de Wolff persiste avec l'abouchement des voies génitales à l'étage inférieur du sinus urogénital.
La **migration du rein** depuis son origine dans la région sacrée jusqu'à sa localisation sous-diaphragmatique à la fin du développement, ainsi que les nombreux mécanismes d'induction tissulaire au cours du développement du système rénal, conduisent à l'observation de nombreuses malformations. Plusieurs resteront asymptomatiques alors que d'autres seront incompatibles avec la survie de l'individu.

Chapitre 21 - Système génital

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de citer les facteurs génétiques et hormonaux qui conduisent à la détermination du sexe
- de décrire les étapes de la différenciation des testicules et des ovaires
- d'expliquer la formation des voies génitales internes et externes du sexe masculin et féminin
- de mentionner des malformations ou pathologies qui illustrent des défauts des principaux mécanismes du développement du système génital.

Prérequis

- gamétogénèse
- disque embryonnaire
- système urinaire

Questions & réflexions

- Une ébauche embryonnaire commune pour la formation d'organes différents selon le sexe. Quels sont les mécanismes de régulation génétique et/ou épigénétique qui peuvent assurer un tel développement?
- Compte tenu de leur origine commune, comment interpréter les homologies et différences entre les structures des voies génitales masculine et féminine?
- Les cellules génitales primordiales ont une capacité de différenciation très grande. Comment ces cellules qui traversent des territoires de tissus embryonnaires riches en facteur de différenciation ne subissent-elles pas de modification au cours de leur migration depuis leur lieu d'origine (extraembryonnaire) et leur territoire de nidification dans les ébauches des organes génitaux?

Introduction

Le système génital est constitué par:

- les **gonades**
- les **conduits génitaux internes**
- les **organes génitaux externes**

Bien que le **sexe génétique** (chromosomique) de l'embryon (46, XX ou 46, XY) soit établi au moment de la fécondation, les structures génitales féminines et masculines forment, jusqu'à la **fin de la sixième semaine**, un appareil génital **primitif indifférencié** identique dans les deux sexes. Dès ce moment (stade 18 - 20) la différenciation génitale va se faire par séquences sous l'influence de **facteurs génétiques et hormonaux** inducteurs et/ou inhibiteurs.
Au **sexe génétique** va faire suite le **sexe gonadique** (ovaires ou testicules), puis le **sexe phénotypique** (modifications morphologiques visibles des conduits génitaux internes et des organes génitaux externes, taille, pilosité etc.) et enfin le **sexe psychique** (détermination masculine ou féminine du cerveau, en particulier au niveau de la région pré-optique médiane de l'hypothalamus).

21.1. Facteurs génétiques et hormonaux de la détermination du sexe

21.1.a. Facteurs génétiques: introduction

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 des 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 (stade 3) 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 feminines (ovaires).

Rappel Gamétogénèse

Comme le montre le tableau suivant, ce n'est **pas le nombre** de chromosomes sexuels qui est déterminant pour le sexe mais bien la **présence** ou **l'absence du chromosome Y**.

Tableau sommaire des aneuploïdies au niveau des chromosomes sexuels

Caryotype	Sexe phénotypique	Gonade	Syndrome	Symptômes
45, XO	• féminin	• ovaire	• syndrome de Turner	• régression des ovaires chez le foetus
45, YO	• ---	• ---	• ---	• l'absence de chromosome X est létale
46, XX	• féminin	• ovaire	• femme normale	• développement normal
47, XXX	• féminin	• ovaire	• phénotype féminin normal • fertilité	• développement normal
46, XY	• masculin	• testicule	• homme normal	• développement normal
47, XXY	• masculin	• testicule	• syndrome de Klinefelter	• Petits testicules durs (atrophie testiculaire) • aspermatogénèse
47, XYY	• masculin	• testicule	• phénotype masculin normal • fertilité	• développement normal

Pour en savoir plus
Les aneuploïdies (anomalie du nombre des chromosomes) au niveau des gonosomes (chromosomes sexuels) sont relativement fréquentes. Les deux anomalies gonosomiques les plus fréquentes sont le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner.

Pour en savoir plus Cas particulier de la dissociation caryotype / phénotype

Toutefois, le **chromosome Y** ne suffit pas à lui seul pour former un organe aussi complexe qu'un testicule. Son rôle est cependant primordial car il contient un **gène** qu'on pourrait qualifier «d'aiguilleur» ou «**master gene**» qui est nommé **SRY (sex determining region Y gene)**.
Ce petit gène (un seul exon), localisé sur le bras court (Yp) du chromosome Y, est **exprimé** dans **les précurseurs des cellules de Sertoli** et contrôle l'expression de nombreux autres gènes situés sur les autres chromosomes autosomiques et au niveau du chromosome sexuel X.
C'est donc l'**ensemble de tous ces gènes**, présents à la fois sur le chromosome Y et sur les autres chromosomes qui est requis pour former un testicule.
(Schéma sur les facteurs moléculaires du développement de l'appareil génital).

21.1.b. Historique et fonctionnement du gène SRY

Si la découverte des chromosomes sexuels remonte à **1921**, leur rôle dans la détermination du sexe date des années 60 et a été déduit de l'observation d'individus au caryotype anormal (Turner XO et Klinefelter XXY, voir ci-dessus). On savait alors que la différenciation des gonades en testicules dépendait du chromosome Y indépendamment du nombre de chromosomes X. Toutefois le facteur du déterminisme testiculaire, encodé par un gène sur le chromosome Y, postulé être le TDF (testis determining factor) a été longtemps insaisissable. Son identification a finalement été rendue possible grâce à l'analyse de l'ADN d'une "femme" au caryotype XY et de trois "hommes" au caryotype XX dans les années **1985**.

Illustration Représentation schématique des chromosomes sexuels.

Le **séquençage et le clonage** de l'ADN de ces individus a permis d'isoler le segment du chromosome Y impliqué dans la détermination sexuelle. L'**antigène d'histocompatibilité H-Y** et le **gène ZFY** initialement retenus, ont été exclus (les sujets masculins étant dépourvus de ces gènes) alors que le gène SRY, situé sur le bras court du chromosome Y (Yp), a pu être identifié. La femme au caryotype XY présentait pourtant le gène SRY - ce qui était a priori contradictoire - mais il s'est avéré qu'une **mutation** avait rendu le gène **non fonctionnel** !

L'expression du gène SRY correspond à la période de la détermination sexuelle. Il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines.

Pour en savoir plus Facteur de transcription encodé par le gène SRY.

Le **facteur de transcription** encodé par le gène SRY (protéine composée de 204 acides aminés) possède un domaine **HMG** (High Mobility Group) lui permettant de se lier à l'ADN. C'est ainsi que l'ADN formera une **boucle**. Cette modification de la conformation de la chromatine permet le rapprochement et l'interaction des facteurs de transcription déclenchant ainsi l'expression d'autres gènes qui eux induiseront la formation du testicule et des autres structures génitales masculines.

Les **gènes cibles du SRY** restent néanmoins à ce jour encore inconnus et son mécanisme d'action précis n'est pas encore élucidé. Il est aussi important de garder à l'esprit que la différenciation sexuelle est soumise à une «**cascade d'activation génétique**» et que de nombreux autres facteurs interviennent, aussi bien **avant** qu'**après** l'expression du SRY (Schéma sur les facteurs moléculaires du développement de l'appareil génital).

21.1.c. Les autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle

Malgré l'**importance primordiale du gène SRY** pour la différenciation sexuelle, certaines malformation ont permis de montrer l'implication d'autres gènes localisés sur le **chromosome X** ainsi que sur **certains autosomes** (9, 11, 17, 19). Ils interviennent **en amont** et **en dehors** de la voie d'activation du SRY. L'expression de ces gènes semblent tout aussi importants pour la gonadogenèse.

Illustration Schéma sur les facteurs moléculaires du développement de l'appareil génital.

Parmi ces gènes ont été identifiés:

- Le gène WT1 (chromosome 11) est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonéphros, les cellules de Sertoli et folliculaires chez la souris. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital. C'est un régulateur de la transcription du

SRY. Il a été isolé chez des patients souffrant d'une tumeur de Wilms, une malformation rénale embryonnaire résultant de la prolifération incontrôlée du blastème métanéphrogène. La mutation avec perte de fonction d'une seule copie du gène WT1 empêche la gonadogénèse.

- Le gène SOX9 (chromosome 17), exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et dans les cellules de Sertoli chez la souris, joue un rôle dans l'activation du gène de l'AMH (Hormone Anti Müllerienne). La mutation avec perte de fonction d'une seule copie de SOX9 aboutit à une inversion de genre chez un individu mâle (46, XY).

- Le gène SF1 (chromosome 9), exprimé dans l'ébauche des gonades des deux sexes chez la souris, active l'expression des gènes de la synthèse des stéroïdes.

- Le gène DAX1 (chromosome X), exprimé dans les crêtes génitales, inhibe l'activitation du SF1. La surexpression de DAX-1 empêche la différenciation testiculaire. Une duplication de la région du chromosome X contenant DAX-1 entraîne une inversion de genre chez un individu mâle (46, XY).

- Le gène de l'AMH (chromosome 19), exprimé dans les cellules de Sertoli chez la souris, est responsable de la régression des canaux de Müller. Son expression dépend de l'action conjuguée de plusieurs gènes (SF1, SOX9 et DAX1).

21.1.c. Facteurs hormonaux: introduction

On sait depuis 1950 (travaux de A. Jost) que la **différenciation sexuelle secondaire** (sexe phénotypique) par opposition à la **différenciation sexuelle primaire** (sexe gonadique) dépend essentiellement de facteurs hormonaux. A.Jost a démontré que la castration d'un embryon de sexe chromosomique masculin (XY) induit le développement du phénotype féminin.

Illustration Représentation schématique des facteurs hormonaux et génétiques du développement du phénotype masculin.

Pendant la période embryonnaire, dès la 6e semaine, les **cellules interstitielles de Leydig du testicule foetal** sécrètent de la **testostérone** responsable de la différenciation masculine des ébauches de l'appareil génital. Vers la 7e semaine, l'**hormone anti-müllerienne (AMH)**, membre de la famille des TGF-β (transforming growth factor ®) et secrétée dans les **cordons séminifères** par les **cellules de Sertoli**, induit la **régression des canaux de Müller** (Ductus paramesonephricus).

L'**appareil génital féminin** se différencie, quant à lui, spontanément dans le sens féminin en l'**absence d'imprégnation hormonale**.

21.1.d. Cellules interstitielles de Leydig: fonction, mode d'action et sécrétion hormonale

Les cellules interstitielles de Leydig sont probablement issues du **mésonéphros** et se développent dans les testicules **en dehors** des cordons séminifères. Elles sécrètent des **quantités croissantes de testostérone**, dès la septième semaine, qui atteignent leur **maximum** au cours du **2e trimestre**, période décisive de la différenciation sexuelle masculine.
Pour en savoir plus Suite à leur stimulation par la LH (hormone lutéinisante), les **cellules interstitielles de Leydig** sécrètent de la **testostérone** (Biosynthèse de la testostérone). Cette

hormone est produite à partir du **cholestérol** selon une chaîne de biosynthèse qui met en jeu un **système enzymatique en cascade** complexe (Schéma de la stéroïdogénèse testiculaire).
Une certaine quantité de testostérone et d'androstenedione pénètre librement dans les cellules de Sertoli. Ces hormones se lient alors directement à leur récepteur, soit-elles sont d'abord converties en **dihydrotestostérone** dont l'action est plus puissante.

Pour en savoir plus Schéma de la régulation du cycle hormonal gonadique.

La **GnRH hypothalamique** (**G**onadotropin **R**eleasing **H**ormone ou gonadolibérine) agit sur l'**adénohypophyse** où elle stimule la libération de **LH** (**L**uteinisierendes **H**ormon, hormone lutéinisante) qui agit à son tour au niveau des **testicules**.

La **LH** va se lier à un **récepteur spécifique** sur les **cellules de Leydig** et induit la sécrétion d'androgènes (testostérone). Cette hormone **liposoluble** est prise en charge par une protéine de liaison (**BP** = **B**inding **P**rotein) pour son **transport sanguin** et sera ainsi véhiculée dans l'**ensemble de l'organisme** vers les organes cibles. Il est important de savoir qu'elle **diffuse** également **localement** à travers la lame basale **directement** dans les **tubes séminifères** où elle favorise le développement des cellules germinales.

Notons que la synthèse de la **protéine réceptrice spécifique aux androgènes (ABP)** dans les cellules de soutient (Sertoli) est subordonnée à un gène situé sur le **chromosome X** dont la mutation sera responsable d'une **insensibilité aux androgènes** (voir pathologie: testicule féminisant).
Pour en savoir plus Représentation schématique du mode d'action de la testostérone ou des hormones lipophiles en général.

Arrivée à destination, la testostérone diffuse à travers la membrane de la **cellule cible** où elle se lie à une **protéine réceptrice cytoplasmique** qui la conduit jusqu'au noyau. Suite au passage de la membrane nucléaire elle se lie à un **récepteur nucléaire** et le «complexe hormone récepteur» va finalement se **lier à l'ADN** au niveau des **régions régulatrices** de la transcription. Le récepteur hormonal est donc un **facteur de transcription nucléaire**, responsable de synthèse de nombreuses protéines.

En fonction de **ses cellules cibles**, la testostérone est active soit elle-même (canal de Wolff, épididyme, vésicule séminale, etc.) ou agit en tant que **pro-hormone** et n'est active que lorsqu'elle sera convertie en **dihydrotestostérone (DHT)** sous l'action d'une **5 α-réductase** (organes génitaux externes, sinus urogénital). Mis à part son rôle dans le développement embryonnaire, la testostérone joue également un rôle important dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires.

21.1.e. Les cellules de soutien de Sertoli: fonction, mode d'action et sécrétion hormonale

Les **cellules de soutien de Sertoli** sont des cellules qui se trouvent au sein des tubes séminifères et dont la fonction essentielle est la **formation de la barrière hémato-testiculaire** et la **nutrition des futurs spermatozoïdes**. Elles ne peuvent se multiplier qu'au cours de la première année de la vie (leurs homologues chez la femme sont les cellules folliculaires).

Pour en savoir plus Histologie tube seminifère.
Elles sont de forme pyramidale, reposent sur la lame basale et leurs faces latérales sont en contact étroit avec les autres cellules de Sertoli et les cellules germinales.
Leur noyau présente une forme irrégulière avec une encoche et son nucléole est bien visible,

permettant de les distinguer des cellules germinales au noyau arrondi.

Chaque cellule de Sertoli est reliée aux cellules adjacentes par des **jonctions serrées** qui délimitent deux compartiments:

- un **compartiment basal** qui contient les spermatogonies et les spermatocytes jusqu'au stade préleptotène
- un **compartiment adluminal** qui contient les spermatocytes, les spermatides et les spermatozoïdes. La présence d'une barrière hémato-testiculaire (« tight-junction ») délimitant deux compartiments empêche la fuite de spermatozoïdes intratubulaires vers la circulation systémique et lymphatique. Cette notion est importante, car le système immunitaire général ne tolère pas les antigènes des spermatozoïdes et peut alors développer des anticorps antispermatiques pouvant être responsables d'une orchite autoallergique et donc une stérilité

Les **fonctions des cellules de Sertoli** sont contrôlées par l'hormone hypophysaire **FSH** ((**F**olliculo-**S**timulating **H**ormone). Les cellules de Sertoli synthétisent environ 60 protéines différentes associées à la fonction de la reproduction dont l'inhibine, l'**A**ndrogen-**B**inding-**P**rotein (ABP) et l'**h**ormone **A**nti-**M**üllerienne (AMH).

L'**hormone anti-müllerienne (AMH)** est une glycoprotéine de 560 acides aminés membre de la famille des TGF-β incluant également l'**inhibine**. Elle est responsable de la **régression des canaux paramesonephricus (Müller)** chez l'homme. Le gène de la AMH est localisé sur le **chromosome 19**. L'hormone est présente dès les premiers stades de la différenciation du testicule et atteint son maximum durant la période de régression des canaux de Müller. Il existe un syndrome dit des «hommes à utérus» ou syndrome de persistance des canaux de Müller (PMDS) caractérisé par le maintien des canaux de Müller chez des hommes qui par ailleurs présentent des organes génitaux internes et externes normaux. Les causes sont soit une anomalie structurelle ou un déficit de l'AMH respectivement de son récepteur. Lors de la puberté le taux d'AMH baisse brusquement en raison de l'inhibition exercée sur l'expression du gène de l'AMH par la testostérone dont le taux augmente fortement.

L'**inhibine** est aussi une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion de FSH induite par la GnRH. L'inhibine est libérée de manière pulsatile en même temps que la testostérone.

Pour en savoir plus Schéma de la régulation du cycle hormonal gonadique.

L'**ABP** est une protéine possédant une **grande affinité** pour la **testostérone** et la **dihydrotestostérone**. Sécrétée dans la lumière des tubes séminifères, elle permet l'obtention de concentrations intratesticulaires d'androgènes **au-dessus de la limite de leur solubilité**. L'ABP est libérée sous l'influence de la FSH et de la testostérone.

21.2 L'embryon aux gonades indifférenciées

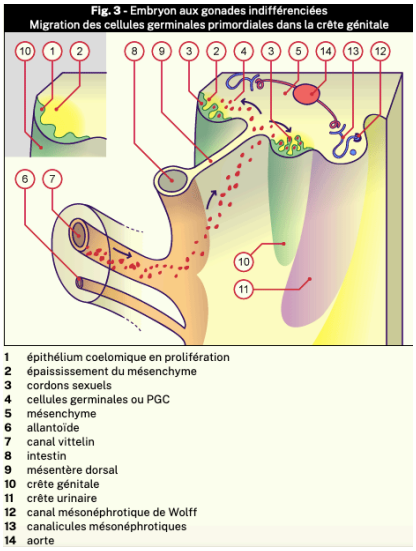
Rapports anatomiques entre le système génital et urinaire

Le développement du système génital a des rapports étroits avec celui du système urinaire (constitution de l'appareil urinaire) et dérive comme ce dernier du **mésoblaste intermédiaire** (stade 9), du **sinus urogénital** (stade 15), avec en outre pour la formation des gonades, la participation des **cellules germinales primordiales** (stade 7) d'origine **épiblastique** (stade 3). Dans le sexe masculin, le développement du testicule est intimement lié à celui du mésonéphros. Dans le sexe féminin, en revanche, le mésonéphros ne joue aucun rôle.

Le mésoblaste intermédiaire donne naissance à une structure longitudinale, située de part et d'autre de l'axe médian de l'embryon, entre le mésoblaste latéral et la racine du mésentère dorsal, appelée **crête urogénitale**. Elle est composée de deux régions principales le **cordon néphrogène** qui donne naissance à l'appareil urinaire et la **crête génitale** (stade 14) qui constitue l'**ébauche de la gonade**.
Notons que si la crête génitale s'étend depuis la région thoracique supérieure jusqu'au niveau du cloaque, l'ébauche de la gonade ne se développe, quant à elle, que dans sa partie centrale.
Les parties crâniale et caudale de la crête urogénitale vont donner naissance respectivement au ligament diaphragmatique et ligament inguinal, structures embryonnaires se fixant respectivement aux extrémités crâniale et caudale de la gonade (pour en savoir plus: évolution des ligaments).

Code chromatique pour Module Système génital
Paramésonéphros, Müller, etc.: bleu
Mésonéphros, Wolff, etc.: fuchsia-violet
Sinus urogénital, entoblaste, etc.: jaune
Ligaments: brun

Légende Fig. 3 Petite image: Ebauche des crêtes génitales vers la 5e semaine.
Image principale:Développement de la gonade indifférenciée avec invasion de PGC vers la 6e semaine.
Attention! Le code de couleurs du module n'est pas respecté dans cette illustration.



21.3 Différenciation des gonades

21.3.a. Les gonades: stade indifférencié

Les gonades sont formées par **deux populations cellulaires** d'origine embryologique totalement différente:

- les **cellules germinales primordiales** (PGC = primordial germ cells) destinées à former les **gamètes** (spermatozoïdes et ovocytes). Ces cellules sont d'origine **épiblastique** et leur ségrégation est précoce
- les **cellules somatiques** ou **nourricières** qui vont entourer les cellules germinales. Ces cellules constituent le **blastème gonadique somatique** dont leur origine exacte reste discutée. L'hypothèse la plus courante les fait provenir d'au moins trois sources: du **mésonéphros**, du **mésenchyme local**, ainsi que de l'**épithélium coelomique.** Il s'agit pour le testicule des **cellules de soutien** (Sertoli) et des **cellules interstitielles** (Leydig), et pour l'ovaire des **cellules folliculaires** et **thécales**.

Pour en savoir plus Les cellules germinales primordiales (PGC)

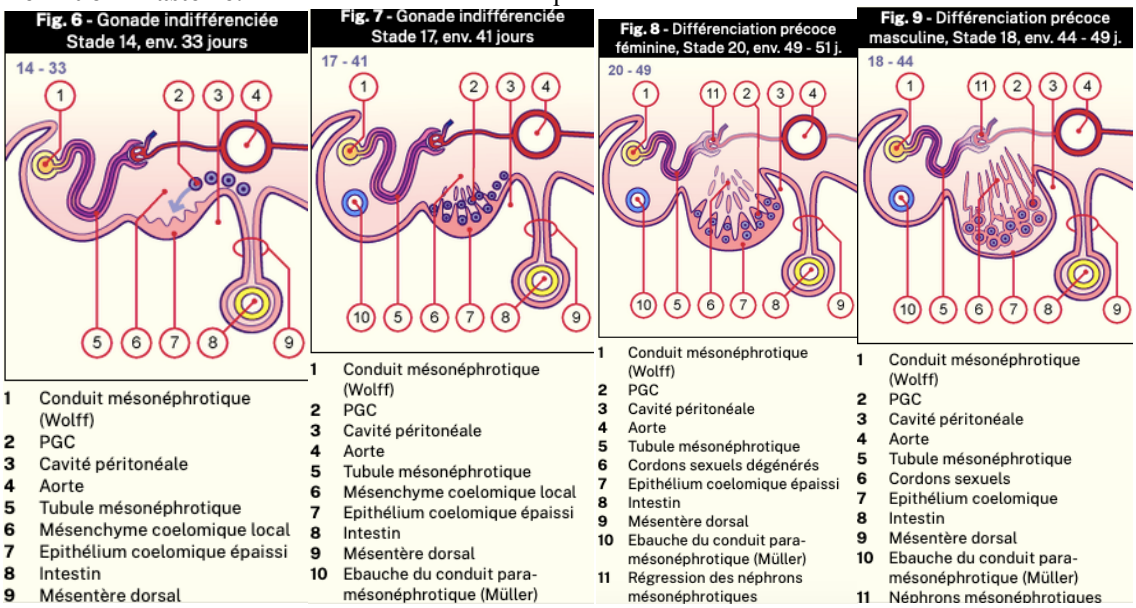
Les **cellules germinales primordiales (PGC)** apparaissent dans l'**épiblaste** dès la gastrulation (stade 6) et subissent une **migration extraembryonnaire** dans la paroi de la vésicule vitelline. De là, notamment suite à l'action conjuguée de trois facteurs (la plicature de l'embryon, des facteurs chimiotactiques et des mouvements amiboïdes), les PGC migrent à nouveau à l'intérieur de l'embryon (**migration intraaembryonnaire**), dans la paroi du tube digestif. En passant à travers le mésentère dorsal elles vont finalement **coloniser** les crêtes génitales (stade 14). Durant leur migration, qui s'effectue entre la 4e et la 6e semaine (stade 11 - 14), ces cellules continuent à se multiplier par mitoses.

La **crête génitale** s'étend, tout comme la crête mésonéphrotique, depuis la région cardiaque jusque dans la région cloacale. Durant la période s'étendant entre la 4e et la 6e semaine (stade 11 - 14), suite à la prolifération des cellules de l'épithélium coelomique, la région **moyenne** de la **crête génitale** va constituer l'**ébauche génitale**. Les PGC immigrantes (stade 14) pénètrent dans cet épithélium coelomique épaissi. L'ébauche gonadique indifférenciée est donc constituée d'un blastème de cellules d'origine hétérogène, dans lequel les PGC et ce blastème somatique local exerçeront par la suite des effets inducteurs réciproques.

Le **mésenchyme coelomique sous-jacent** se met également à proliférer. Quant à l'**épithélium coelomique** il est maintenant **pluristratifié** et perd transitoirement sa membrane basale. Ils se forment des **cordons sexuels** qui entourent les PGC et s'insinuent en profondeur. On sait que dans le sexe masculin des cellules du **mésonéphros** participent à la formation de l'ébauche gonadique, il n'est cependant pas établi si tel est le cas dans l'ébauche gonadique féminine.

Jusqu'à la **fin de la 6e semaine** la gonade revêt le **même aspect morphologique dans les deux sexes** et les cordons sexuels, ainsi que les PGC sont présents tant au niveau des régions corticales que médullaires des futures gonades.

Définition Blastème: amas de cellules mésoblastiques non différenciées.



Légende

Fig. 6 Les PGC envahissent les crêtes génitales. A ce stade les structures du mésonéphros sont en plein développement dans la crête mésonéphrotique.

Fig. 7 Des cellules de l'épithélium coelomique épaissi quittent ce dernier et migrent en profondeur où elles forment, avec les PGC et le mésenchyme local, les cordons sexuels (chordae gonadales). L'ébauche du conduit para-mésonéphrotique (Müller) s'est maintenant également formée.

Fig. 8 Les cordons sexuels maintiennent leur contact avec l'épithélium coelomique de surface. Les PGC se situent essentiellement dans la région corticale. Seuls quelques cordons isolés atteignent la médullaire.
Fig. 9 Les cordons sexuels vont donner naissance aux cordons testiculaires, qui sont constitués par des pro-spermatogonies serrées en paquet et par des cellules somatiques.
Celles-ci proviennent de l'épithélium coelomique (cellules de soutien de Sertoli), du mésenchyme local et du mésonéphros. Les cordons testiculaires s'étendent jusque dans les régions profondes du testicule.

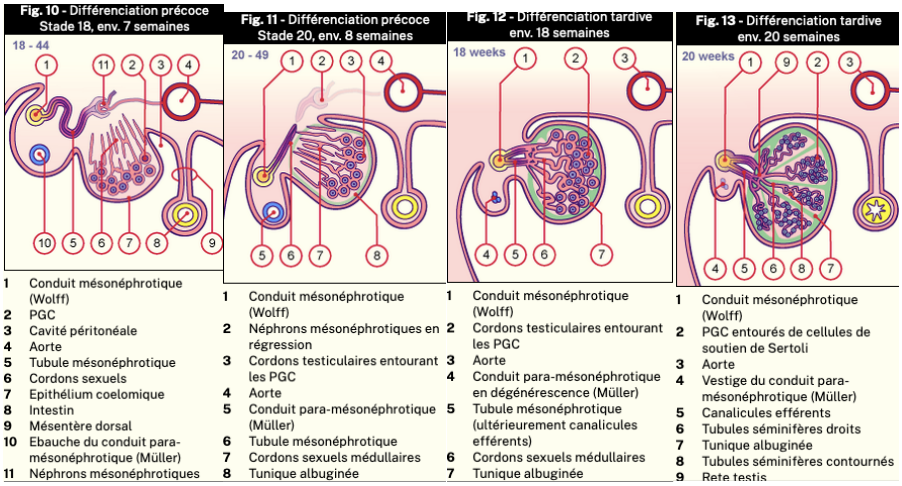
21.3.b. Différenciation du testicule

Le testicule se différencie **plus précocement** que l'ovaire au cours de la 7e semaine vers 44 jours (stade 18).
C'est sous l'influence du SRY, situé sur le chromosome Y, qu'une cascade génétique induit le développement de la gonade indifférenciée en testicule (Facteurs génétiques et hormonaux de la détermination du sexe).

21.3.b.1. Développement du parenchyme

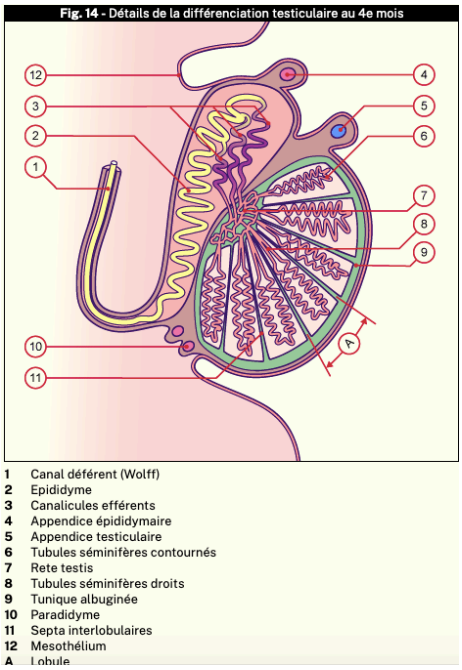
Histologie Cellule de Sertoli
La **différenciation des cellules de Sertoli** constitue le **premier évènement** de l'**organogénèse testiculaire**. Ces cellules proviennent, en tous les cas chez la souris, de l'épithélium coelomique pluripotent de la crête génitale. Elles forment dans l'ébauche gonadique, sous l'effet inducteur de plusieurs produits de gènes activés par le SRY, des ponts membranaires intercellulaires et englobent ainsi peu à peu les cellules germinales primordiales. Parallèlement, les cordons sexuels progressent dans la médullaire.

Histologie Tube séminifère
Dans l'embryon masculin, des cellules d'origine mésonéphrotique participent en outre à la formation des cordons sexuels. Elles s'accolent en périphérie aux cordons sexuels où elles forment les **myoblastes péritubulaires**. Les cordons sexuels vont se différencier en **cordons testiculaires** (Chordae testiculares), qui vont à leur tour se différencier en **tubules séminifères contournés** (500 à 1000) et **tubules séminifères droits**.



Légende
Fig. 10 Les cordons sexuels (futurs cordons testiculaires) prolifèrent en profondeur, alors que les néphrons mésonéphrotiques régressent progressivement. Seul la partie proximale des tubules mésonéphrotiques subsiste dans la gonade masculine.
Fig. 11 En périphérie, les cordons testiculaires enclavent les PGC et sont entrés en contact en profondeur avec les tubules mésonéphrotiques. Entre l'épithélium superficiel et les cordons sexuels il se forme une tunique fibreuse de tissus conjonctifs, la tunique albuginée, qui entoure le testicule.
Fig. 12 Les cordons testiculaires pénètrent dans la médullaire, se ramifient à l'intérieur de la tunique albuginée et développent des anastomoses entre-eux et avec les tubules mésonéphrotiques, formant ainsi le rete testis.
Fig. 13 Les parties profondes des cordons testiculaires forment les tubules séminifères droits, qui convergent vers le rete testis qui reçoit les canaux efférents (tubules mésonéphrotiques) issus du canal mésonéphrique (Wolff).

Fig. 14 La partie profonde médullaire des cordons testiculaires est formée par les tubules séminifères droits convergeant vers le rete testis qui reçoit les tubules mésonéphrotiques (canalicules efférents) issus du canal de Wolff. Ce dernier devient fortement contourné dès la 8e semaine et forme l'épididyme qui se poursuit par le canal déférent. La tunique albuginée forme maintenant une lame de tissu conjonctif dense qui entoure le testicule. Des septa de tissu conjonctif émanent de l'albuginée et divisent le testicule en lobules. On aperçoit sur cette image les vestiges embryonnaires du canal de Müller (appendice testiculaire), du canal de Wolff (appendice épididymaire) et du mésonéphros (paradidyme).



Jusqu'à la puberté, les **cordons testiculaires contournés** sont **pleins**. A la puberté, ils se **creusent** d'une **lumière** et sont alors appelés **tubules séminifères contournés**. Quant aux cellules germinales, elles subissent des divisions mitotiques, mais n'**entrent pas en méiose** avant la puberté. Les parties profondes des **tubules séminifères contournés** (Tubuli seminiferi contorti) qui sont délimitées par des **septa de l'albuginée** sont étirées et s'appellent **tubules séminifères droits** (Tubuli seminiferi recti). Ces tubes droits, qui n'**entourent plus de PGC**, communiquent avec le **rete testis**, un **labyrinthe** constitué de petits conduits à paroi mince et tapissée par un épithélium cubique. Au cours de la **9e semaine**, cinq à douze tubules mésonéphrotiques se différencient en **canalicules efférents**, qui se **connectent au rete testis** au cours du **troisième mois**.

Les **canalicules efférents** connectent le rete testis avec les conduits mésonéphrotiques (par la suite épididyme et canal déférent).
En effet, la partie crâniale du canal de Wolff (Ductus mesonephricus) devient, au cours de la 8e semaine sous l'effet de la testostérone, fortement contournée et forme le **canal épididymaire** qui se poursuit par le **canal déférent** (voir voies génitales internes).

Histologie Cellule interstitielle de Leydig

Entre les cordons testiculaires, certaines cellules du mésenchyme se différencient dès la 8e semaine pour devenir des **cellules interstitielles de Leydig**, qui sécrètent la **testostérone**. L'origine de ces cellules n'a pas encore été clairement établie. On suppose qu'une population de cellules productrices d'hormones stéroïdienne se différencient dans la partie ventrale du mésonéphros et qu'elle serait à l'origine des cellules des surrénales ainsi que des cellules

interstitielles de Leydig. Le testicule fonctionne donc comme une **glande endocrine** productrice d'**androgènes**.

21.3.b.2. Développement du stroma

Le mésenchyme séparant les cordons testiculaires se condense pour former des **cloisons de tissu conjonctif** qui divisent incomplètement le **testicule en lobules** (au total 250 à 370).
Au stade 22, environ 53 jours, ce tissu conjonctif fibreux forme une **lame** qui isole l'épithélium coelomique des cordons sexuels. Celle-ci constituera la future **tunique albuginée**. Finalement, en surface, l'épithélium coelomique se transforme en mésothélium identique à celui des autres **cavités séreuses** (péritoine, plèvre, péricarde).

21.3.b.3. Résumé

En résumé:

- Les **cordons testiculaires** hébergent les **PGC** (futurs spermatozoïdes). Leurs cellules somatiques vont se différencier en **cellules de Sertoli** responsable pour la nutrition des spermatozoïdes et la sécrétion de l'hormone anti-Müllerienne (AMH) stimulant la dégénérescence du canal de Müller (Ductus paramesonephricus).
- Le **rete testis** fait suite aux tubules séminifères droits.
- Les **canalicules efférents** relient le rete testis au canal de Wolff, futur canal épididymaire prolongé par le canal déférent.
- Les **cellules du mésenchyme interstitie**l des testicules se développent en cellules de Leydig responsable pour la production de la testostérone qui favorise le maintien du canal de Wolff (Ductus mesonephricus).
- Le **stroma** testiculaire cloisonne ce dernier en lobules et forme l'albuginée (Tunica albuginea).

Tableau synoptique
Comparatif de la différenciation des gonades chez l'homme et la femme
Formation des testicules et des organes génitaux
Homologies entre les structures embryonnaires génitales et leur dérivés différenciés dans chaque sexe

21.3.c. Différenciation de l'ovaire

La différenciation de l'ovaire est **plus tardive** que celle du testicule. Elle débute au cours de la **8e semaine** (stade 20 - 23). Chez la femme, en l'absence du chromosome Y, le gène SRY n'existe pas, sauf lors des cas exceptionnels de translocation du gène sur le chromosome X!

Pour en savoir plus Cas particulier de la dissociation caryotype / phénotype.

Sur le plan histologique deux régions peuvent être distinguées dans l'ovaire:

- le **cortex** qui va **lui seul** contenir les éléments du **parenchyme**
- la **médullaire** qui partage avec le cortex les éléments du **stroma**

21.3.c.1.Développement du stroma

Dans l'ovaire les **cordons sexuels gardent** pour l'essentiel le contact avec l'épithélium coelomique superficiel. Les cordons sexuels qui s'engagent en profondeur, perdant de ce fait le contact avec l'épithélium coelomique épaissi, **régressent** dans la **gonade féminine**.
L'absence de synthèse des produits de gènes activés par le gène SRY, situé sur le chromosome Y chez l'homme, est probablement responsable, du moins en partie, de cette régression. On pense qu'il existe en outre également des signaux dans l'ovaire qui empêchent de manière active, la différenciation vers une gonade masculine. Ainsi **WNT-4** joue notamment un rôle de **gène anti-testiculaire**, inhibant certaines étapes lors de la différenciation testiculaire.

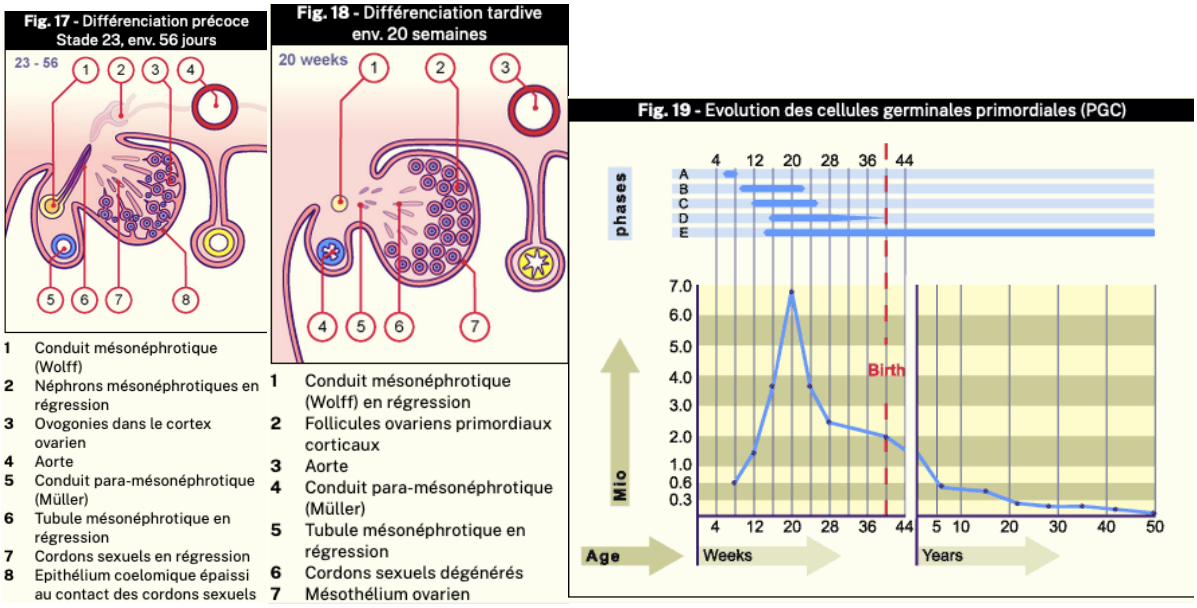
21.3.c.2.Développement du parenchyme

Vers la **fin de la période embryonnaire**, il est possible de distinguer dans l'ovaire, le **cortex** avec les cordons sexuels et les PGC de la **médullaire**. Bien que l'on retrouve de manière récurrente dans la littérature mention d'une participation de cellules d'origine mésonéphrotique dans la formation du stroma ovarien, des recherches sur les ovaires de souris ont mis en évidence qu'il n'existe pas de cellules en provenance du mésonéphros et migrant dans l'ovaire (au contraire des myofibroblastes testiculaires) à partir du moment où les PGC **entrent en méiose** (à la fin du premier trimestre = 12 semaines). Une participation du mésonéphros à la formation des structures de l'ovaire chez la souris est donc douteuse. Il est probable en revanche, que ces cellules mésonéphrotiques atteignent la région du hile ovarien et qu'elles participent à la formation du **rete ovarii** par ailleurs faiblement développé.

Au cours du **4e mois**, suite à l'intrusion des vaisseaux en provenance de la médullaire, les cordons sexuels se désagrègent également dans la région corticale. Des amas de cellules isolées vont alors entourer les ovogonies, qui se multiplient de manière synchrone (mitose), formant comme pour les spermatogonies, des **clones cellulaires**. Les cellules sont reliées les unes aux autres par l'intermédiaire de «ponts cellulaires».
On peut maintenant distinguer différentes zones dans le cortex. Dans la zone périphérique se trouve les **ovogonies** en prolifération et un peu plus vers l'intérieur les **ovocytes**, entrés spontanément en **prophase** de la **première division méiotique (méiose I)**.

Histologie stades folliculaires dans l'ovaire humain.

Dès le 5e mois, une troisième zone est reconnaissable contre la région médullaire. Dans celle-ci, les ovocytes ont déjà achevé la prophase de la première division méiotique et sont entourés par une couche unistratifiée de cellules qui se sont différenciés à partir des cellules des cordons sexuels et que l'on appelle désormais **cellules folliculaires ou cellules de la granulosa**.
L'ovocyte primaire entouré par les cellules folliculaires est appelé **follicule primordial**. Il restera bloqué au **stade diplotène de la première division méiotique jusqu'à la puberté**.



Légende
Fig. 17 Les cordons sexuels médullaires dégénèrent, seuls persistent les cordons sexuels à proximité de l'épithélium de surface. Suite à l'intrusion de vaisseaux sanguins et de stroma conjonctif en provenance de la médullaire, les

cordons sexuels corticaux se désagrègent et forment de petits amas cellulaires. Ces amas entourent peu à peu les PGC, resp. les ovocytes primordiaux qui continuent à se développer dans le cortex.
Fig. 18 Dès la moitié de la grossesse (env. 20 semaines), les follicules primordiaux ont essaimé de manière régulière dans le cortex ovarien. Le rete ovarii n'est pas raccordé aux tubules et au conduit mésonéphrotique.
Fig. 19 La partie supérieure du graphique montre la durée des différentes phases d'évolution des PGC. La partie inférieure du graphique montre l'évolution du nombre des PGC, respectivement des ovocytes de premier ordre.

Tableau synoptique Comparatif de la différenciation des gonades chez l'homme et la femme.
Illustration Localisation des mésos.

L'activité mitotique intense des ovogonies produira des milliers de follicules primordiaux durant la période foetale précoce, mais **aucune ovogonie** ne se forme **après la naissance**. (Les stades folliculaires du follicule primordial au follicule tertiaire.)

Le nombre des **follicules primordiaux** diminue légérement avant la naissance et massivement après pour atteindre en moyenne 500'000 à la puberté (la population à la puberté varie de 25 000 à 1,5 million). Parmi eux seuls environ 300 vont devenir des **ovocytes de deuxième ordre** se développant entre la puberté et la ménopause pour produire un **ovule fécondable**.

Notons que la présence de PGC est indispensable à la formation des follicules. En leur absence, des **cordons stériles** se mettent en place mais involuent ensuite pour ne laisser subsister qu'un ovaire composé uniquement de stroma.

Phase A:
Invasion des crêtes génitales par les PGC, où elles se multiplient par mitoses au contact de l'épithélium coelomique.
Formation des cordons sexuels qui dégénèrent partiellement (semaines 6-7).
Phase B:
Phase de multiplication active des PGC et différenciation en ovogonies (semaines 9 à 22).
Le nombre maximal de PGC est atteint à 20 semaines (7 millions).
Phase C:
Les ovogonies entrent spontanément en prophase méiotique et se bloquent au stade diplotène de la première division méiotique. Elles s'appellent alors ovocytes de premier ordre (semaines 12 à 25).
Phase D:
Formation des follicules primordiaux (semaines 16 à 29).
Phase E:
Atrésie folliculaire progressive dès la 16e semaine.
Entre 300 000 et 2 millions de follicules primordiaux subsistent à la naissance dont seulement 300 vont se développer entre la puberté et la ménopause pour produire un ovule fécondable. On voit donc que la majorité des follicules involuent à différents moments de leur développement.

Résumé

En résumé le développement ovarien se caractérise par:

- La conservation du **pouvoir de prolifération** de l'**épithélium coelomique**.
- Les cordons sexuels ne persistent que dans la région corticale, dans la médullaire ils régressent. Le rete ovarii est développé de manière rudimentaire. Ses cellules proviennent sans doute du mésonéphros, bien qu'une **connexion entre le rete ovarii** et le **mésonéphros** ne soit **jamais établie**.
- Les **cordons sexuels corticaux** se désagrègent pour former des amas cellulaires isolés, les **follicules primordiaux**, qui entourent les **ovocytes**.
- L'épithélium coelomique devient un épithélium cubique simple: l'**épithélium ovarien**.

Tableau synoptique Formation des ovaires et des organes génitaux.
Homologies entre les structures embryonnaires génitales et leur dérivés différenciés dans chaque sexe.

21.3.d.Descente testiculaire

Entre le troisième mois et le terme de la grossesse, les testicules descendent depuis la région lombaire (à la face ventro-médiane du mésonéphros) vers le futur scrotum. Ce déplacement se fait sous l'action conjuguée de la **croissance et de facteurs hormonaux**.

Le **gubernaculum testis** joue aussi un rôle décisif. Ce **cordon ligamentaire** apparaît au cours de la **7e semaine** suite à la dégénérescence du mésonéphros en substitution au **ligament inguinal**. L'extrémité céphalique du gubernaculum se fixe au testicule, alors que son extrémité caudale s'attache dans la région des bourrelets labio-scrotaux (futur scrotum).
Au même moment apparaît une petite **évagination du péritoine** appelée le **processus vaginal**, le long duquel le testicule va glisser à travers le canal inguinal, dans sa position définitive.

En s'allongeant en direction caudale, le processus vaginal repousse les différentes couches de la paroi abdominale pour former une évagination en forme de doigt de gant.
Le processus vaginal n'est en rapport qu'avec le fascia spermatique interne. Les couches plus superficielles ne sont que repoussées indirectement.

La couche la plus interne est le **fascia transversalis** (fascia du muscle transverse de l'abdomen) qui deviendra le **fascia spermatique interne** du cordon spermatique et du scrotum.

La couche suivante est constituée par les fascias et les fibres du muscle **oblique interne**. Ces structures donneront **le fascia et le muscle crémasterien** du cordon spermatique et du scrotum.

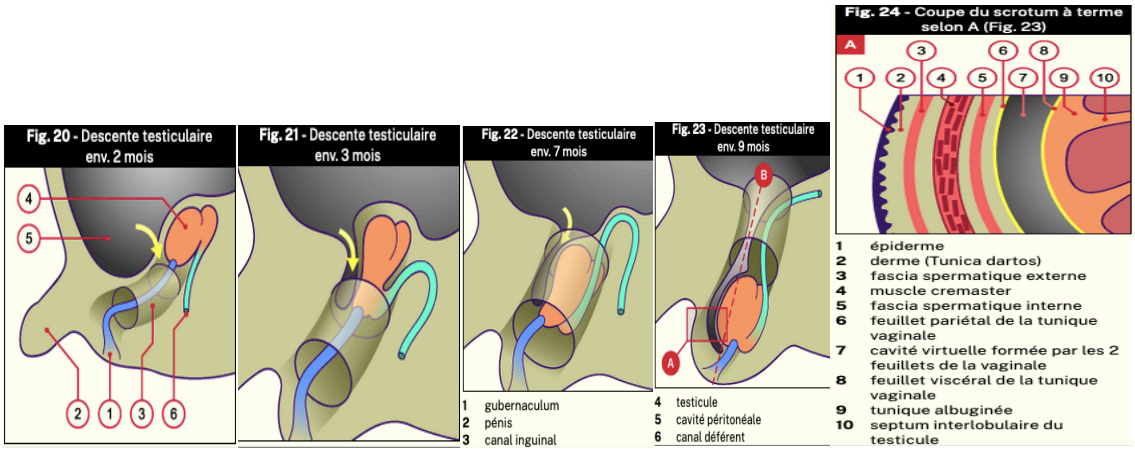
Finalement, la couche plus superficielle est une fine couche de l'**aponévrose du muscle oblique externe** qui deviendra le **fascia spermatique externe**.

La région où les testicules traversent la paroi abdominale s'appelle le **canal inguinal**.

Entre la **7e et la 12e semaine**, le **gubernaculum** se raccourcit dans sa portion extra-inguinale et attire les testicules, leurs canaux déférents et leurs vaisseaux vers le bas.
Les **testicules** restent dans le voisinage du canal inguinal (à la hauteur du fascia transversalis) du **3e au 7e mois** puis entrent dans le canal inguinal. Ils pénètrent dans le scrotum qu'**autour du 9e mois**. L'action de la testostérone et des androgènes (hormones sexuelles stéroïdes masculines) favorise cette dernière phase de la descente testiculaire.

Durant la **première année après la naissance**, la partie supérieure du processus vaginal s'oblitère, ne laissant subsister que le **ligament péritonéo-vaginal**. Seul un petit sac persiste sur la face antérieure du testicule. Il s'agit en fait d'une double enveloppe séreuse appelée la **tunique vaginale**, vestige de l'évagination de la cavité péritonéale.

Les anomalies de la migration testiculaire sont traitées dans le chapitre pathologie.



Légende
Fig. 20 La flèche jaune indique le lieu initial de l'évagination du péritoine et l'amorce de la descente testiculaire dans le canal inguinal.
Fig. 21 Cette image montre le début de la formation du processus vaginal. Il pénètre dans le canal inguinal avec le testicule. Le gubernaculum, qui se raccourcira progressivement, est représenté en bleu.
Fig. 22 Les testicules restent dans le voisinage de la partie supérieure du canal inguinal du 3e au 7e mois, puis passent dans ce dernier. Le processus vaginal s'allonge alors que le gubernaculum se raccourcit d'avantage entraînant ainsi les testicules, leurs canaux déférents et leurs vaisseaux vers le bas.
Fig. 23 Les testicules pénètrent dans le scrotum autour du 9e mois mais aussi parfois après la naissance. Le processus vaginal forme maintenant une tunique séreuse à double feuillet à la partie antérieure du testicule.
Fig. 24 Détail des différentes couches interceptées au cours de la descente testiculaire chez le foetus à terme.

21.3.e. Déplacement de l'ovaire

Les ovaires subissent une «**descente relative**» depuis leur origine initialement abdominale jusque dans la cavité pelvienne. Cette migration est le résultat, du moins partiellement, de la croissance massive de la région abdominale supérieure par rapport à la région pelvienne.
L'importance du **ligament inguinal** reste encore mal connue dans la dynamique de ce déplacement.

Le **mésonéphros** dégénère dès la 7e semaine, laissant subsister un vestige entre le **méso-urogénital** en avant et le **méso-Wolffien** en arrière.
Une nouvelle structure, le **mésosalpinx**, reliera alors le cordon urogénital à la paroi postérieure du corps de l'embryon. Dès le 3e mois le **mésovarium** va s'attacher à la face interne du mésosalpinx et va s'étendre en direction caudale sous la forme du **mésométrium**.

Suite à la régression du mésonéphros, le **ligament diaphragmatique** s'attache directement à la paroi supérieure de l'ovaire et devient le **ligament lombo-ovarien** (suspenseur de l'ovaire).
Le **ligament inguinal** s'attache à sa paroi inférieure et forme le **ligament utéro-ovarien** qui deviendra dans sa partie caudale le **ligament rond** (Ligamentum teres uteri). Le ligament rond va traverser le canal inguinal pour s'ancrer au niveau du bourrelet labio-scrotal (grande lèvre).

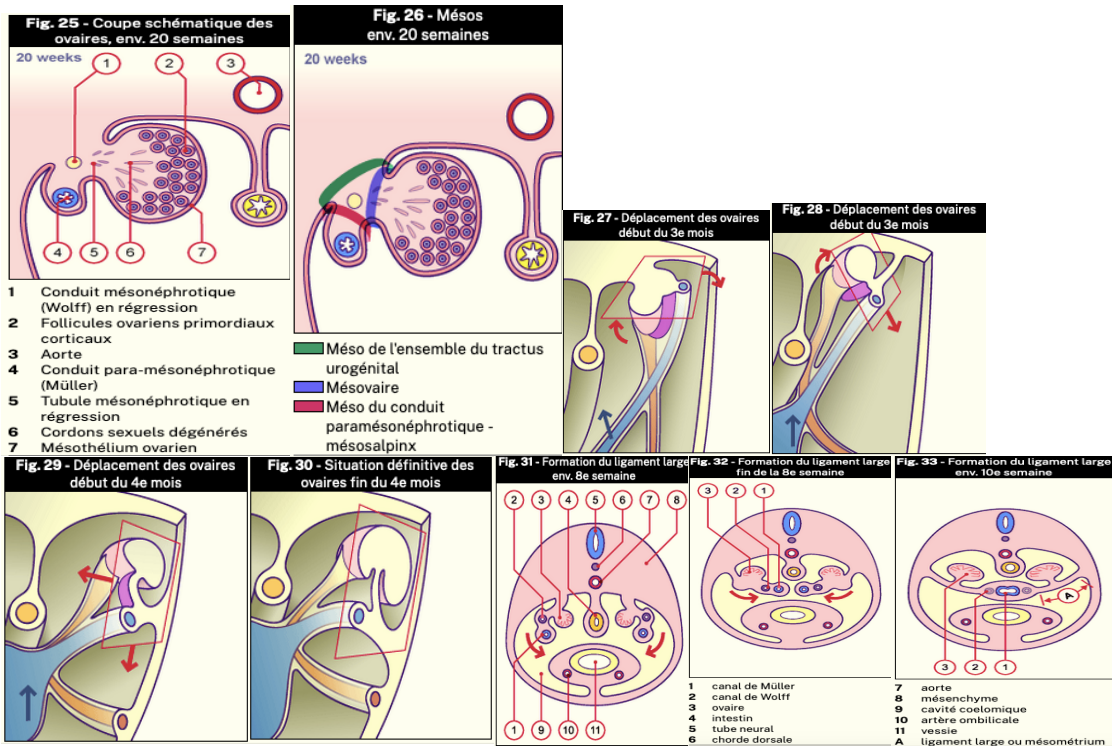
Le **cordon urogénital** est initialement dans une **position verticale**.

La **trompe utérine**, qui provient de la partie supérieure du canal paramésonéphrotique (canal de Müller), va progressivement adopter une **position horizontale** suite à l'attraction de l'utérus en formation (partie inférieure du canal de Müller).

L'**ovaire** initialement situé **médilement** de la trompe (canal de Müller) sur le bord antérieur du mésonéphros en régression va progressivement glisser vers l'arrière.

Les replis péritonéaux vont suivre **passivement** ces changements de position. Leur disposition définitive donnera naissance au **ligament large** (ou mésométrium) de l'utérus avec ces trois portions:

- supérieure (mésosalpinx abritant la trompe)
- antérieure ou ventrale (mésométrium abritant le ligament rond)
- postérieure ou dorsale (mésovarium abritant le ligament utéro-ovarien)



Légende
Fig. 27 Le cordon urogénital est initialement dans une position verticale.
Fig. 28 Suite à un mouvement de bascule latéral l'ovaire se situe transitoirement au-dessus du mésonéphros en régression.
Fig. 29 Bascule postérieure de l'ovaire. La trompe utérine, qui provient de la partie supérieure du canal paramésonéphrotique (canal de Müller), attirée par l'utérus en voie de cloisonnement, va progressivement adopter une position horizontale.
Fig. 30 Localisation postérieure définitive de l'ovaire.
Fig. 31 Section transversale montrant les canaux de Müller se rapprochant l'un de l'autre. Les canaux de Wolff et le mésonéphros sont encore bien visibles à ce stade.
Fig. 32 Section transversale un peu plus tardive et plus caudale. Observer la régression du mésonéphros (face à l'ovaire). Les canaux de Müller sont presque joints.
Fig. 33 Section transversale montrant la fusion des canaux de Müller avec la formation du canal utéro-vaginal, ainsi que la régression des canaux de Wolff et la formation du ligament large cloisonnant l'espace pelvien vers la 10e semaine.

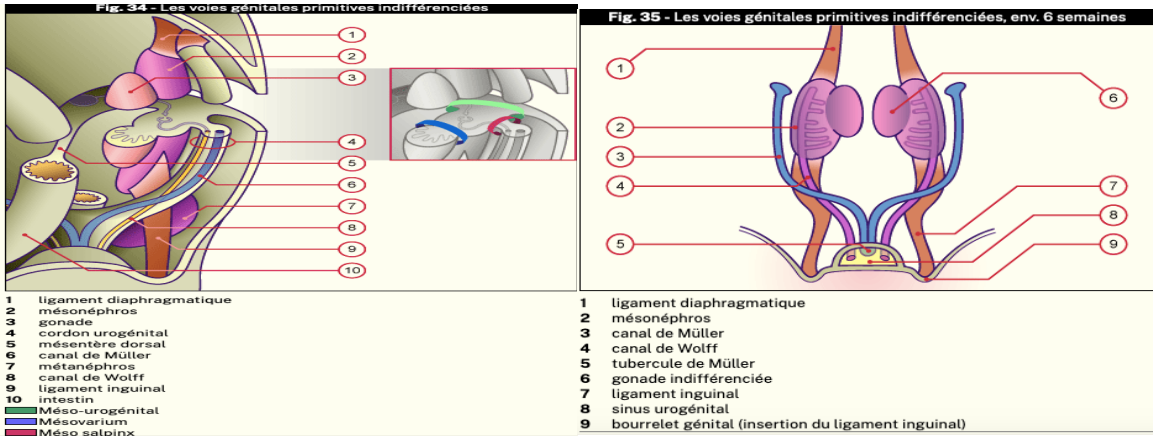
21.4 Le développement des voies génitales internes

21.4.a. Stade indifférencié

Jusqu'à la 7e semaine, les voies génitales sont constituées de deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe:

- Les **canaux de Wolff et canaux mésonéphrotiques** qui se développent sur le versant dorsal du cordon néphrogène, à la hauteur du 9e somite, sous la forme de **cordons cellulaires mésenchymateux** (stade 11) initialement solides. Ils se dissocient du cordon néphrogène et se trouvent à cet endroit **sous l'épithélium coelomique** épaissi. La formation détaillée du canal de Wolff a été étudiée dans le module Système Urinaire.

- Les **canaux de Müller (Ductus paramesonephricus)** qui se forment au pôle supérieur du **mésonéphros** (appelé aussi **corps de Wolff**) par invagination en doigt de gant de l'épithélium coelomique. Ce dernier forme à sa partie supérieure un «entonnoir» ouvert dans la cavité coelomique (futures franges de trompes utérines).
  Les canaux de Müller s'enfoncent dans le mésonéphros **latéralement** des canaux de Wolff et progressent en direction caudale. Sur la partie moyenne de leur trajet, les canaux de Müller partagent leur membrane basale avec les canaux de Wolff. Au pôle inférieur du mésonéphros, le canal de Müller **va croiser** le canal de Wolff et se diriger vers la ligne médiane où il rencontre son **homologue opposé** auquel il s'**accole**. Une fusion a lieu à l'extrémité caudale des canaux avec formation d'un **canal impair** qui butte sur le sinus urogénital sans toutefois s'y jeter. Il forme néanmoins une petite **saillie** à l'intérieur du sinus urogénital (SUG), le **tubercule de Müller**, de part et d'autre duquel s'abouchent les deux canaux de Wolff.

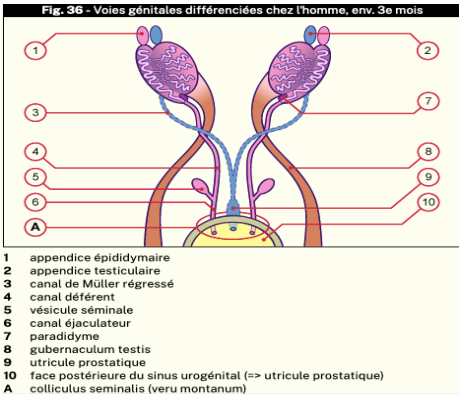


Légende
Fig. 34 Image principale: Vision d'ensemble tridimensionnelle des rapports topographiques de l'appareil uro-génital indifférencié vers la 6e semaine.
Petite image à droite: On voit le détail des mésos.
Fig. 35 Jusqu'à la 7e semaine les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe.

21.4.b. Sexe masculin:

21.4.b.1. Différenciation des voies génitales

La différenciation des voies génitales dans le sens masculin a lieu en réponse à l'action de la testostérone produite par les cellules de Leydig dans les testicules foetaux à partir de la 8e semaine.



Légende Fig. 36 On voit la régression des canaux paraméso-néphrotiques de Müller (en bleu), le développement et la différenciation des canaux mésonéphrotiques de Wolff (en rose), ainsi que leurs vestiges embryonnaires respectifs. Le colliculus seminalis est le lieu d'abouchement des deux canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique, cavité en cul-de-sac suite à la régression du canal de Müller.

Deux phénomènes vont marquer la différenciation des voies génitales masculines:

- la **régression** des canaux paramésonéphrotiques (de **Müller**)
- le **développement** et la **différenciation** des canaux mésonéphrotiques (de **Wolff**)

L'extrémité crâniale du canal mésonéphrotique (Wolff) régresse en ne laissant subsister qu'un reliquat sous la forme de l'**hydatide pédiculée (appendice épididymaire**). La partie proximale de chaque canal mésonéphrotique, située face au testicule, va former l'**épididyme**. Le testicule et l'épididyme sont partiellement enveloppés par la **tunique vaginale** (membrane séreuse à deux feuillets: le périorchium = feuillet externe et l'épiorchium = feuillet interne). Dans la partie supérieure appelée tête de l'épididyme (Caput epididymidis) s'abouchent les **canalicules efférents**, issus des **tubules mésonéphrotiques**, et forment ainsi le départ du canal épididymaire (Ductus epididymidis).

Histologie Canal déférent.
Immédiatement en dessous, le corps de l'épididyme se contourne fortement. Enfin, en dessous du testicule, la **queue** de l'épididyme est en continuité avec le canal mésonéphrotique appelé à ce niveau **canal déférent**. Il s'agit d'un tube musculo-épithélial, servant à terme à la propulsion du sperme pendant l'éjaculation.

Les **canaux de Müller** régressent chez le foetus masculin entre la 8e et la 11e semaine sous l'action de l'hormone anti-Müllerienne (AMH) sécrétée par les précurseurs des cellules de Sertoli (cellules entourant les cellules germinales dans les cordons sexuels primitifs). Nonobstant l'activité de ces hormones, il subsiste des vestiges embryonnaires des canaux de Müller chez l'homme. L'**hydatide sessile** (**appendice testiculaire**) au pôle crânial du testicule et l'**utricule prostatique** dans le colliculus seminalis.

Tableau synoptique Tableau synoptique comparatif de la différenciation des voies génitales internes chez l'homme et la femme.

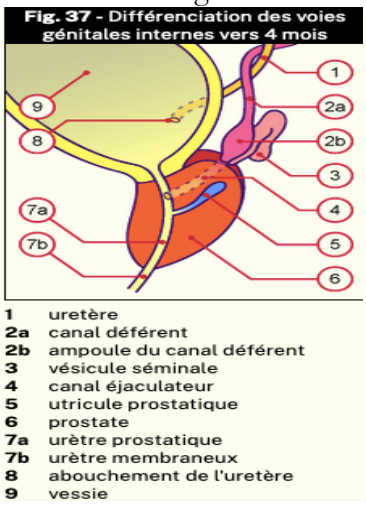
21.4.b.2. Différenciation des glandes sexuelles accessoires

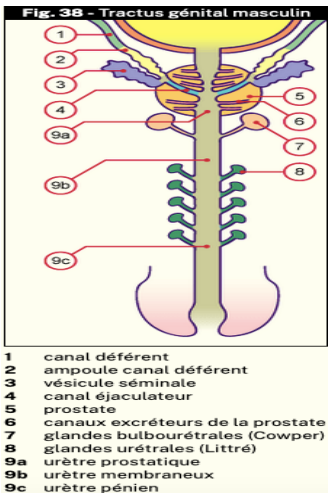
Les glandes sexuelles accessoires ont une origine double. Elles dérivent soit de l'**épithélium mésodermique** (mésoblastique) des canaux de Wolff, soit de l'**épithélium endodermique** (entoblastique) du sinus urogénital.

Les **vésicules séminales** vont se différencier au cours de la **12e semaine** à partir d'une évagination du **canal déférent** peu avant son abouchement à la face postérieure du sinus urogénital (futur urètre prostatique). Elles sont donc d'origine mésodermique.
Ces glandes paires produisent une sécrétion visqueuse riche en fructose qui représente l'**essentiel des** secrétions nourricières pour le sperme. La partie du canal de Wolff comprise entre les vésicules séminales et l'urètre prostatique s'appelle le **canal éjaculateur**. Entre les deux canaux éjaculateurs s'abouche l'**utricule prostatique** impair (vestige des canaux de Müller).
Le **colliculus seminalis** ou **veru montanum** est le lieu d'abouchement des deux canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique.

La **prostate** se développe à partir d'**excroissances entoblastiques** de la face postérieure de l'**urètre prostatique** dans le courant de la 12e semaine. Si l'**épithélium glandulaire** de la prostate se développe à partir des cellules entoblastiques, le stroma et la musculature lisse se développent à partir du mésoblaste environnant sous l'effet inducteur de la DHT (voir facteur hormonaux de la détermination du sexe). La glande devient active à partir de la 15e semaine. Elle englobe à ce stade les **canaux éjaculateurs** et l'**utricule prostatique** ainsi que l'**urètre prostatique**.

Dans le courant de la 12e semaine et parallèlement au développement de la prostate, les **glandes bulbo-urétrales** (de Cowper) et les glandes urétrales (de Littre) se développent à partir de **bourgeonnements entoblastiques** pairs de l'**urètre pénien** qui fait suite à l'urètre prostatique. Ce seront finalement les sécrétions des vésicules séminales, de la prostate, des glandes bulbo-urétrales et des glandes urétrales qui entrent dans la composition du liquide séminal.





Légende
Fig. 37 Coupe sagittale médiane au niveau de la prostate montrant le développement et la différenciation des vésicules séminales et de la prostate.
Fig. 38 Coupe frontale au niveau des voies génitales masculines montrant le développement et la différenciation des glandes sexuelles accessoires.

21.4.b.3. Différenciation du sinus urogénital

Nous avons vu lors de l'étude du système urinaire que le **cloaque** est divisé par le septum uro-rectal en: **rectum** (dorsal) et **sinus urogénital primitif** (ventral).

Le **sinus urogénital primitif** est en continuité avec l'**allantoïde** et va donner naissance à la future **vessie**, dont la partie étroite et caudale va former l'**urètre pelvien**. Quant à la partie inférieure élargie du sinus urogénital primitif, elle va former le **sinus urogénital définitif**.

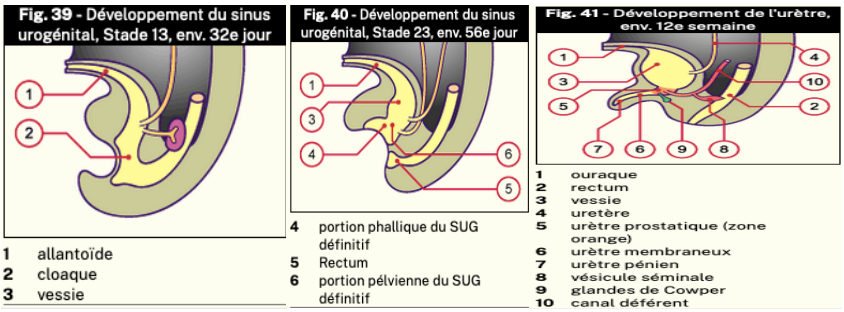
L'**urètre pelvien** donne les parties **prostatique** et **membraneuse** de l'urètre, alors que la partie distale dilatée du sinus urogénital définitif donne la partie **pénienne** de l'urètre.
Vers le 4e mois une invagination ectodermique va produire la **lame épithéliale balanique** qui va s'invaginer pour rejoindre l'urètre pénien et assurer la continuité des deux parties urétrales avec l'extérieur.

Résumé:
Le canal mésonéphrotique (canal de Wolff) va donner naissance à/au:

- l'épididyme
- le canal déférent
- la vésicule séminale
- le canal éjaculateur

L'entoblaste du sinus urogénital donne naissance à:

- la vessie
- la partie pelvienne du sinus uro-génital définitif donne naissance aux parties prostatique et membraneuse de l'urètre, ainsi qu'à la prostate et aux glandes bulbo urétrales (de Cowper)
- la partie distale du sinus uro-génitaux définitif donne naissance à la partie pénienne de l'urètre et aux glandes urétrales (de Littré)



Légende
Fig. 39 Le cloaque est en voie de division. Noter la présence du métanéphros encore en position caudale à ce stade.
Fig. 40 Le septum urorectal a divisé le cloaque en sinus urogénital primitif (ventral) et en rectum (dorsal).
Le sinus urogénital primitif va donner naissance à la vessie et au sinus urogénital définitif.
Fig. 41 L'urètre pénien (Pars spongiosa) se termine en cul de sac peu avant l'extrémité du pénis. Ce n'est que vers le 4e mois qu'une lamelle épithéliale se forme de la pointe du pénis jusqu'à l'extrémité aveugle de l'urètre et créer ainsi l'urètre balanique.

Tableau synoptique Formation des testicules et des organes génitaux.
Homologies entre les structures embryonnaires génitales et leur dérivés différenciés dans chaque sexe.

21.4.c. Sexe féminin

21.4.c.1. Différenciation des voies génitales

Durant la **7e semaine**, les voies génitales féminines se différencient. En l'absence d'**AMH**, les canaux mésonéphrotiques (Wolff) régressent et les conduits paramésonéphrotiques (canaux de Müller) donneront naissance aux futures trompes utérines, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin.
Rappel Schéma sur les facteurs moléculaires du développement de l'appareil génital.

Les **canaux de Wolff** régressent à l'exception de quelques **vestiges embryonnaires:** l'**époophore**, le **paroophore** au niveau du mésovarium et de petits kystes allongés appelés canaux de **Gartner** au niveau du vagin.

Les **canaux de Müller** donneront naissance à leur partie supérieure non fusionnée aux **trompes utérines** et à leurs pavillons. Dans leur partie inférieure, au-dessous de leur croisement avec le ligament inguinal, ils fusionnent et donnent naissance au **canal utéro-vaginal**. La **cloison médiane se résorbe à la fin du 3e mois**.

Tableau synoptique comparatif de la différenciation des voies génitales internes chez l'homme et la femme.

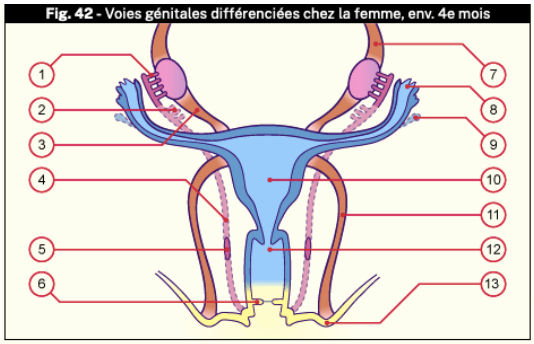
Observer l'évolution de l'appareil ligamentaire. En dessous de son croisement avec la corne utérine le ligament inguinal va former le ligament rond, alors qu'au dessus il forme le ligament utéro-ovarien.
Un défaut de la résorption de la cloison médiane après la fusion des deux canaux de Müller va être responsable de diverses malformations utéro-vaginales.

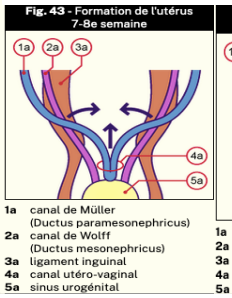
La partie borgne du canal utéro-vaginal forme le **tubercule sinusal ou de Müller** (stade 22) et butte sur la face postérieure du sinus urogénital (SUG).
Le tubercule de Müller s'épaissit par prolifération épithéliale et se rétracte entraînant la paroi du sinus urogénital qui s'épaissit également à ce niveau. Cette masse épithéliale pleine, située à la partie basse du **canal utéro-vaginal** est appelée la **lame épithéliale vaginale** ou **bulbe sino-**

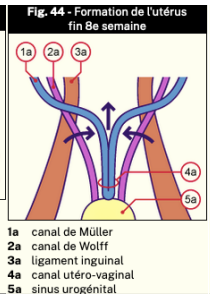
vaginal. Elle émet à son **extrémité crâniale** une évagination circulaire (futurs culs de sacs vaginaux).

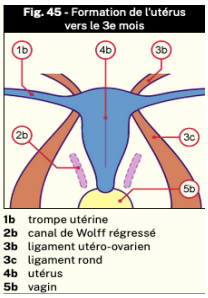
La **perméation** de la lame vaginale ouvre le canal utéro-vaginal vers l'extérieur. Les 3/4 supérieurs du vagin sont d'origine mésoblastique alors que le 1/4 inférieur est d'origine endoblastique.
La **paroi fibro-musculaire** du vagin se développe à partir du **mésenchyme local**. Le vagin est séparé du sinus urogénital par l'hymen. L'origine de ce dernier reste discutée et serait liée à une invagination passive de la paroi postérieure du sinus urogénital.

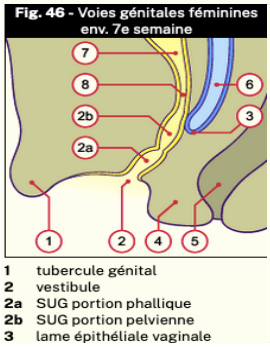
Légende
Fig. 43 Jusqu'à la 7e semaine, les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe. Vers la 8e semaine, les canaux de Müller fusionnent dans leur partie inférieure au-dessous de leur croisement avec les canaux de Wolff.
Fig. 44 Formation du canal utéro-vaginal à la partie inférieure fusionnée des canaux de Müller. A leur partie supérieure non fusionnée, les canaux de Müller donnent naissance aux trompes utérines et à leurs pavillon.
Fig. 45 A la fin du 3e mois, la cloison médiane de l'utérus et du vaggin se résorbe. L'utérus s'allonge vers le bas par allongement de l'extrémité inférieure solide des canaux paramesonéphriques (Müller) vers le bas.
A partir de la section la plus base se formera la partie supérieure du vagin. L'union avec la plaque vaginale provenant du sinus urogénital formera la partie inférieure du vagin.
Fig. 46 Le canal utéro-vaginal butte sur le sinus urogénital et forme le tubercule de Müller.
Fig. 47 Ce dernier s'épaissit par prolifération épithéliale. Cela conduit également à une prolifération épithéliale dans l'épithélium du SUG. Ensemble, ils forment la plaque vaginale.
Fig. 48 La perméabilisation de la lame épithéliale vaginale débute vers le 3e mois.
Fig. 49 Vers le 5e mois, le canal vaginal est complètement canalisé, mais sa lumière reste séparée du sinus urogénital par l'hymen.
Fig. 50 L'hymen se rompt généralement au moment de la naissance. L'utérus et le vagin s'ouvrent alors dans le vestibule.

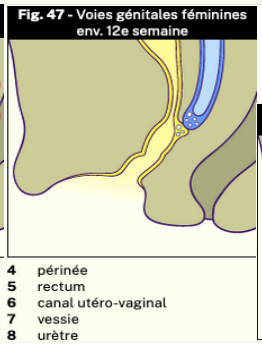


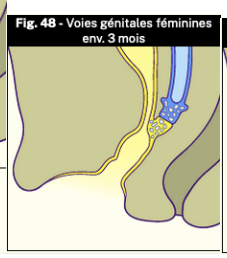


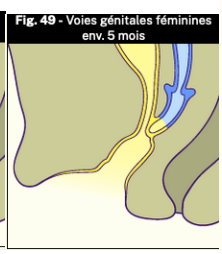


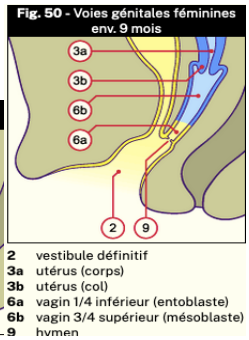












21.4.c.2. Différenciation des glandes sexuelles accessoires

Les glandes sexuelles accessoires dérivent de l'**épithélium endodermique** du sinus urogénital:

- Les **glandes vestibulaires majeures** ou **glandes de Bartholin**, sont des glandes paires, dérivées de l'épithélium du sinus urogénital au cours de la 12e semaine. Leurs canaux excréteurs s'abouchent dans les parois latérales du vestibule. Elles correspondent dans le sexe masculin aux **glandes bulbo-urétrales de Cowper**.
- Les **glandes vestibulaires mineures** ou **glandes urétrales et para urétrales de Skene** forment des bourgeons dérivés de l'épithélium du sinus urogénital et se développent dans le mésenchyme local. Elles sont dispersées sur toute l'étendue des parois latérales du vestibule et sont en quelque sorte les équivalents de la **prostate** masculine.

21.4.c.3. Différenciation du sinus urogénital

Dans le sexe féminin, la **partie crâniale** de la **portion pelvienne du sinus urogénital définitif** reste étroite et forme l'**urètre féminin très court**.
Sa **partie caudale** devient plus petit à mesure que le développement progresse et s'incorpore dans la portion phallique, entraînant les orifices urétraux et vaginal qui s'abouchent dans le vestibule.
Dans la **partie basse et horizontale** (portion phallique), il s'élargit et forme le **vestibule**, délimité caudalement par la membrane urogénitale. Celle-ci se rompt au cours de la 7e semaine (stade 19).

Résumé

Le **canal paramésonéphrotique** (canal de Müller) va donner naissance à/au/aux:

- l'utérus
- trompes
- vagin (3/4)

L'entoblaste du sinus urogénital donne naissance à/au/aux:

- Vagina (1/4)
- l'urètre
- vestibule du vagin
- glandes urétrales, para-urétrales et vestibulaires

21.4.d. Résumé de l'évolution des voies génitales internes

Dans le **sexe masculin**, les conduits génitaux internes dérivent des **canaux de Wolff** (Ductus mesonephricus) qui se différencient en épididymes, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculateurs. Les **canaux de Müller** (Ductus paramesonephricus) régressent en laissant subsister des vestiges embryonnaires: les hydatides sessiles et l'utricule prostatique.

Dans le **sexe féminin**, ce sont les **canaux de Müller** qui persistent et formeront les trompes avec leurs pavillons et, par la fusion de leur partie distale, l'utérus et la partie supérieure du vagin. Les **canaux de Wolff** régressent et laissent persister des vestiges embryonnaires: les canaux de Gartner, l'époophore et le paroophoore.

Tableau synoptique Formation des ovaires et des organes génitaux.
Homologies entre les structures embryonnaires génitales et leur dérivés différenciés dans chaque sexe.

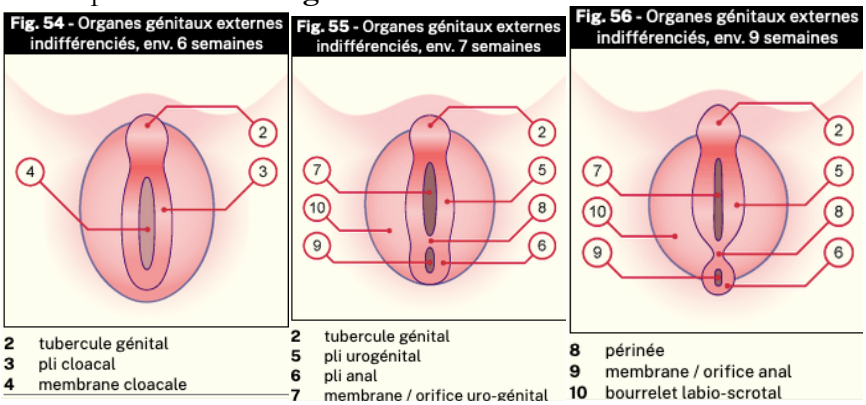
Tableau synoptique comparatif de la différenciation des voies génitales internes chez l'homme et la femme.
Pour en savoir plus Les vestiges embryonnaires mésonéphrotiques et paraméso-néphrotiques.

21.5 Les organes génitaux externes

21.5.a. Stade indifférencié

Au cours de la **3e semaine**, la membrane cloacale est étendue et affleure à la base du **cordon ombilical**. Suite à la formation de la paroi abdominale sous-ombilicale et à la prolifération de mésenchyme en provenance d'origines diverses, la membrane cloacale est repoussée en direction caudale au cours de la **4e semaine**.
A l'avant, la membrane cloacale est limitée par un tubercule mésenchymateux proéminent avec un revêtement épithélial: l'ébauche du tubercule génital.

A la **fin de la 5e semaine**, des renflements de chaque côté de la membrane cloacale se développent et forment les **plis cloacaux**. Ceux-ci s'unissent à leur extrémité antérieure et sont limités par le **tubercule génital**.



Légende
Fig. 54 A l'avant, la membrane cloacale est limitée par un tubercule, le futur tubercule génital, qui se poursuit vers l'arrière par les deux plis cloacaux.
Fig. 55 Au cours de la 7e semaine, le périnée (Septum urorectale) partage la membrane cloacale en une membrane urogénitale antérieure et une membrane anale postérieure.
Fig. 56 Le pli cloacal autour de l'orifice urogénital va donner le pli urogénital et celui autour de l'orifice anal devient le pli anal. Latéralement par rapport aux plis uro-génitaux apparaîssent les bourrelets labio-scrotaux.

Au cours de la **7e semaine**, le septum uro-rectal (stade 16) partage la membrane cloacale en une **membrane urogénitale** (ventrale) et une **membrane anale** (dorsale). A partir de ce moment, le **pli cloacal** situé face à la membrane urogénitale s'appelle le **pli urogénital** et la partie voisine de la membrane anale devient le **pli anal**.
Latéralement par rapport aux plis uro-génitaux apparaît une nouvelle paire de bourrelets, les **bourrelets labio-scrotaux**.

Comme nous l'avons vu, la membrane urogénitale se rompt dans le courant de la 7e semaine (stade 19) faisant ainsi communiquer le sinus urogénital avec le liquide amniotique.

Il est important de remarquer que l'**aspect morphologique** des **organes génitaux externes** est **similaire** dans les **deux sexes** jusqu'à la **9e semaine**.

21.5.b. Sexe masculin: Stade différencié

Sous l'effet des **androgènes**, la différenciation et le développement des organes génitaux masculins devient manifeste à partir du 3e mois.

Le **tubercule génital** s'allonge pour former le **pénis** et entraîne avec lui les **replis uro-génitaux**. Entre ces replis, le **sinus urogénital définitif** s'étend pour former la **gouttière urétrale** tapissée

par l'**entoblaste**. Au fond de cette gouttière une prolifération épithéliale produit une plaque endoblastique, la **lame urétrale**, qui va combler temporairement la gouttière urétrale.
Plus tard, elle se recreusera pour donner l'**urètre pénien**. Les **replis uro-génitaux** qui circonscrivent la gouttière urogénitale fusionnent sur le bord ventral (inférieur) du pénis d'arrière en avant et isolent l'**urètre pénien définitif**, qui se termine à ce stade en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis.
La partie postérieure des **bourrelets labio-scrotaux** se transforme en **bourrelets scrotaux**.

Rappel Illustrations stades indifférenciés

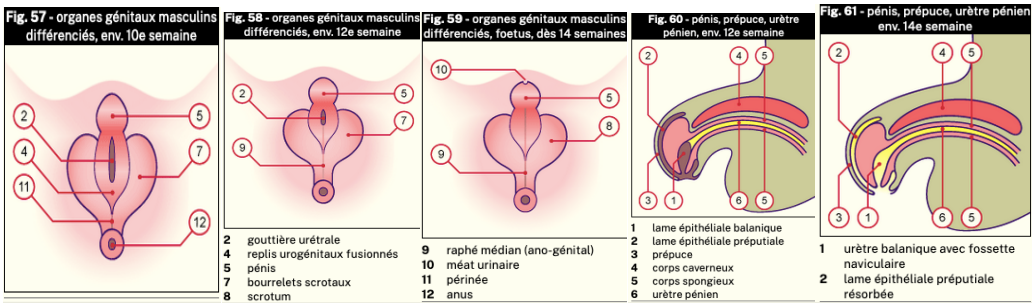
L'**urètre pénien** s'entoure d'une masse de tissu mésenchymateux érectile, **le corps spongieux** qui se prolonge dans l'extrémité du pénis **(gland)**. Au-dessus du corps spongieux, les **deux corps caverneux** complètent le tissu érectile du pénis.

Les deux **bourrelets scrotaux** fusionnent à leur tour sur la ligne médiane et forment le **scrotum**. La ligne de soudure du scrotum et du pénis est appelée le **raphé médian**.

Au cours du 4e mois, **deux invaginations ectodermiques** vont se développer à l'extrémité du gland.

La première va produire un **cordon épithélial plein**, la **lame épithéliale balanique**, qui va se creuser pour former l'**urètre balanique** s'ouvrant au niveau du **méat urinaire**. L'urètre balanique rejoint ainsi l'urètre pénien au niveau de la **fossette naviculaire**.
La deuxième invagination est circulaire. C'est la **lame épithéliale préputiale**, son clivage avant la naissance séparera le gland du **prépuce**. A la naissance, le prépuce reste encore collé au gland. Il se décollera durant la petite enfance.

Tableau synoptique
comparatif de la différenciation des organes génitaux externes chez l'homme et la femme.
Formation des testicules et des organes génitaux



Légende
Fig. 57 Allongement du tubercule génital et formation de l'ébauche du pénis.
Prolifération de la lame urétrale au fond de la gouttière circonscrite par les plis urogénitaux.
Fig. 58 Fusion progressive des replis urogénitaux sur le bord ventral du pénis d'arrière en avant. Cette fusion isole l'urètre pénien (Pars spongiosa Urethrae) définitif, qui se termine en cul de sac un peu avant l'extrémité du pénis.
Fig. 59 Les deux bourrelets scrotaux fusionnent à leur tour sur la ligne médiane et forment le scrotum. La ligne de soudure du scrotum et du pénis est appelée le raphé médian.
Fig. 60 L'urètre pénien s'entoure d'une masse de tissu érectile, le corps spongieux, qui se prolonge dans l'extrémité du pénis appelé le gland. Au-dessus du corps spongieux, les deux corps caverneux complètent le système érectile du pénis.
Fig. 61 Les deux invaginations ectodermiques à l'extrémité du gland vont se perméabiliser à partir de la 14e semaine, mettant en contact urètre balanique et pénien.

21.5.c. Sexe féminin: stade différencié

Les mécanismes du développement des organes génitaux externes chez la femme restent encore largement incompris, mais les oestrogènes secrétés par le placenta et les ovaires foetaux semblent y contribuer.

Le **tubercule génital** ne s'allonge que très peu, puis régresse dès la 14e semaine et devient le **clitoris**.

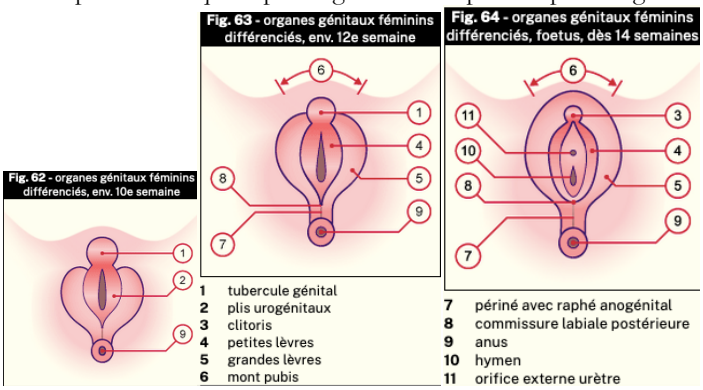
Les **plis urogénitaux** ne fusionnent pas à ce niveau et le sinus urogénital reste largement ouvert avec l'**urètre à sa partie antérieure** et le **vagin à sa partie postérieure** (portion vestibulaire du sinus).
Rappel Illustrations stades indifférenciés

Les plis urogénitaux non fusionnés donneront naissance aux **petites lèvres (labia minora)**, alors que les plis labioscrotaux vont former les **grandes lèvres (labia majora)**, qui fusionnent à l'arrière pour donner former la **commissure labiale postérieure**, alors qu'antérieurement elles forment le **mont pubis**.

La commissure labiale postérieure se prolonge en arrière par le **raphé anogénital**.

Tableau synoptique
comparatif de la différenciation des organes génitaux externes chez l'homme et la femme.
Formation des ovaires et des organes génitaux

Légende
Fig. 62 Chez la femme le tubercule génital ne s'allonge que très peu, puis régresse et devient le clitoris. Les plis urogénitaux ne fusionnent pas à ce niveau et le sinus urogénital reste largement ouvert.
Fig. 63, 64 Les plis urogénitaux, non fusionnés, donnent naissance aux petites lèvres (Labia minora), alors que les plis labio-scrotaux forment les grandes lèvres (Labia majora), qui fusionnent à l'arrière pour former la commissure labiale postérieure qui se prolonge en arrière par le raphé anogénital.



21.6 Pathologie

21.6. a. Introduction

Les anomalies du développement sexuel sont multifactorielles.
Elles peuvent être liées:

- à des facteurs environnementaux (l'incidence de la cryptorchidie a doublé au cours de 30-50 dernières années et celle du cancer testiculaire a même augmenté d'avantage)
- à des facteurs d'origine génétique (absence de disjonction des chromosomes sexuels)
- à des facteurs d'origine hormonale

21.6.b. Pathologies de la différenciation sexuelle d'origine génétique et hormonale

Si à un stade embryonnaire précoce l'évolution vers le phénotype masculin ou féminin se fait de manière incomplète, il en résulte un «**état intersexué**» dans lequel l'histologie des gonades et l'anatomie des organes génitaux externes sera ambiguë.

21.6.b.1. Ovotesticular DSD

L'**ovotesticular DSD** est **très rare**. Il s'agit d'individus possédant **à la fois** un tissu testiculaire et un tissu ovarien.

Etiologie:
Le caryotype des personnes concernées résulte d'altérations au niveau des **gonosomes** (chromosomes sexuels) pouvant donner des **mosaïques** (environ 30%) à deux populations cellulaires (XX et XY) résultant de la **fusion de deux zygotes de sexe différent**. Environ 60% des patients ont un caryotype **46, XX**, alors que 10% ont un caryotype **46, XY**. Pour les caryotypes 46, XX l'analyse moléculaire montre la présence du SRY dans une minorité des cas ce qui laisse supposer l'existence d'une mutation liée à l'X qui serait responsable du développement testiculaire.
Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués dans cette pathologie et restent encore mal compris à l'heure actuelle.

Caractéristiques physiques
Le phénotype est dépendant de l'**importance de l'impact du chromosome Y** qui déterminera l'imprégnation androgénique ultérieure et donc le **degré de différenciation des organes génitaux externes** dans le sens masculin ou féminin.
Ainsi chaque personne est un **cas particulier**. Les gonades présentent en général un ovotestis où cohabitent les tubules séminifères et les follicules. Il est également possible d'observer un ovaire ou **ovotestis** d'un côté et un testicule de l'autre.

21.6.b.2. 46, XY DSD

Les personnes concernées ont des gonades et un caryotype masculin (46, XY) associés à des voies génitales ainsi que des organes génitaux externes ambigus.
Schéma Mode d'action des facteurs hormonaux sur le développement de l'appareil génital.

Etiologie
La différenciation masculine des **organes génitaux externes** est sous la dépendance de la **dihydrotestostérone DHT**. Cette hormone se forme à partir de la testostérone et peut manquer en cas de carence en 5 α-réductase en raison d'une mutation.
Si, en revanche, la mutation affecte les enzymes requises pour la synthèse de la testostérone, les conséquences vont affecter la différenciation de **toutes les structures dépendantes des androgènes**, notamment les **canaux de Wolff et de Müller**

Caractéristiques physiques lors de déficience isolée en 5 α-réductase
L'absence en DHT résulte en une fusion incomplète des plis labio-scrotaux avec **hypospadias scrotal** (ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum).
Les testicules ectopiques sont généralement normalemen développés et produisent de l'AMH (donc les canaux de Müller dégénèrent). La production de testostérone à la puberté peut faire

évoluer les **organes génitaux externes vers une différenciation masculine**. La majorité des patients est infertile. Le **développement psychique est masculin**.

Caractéristiques physiques lors de déficience en testostérone
Toutes les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation sont affectées: absence de différenciation des canaux de Wolff (Mesonephros), les testicules ne descendent pas, les **organes génitaux externes et comportement sont féminins**.
Du fait qu'il n'y aura pas de production de testostérone à la puberté, il n'y aura pas de développement des organes génitaux externes secondaire vers un phénotype masculin. Toutefois, les canaux de Müller dégénèrent en raison de la présence d'AMH.

Récepteurs aux androgènes anormaux ou testicule féminisant
Maladie récessive liée au chromosome X caractérisée par une **anomalie des récepteurs** aux androgènes. En effet, le **taux des hormones androgènes est normal** mais les **cellules cibles sont résistantes** et le développement se fait comme si leurs récepteurs étaient absents. Les testicules sont présents et produisent de l'AMH => les canaux de Müller (Ductus paramesonephricus) régressent.

La conséquence du manque de sensibilité aux androgènes des tissus cibles sera une dégénérescence des tubules mésonéphrotiques . Il existe parfois un vagin rudimentaire. Les **organes génitaux externes sont féminins ainsi que le développement psychique**.
Les testicules ectopiques (intra-abdominaux, inguinaux ou dans les grandes lèvres) sécrètent des oestrogènes qui induisent un développement mammaire à la puberté.
Le **risque de cancer testiculaire** est accru en raison notamment de leur localisation ectopique. Une résection précoce résulte en une ménopause précoce et en l'absence de développement mammaire. Cette mesure reste donc controversée.

21.6.b.3. 46, XX DSD

Les personnes concernées ont des ovaires et un caryotype 46, XX avec des organes génitaux externes ambigus.

Etiologie
La cause est une **exposition précoce du foetus aux androgènes** pendant le 1er trimestre due notamment à une **hyperplasie congénitale des surrénales** (maladie autosomique récessive), à une tumeur des surrénales de la mère ou encore à un traitement hormonal inapproprié aux androgènes chez la femme enceinte.

Pour en savoir plus Hyperplasie congénitales des surrénales.

Caractéristiques physiques
Les organes génitaux externes sont virilisés à des degrés variables: clitoris peniforme avec hypospadias, scrotum vide et parfois oblitération vaginale. Les organes génitaux internes (ovaires, trompes, utérus et vagin) sont normaux et une grossesse est possible ! Il peut y avoir une virilisation complète des organes génitaux externes avec un aspect masculin normal à la naissance mais les testicules dans le scrotum sont absents.

21.6.b.4. Sex Chromosome DSD

21.6.b.4.a. Syndrome de Turner

Il s'agit d'une dysgénésie ovarienne avec **phénotype féminin** et **caryotype 45, X0**, mais aussi dans quelques rares cas de **mosaïques 45, X0 / 46, XX ou 45, X0 / 46, XY qui présentent**

alors un phénotype masculin.
Les organes génitaux externes féminins sont normaux, mais le système génital interne est inachevé et les ovaires sont atrophiés. A l'âge de la puberté, il y a une absence de développement des seins et une aménorrhée primaire. Ces femmes ont une petite taille (pas de poussée de croissance à la puberté) et présentent de manière caractéristique un cou palmé (Pterygium colli). La stérilité est définitive mais l'appareil génital externe est normal et permet une vie sexuelle. Un traitement substitutif hormonal est indispensable dès l'enfance.

Pour en savoir plus Données cliniques sur le syndrome de Turner.

21.6.b.4.b. Syndrome de Klinefelter

Dysgénésie testiculaire avec **phénotype masculin** et **caryotype 47, XXY** dans 80% des cas- Dans les 20% restants, on observe un **mosaïcisme (46, XY / 47, XXY)**. Certains gènes influençant le développement des testicules, la production d'hormones sexuelles, le développement de la croissance en taille sont situés sur le chromosome X. Le syndrome ne sera donc pas homogène, mais fonction du caryotype de l'individu.
Le syndrome de Klinefelter se caractérise notamment par l'association des symptômes suivants: stérilité (les tubes séminifères sont hyalinisés), virilisation incomplète avec hypoplasie testiculaire, petit pénis, grande taille, parfois ébauches de seins à la puberté, pilosité féminine, ostéoporose, retards psychoaffectifs et psychomoteurs.

Pour en savoir plus Données cliniques sur le syndrome de Klinefelter.

21.6.c. Malformations des voies génitales chez l'homme

L'**hypospadias** est une affection des voies génitales externes relativement fréquente (3:1000 naissances) alors que l'**épispadias** est une anomalie très rare (1:30'000 naissances). Ces malformations sont souvent associées à d'autres complications.

21.6.c.1. Hypospadias

L'hypospadias est l'affection la plus fréquente du pénis, son incidence oscille selon les auteurs entre 1 à 8:1000 enfants de sexe masculin. Il s'agit d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis.

On distingue plusieurs **variétés anatomiques**:

- L'**hypospadias balanique** se caractérise par une ouverture du méat urétral sous le gland
- L'**hypospadias pénien** se caractérise par une ouverture méat urétral au milieu du pénis
- L'**hypospadias pénoscrotal** résulte en une fusion incomplète des plis labio-scrotaux et se caractérise par une ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum.

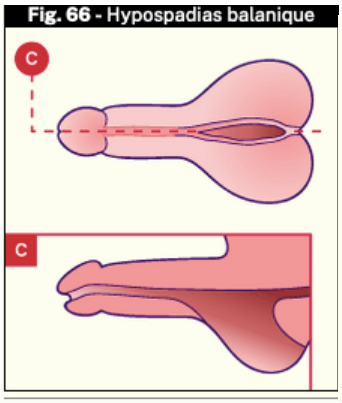


Fig. 66 - Hypospadias balanique

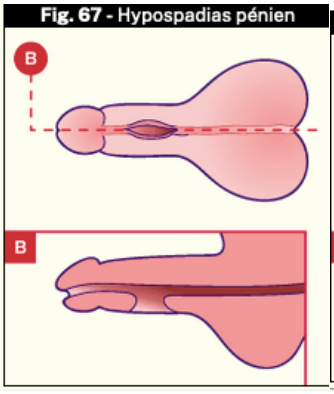


Fig. 67 - Hypospadias pénien

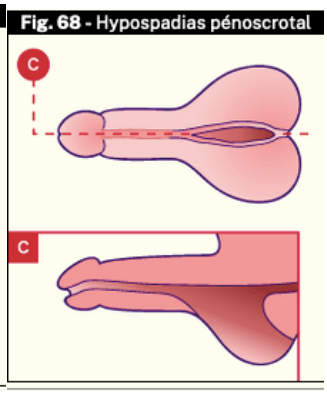


Fig. 68 - Hypospadias pénoscrotal

D'un point de vue embryologique l'hypospadias pénien et pénoscrotal **résultent** d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale, issue de la lame urétrale d'origine **entoblastique**, qui se ferme d'arrière en avant en constituant un tube jusqu'à la base du gland. L'urètre glandulaire est lui d'origine **ectodermique** et une anomalie de la fermeture lame épithéliale préputiale jusqu'au niveau de la fossette naviculaire est à l'origine des formes d'hypospadias balanique.

L'**étiologie** est multi-factorielle, outre les facteurs génétiques, le rôle nocif d'un traitement hormonal progestatif au cours des premiers mois de la grossesse ou encore une altération de la synthèse de la testostérone (ou de ses dérivés) et/ou d'une anomalie des récepteurs pour ces hormones peuvent être incriminés.
Il faut noter parmi les **malformations fréquemment associées à l'hypospadias** la courbure de verge, la sténose du méat urinaire et la déviation du raphé médian. Enfin une hypoplasie des corps caverneux responsable pour un micro-pénis n'est pas rare.

Le **traitement** hormonal (en cas de micro pénis) pour stimuler la croissance est fréquemment associé à une reconstruction chirurgicale de l'urètre.

21.6.c.2. Epispadias
C'est une affection beaucoup plus rare que l'hypospadias, touche un enfant sur 30'000 et peut également toucher le sexe féminin (1 fille pour 5 garçons). Elle est caractérisée par l'ouverture de l'orifice urétral externe sur la face dorsale du pénis, respectivement du clitoris.

D'un point de vue embryologique cette malformation **résulte** d'une anomalie de la migration du mésoderme entre l'ectoderme et le cloaque au cours de la 4e semaine. Selon son degré, elle aboutit soit à une extrophie vésicale avec épispadias, soit à un épispadias isolé.

21.6.c.3. Agénésie du pénis / clitoris
C'est une anomalie très rare liée à l'absence du développement du **tubercule génital**, suite à des interactions ectoderme-mésenchyme anormales au cours de la 7e semaine du développement.

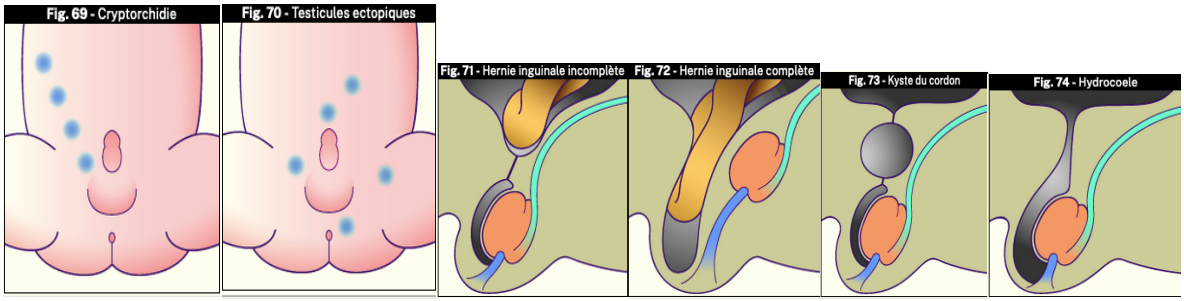
21.6.c.4. Pénis et clitoris bifide / micropénis
Ces anomalies sont rarissimes, existent dans les deux sexes et sont généralement associées à une extrophie vésicale ou à des anomalies du tractus urinaire.
D'un point de vue embryologique deux tubercules génitaux se développent.

21.6.c.5. Cryptorchidie / ectopie testiculaire
Terme d'étymologie grecque (kruptos: caché, orkhis: testicule)
La cryptorchidie touche environ 30% des nouveaux nés prématurés et 4 % des nouveau-nés à terme. Il **ne** faut **pas confondre** la **cryptorchidie** avec l'**ectopie testiculaire** où le testicule est dans une position anormale due à une migration aberrante. La cryptorchidie peut être unilatérale

ou bilatérale dans 20-40% des cas.

L'**étiologie** de cette affection reste inconnue mais semble liée à une production insuffisante d'androgènes (due éventuellement à une altération au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Les testicules restent dans la cavité abdominale ou n'importe où sur leur trajet de migration normale mais le plus souvent dans le canal inguinal (60 % des cas). Si les testicules cryptorchides sont en général normaux à la naissance, des changements histologiques sont fréquemment observables au cours de la première année de vie (incidence de cancer testiculaire accru de 20-40%, risque de stérilité).

Le **traitement** de première intention est le recours à l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) avec un taux de réussite entre 20 et 50 %, ou en cas d'échec, le traitement chirurgical (orchidopexie) qui consiste à procéder à l'abaissement du testicule à l'intérieur des bourses.



Légende
Fig. 69 Schéma montrant les localisations les plus courantes des testicules cryptorchides. La localisation inguinale est la plus fréquente.
Fig. 70 Localisations possibles des testicules ectopiques.

21.6.c.5. Hernie inguinale / Hydrocèle / Kystes

Durant la première année **après la naissance**, la partie supérieure du processus vaginal s'oblitère, ne laissant subsister que le **ligament péritonéo-vaginal**. Seul un petit sac persiste sur la face antérieure du testicule. Il s'agit en fait d'une double enveloppe séreuse appelée la **tunique vaginale** ou **vaginale**.

Si le processus vaginal ne s'oblitère pas et persiste, une anse intestinale peut s'y glisser et résulter en une **hernie inguinale congénitale**. Cette hernie peut être plus ou moins marquée en fonction du degré de déhiscence entre le **péritoine viscéral** des intestins et le **péritoine pariétal** (processus vaginale).

Il arrive que seule une **petite ouverture** du processus vaginal persiste. Dans ce cas, n'ayant pas assez de place pour une anse intestinale, seul du liquide péritonéal s'épanche pour former soit un **kyste du cordon spermatique** si le liquide est circonscrit au-dessus du testicule, soit une **hydrocoele du testicule** lors d'épanchement liquidien entre les deux feuillets de la séreuse vaginale.

21.6.c.6. Torsion du testicule

La torsion du cordon spermatique appelée abusivement «torsion du testicule» est liée à une anomalie congénitale de fixation du pôle inférieur du testicule à la face profonde du scrotum, qui permet à celui-ci de tourner autour de l'axe du cordon spermatique (canal déférent, artères et veines spermatiques).
L'artère spermatique se trouve comprimée par cette torsion et le testicule subit une ischémie (diminution de l'irrigation sanguine). Il s'agit d'une **urgence urologique**. Le traitement est

uniquement chirurgical et la détorsion doit être faite dans les 6 premières heures pour éviter des lésions irréversibles du testicule.
La torsion peut survenir dès la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Elle est rare chez l'adulte.

21.6.d. Malformations des voies génitales chez la femme

La fusion anormale de la partie caudale des canaux de Müller (Ductus paramesonephricus) à pour conséquence diverses malformations utéro-vaginales. Un élément relativement constant de cette pathologie malformative est l'**association d'anomalies** de **l'appareil génital** et du **système urinaire**, l'embryogénèse de ces deux systèmes étant intimement liée.

L'absence d'hormone anti-müllerienne (AMH) conduit au développement des canaux de Müller (Ductus paramesonephricus).
Ce développement comporte 3 phases:

- la migration des canaux de Müller vers le sinus urogénital
- la fusion du tiers inférieur des canaux de Müller formeront la cavité utérine et les 3/4 supérieur du vagin
- la résorption de la cloison inter-Müllerienne (fin du 3e mois)

21.6.d.1. Malformations utéro-vaginales

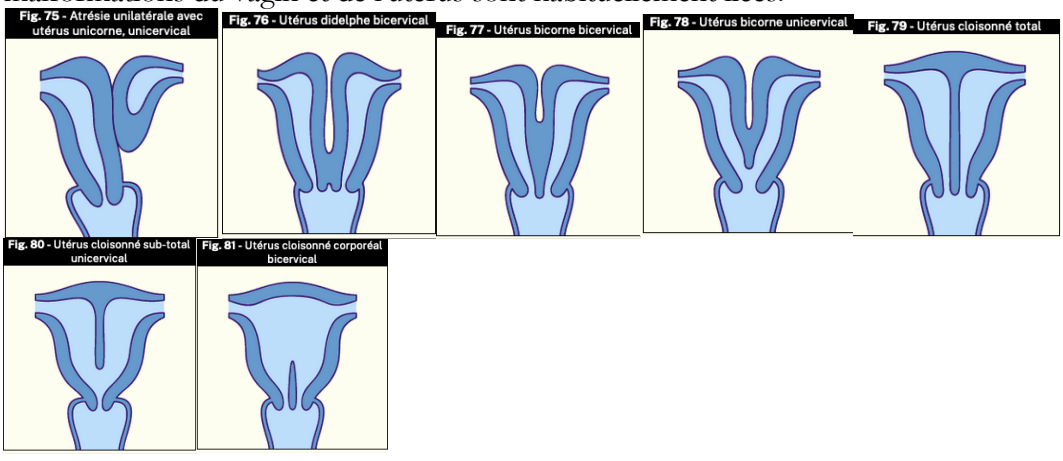
L'**absence de migration** ou la **migration caudale incomplète** des canaux de Müller vers le sinus urogénital sera responsable d'atrésies et/ou d'aplasies utérines complètes ou non, souvent associées à des malformations rénales. C'est le cas notamment du Syndrome de Maye Rokitansky Kuster Hauser.

Le **défaut de fusion partiel ou total** de la partie terminale des deux canaux de Müller ou le développement incomplet (atrésie) d'un des canaux est responsable de la formation d'utérus bicorne uni- ou bicervical, avec ou sans duplication vaginale. C'est l'utérus bicorne unicervical qui est le plus fréquent.

L'**absence de résorption de la cloison médiane** séparant les deux canaux de Müller conduit à un utérus cloisonné:

- utérus cloisonné total (cloison du fond au col)
- utérus cloisonné sub-total (cloison du fond à l'orifice interne du col)
- utérus cloisonné corporéal (cloison s'arrêtant au-dessus de l'isthme)

L'absence de développement de la **lame épithéliale vaginale** aboutit à une **aplasie vaginale,** pathologie toutefois rarement isolée. En effet, en raison de leur origine commune, les malformations du vagin et de l'utérus sont habituellement liées.



21.6.d.1. Endométriose

L'endométriose est **caractérisée par** la présence de tissu endométrial ectopique en dehors de l'utérus. Les localisations les plus fréquentes sont sur les ovaires, les trompes, les ligaments utérins, le septum recto-vaginal, le péritoine pelvien ainsi que sur d'éventuelles cicatrices de laparotomie. Ce tissu est soumis au cycle menstruel tout comme l'endomètre utérin.
Illustration
Localisations caractéristiques de foyers d'endométriose

L'**étiologie** de cette affection reste toujours très controversée.

- La **théorie de la métaplasie** stipule que l'épithélium coelomique, qui a formé en s'invaginant les canaux de Müller (qui vont former l'utérus et donc l'endomètre), garde la potentialité de se différentier en tissu endométrial en dehors de l'utérus.
- Le **reflux menstruel** rétrograd de matériel endométrial avec implantation secondaire au niveau pelvien est toutefois probablement le principal mécanisme responsable de l'endométriose pelvienne.
- Une **implantation accidentelle** de tissu endométrial pourrait également se faire lors d'une intervention chirurgicale.
- Des **mécanismes familiaux, génétiques et immunologiques** mettant en jeu l'adhérence cellulaire sont probablement également impliqués. Cela expliquerai pourquoi toutes les femmes, malgré la présence fréquente de cellules endométriales au sein du liquide péritonéal, n'ont pas un risque égal de développer une endométriose.

21.6.d.2. Imperforation hyménéale

L'imperforation hyménéale est rare. Durant l'organogénèse, une lame de tissu endoblastique sépare le vagin du sinus urogénital (futur vestibule du vagin). Cette lame dégénère partiellement au 5e mois pour ne laisser subsister que l'hymen. L'absence de dégénération de cette lame tissulaire est responsable pour l'imperforation hyménéale. Le mucus des glandes cervicales stimulées par les oestrogènes maternels s'accumule en amont de l'hymen et peut alors conduire à un hydro(metro)colpos. Cette malformation ne se manifeste parfois qu'à l'adolescence sous la forme d'une aménorrhée douloureuse avec hémato(metro)colpos.

21.6.e. Tumeurs germinales

Elles constituent environ **4 % des tumeurs de l'enfant** avec un premier pic d'âge avant trois ans et un second après 12 ans. Deux tiers d'entre elles environ sont bénignes.

Ces tumeurs se développent à partir des **cellules germinales primitives (PGC)** qui apparaissent dans l'**épiblaste** dès la gastrulation (stade 6) et subissent une première **migration extraembryonnaire** dans l'endoderme de la vésicule vitelline. Depuis là et en passant à travers le mésentère, elles vont **coloniser les crêtes génitales** (futurs ovaires et testicules).
Cette migration s'effectue entre la 4e et la 6e semaine (stade 11-14).
Une migration pathologique des PGC permet d'expliquer leur implantation dans des sites ectopiques (région sacro-coccygienne, rétro-péritonéale, médiastinale, intracrânienne, pinéale).
Les tumeurs germinales sont **classées en:**

- germinomes
- tumeurs embryonnaires
- tumeurs extra-embryonnaires

Pour en savoir plus Incidence des tumeurs germinales chez l'homme en fonction de l'âge.
Cette classification histologique reflète l'étape de la différenciation à laquelle s'est arrêtée la cellule au moment de sa transformation maligne. Celle-ci peut intéresser des cellules

- qui sont restées au **stade germinal** (germinomes)
- qui se sont différenciées vers des aspects **embryonnaires** (tératomes, carcinome embryonnaire)
- qui se sont différenciées vers des aspects **extra embryonnaires** (tumeurs du sac vitellin, choriocarcinome)

21.6.e.1. Germinome

Les germinomes (**séminomes** dans le testicule, **dysgerminomes** dans l'ovaire) représentent seulement 15 % des tumeurs germinales chez l'enfant.
Le séminome est la tumeur germinale la plus fréquente en présence de cryptorchidie respectivement de dysgénésie gonadique (Klinefelter, testicule féminisant).
Pour en savoir plus Macroscopie et microscopie d'un séminome testiculaire.

21.6.e.2. Carcinome embryonnaire

Le carcinome embryonnaire peut se transformer en tératome. Il constitue environ 1/3 des tumeurs germinales du testicule.
Pour en savoir plus Macroscopie et microscopie d'un carcinome embryonnaire.

21.6.e.3. Tératome

Les tératomes sont **composés de** tissus provenant des trois feuillets embryonnaires (l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme). On distingue les tératomes matures (kystiques), immatures (solides) et cancérisés.
Pour en savoir plus Macroscopie d'un tératome de l'ovaire.

Chez la femme, la torsion de l'annexe (trompes et ovaires) est plus souvent associée à un tératome qu'à une tumeur ovarienne d'autre nature.

Vidéo Torsion de l'annexe

Torsion de l'annexe en présence d'un kyste ovarien droit massif (15 x 20 cm).

21.6.e.4. Tumeur du sac vitellin

Les tumeurs du sac vitellin (yolk sac tumor) représentent la variété la plus fréquente chez l'enfant.

21.6.e.5. Choriocarcinome

Le choriocarcinome a été étudié dans le module Placenta.

Pour en savoir plus Macroscopie d'un choriocarcinome.

21.8 Résumé

21.8.a. Le système génital en quelques mots

La **détermination du sexe** est établie au moment de la **fécondation** par l'appariement d'une paire de chromosomes sexuels (XY chez l'homme et XY chez la femme). Les anomalies génétiques illustrent que c'est la **présence** (ou l'absence) **du chromosome Y** qui est déterminante pour l'**expression d'un phénotype** masculin (ou féminin), bien que d'autres gènes, sur d'autres chromosomes, soient également impliqués dans une cascade d'interactions.

En plus des **facteurs génétiques**, le développement du système génital est dépendant de **régulations hormonales** à plusieurs étapes de la différenciation embryonnaire. Au cours des **six premières semaines**, le **système génital reste indifférencié**. Par la suite, des régulations hormonales sont à l'origine de la formation des gonades et des voies génitales internes et

externes.

Lors de la différenciation des **organes génitaux masculins**, deux types cellulaires testiculaires sont déterminants: les cellules de soutien (**cellules de Sertoli**) qui entourent les cellules germinales primordiales (PGC) et sécrètent l'hormone anti-müllérienne (AMH) et les cellules interstitielles (**cellules de Leydig**) qui sécrètent la testostérone responsable pour la différenciation des voies génitales masculines.

Le **conduit mésonéphrotique (canal de Wolff)** donne naissance à l'épididyme, au canal déférent, à la vésicule séminale et s'abouche finalement sous la forme du canal éjaculateur dans l'urètre sous la vessie.
L'urètre ainsi que les **glandes sexuelles accessoires** (prostate, glandes bulbo-utétrales et urétrales) dérivent du sinus urogénital. Le tubercule génital et les replis urogénitaux vont former le pénis, Les bourrelets labio-scrotaux formeront le scrotum.

Dans le **cortex ovarien**, les cellules folliculaires en provenance de l'épithélium coelomique entourent les cellules germinales primordiales (PGC) et forment les follicules primordiaux. La formation des **organes génitaux féminins** est caractérisée par la régression des canaux mésonéphrotiques (Wolff) et le maintien des **canaux para-mésonéphrotiques** (Müller). Les canaux de Müller sont à l'origine des trompes utérines, de l'utérus ainsi que de la partie supérieure du vagin.

Le **sinus urogénital** forme avec les bourrelets génitaux et le tubercule génital les organes génitaux externes (partie inférieure du vagin, vestibule, petites et grandes lèvres ainsi que le clitoris).

Une **anomalie précoce** de la différenciation des organes génitaux conduit à un status d'**hermaphrodisme** (notamment suite à la formation de mosaïques). D'autres anomalies chromosomiques (syndrome de Turner ou de Klinefelter) peuvent également conduire à la malformation des organes génitaux.

Les **anomalies les plus fréquentes des voies génitales masculines** se traduisent soit par une fermeture incomplète de l'urètre, une anomalie de la descente testiculaire, une hernie inguinale ou un hydrocèle.
Chez la **femme**, une anomalie dans la fusion des canaux de Müller au niveau de l'utérus résulte en une malformation utéro-vaginale.

Finalement, des **tumeurs** peuvent apparaître lors d'une prolifération de cellules issues de la lignée des **cellules germinales primordiales**.

Chapitre 22 - Système nerveux

Objectifs

Au terme de ce module, l'étudiant est capable:

- de décrire les caractéristiques du système nerveux central et du système nerveux périphérique
- de distinguer la neurulation primaire et la neurulation secondaire
- de décrire sommairement les mécanismes moléculaires contrôlant le développement du système nerveux central

- de corréler la formation des vésicules cérébrales embryonnaires aux structures du cerveau mature
- de connaître les divisions fonctionnelles principales du cerveau et du système nerveux périphérique
- de comprendre la différenciation histologique et fonctionnelle des cellules du tissu nerveux (neurone et glie)
- de décrire et de comprendre le rôle des phénomènes de base du développement du cerveau (migration, apoptose, épissage)
- d'analyser les homologies structurelles entre le développement embryonnaire de la moelle épinière et des centres suprasegmentaires
- de décrire sommairement la circulation cérébrale

Prérequis

- Disque embryonnaire
- Période embryonnaire
- Période foetale

Questions & réflexions

- L'organisation du système nerveux central reflète l'organisation anatomique du corps. Comment est-ce que les divisions du cerveau associées aux différents segments du corps correspondant se différencient le long du tube neural?
- La formation des circuits neuronaux se fait par étapes: les corps cellulaires des neurones sont engendrés dans les différents étages du cerveau, et ensuite ils établissent des connexions fonctionnelles précises avec des populations de neurones dans d'autres régions du cerveau. Quels mécanismes permettent l'établissement de ces connexions précises?
- Comment ajuster des connexions imprécises ou manquantes?
- Quelles fonctions du corps sont contrôlées par l'activité du cerveau?
- Quelles informations le cerveau reçoit-il de notre corps?
- Pour quelles raisons les pathologies de la peau et du système nerveux sont-elles si fréquemment associées?
- Quelles sont les particularités du tissu nerveux?
- La circulation cérébrale est une circulation terminale. Quels dangers cela implique-t-il pour le cerveau?

Introduction

La formation du système nerveux central, à partir du tube neural, passe par plusieurs étapes de développement. La partie caudale formant la moelle épinière, innerve le tronc et les membres, alors que la partie rostrale, formant le cerveau, innerve la tête. La **moelle épinière** se subdivise en segments avec une organisation générale semblable, alors que le **cerveau** est divisé en **5 vésicules** avec une organisation très différente:

- les trois postérieures constituent le **tronc cérébral**
- les deux antérieures forment les **hémisphères** et le **diencéphale**

Les cellules du système nerveux central sont générées dans la couche interne (ventriculaire) du tube neural pendant la vie embryonnaire et quittent progressivement le cycle de division cellulaire pour se différencier en neurones (ou en glies) qui migrent dans la paroi du tube neural pour se regrouper dans des noyaux et des cortex (matière grise) qui sont reliés par des connexions axonales regroupés dans les tracts (matière blanche).

De nombreux mécanismes cellulaires régulent la **migration cellulaire** et la **croissance axonale** pour assurer la formation de connexions fonctionnelles précises entre les différentes régions du cerveau. Le cerveau est un tissu avec un métabolisme cellulaire très élevé et est très sensible à la variation de la composition du milieu extracellulaire.

Les **territoires de vascularisation** déterminent les zones, et donc les fonctions, atteintes en cas de lésion ou d'obstruction des vaisseaux.

22.1 Définitions et généralités

22.1.a. Définitions

Du point de vue **anatomique** on distingue classiquement deux entités:

- le **système nerveux central (SNC)** qui comprend le cerveau et la moelle épinière
- le **système nerveux périphérique (SNP**) qui comprend les voies nerveuses situées en dehors du SNC et qui véhiculent l'information afférente et efférente au SNC.

Pour en faciliter l'étude, le système nerveux sera donc divisé en **deux entités interactives**:

- Le **système nerveux central (SNC)** ou **névraxe** qui se développe à partir du **tube neural**. Il englobe le **cerveau** (hémisphères cérébraux, diencéphale, tronc cérébral, cervelet) et la **moelle épinière**, dont il sera question dans ce module.

Le **système nerveux périphérique (SNP)** comprend une **voie sensitive** ou **afférente** et une **voie motrice** ou **efférente**, situées en **dehors** (**) **du SNC**. Il se développe essentiellement à partir des cellules des **crêtes neurales**. Le **tube neural** donne toutefois naissance aux **fibres somatiques motrices** ainsi qu'aux **fibres préganglionnaires** du système nerveux autonome (voir ci-dessous) et le **mésoblaste** donne naissance à la **dure-mère** ou **pachyméninge** (les léptoméninges = arachnoïde et pie–mère dérivent de la crête neurale) et au tissu conjonctif des nerfs périphériques.

(**) Une exception est faite aux fibres somatiques motrices et aux fibres préganglionnaires du système nerveux autonome qui tout en faisant partie du SNP ont des corps cellulaires situés **dans la moelle** et dans le **tronc cérébral** donc **dans le SNC**!

La **voie sensitive afférente** comprend les neurones **somatiques** et **viscéraux**. Elle relaie vers le système nerveux central l'information reçue de récepteurs situés dans les organes somatiques (peau, muscles) et viscéraux (intestin, poumons, etc...). Les corps cellulaires des neurones sensoriels sont rassemblés dans les ganglions rachidiens et paravertébraux.

Mehr dazu

Le système nerveux somatique moteur et autonome

La **voie motrice efférente** qui peut être divisée en:

- Voie **motrice somatique** qui transite par les **nerfs crâniens** lorsqu'ils sont issus du tronc cérébral et les **nerfs rachidiens** (ou spinaux) lorsqu'ils sont issus de la moelle.
- Voie **motrice autonome végétative** (**SNA**) qui comprend l'ensemble des efférences contrôlant la régulation du milieu intérieur (homéostasie). Elle est responsable du fonctionnement des neurones moteurs innervant les muscles lisses des viscères et des vaisseaux sanguins, le coeur et les glandes. La partie préganglionnaire transite avec les nerfs crâniens ou rachidiens alors que la partie postganglionnaire (pour le système sympathique) transite par un plexus nerveux qui se distribue dans le corps soit en entourant les branches artérielles, soit en suivant les tronc de gros nerfs périphériques avant de se distribuer dans les branches terminales.

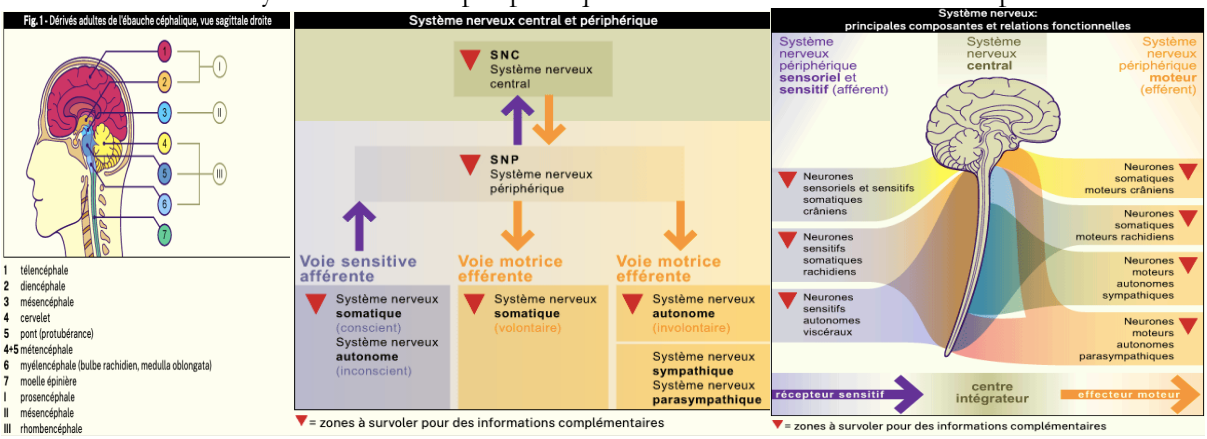
Le système nerveux autonome (SNA), à l'instar du SNP est également divisé en deux parties:

- le système nerveux **sympathique**
- le système nerveux **parasympathique**

Sommairement, le **système nerveux parasympathique assure** la mise au repos des organes et la stimulation du système digestif.
Le neurotransmetteur associé est l'**acétylcholine**.

Sommairement le **système nerveux sympathique assure** la mise en état d'alerte de l'organisme et la préparation à l'activité physique et intellectuelle. Les neurotransmetteurs associés sont la **noradrénaline** et l'**adrénaline** (dilatation des bronches, accélération de l'activité cardio-pulmonaire, dilatation des pupilles).

L'étude détaillée du système nerveux périphérique sera traitée dans un module séparé.



Légende Fig. 1 Cette image donne une vue d'ensemble du devenir des dérivés embryonnaires du SNC (I, II, III) à la fin de la période foetale.

Pour en savoir plus Dérivés adultes détaillés de l'ébauche céphalique
Pour en savoir plus Dérivés adultes des vésicules cérébrales secondaires

22.1.b. Généralités

La **morphogénèse** du système nerveux est un phénomène **très précoce**. Elle débute dès le **19e jour** (stade 7) avec la formation de la **plaque neurale** et toutes les divisions principales du SNC sont formées à partir de la 12e semaine. La maturation en revanche, se poursuit **au-delà de la naissance**.

L'**histogénèse** du SNC aboutit à la formation de 100 milliards de neurones ! Le potentiel mitotique du neuroépithélium est donc gigantesque mais limité dans le temps puisqu'il s'**épuise progressivement entre la 16e semaine et la naissance**. Il est toutefois établi aujourd'hui, chez les **mammifères**, que des cellules souches neuronales persistent durant **toute la vie** essentiellement dans la région de l'hippocampe et du bulbe olfactif. En outre une deuxième vague de **neurogénèse postnatale** produit un grand nombre d'interneurones destinés au cortex cérébelleux, à l'hippocampe et aux bulbes olfactifs.

De nombreux processus fondamentaux de développement sont impliqués dans la formation du SNC. Notamment l'**induction**, la **prolifération**, la **communication intercellulaire**, la **migration** et la **différenciation cellulaire**, ainsi que l'**apoptose** ou mort cellulaire programmée. Ces phénomènes seront traités en détail dans ce module.

La compréhension de l'anatomie cérébrale très complexe est facilitée par une bonne connaissance du développement embryonnaire.

22.2 Développement précoce du système nerveux: différenciation du tube neural et des crêtes neurales

22.2.a. Neurulation primaire et secondaire

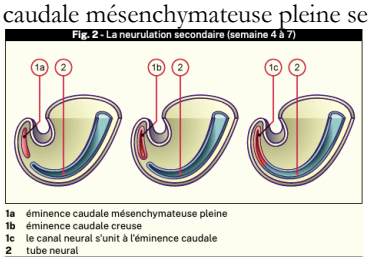
La **neurulation primaire** est la transformation de l'**ectoderme** de la région sus-chordale en un **tube neural primitif**. Elle est contrôlée par l'**action inductrice** du **mésoblaste axial**, de la **chorde dorsale** et de la **plaque préchordale**. En effet, le rôle inducteur de ces structures dans la transformation neuroblastique de l'ectoblaste est maintenant bien documenté, alors qu'il avait déjà été reconnu au début du 20e siècle (Spemann 1924). Le déterminisme du système nerveux passe non seulement par l'**induction neuroblastique**, mais aussi par la **différenciation** de ses populations cellulaires. (Mécanismes moléculaires dans le développement du SNC).

La **neurulation secondaire**, par opposition à la neurulation primaire, concerne le développement de la **partie terminale** de la moelle épinière à la hauteur du 31e somite (entre la 4e et la 7e semaine). Rappelons que la **ligne primitive** produit avant de disparaître (29e jour) une structure mésoblastique qui persiste et qui s'appelle l'**éminence caudale**. Cette dernière sera à l'origine de la partie caudale du tube neural et de l'élongation de la moelle épinière. Le cordon, initialement plein, se creuse d'une lumière qui s'unit au canal neural. Il sera finalement revêtu par le neuroépithélium.

L'**induction neuronale** aboutit à l'identification de **trois territoires ectoblastiques** à l'avenir distinct:

- l'**ectoblaste dorsomédian** (future plaque neurale) à l'origine du **tube neural**
- l'**ectoblaste** à la jonction du **neuroépithélium** à l'origine de la **crête neurale**
- l'**ectoblaste latéral** à l'origine de l'**épiderme** et des **placodes épiblastiques**

Légende
Fig. 2 La neurulation secondaire, concerne le développement de la partie terminale de la moelle épinière. L'éminence caudale mésenchymateuse pleine se creuse d'une lumière qui s'unit au canal neural.



22.2.b. Formation du tube neural

C'est l'apparition de la **plaque neurale** au 19e jour (stade 7) qui constitue le **premier évènement** de la formation du futur **système nerveux**. La plaque neurale se développe en avant de la **ligne primitive** (stade 6-7) sous forme d'un épaississement **médio-sagittal** de l'ectoblaste et suit un gradient cranio-caudal. Le développement de la plaque neurale est plus rapide à l'extrémité crâniale de sorte qu'elle s'élargit en forme de raquette au point l'origine du futur **cerveau**. L'extrémité caudale reste étroite et donnera la **moelle épinière**. Ces modifications sont concomitantes de la **gastrulation**.

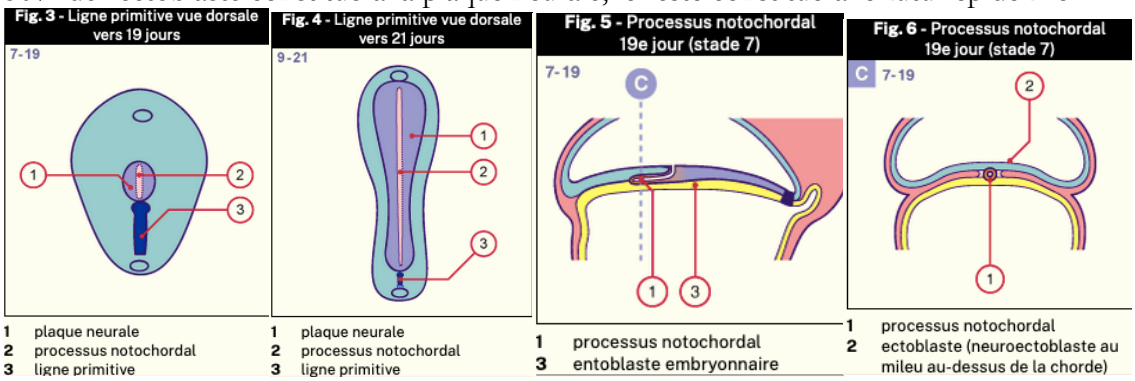
En effet, c'est lors de l'apparition de la **notochorde** et sous l'influence **inductrice du mésoblaste axial** sous-jacent (plaque préchordale et portion crâniale du processus notochordal) que se développe la **plaque neurale**. Le mécanisme d'induction neural est complexe et serait lié à des substances inductrices sécrétées par les cellules mésoblastiques axiales. Ces facteurs, diffusant vers les cellules ectoblastiques sus-jacentes, activent des **gènes** responsables de la différenciation de l'épithélium ectoblastique en un épithélium prismatique pseudostratifié: le **neuro-ectoblaste**.

Animation

Inflexion dans le sens longitudinal (céphalo-caudal)
La **plaque neurale** apparaît donc à l'extrémité crâniale de l'embryon et progresse par recrutement de nouvelles cellules neuro-ectoblastiques à son extrémité caudale. Au cours de la 3e semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent et forment les **bourrelets neuraux** qui délimitent la **gouttière neurale** (stade 8). La partie la plus antérieure de la plaque neurale présente un mouvement d'**enroulement** faisant basculer les territoires antérieurs et dorsaux en position ventrale.

Après que se soit détaché de chaque côté des amas cellulaires longitudinaux issu de la zone de jonction de la gouttière neurale et de l'ectoblaste, les bords de la **gouttière neurale** vont se rapprocher puis s'**accoler** dès le **28e jour** pour délimiter le **tube neural** (stade 10). Ces amas latéraux constituent les **crêtes neurales** (stade 9). La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (au niveau du 4e somite) et progresse alors simultanément en direction céphalique (le **neuropore rostral** se **ferme au 29e jour** (stade 11)) et caudale (le **neuropore caudal** se **ferme au 30e jour** (stade 12)).
L'emplacement du neuropore antérieur correspond à la **lame terminal**e du cerveau adulte. Celui du neuropore postérieur, correspond au **31 somites** (environ S1), où se fera la **neurulation secondaire** à partir de l'**éminence caudale**, qui se terminera chez l'adulte par le **cône médullaire**. Un défaut de fermeture du tube neural postérieur résulte en une pathologie appelée spina bifida, alors que l'absence de fermeture du neuropore antérieur est responsable d'une anencéphalie.

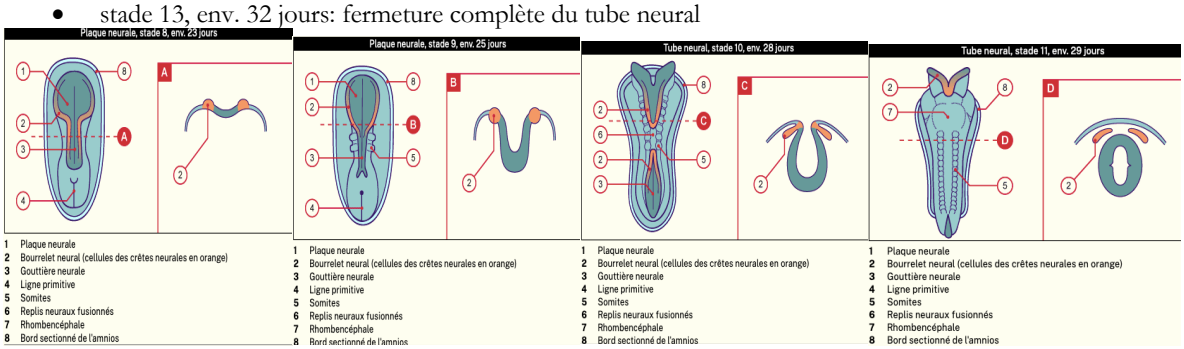
La fusion des gouttières neurales est liée au fait que les cellules neuroectodermiques se reconnaissent et augmentent leur capacité d'adhésion grâce à l'**expression accrue des N-cadhérines et des N-CAMs** à la faveur de la E-cadhérine (spécifique des épithéliums).
L'ectoblaste se reconstitue au-dessus du tube neural flanqué de ses deux crêtes neurales. Environ 50% de l'ectoblaste constituera la plaque neurale, le reste constituera le futur épiderme.



Légende
Fig. 3, 4 Vue schématique dorsale du disque embryonnaire au cours de la 3e semaine montrant l'apparition de la plaque neurale ainsi que la ligne primitive et la formation du processus notocordal. Sur l'image au stade 9, observer l'élargissement plus marqué « en raquette » de la plaque neurale au niveau rostral.
Fig. 5 Représentation schématique de la formation du processus notochordal au 19e jour par invagination des cellules épiblastiques en provenance du noeud primitif.
Fig. 6 Coupe selon C

Neurulation et stades de Carnegie:

- stade 7, env. 19 jours: plaque neurale
- stade 8, env. 23 jours: bourrelets neuraux et gouttière neurale
- stade 9, env. 25 jours: gouttière neurale toujours ouverte, formation de la crête neurale, rhombomères
- stade 10, env. 28 jours: fusion des bords de la gouttière neurale, formation du tube neural
- stade 11, env. 29 jours: fermeture du neuropore rostral
- stade 12, env. 30 jours: fermeture du neuropore caudal, neurulation secondaire
- stade 13, env. 32 jours: fermeture complète du tube neural



22.2.c. Les mécanismes moléculaires dans le développement précoce du SNC

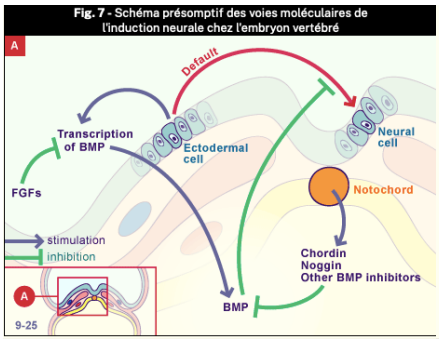
Le développement harmonieux du SNC fait appel à des mécanismes de régulation très sophistiqués. Des progrès remarquables ont été faits au cours des dernières années quant à la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans toutes les étapes du développement en passant par l'**induction**, la **prolifération**, la **différenciation**, la **migration** et finalement l'**apoptose**. Ces découvertes ont permis de développer largement les connaissances sur le mode de fonctionnement de certaines molécules tels que les **facteurs de transcription** et **la transduction de signal intracellulaire** spécifiques aux différents stades du développement embryonnaire.

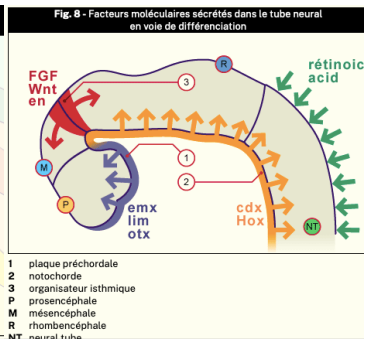
Les études génétiques sur les invertébrés et les vertébrés inférieurs (nématode, drosophile, souris) ont permis d'identifier des gènes responsables du développement embryonnaire et d'avoir ainsi une meilleure compréhension du développement du SNC chez l'homme.

Le développement embryonnaire du SNC a pu être attribué à l'interaction complexe entre différentes **molécules sécrétées** telles que celles de la superfamille des **TGF-β** (transforming growth factors), les **BMPs** (bone morphogenetic proteins), les **FGFs** (fibroblast growth factors), les **Wnts** (wingless related), ainsi que les **CAMs** (molécules d'adhésion cellulaire) et certains **gènes**, en particulier les **gènes homéotiques** et **Pax**. Ces facteurs agissent en association et selon une **séquence spatio-temporelle spécifique**. C'est l'activation de certains gènes qui déterminera notamment la différenciation des **cellules neuroectoblastiques** en **neurones** et **cellules gliales**. En outre, des facteurs exogènes tels que l'**acide folique** et le **cholestérol** sont également indispensables au développement harmonieux du tube neural.

22.2.c.1.Différenciation du tube neural primitif ou la transformation neuroblastique de l'ectoderme

Durant la gastrulation, la plaque neurale est **induite** par la **notochorde** qui sécrète des substances telles que **follistatine**, **chordin** et **noggin**. Ces substances **inhibent** la sécrétion de la **BMP4** (bone morphogenetic protein). Cette protéine est un facteur de croissance de la famille des **TGF-β** et est responsable de l'inhibition de la transformation des cellules ectodermiques en cellules neurales (voie d'expression par défaut). Des études montrent que le **FGF** réprime également l'**expression** de la BMP4 à un stade plus précoce.





Légende

Fig. 7 La transformation des cellules ectodermiques en cellules neurales se fait spontanément (par défaut). Cette différenciation neurale est toutefois inhibée par la libération tonique de BMP en provenance des cellules ectodermiques.
Toutefois, au cours de la gastrulation, des substances telles que follistatine, chordin et noggin sécrétées par la notochorde inhibent l'activé de la BMP, permettant ainsi à la différenciation de la plaque neurale. En outre, avant la gastrulation, les FGFs agissent en inhibant la transcription (mRNA) de la BMP.
Fig. 8 Au niveau du prosencéphale, c'est la plaque préchordale qui exprime des facteurs de transcription tels que emx, lim et otx.
Au niveau du mésencéphale et du rhombencéphale, c'est la notochorde qui joue ce rôle (expression de gènes Hox et cdx). L'organisateur isthmique exprime FGF, Wnt et en.

22.2.c.2.Polarité antéro-postérieure du tube neural

La différenciation du tube neural s'accompagne d'une **modulation** de l'**expression génique** dans la notochorde, la plaque préchordale, l'organisateur isthmique et dans le tube neural.

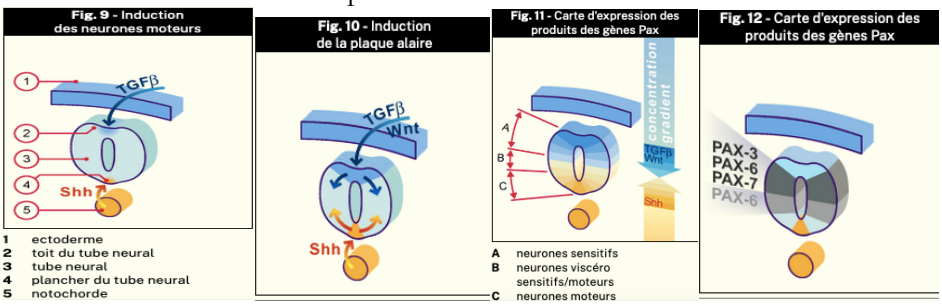
- Au niveau du **prosencéphale** - où il n'y pas de notochorde - c'est la plaque préchordale qui joue le rôle d'inducteur avec l'expression de facteurs de transcription tels que Emx (empty spiracle), Lim et Otx (orthodenticle).
- En revanche, au niveau du **mésencéphale** et du **rhombencéphale**, c'est la notochorde et le mésoblaste para-axial qui jouent ce rôle.
- Le développement de la **partie postérieure du tube neural** dépend de la présence d'autres facteurs tels que les FGFs (fibroblast growth factors) ainsi que de l'expression des gènes Hox, cdx et de l'acide rétinoïque.
- Enfin, l'organisateur isthmique est un élément important de la **segmentation antéropostérieure du cerveau**. Il exprime notamment des facteurs de croissance tels que FGF et Wnt et en (engrailed). Une souris knock-out Wnt et engrailed présentent des anomalies du développement du mésencéphale et du cervelet.

22.2.c.3.Polarité dorso-ventrale du tube neural

Alors que la polarité antéropostérieure est déterminée au stade de plaque neurale, la polarité dorso-ventrale est établie plus tardivement. Celle-ci est régie par la notochorde qui induit le **plancher** du **tube neural** (plus globalement le territoire ventral forme les **plaques basales motrices**). Cette région spécialisée du tube neural est constituée par des cellules aux propriétés spécifiques. Elles produisent notamment des substances **chimiotactiques** dirigeant la croissance des axones commissuraux vers le côté controlatéral. En outre, le **complexe notochorde-plancher** serait responsable de l'induction de la différenciation précoce (stade 13) des neurones moteurs. En effet, c'est le **Shh (sonic hedgehog)**, une glycoprotéine sécrétée par la notochorde puis par la plaque neurale, qui va induire à ce niveau la répression des gènes dorsalisants tels que **PAX 3** et **PAX 7** et permettre ainsi la différenciation des neurones moteurs.

Quant au territoire dorsal, il constitue les futures **lames alaires sensitives**, dont la dorsalisation est faite par l'activation d'une cascade de facteurs de croissance de la famille des **TGF-β** (dorsaline, activine, BMP4), ainsi que **Wnts**. Ces facteurs sont responsables de l'expression de gènes dorsalisants notamment **PAX 3** et **HOX 7 (msx1)**. L'expansion ventrale de cellules de type

sensitif après ablation de la notochorde indique que la différenciation de ces cellules est soumise à une influence inhibitrice en provenance de celle-ci.



Légende

Fig. 9 La sécrétion du Shh par le complexe notochorde-plancher serait responsable de l'induction des neurones moteurs grâce à la répression de l'expression des gènes dorsalisants tels que PAX 3 et PAX 7.

Fig. 10 La dorsalisation du toit du tube neural (plaque alaire) est faite par l'activation d'une cascade de facteurs de croissance de la famille des TGF-β ainsi que Wnts.

Fig. 11 Les gènes Pax encodent pour des facteurs de transcription qui jouent un rôle important dans le développement du tube neural. Notamment les gènes Pax 3/7 (plaque alaire) et Pax 6 (plaque basale). Le déficit des ces gènes est responsable de malformations (syndrome de Waardenburg et aniridie).

Fig. 12 Carte d'expression des produits des gènes Pax dans la moelle épinière embryonnaire de souris d'après Chalepakis et al 1991.

22.2.d. Formation des crêtes neurales

Les **cellules des crêtes neurales** (stade 9) constituent en fait un véritable **4e feuillet embryonnaire** avec une **organisation segmentaire** partielle participant à la formation du système nerveux périphérique (neurones ainsi que cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel).

Lors de la fermeture de la gouttière neurale, les cellules de la jonction neuroectoblaste / ectoblaste prolifèrent suite à l'interaction de ces deux tissus et migrent en profondeur.

Ces cellules présentent des **capacités migratoires** remarquables ainsi qu'une **diversité phénotypique** puisqu'elles donnent naissance à de nombreux types cellulaires différenciés.

La migration des cellules des crêtes neurales est liée notamment à la **disparition** des **N-CAM** et des **cadhérines**, exprimées par les cellules du tube neural, alors que des **intégrines membranaires** apparaissent. Les molécules de la famille des **TGF-β** semblent stimuler le départ en migration des cellules de crêtes neurales en modifiant leurs propriétés d'adhérence au niveau de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, collagène). En effet, pour se déplacer, ces cellules se lient par des récepteurs membranaires spécifiques (intégrines) aux molécules de la matrice extracellulaire (fibronectine et laminine). La fin de la migration cellulaire est associée à une **ré-expression** des cadhérines et des N-CAM molécules favorables à l'adhésion des cellules. Des études ont montré le rôle des molécules de la famille des **BMPs, FGFs, Wnts**, ainsi que de l'**acide rétinoïque** dans l'induction des crêtes neurales. Le **SHH** serait quant à lui capable d'empêcher la dispersion des cellules de crêtes neurales inactivant les **intégrines β1**.

Légende

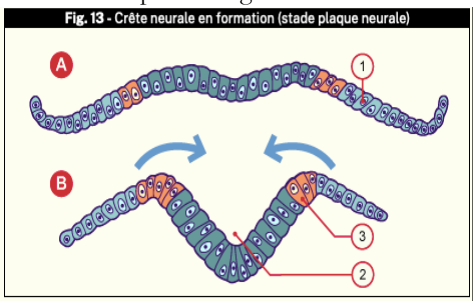
Fig. 13 Début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de formation de la gouttière neurale. Les flèches indiquent le sens du plissement latéral. En orange les cellules de la future crête neurale.

Fig. 14, 15 Formation à partir de la plaque neurale, de la gouttière neurale et finalement du tube neural. Des amas de cellules (orange) se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales. En quittant le neuroépithélium, les cellules des crêtes neurales perdent leur caractère cohésif.

NB: noter qu'au stade de tube neural, l'épithélium neural est pluristratifié ce qui n'est pas représenté ici pour des raisons de simplification graphique.

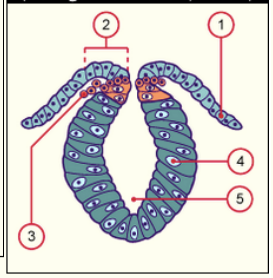
Fig. 16 De la crête neurale proviennent les neuroblastes du système nerveux périphérique, les glioblastes de la glie périphérique, les médulloblastes, les mélanoblastes, les cellules de l'éctomésenchyme de la région céphalique et les cellules des leptoméninges.

Fig. 13 - Crête neurale en formation (stade plaque neurale)



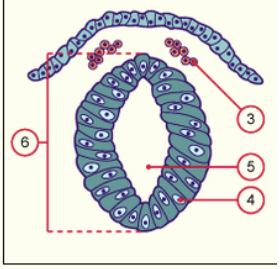
A plaque neurale
B gouttière neurale
1 épiblaste
2 gouttière neurale
3 cellule de la future crête neurale

Fig. 14 - Crête neurale en migration (stade gouttière neurale, stade 9)



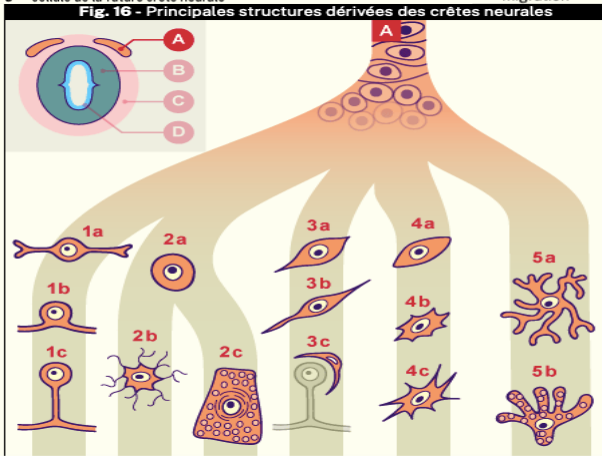
1 épiblaste
2 bourrelets neuraux
3 cellules des crêtes neurales en migration

Fig. 15 - Crête neurale après migration (std. tube neural, stade 11)



4 neuroépithélium
5 canal épendymaire
6 tube neural

Fig. 16 - Principales structures dérivées des crêtes neurales



1a neuroblaste bipolaire
1b neuroblaste bipolaire en différenciation
1c neurone sensitif pseudo-unipolaire des ganglions rachidiens
2a neuroblaste unipolaire
2b neurone multipolaire des ganglions sympathiques
2c médulloblaste (cellules chromaffines) dans la médullaire de la glande surrénale
3a glioblaste
3b cellule de Schwann
3c cellule satellite
4a cellule mésenchymateuse
4b cellule des leptoméninges (arachnoïde et pie-mère)
4c cellule de l'ecto-mésenchyme
5a mélanoblaste (cellule pigmentaire)
5b mélanocyte
A crête neurale
B tube neural (zone du manteau)
C mésenchyme
D tube neural (couche épendymaire)

22.3 Développement général du système nerveux central: formation des vésicules et des courbures cérébrales

22.3.a. Formation des vésicules cérébrales primitives

Avant le 25e jour, alors que le neuropore antérieur est encore ouvert, le tube neural se renfle d'avant en arrière en **3 vésicules**:

- le **prosencéphale**
- le **mésencéphale**
- le **rhombencéphale**

Pour en savoir plus sur les placodes et les organes des sens

Ces vésicules subissent une inclinaison à concavité ventrale due à deux sillons qui déterminent la **courbure mésencéphalique** (au niveau du mésencéphale) et la **courbure cervicale** (entre la moelle et le rhombencéphale).

Elles abritent en outre les **organes des sens** centraux: l'**odorat**, la **vue** et l'**ouie**.

En effet, les **vésicules optiques** s'évaginent à partir de l'épithélium neural du prosencéphale en direction latérale où elles induisent les **placodes cristalliniennes** dans l'ectoblaste.

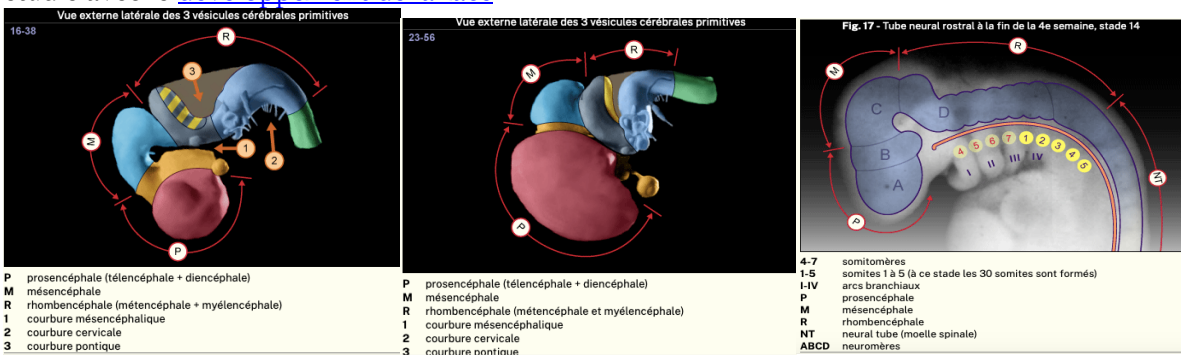
Les **placodes olfactives** sont induites par le mésoblaste adjacent, puis par **deux évaginations** de l'épithélium neural (les bulbes olfactifs) de la région prosencéphalique frontale.

Les **vésicules otiques**, se développent dans l'ectoblaste adjacent au rhombencéphale, par évagination de **placodes otiques** induites par l'épithélium neural du myélencéphale.

Au delà de l'organisation traditionnelle en **trois vésicules primitives**, une **organisation segmentaire** est visible dès le début de la 4e semaine et jusqu'à la fin de la 5e semaine. Il s'agit de renflements transitoires et étroits appelés les **neuromères** (respectivement **rhombomères** au niveau du rhombencéphale).
A cinq semaines (stade 14), on distingue chez l'embryon humain:

- 1 neuromère télencéphalique (A)
- 4 neuromères diencéphaliques (B)
- 2 neuromères mesencéphaliques (C)
- 8 rhombomères (D)

La segmentation des ces structures est en relation avec l'expression des **gènes homéotiques**. Leur rapport avec la segmentation du **mésoblaste para-axial** et les **arcs pharyngiens** sera étudié avec le développement de la face.



Légende
Navigation : Stade 16 (38 j.), Stade 23 (56 j.)
Fig. 17 La partie rostrale du tube neural montre des signes de segmentation transitoire (neuromères A B C D). Les neuromères dans le rhombencéphale, appelés rhombomères (D), contiennent des unités de neurones qui ne se mélangent pas avec ceux des autres rhombomères et qui sont spécifiés quant à leur futur organe cible avant même leur migration.
On a représenté ici les neuromères en transparence (notamment huit rhombomères D), la chorde est schématisée en orange.

22.3.b. Formation des vésicules cérébrales secondaires et des courbures

Au cours de la cinquième semaine, le prosencéphale va se diviser en **télencéphale** et en **diencéphale**, alors que le rhombencéphale donnera le **métencéphale** et le **myélencéphale**. Avec le **mésencéphale** qui **ne se divise pas**, on compte donc maintenant **5 vésicules** secondaires.

Les courbures mésencéphalique et cervicale s'accentuent et la **courbure pontique** de **sens opposé et dorsale** se dessine entre le myélencéphale et le métencéphale.

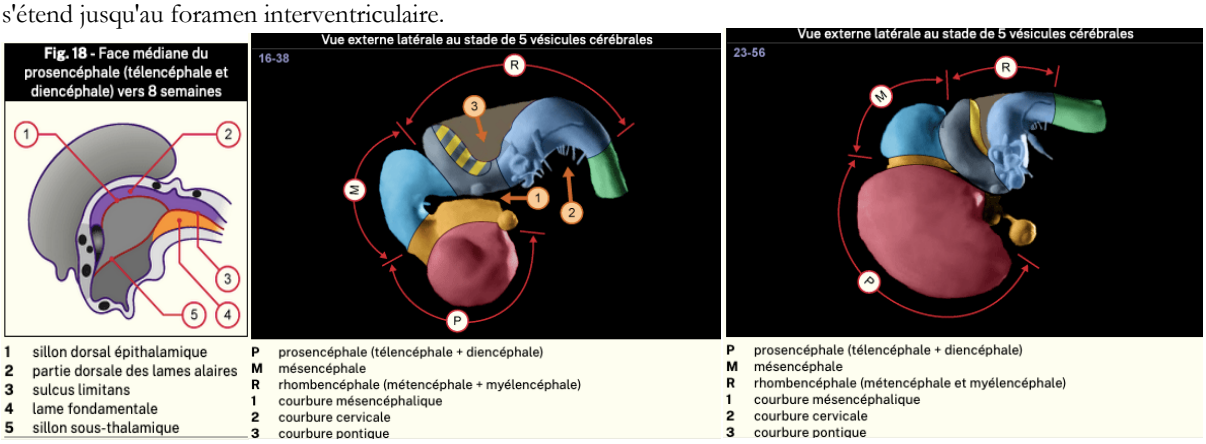
Dès la 6e semaine, la **croissance** marquée des **vésicules télencéphaliques** et l'apparition de nouvelles courbures vont augmenter considérablement les dérivés des **lames alaires** (amas dorsal du tube neural - viscéro/somato-sensitif) à la faveur de ceux des **lames fondamentales ou basales** (amas ventral- viscéro/somato-moteur du tube neural). En même temps des migrations cellulaires massives conduisent la substance grise à la périphérie, la substance blanche devenant

centrale: ce qui constitue l'une des **distinctions essentielles** entre la **moelle épinière** et le **cerveau**, comme nous le verrons lors du développement de ces structures respectives. C'est le développement important des vésicules télencéphaliques débutant au cours de la 6e et de la 7e semaine qui **caractérise l'homme** par rapport aux autres mammifères supérieurs.

Il faut noter que vers 8 semaines (stade 23), la lame fondamentale ne dépasse pas le niveau de la 3ème vésicule (il n'y aura donc pas de noyaux moteur de nerfs crâniens au-delà du mésencéphale). La lame alaire atteint en revanche le diencéphale.

Vers 38 jours (stade 16), le tube neural subit un enroulement autour de l'extrémité rostrale de la notochorde. On remarque que la 3ème vésicule (mésencéphale) devient progressivement la plus élevée, alors que la courbure mésencéphalique s'accentue et fait basculer les vésicules 1 et 2 en avant de la notochorde.

Légende
Fig. 18 Observer la lame fondamentale (lame basale) qui s'arrête au niveau du diencéphale alors que la lame alaire s'étend jusqu'au foramen interventriculaire.



22.4 Vue d'ensemble de l'histogénèse et de la myélinisation du tube neural

22.4.a. Introduction

L'histogénèse du tissu neural comprend **trois phases principales** qui se suivent dans le temps:

- la prolifération
- la différenciation
- la migration cellulaire

22.4.b. Prolifération des cellules souches matricielles neuroépithéliales

Comme nous l'avons vu, l'ensemble du tissu nerveux provient de l'ectoderme, formant initialement un **épithélium prismatique unistratifié simple**.
Suite à l'induction par la chorde et le mésoblaste para-axial, l'ectoderme donne naissance au **neuroépithélium** (plaque neurale). Les cellules de sa **paroi entrent en mitose** pour se transformer en un épithélium avec un seul type de cellules neuroépithéliales bipolaires et jointives***** s'étendant sur toute l'épaisseur de la paroi et formant alors un **neuroépithélium prismatique pseudostratifié**.

- Les cellules sont reliées par des « bandes d'adhésion » du côté de la lumière.

Lors de la division cellulaire, la position du noyau **évolue en fonction du cycle mitotique** (migration nucléaire intercinétique).
Le noyau, d'abord juxtaépendymaire, monte vers la périphérie (**G1**).
La cellule fait alors sa synthèse d'ADN au contact de la membrane limitante externe (phase **S** de l'interphase).

Le noyau redescend alors vers la zone juxtaépendymaire (**G2**) où il se divise (**M**) au contact de la membrane limitante interne. En même temps, la cellule neuroépithéliale s'arrondit et rétracte ses projections de la membrane limitante externe (se séparate de la lamina limitans interna).
Après la division cellulaire, les cellules filles s'allongent à nouveau (**G1**), le cytoplasme cellulaire relie la **membrane limitante interne** du côté de la cavité épendymaire, à la **membrane limitante externe** à la périphérie du tube neural. Finalement, chaque cellule se tend à nouveau entre les deux membranes limitantes, formant ainsi une matrice épithéliale de plus en plus dense.

Suite à la fusion des replis de la gouttière neurale, formant dès lors le tube neural, les cellules neuroépithéliales poursuivent leurs divisions. La paroi du tube neural forme maintenant un **épithélium pluristratifié** qui va perdre progressivement son caractère épithélial.

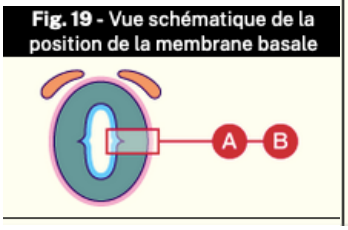


Fig. 19 - Vue schématique de la position de la membrane basale

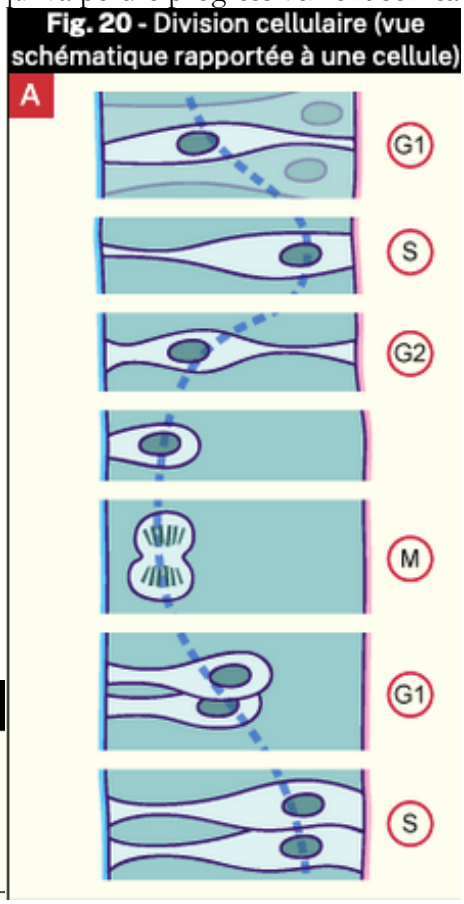


Fig. 20 - Division cellulaire (vue schématique rapportée à une cellule)

Légende
Fig. 19 Suite à la fermeture du tube neural, la membrane basale (rose) de l'épithélium neural se trouve à l'extérieur du tube neural, elle est alors appelée membrane limitante externe.
La membrane limitante interne (bleu clair) est formée quant à elle par un réseau de points d'adhésion de l'épithélium neural à la limite du canal central.
Fig. 20 Section schématique du tube neural montrant la migration du noyau d'une cellule neuroépithéliale en fonction du cycle cellulaire.

22.4.c. Différenciation et migration cellulaire

La **différenciation** de la plupart des types cellulaires cellulaires du futur système nerveux central, commence dans le rhombencéphale dès la fin de la **4e semaine**. Elle se fait à partir des précurseurs: les cellules souches neuroépithéliales adjacentes au canal neural qui présentent une intense activité mitotique. Il s'agit d'une différenciation à la fois spatiale (en direction crâniale et caudale) et temporelle de ces précurseurs neuroépithéliaux en **neuroblastes**. Cette différencition sera maximale entre la 15e et la 20e semaine, avec un deuxième pic vers la 25e semaine. La différenciation en **glioblastes** se fera par la suite (maximale après la naissance) et enfin viendra les **cellules épendymaires**.
En se différenciant, les cellules neuronales **perdent leur capacité de division** ainsi que leur **liaison avec les membranes limitantes**. Il s'ensuit un épaississement de la paroi du tube neural qui **perd** alors son **caractère épithélial pluristratifié** (stade 10) et forme les trois couches cellulaires caractéristiques du tube neural primitif:

- couche ventriculaire
- couche du manteau
- couche marginale

22.4.c.1. Différenciation des neuroblastes

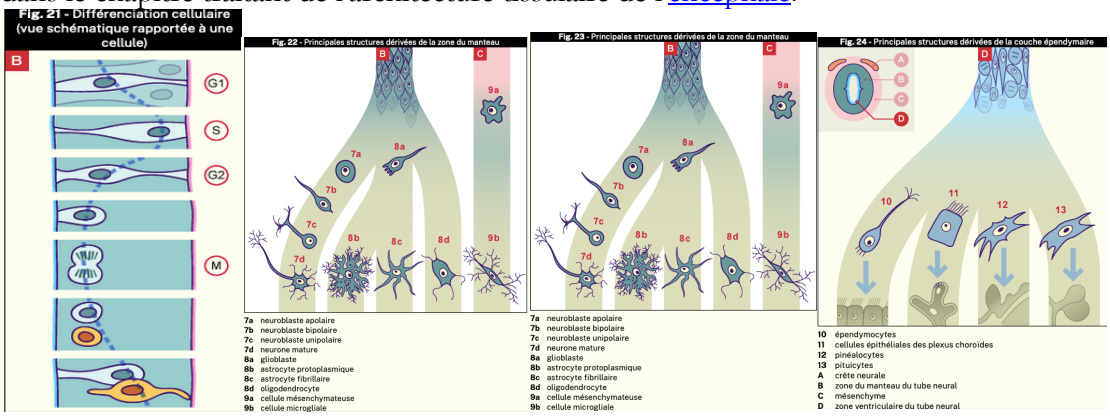
Les **neuroblastes** naissent de la division d'une cellule souche neuroépithéliale. Ces cellules sont probablement déterminées suite à une mitose ultime (mitose critique). Cette mitose produit une **cellule fille**, qui maintient la capacité de se **diviser**, et un **neuroblaste post-mitotique**, ayant perdu **définitivement** sa capacité de division ainsi que ses attaches avec la membrane limitante.

Pour en savoir plus La transformation du neuroblaste en neurone.

En effet, le neuroblaste s'arrondit, son noyau s'accroît et il va migrer en périphérie où il forme une nouvelle couche, **la couche du manteau**, **future substance grise** du SNC (stade 21). C'est la **glie radiaire** qui constitue le fil conducteur de la migration neuronale.

Pour en savoir plus Histologie d'un neurone.

Finalement les neuroblaste, premièrement de forme ronde, vont développer de **nouveaux prolongements** (axone et dendrites), qui vont s'étendre vers la périphérie où ils forment une troisième couche, la **couche marginale**. Cette dernière, **future substance blanche** du SNC, ne contient pas de corps cellulaire (péricaryon). Au cours du développement, la restructuration de ces trois couches sera relativement peu complexe au niveau de la moelle, alors qu'elle se **complique considérablement au niveau du cerveau** et du **cervelet** comme nous le verrons dans le chapitre traitant de l'architecture tissulaire de l'encéphale.



Légende

Fig. 21 Les neuroblastes naissent de la "mitose critique" d'une cellule neuroépithéliale qui génère une cellule identique avec capacité de se diviser et un neuroblaste post-mitotique (en jaune). Noter que le neuroblaste perd le contact avec les membranes limitantes.
Fig. 22
B: De la zone du manteau du tube neural proviennent les neuroblastes du système nerveux central ainsi que les cellules gliales du système nerveux central.
C: Les cellules microgliales, elles, proviennent du mésenchyme et colonisent le système nerveux central de manière subséquente.
Fig. 23 De la zone du manteau du tube neural proviennent les neuroblastes du système nerveux central ainsi que les cellules gliales du système nerveux central. Les cellules microgliales proviennent du mésenchyme et colonisent le système nerveux central de manière subséquente.
Fig. 24 De la couche épendymaire du tube neural proviennent les épendymoblastes qui donnent les épendymocytes et les différenciations épendymaires telles que les cellules épithéliales des plexus choroïdes, les pituicytes (neurohypophyse) et les pinéalocytes (épiphyse).

22.4.c.2. Différenciation des cellules gliales

Si la plupart des cellules gliales (glioblastes) apparaissent après les neuroblastes, les **cellules gliales radiaires** constituent **une exception**, puisqu'elles apparaissent **avant la fin** de la neurogénèse.

Elles **jouent un rôle clé** dans le **développement neuronal**, constituant un support dans la migration neuronale (voir ci-dessous) et semblent en outre donner naissance à des neurones et à des cellules gliales. Elles proviendraient donc du même précurseur neuroépithélial que les neuroblastes. Par ailleurs, des études indiquent que le potentiel neurogénique de la glie radiaire varie en fonction de sous-populations spatialement restreintes dans le SNC. Ces sous-populations se différencient notamment dans l'expression de leurs facteurs de croissance, de leurs facteurs de transcription et des types cellulaires qu'elles génèrent.
Les autres **cellules gliales** (glioblastes) apparaissent à un stade ultérieur du développement, lorsque la **production des neuroblastes a cessé**. Le rapport cellules gliales / neuroblastes dans le SNC est de **10:1**. Les cellules gliales assurent la nutrition et une certaine stabilité structurelle aux neurones du SNC. Elles formeront ultérieurement les gaines de myéline.

Pour en savoir plus vAstrocytes et oligodendrocytes

En résumé les cellules gliales sont à l'origine de deux populations cellulaires:

- **la première** donne les **cellules gliales radiaires** (voir ci-dessus) dont les prolongements cytoplasmiques s'étendent sous la forme de **piliers de Corti** entre les membranes limitantes externe et interne afin de servir de **fil conducteur** aux neuroblastes au cours de leur migration.
- **la deuxième** donne une grande variété de cellules libres qui migrent: les **astrocytes protoplasmiques** et **fibrillaires** (entourant les capillaires et les neurones du SNC) et les **oligodendrocytes** (produisant la myéline du SNC).
- Il existe en outre des cellules, les **microgliocytes**, jouant un rôle de phagocytes qui sont d'**origine mésoblastique**, se différenciant probablement à partir de précurseurs **monocytaires médullaires**, et qui ne semblent pénétrer le SNC qu'avec le premiers vaisseaux.
- A la fin de la période proliférative, la couche épendymaire résiduelle donnera naissance à partir de la couche neuroépithéliale aux **cellules épendymaires** qui tapissent les cavités ventriculaires et le canal central de la moelle. Certaines cellules épendymaires spécialisées vont donner naissance aux cellules épithéliales des plexus choroïdes (qui produisent le liquide céphalorachidien ou LCR). Les **tanycytes** se substitueront aux cellules épendymaires à certains endroits des cavités ventriculaires, en particulier sur le plancher du 3e ventricule.

- Quant aux **pituicytes** (cellules de la neurohypophyse) et aux **pinéalocytes** (cellules de l'épiphyse), ce sont des cellules gliales comparables aux astrocytes.

22.4.c.3. Résumé de l'histogénèse du tube neural primitif

- **Couche ventriculaire ou germinative**:
  à l'origine des cellules souches neuroépithélialies donnant naissance aux neuroblastes et aux cellules gliales, ainsi qu'aux cellules épendymaires, aux pituicytes et aux pinéalocytes. Son épaisseur se réduit à la fin de la phase de prolifération (arrêt des mitoses). Elle formera alors l'**épendyme**.
- **Couche du manteau ou intermédiaire**:
  constituée de neuroblastes et de glioblastes en voie de différenciation, elle forme la **substance grise**.
- **Couche marginale**:
  rassemble des cellules gliales et les fibres nerveuses (axones) émanant des neurones, elle forme la **substance blanche**.

4.4.d. Myélinisation

4.4.d.1. Myélinisation dans le système nerveux central

Les cellules gliales responsables de la myélinisation du **SNC** sont les **oligodendrocytes** issus de la zone ventriculaire du tube neural.

Chaque oligodendrocyte émet plusieurs prolongements qui s'enroulent autour de **différents axones adjacents**. L'oligodendrocyte enroule sa membrane plasmique en couches superposées qui forment une spirale sur un **segment d'axone** ou **internode**. Les segments adjacents sont séparés par les **noeuds de Ranvier**, dépourvus de myéline où s'insèrent les prolongements des **astrocytes**.

4.4.d.2. Myélinisation dans le système nerveux périphérique

Ce sont les **cellules de Schwann** qui effectuent la myélinisation du **SNP**. Ces cellules sont issues des **crêtes neurales**.

Qu'ils soient **myélinisés** ou **non**, les axones des nerfs périphériques sont toujours entourés par des cellules de Schwann. Chaque cellule de Schwann est caractérisée par le fait qu'elle entoure **un** ou **plusieurs axones** invaginés dans des dépressions de sa membrane plasmique. Il en découle deux types fondamentaux de fibres nerveuses périphériques:

- les fibres nerveuses amyélinique
  Les fibres nerveuses périphériques **amyéliniques** sont constituées par **plusieurs axones** « enfoncés » mais **non enroulés** par le **cytoplasme** d'une cellule de Schwann au sein d'un même **internode**.

Rappel

Les noeuds de Ranvier du système périphérique diffèrent de ceux du système central. Dans le système périphérique, les noeuds de Ranvier sont le siège d'un enchevêtrement cytoplasmique de deux cellules de Schwann adjacentes, alors qu'ils sont complètement découverts dans le système nerveux central entre deux oligodendrocytes.

Un internode est un segment d'axone entre deux noeuds de Ranvier.

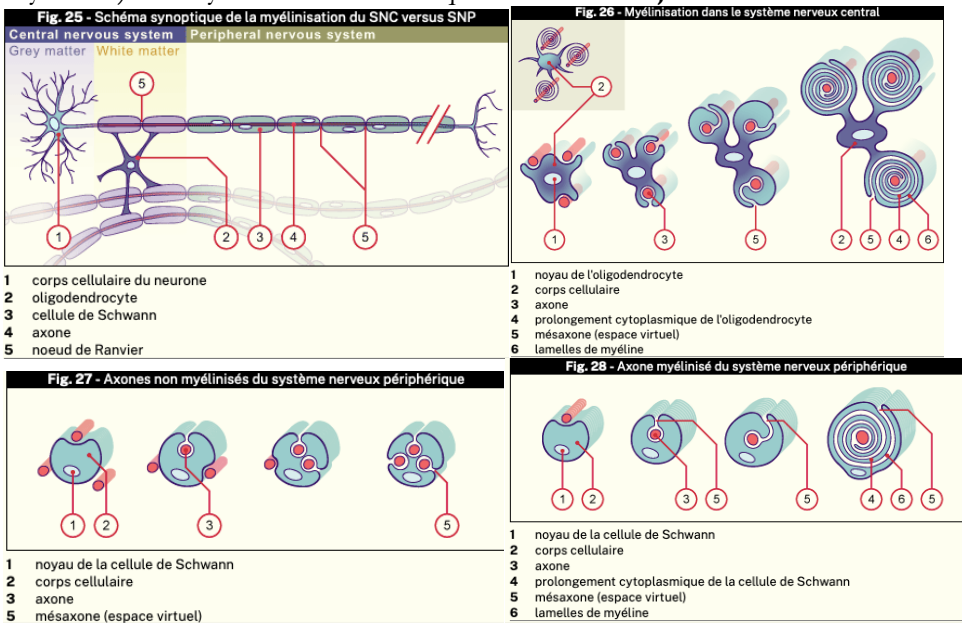
Les fibres nerveuses myélinisées **Illustration** Cellule de Schwann (Reconstruction 3D)

Une **fibre nerveuse périphérique myélinisée** est constituée par **un seul axone enroulé** dans le **prolongement membranaire** d'une cellule de Schwann au sein d'un même internode (segment d'axone entre deux noeuds de Ranvier).

Au cours du processus de myélinisation dans le SNP, l'axone s'invagine dans une dépression de la cellule de Schwann qui finit par l'entourer presque complètement en laissant subsister une fente étroite reliée à la surface: le **mésaxone**. La cellule de Schwann produit alors une quantité considérable de membrane qui s'enroule autour de l'axone (>100 fois). Initialement le prolongement de la cellule de Schwann est rempli de cytoplasme, mais ultérieurement l'accolement des membranes fait disparaître le cytoplasme intermédiaire et forme un **complexe lipoprotéinique**, la **gaine de myéline compacte**.

La myélinisation n'est pas complète à la naissance. Son développement le plus intense se fait au cours des 6 premiers mois postnataux et se poursuit toutefois jusqu'à la puberté, voire au-delà à un rythme moins marqué. La myélinisation des faisceaux reliant le cerveau à la moelle (**faisceau cortico-spinaux**) se poursuit jusqu'à la fin de la 2e année postnatale.

La **myéline** est une substance lipoprotéinique qui protège les axones en même temps qu'elle les isole électriquement. Elle accroît considérablement la **vitesse de conduction** de l'influx nerveux (la vitesse passant de 150 m/s pour un axone myélinisé à moins de 1 m/s dans l'axone non myélinisé). La myéline ne recouvre que les axones et **jamais** les **dendrites**.



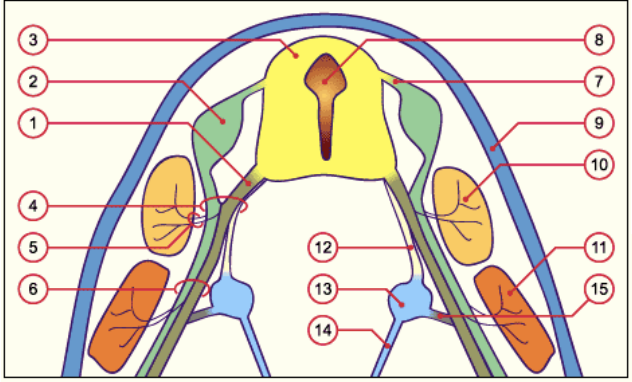
Légende
Fig. 25 Représentation schématique de la myélinisation d'un neurone multipolaire dans le SNC à gauche et dans le SNP à droite.
Fig. 26 Dans le SNC, la myélinisation se déroule de la même manière que dans le PNS (voir ci-dessous). Les oligodendrocytes forment plusieurs couches membranaires lorsqu'ils s'enroulent autour d'une section d'axones.
Plusieurs points distinguent la myélinisation centrale de la myélinisation périphérique. Un même oligodendrocyte myélinise plusieurs fibres nerveuses (trois sur notre image), du cytoplasme de la cellule peut persister au sein de l'enroulement et la composition de la myéline du SNP et du SNC est différente.
NB Petite image: un oligodendrocyte dans le système nerveux central peut myéliniser jusqu'à 40 internodes (segment de fibre nerveuse entre deux noeuds de Ranvier) situés sur des axones voisins.
Fig. 27 La cellule de Schwann peut s'attacher à plusieurs axones et les entourer, sans toutefois qu'il y ait enroulement autour de l'axone (donc sans formation de myéline).
Fig. 28 La cellule de Schwann myélinise un seul internode comprenant un seul axone périphérique.

22.5 Développement de la moelle épinière

22.5.a Introduction

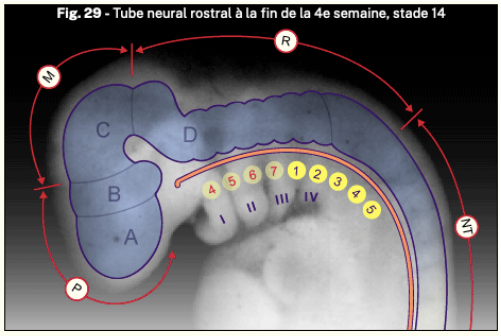
La **moelle épinière** se différencie à partir de la partie **caudale du tube neural** qui fait suite au rhombencéphale flanqué de ses 4 paires de somites occipitaux.
Dès la 6e semaine la paroi de la moelle épinière est composée de **trois couches ou zones** (ventriculaire, du manteau et marginale).
Entre huit et dix semaines la moelle a atteint sa **configuration définitive**. Elle est alors entourée par les méninges et enclavée dans le canal vertébral qui se développe parallèlement au tube neural jusqu'au 4e mois. A partir de cette date la croissance du tube neural ralentit, alors que celle du canal vertébral se poursuit.

Fig. 31 - Coupe transversale d'un embryon au stade 11, env. 29 jours



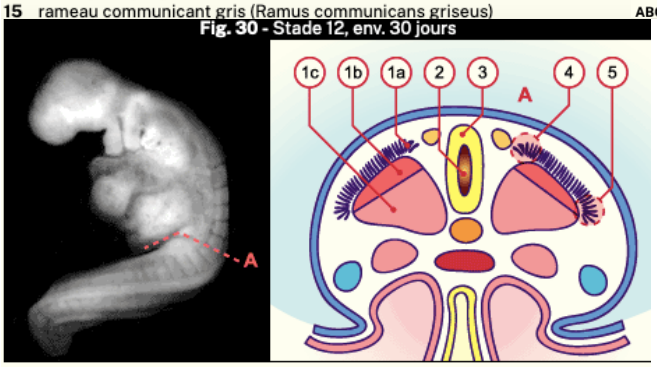
1 racine antérieure (Radix anterior)
2 ganglion spinal
3 tube neural (Medulla spinalis)
4 nerf spinal ou rachidien
5 rameau dorsal (Ramus posterior) pour l'épimère du myotome
6 rameau ventral (Ramus ventralis) pour l'hypomère du myotome
7 racine postérieure (Radix posterior)
8 canal central (Canalis centralis)
9 ectoderme
10 épimère
11 hypomère
12 rameau communicant blanc (Ramus communicans albus)
13 ganglion sympathique
14 fibres post ganglionnaires
15 rameau communicant gris (Ramus communicans griseus)

Fig. 29 - Tube neural rostral à la fin de la 4e semaine, stade 14



4-7 somitomères
1-5 somites 1 à 5 (à ce stade les 30 somites sont formés)
I-IV arcs branchiaux
P prosencéphale
M mésencéphale
R rhombencéphale
NT neural tube (moelle spinale)
ABCD neuromères

Fig. 30 - Stade 12, env. 30 jours



1a dermatome
1b myotome
1c sclérotome
2 canal central du tube neural
3 tube neural
4 épimère
5 hypomère

Légende
Fig. 29 La partie rostrale du tube neural montre des signes de segmentation transitoire (neuromères **A B C D**). Ces neuromères, appelés rhombomères (D) dans le rhombencéphale, contiennent des unités de neurones qui ne se mélangent avec ceux des autres rhombomères et qui sont spécifiés quant à leur futur organe cible avant même leur migration. On a représenté ici les neuromères en transparence (notamment huit rhombomères D), la chorde est schématisée en orange.
Fig. 30 Image de gauche: Embryon humain stade 12, env.30 jours.
Image de droite: Coupe transversale de l'embryon au niveau indiqué en A. Les somites se sont dissociés et forment le dermatome et le myotome qui s'étire dans le sens dorso-ventral pour former l'épimère et l'hypomère (partie droite de l'image). L'aorte n'est plus double, elle a fusionné à ce stade.

Fig. 31 Chaque épimère est innervé par le rameau dorsal d'un nerf spinal et chaque hypomère est innervé par le rameau ventral de ce nerf. On voit sur ce schéma également les fibres afférentes et efférentes au ganglion sympathique (Ramus albus et griseus).

22.5.b. Métamérie

La moelle, du **point de vue de son organisation externe**, est un **organe segmentaire**. A chaque segment correspondent l'émergence de deux racines (droite et gauche) **motrices ventrales** et deux racines (droite et gauche) **sensitives dorsales** avec leur ganglion rachidien. Les racines sont formées par la collection de **plusieurs filets radiculaires** qui émergent tout le long de la moelle. Chaque segment est en relation avec un somite issu de la fragmentation du mésoblaste para-axial. Celui-ci donnera naissance respectivement au sclérotome, au myotome et au dermatome correspondant.

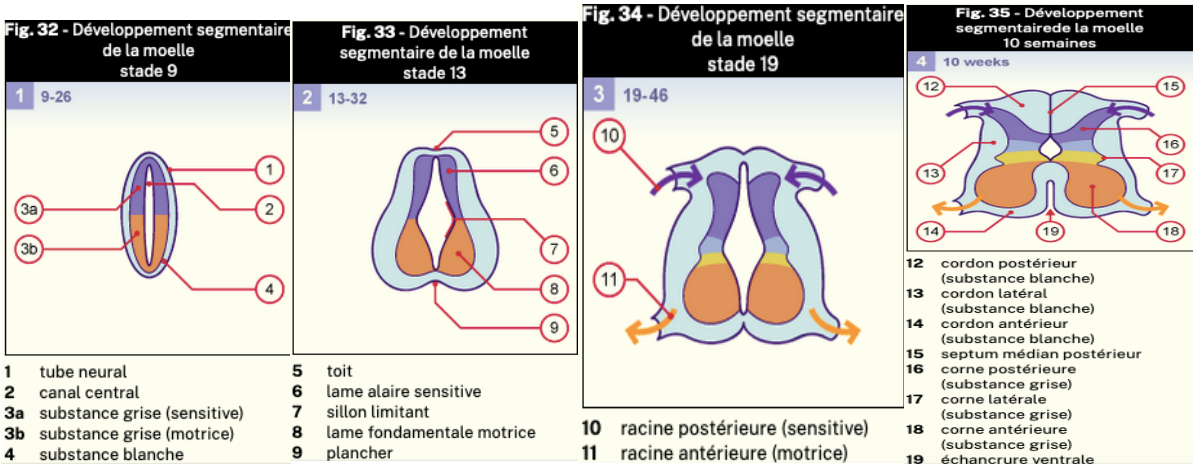
Ainsi la moelle est en relation avec la colonne vertébrale (sclérotome) qui l'entoure, les muscles striés (myotome) qu'elle innerve et la peau dont elle reçoit les afférences sensitives (dermatome). Cette **métamérie** est compliquée par les voies ascendantes et descendantes, ainsi que par les associations intersegmentaires, mais n'en reste pas moins évidente. Elle est reflétée notamment par le fait que chaque territoire cutané ou **dermatome** renferme du derme provenant d'un somite donné, innervé sur le plan sensitif par la racine postérieure du segment médullaire correspondant. Leur topographie est simple au niveau du tronc, mais se complique au niveau de membres ou il existe un certain recouvrement ainsi qu'un étirement.

22.5.c. Morphogénèse médullaire

La prolifération et la différenciation des cellules neuroépithéliales du tube neural va produire un **épaississement** de ses **parois latérales** à la faveur du **toit**, du **plancher** et du **canal épendymaire** dont il ne subsistera finalement qu'un étroit canal central au niveau de la moelle.
Dès la fin de la 4e semaine, la croissance différentielle des parois latérales antérieure et postérieure du tube neural va former deux épaississements ventral et dorsal séparés par un sillon, le **sillon limitant** (sulcus limitans).
Les épaississements dorsaux ou **lames alaires** forment les **zones sensitives postérieures** de la moelle, alors que les épaississements ventraux ou **lames fondamentales** forment les **zones motrices antérieures**.

En outre, au niveau thoracique (T1-L3) et lombaire (S1 – S3), une projection de substance grise appelée la **corne intermédio-latérale** va apparaître entre les lames alaires et fondamentales, elle renferme les corps cellulaires des neurones du **système nerveux autonome**.
Les régions dorsale et ventrale situées sur la ligne médiane constituent le **toit** et le **plancher** et servent notamment de voie de passage **aux fibres associatives**. Comme nous l'avons vu, le plancher joue un rôle essentiel dans la détermination de polarité dorso-ventrale du tube neural, ainsi qu'un rôle inducteur des neurones moteurs. Une des controverses majeures de la neurobiologie concerne l'origine des cellules du **plancher** dont certains pensent qu'elles **dériveraient de la notochorde** (Chorda dorsalis) et non de l'**ectoblaste** (Neuroectoderm).

Légende
Fig. 32 Tube neural primitif avec constitution de la couche du manteau péri-épendymaire formant la future substance grise.
Fig. 33 Dès la fin de la 4e semaine, la croissance différentielle des parois latérales antérieure et postérieure du tube neural va former deux épaississements ventral et dorsal séparés par le sillon limitant. Les parties dorsale et ventrale de la paroi restent en revanche plus minces et forment le toit et le plancher du tube neural.
Fig. 34 Les lames alaire et fondamentale subissent un développement qui finit par rapprocher les parois du canal neural qui se soudent. Ce dernier devient alors un conduit circulaire bordant le sillon limitant, le canal épendymaire.
Fig. 35 Au niveau thoracique et lombaire, une projection de substance grise appelée la corne intermédio-latérale va apparaître entre les lames alaires et fondamentales. Elle renferme les corps cellulaires des neurones du système nerveux autonome (végétatif). La substance blanche va développer trois cordons (latéral, antérieur et postérieur) qui entourent la substance grise et lui donnent sa forme caractéristique en papillon.



22.5.d. Histogénèse médullaire

Nous avons vu que la prolifération ainsi que la différenciation des cellules neuroépithéliales était à l'origine de **trois couches cellulaires**:

- la **couche interne** ou **ventriculaire (épendymaire)** qui donne naissance aux neuroblastes, aux glioblastes et lorsque leur production a cessé, aux cellules épendymaires qui bordent les ventricules et le canal central de la moelle.
- la **couche intermédiaire** ou **zone du manteau** qui donne naissance à la **substance grise** contenant les **corps cellulaires** des neurones ayant migré depuis la couche ventriculaire.
- la **couche externe** ou **zone marginale** qui donne naissance à la substance blanche dans laquelle cheminent les prolongements des neurones. Les axones vont former des voies centripètes (moelle-cerveau) ou faisceaux sensitifs et des voies centrifuges (cerveau-moelle) ou faisceaux moteurs.
  La substance blanche se divise en trois cordons de part et d'autre de la moelle (cordon dorsal, latéral et ventral). Ces cordons contiennent plusieurs faisceaux dont les noms indiquent en règle générale à la fois leur origine et leur destination (faisceau cortico-spinal, vestibulo-spinal, spino-thalamique etc.).

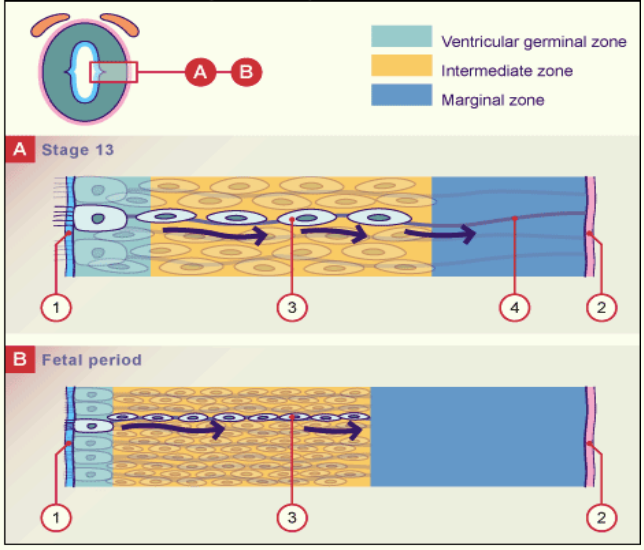
Suite à l'**accumulation** continue de neuroblastes dans la **zone du manteau**, les amas cellulaires qui en résultent forment:

- des épaississements ventraux, ou **lames fondamentales (basales)** qui contiennent les **neurones moteurs** dont les axones quittent la moelle par la racine ventrale des nerfs spinaux. Ce sont les premiers axones à émerger de la moelle.
- des épaississements dorsaux, les **lames alaires** qui contiennent les interneurones ou **neurones d'association** qui établissent des connexions entre les neurones moteurs et les axones afférents provenant des **neurones sensitifs** des ganglions spinaux (originaires des crêtes neurales).
- le **sillon limitant** (sulcus limitans) en regard duquel se développent, au niveau thoracique (Sympathicus) et lombaire (Parasympathicus), les **cornes latérales viscéromotrices** et **viscérosensitives**.

Légende
Fig. 36 La couche épendymaire interne donne naissance aux neuroblastes, qui lors de leur migration vont constituer la zone intermédiaire ou du manteau donnant naissance à la substance grise. Les prolongements des neurones vont s'étendre dans la zone marginale externe qui donne naissance à la substance blanche. Cette dernière est bordée par la pie-mère.

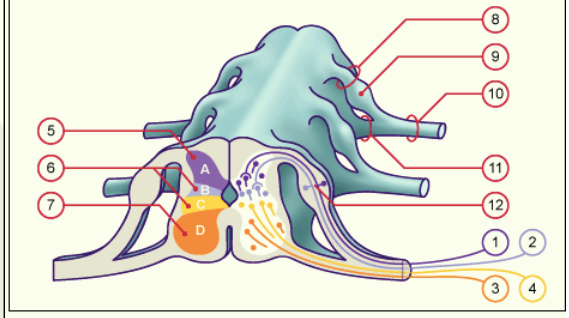
Attention: les cellules de type épendymaire se différencient lorsque la production de neuroblastes a cessé dans la couche épendymaire, vers le stade 19 (46 jours).
NB: la substance grise est centrale (située autour du canal central de la moelle) dans la moelle et le tronc cérébral. Dans les hémisphères cérébraux et le cervelet, elle est en revanche périphérique !
Fig. 37 Au niveau thoracique et lombaire, une projection de substance grise appelée la corne latérale va apparaître entre les lames alaires et fondamentales, elle renferme les corps cellulaires des neurones du système nerveux autonome (végétatif). La substance blanche va développer trois cordons (latéral, antérieur et postérieur) qui compriment la substance grise et lui donnent sa forme caractéristique en papillon.
Fig. 38
Partie droite D'un point de vue fonctionnel, il est possible de diviser la moelle en une partie afférente sensitive (dorsale) et en une partie efférente motrice (ventrale). Les interneurones reçoivent l'information des neurones sensitifs et la relaient aux neurones moteurs. L'ensemble des neurones dont les corps cellulaires sont situés dans la moelle sont des neurones multipolaires.
Partie gauche La coupe transversale de la moelle révèle une forme en papillon de la substance grise. Les projections postérieures forment les cornes dorsales et les projections antérieures forment les cornes ventrales. Au niveau thoracique et lombaire, on trouve en outre des projections latérales formant les cornes latérales.

Fig. 36 - Histogénèse médullaire



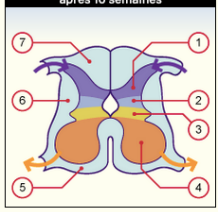
1 membrane limitante interne
2 membrane limitante externe
3 neuroblaste en migration
4 glie radiaire

Fig. 38 - Organisation fonctionnelle de la moelle



1 neurone sensitif somatique
2 neurone sensitif viscéral
3 neurone viscéral moteur
4 neurone somatique moteur
5 corne postérieure
6 corne latérale
7 corne antérieure
8 racine dorsale sensitive du nerf spinal
9 ganglion spinal
10 nerf spinal mixte
11 racine ventrale motrice du nerf spinal
12 neurone sensitif pseudo-unipolaire dans le ganglion spinal
A zone somato-sensitive (interneurones)
B zone viscéro-sensitive (interneurones)
C zone viscéro-motrice (neurones moteurs)
D zone somato-motrice (neurones moteurs)

Fig. 37 - Moelle épinière thoraco-lombaire après 10 semaines



1 corne postérieure
2 corne latérale viscérosensitive
3 corne latérale viscéromotrice
4 corne antérieure
5 cordon antérieur
6 cordon latéral
7 cordon postérieur

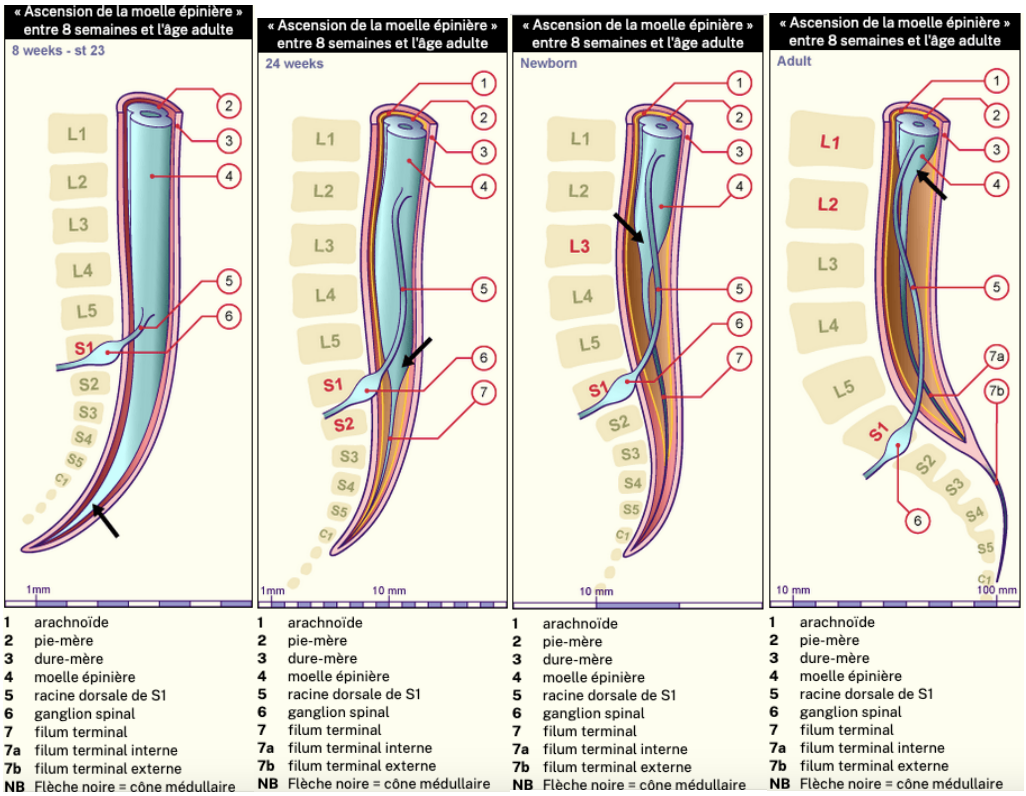
22.5.e. Croissance différentielle de la moelle épinière

A **huit semaines**, la longueur de la moelle et des ses **trois couches de méninges en formation** (pie-mère, arachnoïde et dure-mère) est égale à celle du canal vertébral.
Le **cône médullaire** (extrémité de la moelle) se situe au niveau de la première vertèbre coccygienne. Les nerfs rachidiens émergent perpendiculairement de la moelle et passent par les trous de conjugaison des vertèbres immédiatement adjacentes (Foramina intervertebralia).
Navigation : 8 semaines, 24 semaines, naissance, adulte

A partir du 4e mois, la croissance de la colonne vertébrale se poursuit, alors que celle de la moelle ralentit beaucoup. Cette croissance différentielle (allometrique) est à l'origine de la formation de la queue de cheval (cauda equina) rassemblant les filets radiculaires ventraux et dorsaux situés en aval du cône médullaire.
En effet, la colonne vertébrale et la dure-mère s'allongeant plus rapidement que la moelle épinière, les nerfs rachidiens lombaires et sacrés initialement horizontaux, cheminent finalement obliquement depuis leur segment médullaire d'origine vers l'étage vertébral correspondant et atteindre ainsi leur Foramen intervertebrale correspondant. En dessous du cône médullaire, la moelle se poursuit par la pie-mère qui s'étire pour former un long filament, le filum terminal (ligne de régression de la moelle épinière) qui s'attache au niveau de la première vertèbre coccygienne.

A la naissance, le cône médullaire se situe au niveau de la 3e vertèbre lombaire (L3), alors qu'à l'âge adulte ce dernier se situe au niveau des premières vertèbres lombaires (L1/L2).

A l'âge adulte, la dure-mère et l'arachnoïde s'étendent jusqu'à la deuxième vertèbre sacrée (S2) et le filum terminal va s'étendre au-delà du cul de sac dural pour prendre la dénomination filum terminal externe.



Application clinique : En raison de cette configuration anatomique, il est possible d'insérer une aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien **en dessous de L2** pour effectuer une ponction lombaire (prélèvement de liquide céphalo-rachidien) sans risque de léser la moelle épinière.

22.6 Phénomènes de base du développement de l'encéphale

22.6.a. Introduction

Dans l'encéphale primitif, comme dans la moelle épinière, les neurones (substance grise) sont situés à l'intérieur, autour du canal épendymaire central, alors que leurs prolongements, les axones (substance blanche), se trouvent en périphérie. Si le tronc cérébral conserve globalement cette organisation, le **cervelet** et les **hémisphères cérébraux**, développent, en plus de la **substance grise centrale**, une **écorce externe**, le **cortex** ou le **pallium**, dont il est question dans ce chapitre.

22.6.b. Différenciation cellulaire du cortex cérébral

Le télencéphale donne naissance à deux vésicules latérales, les futurs **hémisphères cérébraux**, ainsi qu'à une partie médiane, la **lame terminale**, qui correspond à la fusion du neuropore rostral.

Le **pallium** du futur **cortex cérébral** se développe dans le toit des vésicules télencéphaliques, alors que leur **plancher** ou **subpallium** (région latéro-ventrale des vésicules) plus épais donne naissance aux **éminences ganglionnaires médianes** (stade 14) et **latérales** (stade 15) qui formeront les **corps striés télencéphaliques**. Il faut cependant noter que les **éminences ganglionnaires médianes** appartiennent en réalité au **diencéphale**.

La surface des hémisphères est initialement **lisse**, mais dès la 18e semaine elle va acquérir son aspect caractéristique composé de **sillons**, de **scissures** et de **circonvolutions**. Au terme du développement cérébral, les deux tiers de la superficie du cortex cérébral se trouvent enfouis au fond des sillons.

Le **processus de corticalisation** consiste en une migration des neuroblastes, initialement en position profonde autour de la cavité épendymaire vers la surface.
Dans le **télencéphale**, la substance grise se situant en périphérie constitue le **cortex cérébral**, alors que celle située en profondeur forme les **corps striés**. Un faisceau de fibres corticales afférentes et efférentes (**capsule interne**) va traverser ces derniers pour les diviser en deux groupes:

- interne (noyau caudé)
- externe (noyau lenticulaire)

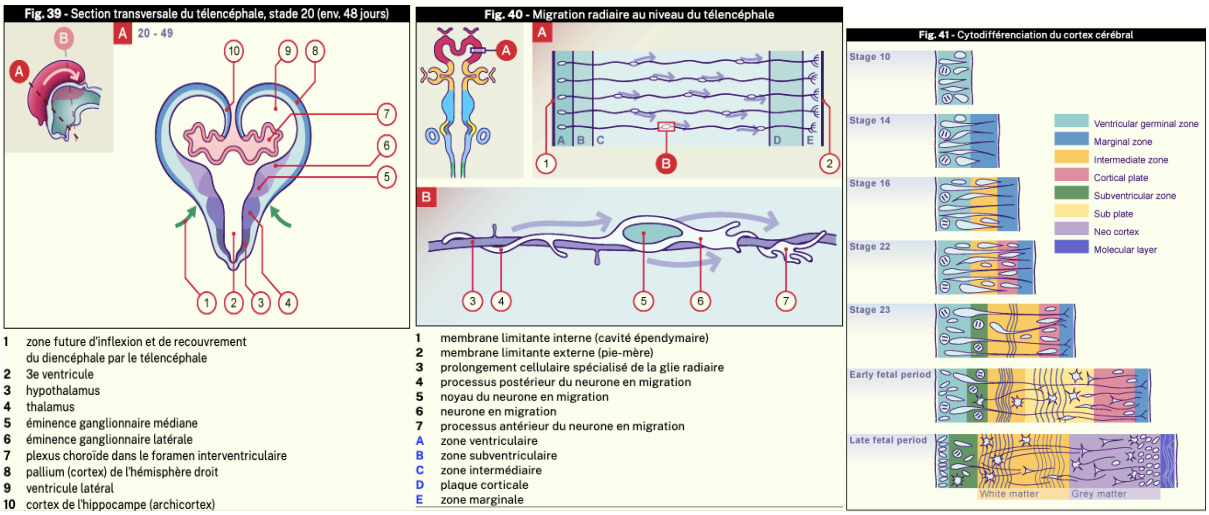
Tableau Classification histologique et fonctionelle du néocortex

La **structure initiale en trois couches** (épendymaire ou ventriculaire, intermédiaire ou du manteau et marginale) du tube neural primitif bien reconnaissable **dans la moelle**, est modifiée au niveau du cortex cérébral (Telencephalon). Les neurones de la zone intermédiaire (manteau) envahissent progressivement la zone marginale où ils vont constituer, suite à un processus de prolifération, de migration et de différenciation complexe et encore incomplètement compris, les **six couches spécifiques du néocortex** et les **trois couches de l'allocortex**.

Légende
Fig. 39 Sur cette coupe transversale du télencéphale passant au niveau du foramen interventriculaire, on voit l'ébauche des deux hémisphères cérébraux ainsi que le plexus choroïde dans les ventricules latéraux et dans le toit du 3e ventricule. Les éminences ganglionnaires sont bien visibles ainsi que le diencéphale (hypothalamus et thalamus et éminence ganglionnaire latérale).
Fig. 40 La plupart des neurones sont guidés dans leur migration de la zone ventriculaire germinative au cortex par les cellules gliales radiaires. Les études faites dans diverses espèces de mammifères montrent qu'une cellule

gliale radiaire guiderait environ 130 neurones. Sur l'image du bas, un neuroblaste en migration sur un prolongement de la glie radiaire a été schématisé. Observer le processus antérieur qui correspond au cône de croissance.

Fig. 41 Jusqu'au stade 16, la différenciation de la paroi du tube neural est comparable au niveau de la moelle et du cortex cérébral. En revanche, dès le stade 22, des différences importantes apparaissent. Les six couches néocorticales sont constituées vers la fin du 2e trimestre mais l'architecture cellulaire néocorticale définitive n'est développée que vers 35 semaines.



22.6.b.1. Migration radiaire

Vers la **5e semaine** (stade 14), la paroi des vésicules télencéphaliques ne comporte que **deux couches**, la **zone ventriculaire** et la **zone marginale**, située immédiatement en dessous de la future pie-mère. Nous avons vu que les cellules de la zone ventriculaire subissent des divisions produisant initialement des neuroblastes postmitotiques (et plus tard des cellules gliales), ces jeunes neuroblastes vont se libérer de la zone ventriculaire et migrer pour constituer une nouvelle couche, la **zone du manteau** ou **zone intermédiaire** (stade 16). C'est vers la fin de la période embryonnaire (stade 22), alors que la différenciation médullaire est elle-même très avancée, que les jeunes neurones vont **migrer** le long des **prolongements spécialisés** des cellules de la glie radiaire, au-delà de la zone intermédiaire à la face interne de la zone marginale, où ils forment une couche cellulaire dense: la **plaque corticale** qui est une structure transitoire (semaines 8 à 18) (voir illustration 41 ci-dessous). Il faut savoir que la glie radiaire est embryonnaire et transitoire et qu'une partie de la population astrocytaire en dérive.

Par la suite, tous les neuroblastes nouvellement formés vont migrer à travers les couches de neurones différenciés pour se déposer sur le **versant externe** de la plaque corticale. Ce phénomène est communément appelé le « **inside out layering** ».

Dès la fin de la sixième semaine (stade 17), la zone ventriculaire diminue sa production de neuroblastes qui sera reprise par une couche de cellules prolifératives situées entre la zone ventriculaire et intermédiaire, la **zone subventriculaire**. Les neurones de cette zone prolifèrent (jusqu'à la naissance) et migrent en périphérie dans la sous plaque, qui va former avec la plaque corticale, le **futur cortex cérébral**. Le nombre de couches cellulaires de ce dernier va varier en fonction de son **origine phylogénique** et sa **maturité** ne sera atteinte **qu'à la fin de l'enfance**. Le cortex cérébral constitue la **substance grise du cerveau**, alors que la zone intermédiaire, très pauvre en corps cellulaires devient la **substance blanche**.

La cytodifférenciation du cortex cérébral est un phénomène complexe que nous pouvons arbitrairement diviser en deux temps, tout en sachant que les évènements des deux périodes se chevauchent.

Période embryonnaire:
Au 28e jour (stade 10), le tube neural se forme. Le neuroépithélium est initialement cubique unistrafifié puis il devient progressivement pluristratifié. Dès le début de la 5e semaine (stade 14), les premiers neuroblastes issus de la zone ventriculaire migrent pour former la zone du manteau. Au début de la 6e semaine (stade 16), le tube neural s'est différencié en trois zones: ventriculaire, intermédiaire et marginale. A la fin de la période embryonnaire (stade 22), la plaque corticale s'est constituée par migration des neuroblastes issus de la zone intermédiaire et ventriculaire. La zone ventriculaire cesse progressivement sa production de neuroblastes, activité compensée par la formation dans la zone subventriculaire (stade 23).

Période foetale:
La zone ventriculaire va donner naissance à l'épendyme vers la 10e semaine. La zone intermédiaire ne contient presque plus de cellules neuroblastiques et donne la substance blanche corticale. La zone subventriculaire va disparaître au cours du premier mois de vie. La zone marginale périphérique donne la couche moléculaire ou plexiforme. La sous-plaque va former avec la plaque corticale, le cortex cérébral ou pallium, constituant la substance grise du cerveau. En outre, dès le 7e mois les différents types architectoniques néocorticaux se définissent (moteurs, sensoriels et associatifs) en fonction des cellules qui prédominent.

22.6.b.2. Migration tangentielle

Les mécanismes responsables de la **migration tangentielle** des neurones issus des éminences ganglionnaires jusqu'au cortex cérébral font actuellement l'objet de nombreuses investigations. Ces neurones suivraient différentes voies en empruntant notamment les **fibres corticofuges**. Ils atteindraient initialement la **couche marginale** puis ultérieurement la **zone intermédiaire** et la **plaque corticale**. Il est possible que les interneurones ralliant la plaque corticale utilisent la glie radiaire pour migrer de façon radiaire, mais « **descendante** ». Il en résulterait ainsi une migration neuronale **bidirectionnelle** avec les neurones en provenance de la zone ventriculaire.

Pour en savoir plus
Les colonnes corticales
Outre son organisation en couches horizontales, le cortex est organisé en « unités fonctionnelles » **verticales**, appelées **colonnes corticales**. En effet, les neurones d'une colonne répondent à une même modalité de stimulation (p.ex orientation d'un objet). Elles ont un diamètre de 300 µm et s'étendent sur toute l'épaisseur du cortex, soit environ 3mm. Elles possèdent en outre une connectivité de proximité, avec les colonnes voisines, ainsi qu'à grande distance (aire à aire ou hémisphère à hémisphère), par le biais d'axones myélinisés. Cette organisation en colonnes a été démontrée notamment pour les **cortex visuel et auditif primaire**.

Chez les rongeurs, comme chez tous les mammifères, l'organisation caractéristique en **colonnes verticales** et en **couches horizontales** est déterminée précocement par un ensemble de processus développementaux embryonnaires. Les neurones pyramidaux issus de la zone ventriculaire migrent le long des processus verticaux de la glie radiaire et la **protéine reelin** secrétée dans la matrice extracellulaire par les cellules **Cajal-Retzius** localisées dans la zone marginale sert de **signal d'arrêt** à leur migration neuronale.

Chez les **souris mutantes reeler** (dépourvus de la reeline) ou chez celles qui ont subi l'ablation des cellules Cajal-Retzius on observe de graves **troubles de la lamination corticale**.

Contrairement aux cellules pyramidales, la majorité des cellules non pyramidales dérivent des **éminences ganglionnaires médianes** et **ventrales** et suivent une **voie de migration tangentielle** vers le cortex.

Les cellules de Cajal-Retzius et les cellules de la sous plaque subissent dans la période prénatale et postnatale précoce une mort cellulaire programmée.

22.6.b.3. Néocortex et allocortex

Selon son origine **phylogénique**, le cortex cérébral est divisé en **néocortex** et en **allocortex**. L'**allocortex**, phylogéniquement le plus ancien, correspond à environ 10% du manteau cortical. Il apparaît précocement entre le 2e et le 3e mois et compte un nombre de couches cellulaires allant de 3 à 6. Il est divisé en:

- **mésocortex**
  cortex de transition entre le néo et l'archicortex correspondant chez l'adulte au cortex para-hippocampique et au gyrus cingulaire (lobe du corps calleux)
- **archicortex**
  (du grec archaios = ancien) compte 3 couches cellulaires. Il correspond chez l'adulte au gyrus dentelé et à l'hippocampe (corne d'Ammon)
- **paléocortex**
  (du grec palaios = très ancien) compte 4 à 6 couches cellulaires, également lié au système olfactif correspondant chez l'adulte aux bulbes et aux tubercules olfactifs, au cortex pyriforme, entorhinal, prorhinal

Le **néocortex** (du grec neos = nouveau) correspond à environ **90% du manteau cortical** se différencie entre le 3e et le 7e mois et se caractérise par la mise en place de **6 couches cellulaires**. Il est initialement formé dans la région de l'insula et dans les zones pariétales, puis se développe dans les régions frontales et occipitales.

Pour en savoir plus Histologie du néocortex.

L'évolution des structures dans le néocortex mature **au cours de la période foetale** est complexe et a été détaillée dans le chapitre précédent.

- La sous plaque va former avec la plaque corticale, le cortex cérébral et constitue la **substance grise** du cerveau.
- La zone marginale périphérique donne la **couche moléculaire** (layer I) ou plexiforme
- La zone intermédiaire ne contient presque plus de cellules neuroblastiques et donne la **substance blanche corticale**.
- La zone ventriculaire va donner naissance à l'**épendyme** vers la 10e semaine.

En outre, dès le 7e mois, les différents types architectoniques néocorticaux se définissent (moteurs, sensoriels et associatifs) en fonction des cellules qui prédominent.

Carte d'identité corticale (humain adulte)

- Surface totale du cortex adulte 2,200 - 2,400 cm^2
- Epaisseur du cortex 1,55 à 4,5 mm
- Neurones corticaux 10 à 16 milliards

Le cortex représente 40% de la masse totale de l'encéphale

- Carte d'identité de l'encéphale (humain adulte)
- Neurones du SNC 100 milliards
- Poids 1300-1500 g
- Connexions synaptiques environ 10'000 pour un neurone
- Rapport cellules gliales / neurones dans le SNC 10-50 / 1

22.6.c. Différenciation cellulaire du cortex cérébelleux

Le cervelet se différencie à partir des **lèvres rhombiques du métencéphale** (partie hachurée sur l'image) autour de la 5e semaine (stade 14 - 16) et continue sa croissance après la naissance. Son développement détaillé sera abordé dans le chapitre 22.7.

Le cervelet présente deux types de substance grise: un **cortex cérébelleux externe** et les **noyaux gris centraux profonds**. Chaque noyau forme une unité fonctionnelle servant de relais entre le cortex cérébelleux et les autres parties du cerveau.

Pour en savoir plus sur l'histologie et la circuiterie corticale cérébelleuse

Les noyaux gris centraux sont au nombre de **quatre** de chaque côté de la ligne médiane:

- le noyau **fastigial** qui appartient à l'archicervelet
- les noyaux **globuleux** et **emboliforme** qui appartiennent au paléocervelet
- le noyaux **denté** qui appartient au néocervelet

L'architecture tissulaire **très homogène** du cervelet forme un cortex à **trois couches** (la couche **moléculaire**, la couche des **cellules de Purkinje** et la couche **granulaire**) avec un réseau géométrique régulier de fibres afférentes et efférentes.

Pour en savoir plus Histologie sur l'architecture tissulaire du cervelet

Les études relatives à la différenciation des cellules du cortex cérébelleux indiquent que l'histogénèse du cervelet se fait à partir de **deux couches germinatives distinctes**:

la **zone ventriculaire** des plaques alaires du métencéphale
la **partie rostrale** des lèvres rhombiques (patrie dorsolatérale des plaques alaires) (voir figure ci-dessous)

La **zone ventriculaire proliférative** donne naissance à des cellules qui irradient latéralement et forment les **noyaux cérébelleux profonds** entre 6 et 8 semaines (stade 15 - 23).
Vers 9 semaines, la zone ventriculaire commence à produire des neuroblastes qui donneront les **cellules de Purkinje**, migrant le long de la glie radiaire (glie de Bergmann) vers leur localisation définitive. Ces cellules, quand bien même présentes précocement, ne développeront leurs dendrites dans la **couche moléculaire mature** qu'entre 16 et 28 semaines **après la naissance**.
Le développement des réseaux neuronaux de ces cellules se fait encore longtemps après la naissance.

Chaque **cellule de Purkinje** va développer un contact synaptique avec un noyaux cérébelleux en formation, ces axones constituent comme déjà mentionné, les **seules efférences du cortex cérébelleux**.

Une troisième population de neurones va naître de la couche ventriculaire après la formation des cellules de Purkinje, ce sont les cellules **étoilées**, à **corbeille** et de **Golgi**.
Contrairement à ces cellules, les **cellules granulaires** sont issues d'une couche germinative distincte, la **partie rostrale dorsolatérale** des lèvres rhombiques. Ces cellules vont coloniser la partie superficielle du cervelet dès la 11e semaine où elles forment la **couche granulaire externe**.
Les **cellules granulaires** vont quitter cette couche transitoire et migrer en profondeur, sous les cellules de Purkinje, où elles forment la **couche granulaire interne**.

Pour en savoir plus Histologie d'une cellule de Purkinje

Cette migration se poursuit après la naissance, jusqu'à ce que la couche granulaire externe disparaisse au cours de premières années de la vie.

Carte d'identité cérébelleuse (humain adulte)

- Surface totale du cortex cérébelleux adulte 50 cm^2
- Poids du cervelet adulte 150 g
- Poids du cervelet du nouveau-né 21 g
- Nombre de cellules de Purkinje:15-26 million

Légende

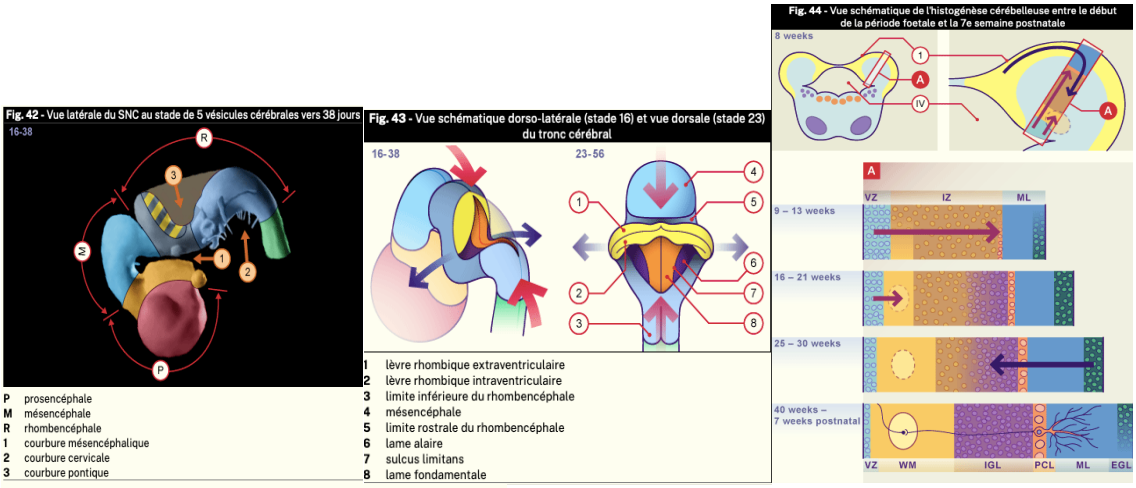
Fig. 42 Le toit du métencéphale dérive de la partie dorsale des lames alaires. Cette région forme les lèvres rhombiques, qui se projettent initialement dans la cavité du 4e ventricule (partie hachurée sur la figure). Le cervelet se différencie à partir des lèvres rhombiques, mais ce n'est que vers la 12e semaine qu'il fera saillie au dessus du toit du 4e ventricule.

Fig. 43

A Gauche Suite à l'augmentation de la courbure pontique (flèches bleues), les lèvres rhombiques en jaune sont refoulées en direction rostro-caudale (flèches rouges).

A droite Vue dorsale du tronc cérébral chez un embryon de 8 semaines. Le toit du 4e ventricule a été retiré. On distingue sur le plancher du 4e ventricule les lames alaires et fondamentales du myélencéphale, ainsi que les lèvres rhombiques intraventriculaires et extraventriculaires.

Fig. 44 Les cellules de Purkinje, les neurones des noyaux gris cérébelleux, ainsi que les cellules étoilées, les cellules à corbeille et les cellules de Golgi dérivent de la zone ventriculaire des lames alaires du métencéphale (flèches violettes). Les cellules de Purkinje migrent le long des cellules de la glie radiaire de Bergmann dans leur zone d'affectation définitive (PCL). Dès la fin de la période embryonnaire, les précurseurs des cellules granulaires migrent depuis la région dorso-latérale des lèvres rhombiques, pour former la couche granulaire externe (EGL) à la surface du cortex cérébelleux. Vers la fin de la période foetale, les cellules granulaires migrent dans la couche granulaire interne (IGL) en empruntant la glie Bergmann en sens opposé (flèches bleues).



22.6.d. Croissance axonale vers les cellules cibles: les cônes de croissance

Le **neurone** est l'unité structurale et fonctionnelle de base du système nerveux. Il s'agit d'une **cellule postmitotique** (incapable de se diviser) hautement différenciée, spécialisée dans les propriétés d'**excitabilité et de conductivité**.

Généralités

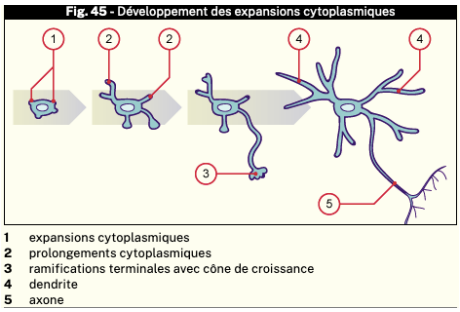
Les neurones sont des cellules capables de convertir des signaux chimiques en activité électrique et réciproquement. Les neurones se caractérisent par leur extrême longévité, ils peuvent vivre pendant plus de **100 ans** s'ils sont adéquatement nourris !
Le cerveau humain contient près de 10^{11} de neurones, de plusieurs centaines de types différents, connectés par approximativement $10^{11\text{-}14}$ contacts synaptiques !

Les neurones se distinguent **morphologiquement** des autres cellules par le développement à partir du corps cellulaire d'**expansions cytoplasmiques**: les **neurites**, des prolongements plus ou moins longs, pouvant être ramifiés, qui se répartissent en deux classes: l'**axone** (un seul par neurone) et les **dendrites**. A terme, des milliers de synapses peuvent se faire sur ces prolongements.

22.6.d.1. **Définition**

La synapse est le lieu ou se fait l'échange d'information entre les neurones. Il existe deux sortes de synapses. Les **synapses chimiques** où les neurotransmetteurs servent de relais à l'influx nerveux. Les **synapses électriques**, en revanche, permettent le passage direct de l'influx nerveux sans intermédiaire.
Dans la phase précoce du développement, les axones et les dendrites se confondent. Ces prolongements en croissance sont munis à leur extrémité d'un **cône de croissance**. Ces prolongements vont se différencier en de **nombreux dendrites** (réception de l'information) et en un **unique axone** (propagation de l'information).

Au cours du développement, les axones des neuroblastes en croissance, s'étendent sur des distances considérables suivant souvent des chemins complexes pour atteindre leurs **organes cibles** (muscles, glandes, récepteurs sensitifs, ou encore synapses avec d'autres neurones) situés **en dehors du SNC**. Ce déplacement se fait grâce au mouvement actif de l'**extrémité en croissance** des axones, extrémité appelée **cône de croissance**, une structure **transitoire et mobile**, qui a pour fonction d'explorer l'environnement extracellulaire et de répondre à différents **marqueurs cellulaires**. Ces derniers semblent indiquer au cône de croissance sa voie de migration en modifiant la **vitesse** ou la **direction** de sa **croissance**. En effet, l'extrémité du cône de croissance est composée de feuillets membranaires aplatis, les **lamellipodes** desquels partent les **filopodes**, de fins prolongements contenant des microfilaments d'actine et de myosine, qui s'allongent puis se rétractent rythmiquement. Lorsque le cône de croissance a atteint l'organe cible, il subit des modifications du cytosquelette, s'aplatit, forme une **synapse** et la croissance de l'axone s'arrête. Rappelons que les neurones somatiques moteurs et sensitifs font directement synapse avec leur organe cible, alors que les neurones autonomes relâchent leurs neurotransmetteurs à une certaine distance de leur cible (synapse à distance).



Légende
Fig. 45 Le neuroblaste apolaire génère des expansions cytoplasmiques initialement identiques qui se différencient en deux structures fonctionnelles distinctes: l'axone et les dendrites, portant à leur extrémité un cône de croissance.

22.6.e. Apoptose

22.6.e.1. Définition

L'**apoptose** est un mécanisme de **mort cellulaire programmée** qui, suite à l'activation d'une **cascade de gènes**, permet l'autodestruction des **cellules surnuméraires** et joue un rôle déterminant au cours du développement embryonnaire.
En effet, l'apoptose joue un rôle essentiel dans le **modelage des structures cérébrales** au cours du **développement embryonnaire et foetal**. Cette période se caractérise comme nous l'avons vu, par la différenciation puis la migration des neurones de l'embryon vers des régions cérébrales spécifiques, où ils établissent entre eux des connexions synaptiques. En l'absence de tels contacts, les neurones sont voués à la mort par un mécanisme d'apoptose. Ce phénomène touche également l'organogénèse de nombreux autres organes. Notamment le remodelage de la palette des mains lors de la morphogénèse des doigts chez les vertébrés terrestres, ou celui des voies génitales avec l'involution différencielle des canaux de Wolff et de Müller, pour ne citer que quelques exemples.

Les premières manifestations morphologiques de l'apoptose se caractérisent par une contraction cellulaire, une désintégration de l'enveloppe nucléaire avec fragmentation de l'ADN génomique et une condensation du cytoplasme. On observe également la formation de **vésicules membranaires** appelées **blebs**. La mort par apoptose conduit finalement à la fragmentation de la cellule qui va former des **corps apoptotiques** dotés d'une **membrane intacte** contenant des organelles, des fragments nucléaires et un cytoplasme condensé qui seront finalement **phagocytés** soit par des phagocytes spécifiques ou par des cellules voisines **sans déclenchement d'une réaction inflammatoire.**

L'apoptose se différencie de la **nécrose** qui est une mort cellulaire détruisant rapidement tous les organites cellulaires. L'absence de régularisation des pressions régnant à l'intérieur de la cellule entraîne la rupture de la membrane cellulaire et le déversement de son contenu dans les tissus de voisinage, responsable d'une réaction inflammatoire.

Dans le cerveau en développement, les cellules nerveuses sont en compétition pour les contacts synaptiques. Les cellules nerveuses qui n'entrent pas en contact avec d'autres cellules sont la proie de l'apoptose. L'apoptose neuronale **modèle** donc le **cerveau en voie de développement** et joue en outre un rôle important dans les **maladies neurodégénératives** telles les maladies d'**Alzheimer**, de **Parkinson** et la **sclérose latérale amyotrophique**, ainsi que lors de **pathologies aiguës** (ischémie cérébrale, traumatisme crânien).

Apoptose versus Necrose

Apoptose

- Processus actif requiert de l'énergie et l'expression de gènes spécifiques (qui peuvent être inhibés)
- Condensation de la chromatine et du cytoplasme avec fragmentation non aléatoire de l'ADN
- Maintien l'intégrité des organites et respect des membranes (corps apoptotique).
- Absence d'inflammation, les débris sont phagocytés par les cellules adjacentes
- Les cellules phagocytaires sécrètent des cytokines inhibitrices de l'inflammation

Nécrose

- Processus passif
- Floculation de la chromatine avec fragmentation aléatoire de l'ADN
- Destruction de la membrane cellulaire, lyse de organites cellulaires
- Libération du contenu intracellulaire dans l'espace intercellulaire
- Réaction inflammatoire consécutive

22.6.e.1. Les principaux inducteurs de l'apoptose

Abréviations Lexique des abréviations

L'apoptose peut être **induite** par différents facteurs incluant:

- l'activation de **récepteurs membranaires** apoptogènes (notamment le TNF-α ou les ligands des récepteurs de mort cellulaire comme Fas)
- l'activation de **récepteurs nucléaires** (glucocorticoïdes)
- l'exposition à divers **stress** (infection virale, hypoxie, radiations ionisantes avec mutation de l'ADN, etc.)
- la suppression d'un **signal de survie** tel que le retrait d'un **facteur de croissance** (NGF, BDNF, CNTF)

En embryologie, c'est la suppression d'un **signal de survie** qui semble être prévalente.

Hamburger et Levi-Montalcini ont déjà montré dans les années **1950** les effets des facteurs neurotrophiques périphériques sécrétés par les cellules cibles sur le développement des centres embryonnaires nerveux. Dans un article publié en 1958 Hamburger montre que l'amputation du moignon d'un membre est responsable de la mort cellulaire d'un nombre considérable de motoneurones du côté controlatéral de la moelle correspondant à son innervation.

Pour en savoir plus Mécanismes régulateurs de l'apoptose

Toutefois les mécanismes des facteurs neurotrophiques dans l'apoptose restent à l'heure actuelle encore largement incompris.

22.6.f. Epissage neuronal et remodelage des connexions synaptiques

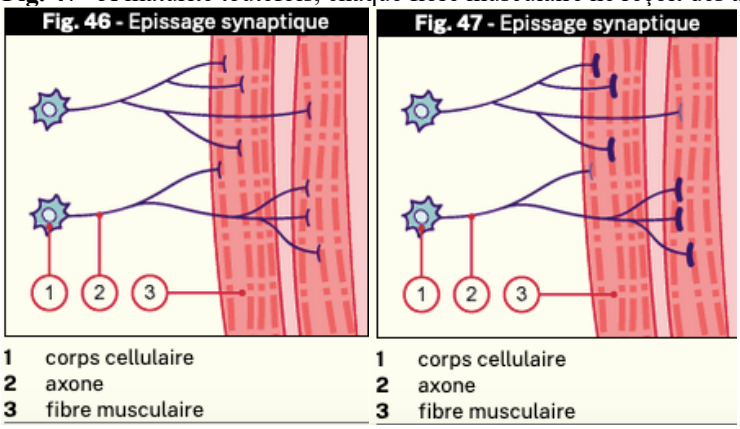
En dépit des mécanismes de croissance axonale extrêmement compliqués, le nombre de synapses formées pendant le développement est très **largement supérieur** au nombre de synapses du système nerveux mature. Une fraction considérable des connexions initialement établies sera condamnée peu après leur formation par un processus de sélection et d'élimination. Ce processus

va s'étendre sur une longue période de développement commençant avant la naissance et s'étendant jusqu'à l'âge adulte.

Ce remodelage des connexions synaptiques dépend de la **capacité synaptique** des neurones. En effet, chaque neurone reçoit un **nombre déterminé** de synapses sur son axone, ses dendrites et son corps cellulaire. La capacité synaptique est maximale dans les phases initiales du développement et décline avec la maturation neuronale. Pour exemple les travaux de Rakic et Bourgeois sur le cortex strié du macaque qui montrent que pendant l'adolescence la capacité synaptique y diminue fortement (> 50%) en moins de deux ans!

L'étude de la **jonction neuromusculaire** offre un modèle utile pour illustrer l'épissage synaptique. Initialement chaque fibre musculaire est innervée par des axones de nombreux neurones, à maturité toutefois chaque fibre musculaire ne reçoit des axones moteurs que d'**un seul neurone**.

Légende
Fig. 46 Initialement chaque fibre musculaire est innervée par les axones de nombreux neurones.
Fig. 47 A maturité toutefois, chaque fibre musculaire ne reçoit des axones que d'un seul neurone.



22.7 Tronc cérébral: Développement du rhombencéphale (myélencéphale - 5e vésicule et métencéphale - 4e vésicule)

22.7.a. Introduction

Le **tronc cérébral**, prolongation rostrale de la moelle épinière, se développe de caudal à cranial à partir du **myélencéphale** (5e vésicule), du **métencéphale** (4e vésicule) et du **mésencéphale** (3e vésicule).

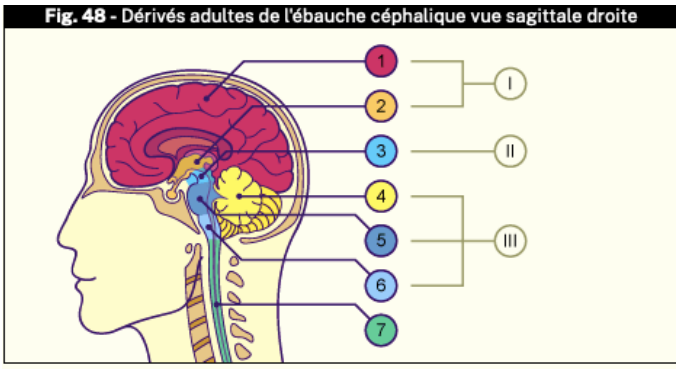


Fig. 48 - Dérivés adultes de l'ébauche céphalique vue sagittale droite

1	télencéphale
2	diencépahle
3	mésencéphale
4	cervelet
5	pont (protubérance)
4+5	métencéphale
6	myélencéphale (bulbe rachidien, medulla oblongata)
7	moelle
I	prosencéphale
II	mésencéphale
III	rhombencéphale

Légende
Fig. 48 Cette image donne une vue d'ensemble de l'évolution des dérivés embryonnaires du SNC (I, II, III) à la fin de la période foetale et chez l'adulte.

Pour en savoir plus

Dérivés adultes détaillés de l'ébauche céphalique.
Dérivés adultes des vésicules cérébrales secondaires.

A chacun de ces trois niveaux (myélencéphale, métencéphale, mésencéphale) on retrouve les **caractéristiques générales du développement de la moelle**, à savoir des corps cellulaires neuronaux (substance grise) dans une situation centrale péri-épendymaire et des faisceaux de fibres myélinisées (substance blanche) en périphérie.
Avec toutefois **trois différences topographiques notoires**:

- la mise en place du **4e ventricule** (rhombencephalon)
- la migration de neurones à distance dans la substance blanche pour former les **noyaux gris du tronc** et les noyaux des **nerfs crâniens**, réduisant progressivement la substance grise péri-épendymaire
- le développement du cervelet où la migration neuronale va former le **cortex cérébelleux** en **périphérie**, ainsi que des **noyaux cérébelleux profonds**.
  Le **cervelet** dérive de la partie dorsale du métencéphale et appartient à ce titre également au tronc cérébral auquel il est relié par **trois pédoncules cérébelleux**. Le pédoncule cérébelleux inférieur le relie au myelencephalon, le moyen au metencephalon et enfin le supérieur au mésencéphale.

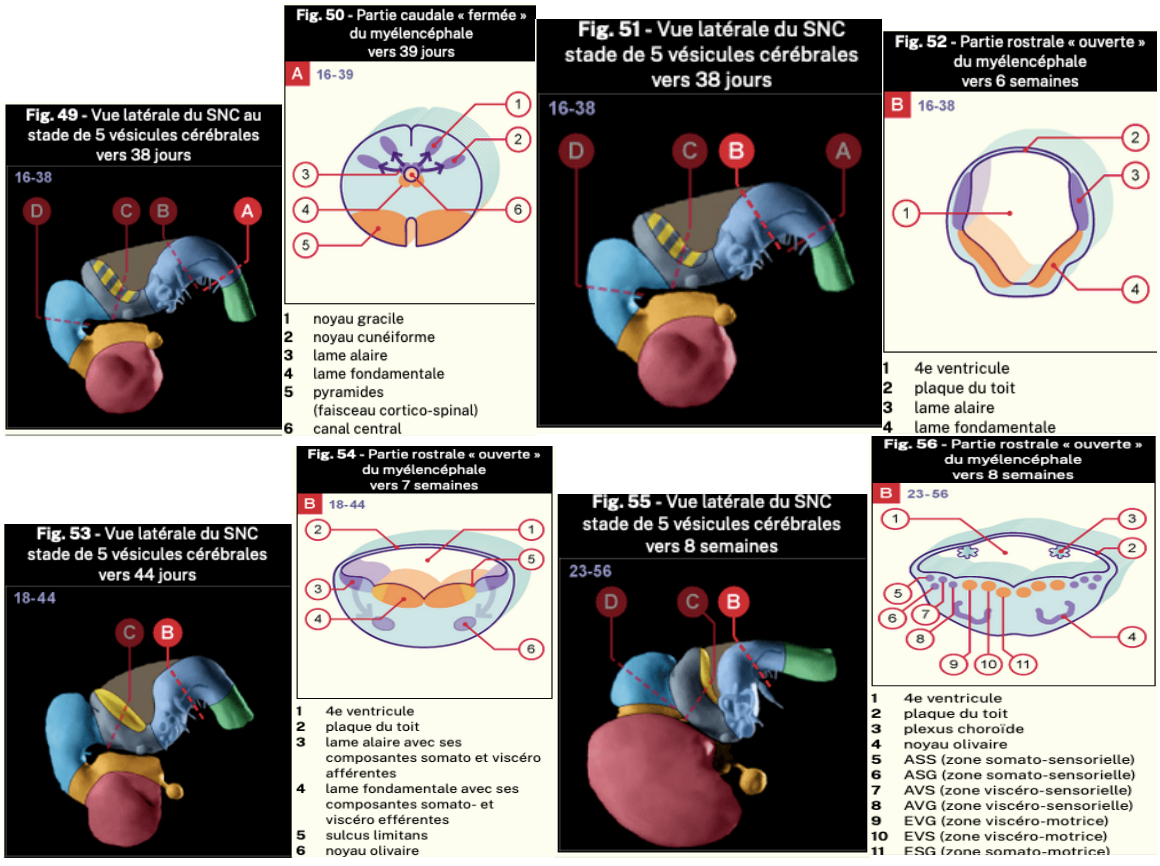
L'étude du développement de chacune des vésicules du tronc cérébral montre une **céphalisation progressive** qui se traduit par la mise en place de **structures supra-segmentaires**. Ces structures sont des centres de **relais et d'association** situés en amont de la moelle. Ils assurent l'intégration et la coordination des signaux nerveux en communiquant avec la moelle et le système nerveux périphérique. Il s'agit notamment de la **substance réticulée** diffuse qui s'étend du myélencéphale jusqu'au diencéphale, du **noyau rouge** (stade 18), de la **substance noire** (locus niger), des noyaux des **tubercules quadrijumeaux** et de l'**olive bulbaire**.
Lors de l'embryogénèse de chaque vésicule il sera toujours fait référence au **toit** dérivé de la partie dorsale du tube neural, ainsi qu'au **plancher** dérivé de sa partie ventrale.

22.7.b. Développement du myélencéphale (5ème vésicule ou medulla oblongata ou bulbe rachidien)

Le **myélencéphale** est la subdivision la **plus caudale** du **rhombencéphale**. Il va former le **bulbe rachidien** (Medulla oblongata) chez l'adulte. Le myélencéphale abrite la plupart des **noyaux des nerfs crâniens** ainsi que les centres qui contrôlent la respiration, le rythme cardiaque et divers centres gérant des activités tels que la déglutition, la toux, le vomissement etc. Il s'agit d'une structure de transition entre la moelle et le cerveau et les homologies structurelles avec la moelle restent encore évidentes, en particulier dans la **partie caudale du myélencéphale**.

22.7.b.1. Développement de la partie caudale du myélencéphale

Dans la **partie caudale « fermée »** du myélencéphale, les neuroblastes des plaques alaires dorsales migrent dans la zone marginale pour former les **noyaux gracile** (médian) et **cunéiforme** (latéral), relais de la sensibilité proprioceptive et épicritique vers le cérébelum et le thalamus. Quant à la partie ventrale du myélencéphale, elle est le lieu de passage dès le 4e mois de la **voie pyramidale** (ou voie corticospinale impliquée dans la motricité volontaire). Le croisement de cette voie avec celle du côté opposé, appelé **décussation pyramidale**, marque la **limite entre le myencéphale (Medulla oblongata) avec la moelle épinière (Medulla spinalis)**.



Légende

Fig. 49, 50 Section transverse de la partie caudale du myélencéphale. Noter les similitudes structurelles avec la moelle qui subsistent encore à ce niveau.

Fig. 51, 52 Les parois latérales commencent à s'écarter, avec pour conséquence l'étirement et l'amincissement de la plaque du toit. La structure de la paroi latérale est encore proche de celle de la moelle avec des lames alaires et fondamentales séparées par le sillon limitant.

Fig. 53, 54 La plaque du toit s'est étirée et recouvre la cavité du 4e ventricule. Conséquence de l'écartement des parois, les lames alaires et fondamentales se trouvent quasiment à l'horizontale, le sillon limitant séparant toujours ces deux entités. La lame alaire est en outre à l'origine de neurones migrant dans la partie ventrale du bulbe pour former le noyau olivaire.

Fig. 55, 56 L'étirement de la plaque du toit et sa diminution d'épaisseur a formé la toile choroïdienne (Velum medullare) dans lequel se formera de chaque côté un plexus choroïde. A ce stade sept paires de noyaux moteurs (médians), viscéraux (paramédians, sous le sulcus limitans) et sensitifs (latéraux) s'organiseront dans les lames alaires et fondamentales. Les noyaux olivaires dérivant des lames alaires sont maintenant isolés et bien formés.

Pour en savoir plus Les plexus choroïdes, le liquide cephalo-rachidien et sa circulation
Histologie du plexus choroïdes

22.7.b.2. Développement de la partie rostrale du myélencéphale

Dans la **partie rostrale « ouverte »** du myélencéphale, la courbure pontique (Formation des vésicules cérébrales secondaires et des courbures) de concavité dorsale va dilater le toit de la cavité épendymaire sous-jacente qui forme alors un losange. C'est ainsi que les parois du tube neural s'écartent dorsalement (on compare souvent ce mouvement des parois à l'ouverture des pages d'un livre), la cavité épendymaire élargie donnant quant à elle naissance au **4e ventricule**.

Le **toit**, du fait de cet étirement latéral, devient très mince constituant la **toile choroïdienne** du 4e ventricule. Il s'agit d'une couche de **cellules épendymaires** cubiques tapissée par le mésenchyme très vascularisé de la **pie-mère**. La toile choroïdienne va proliférer sur les bords latéraux du ventricule pour former les **plexus choroïdes** qui ont pour fonction la sécrétion du **liquide céphalo-rachidien** (**LCR**) à partir du sang. En outre, l'épithélium choroïdien transporte aussi des nutriments et des électrolytes et élimine des métabolites toxiques.

En résumé:
L'amincissement extrême de la parois du tube neural dans sa région dorsale conduit à l'accolement de l'**épithélium épendymaire** (Lamina epithelialis) et des **leptoméninges** (pie mère + arachnoïde) pour former la **toile choroïdienne** au niveau de laquelle se différencient les **plexus choroïdes**. Ces derniers font saillie dans la cavité ventriculaire et sécrètent le **liquide céphalo-rachidien (LCR)**.

- A l'opposé du toit, le plancher et les parois latérales s'épaississent et on retrouve à ce niveau les structures des lames fondamentale et alaire qui sont mises « à plat » séparées par le sulcus limitans. Ce phénomène a pour conséquence l'isolement sous forme de noyaux (dont certains très longs) des lames de substance grise qui formaient une unité structurelle dans la moelle. Les lames fondamentales du rhombencéphale constituent dès le 28 jour les noyaux moteurs des nerfs crâniens V à XII. Vers la 5e semaine, les lames alaires constitueront les noyaux sensitifs correspondants. Ces noyaux sont répartis en sept groupes, les groupes végétatifs étant situés en regard du sulcus limitans et les groupes somatiques sensitifs latéralement et moteurs médialement. Ces groupes sont décrits de manière plus détaillée dans le chapitre concernant la classification des nerfs crâniens.
  Il faut noter que les fibres de substance blanche repoussées du coté ventral en raison de l'éversion des parois du myélencéphale contribuent également à fragmenter les lames alaires et fondamentales en noyaux isolés.

- Des parois latérales du myélencéphale se détachent les pédoncules cérébelleux inférieurs véhiculant les voies spino et vestibulo-cérébelleuses ainsi que cérébello-bulbaires.

Rappel
• **ASS:** colonne afférente somatique spéciale (somato-sensorielle) • **ASG:** colonne afférente somatique générale (somato-sensorielle)
• **AVS:** colonne afférente viscérale spéciale (viscéro-sensorielle)

• **AVG:** colonne afférente viscérale générale (viscéro-sensorielle)
• **EVG:** colonne efférente viscérale générale (viscéro-motrice arcs branchiaux) • **EVS:** colonne efférente viscérale spéciale (viscéro-motrice X et IX)
• **ESG:** colonne efférente somatique générale (somato-motrice)

- Le **noyau de l'olive bulbaire** est constitué par des neurones quittant la lame alaire pour migrer dans la partie ventrale du bulbe. C'est la **première** structure **supra-segmentaire** à se mettre en place. Le noyau de l'olive bulbaire est une annexe de la formation réticulée et sert de relais dans la motricité involontaire.

22.7.b.3. Classification des nerfs crâniens

Pour en savoir plus sur les nerfs crâniens

Légnde Après avoir initier ce schéma (cliquer START):

En passant votre curseur sur les zones de couleurs ABCD de l'illustration supérieure (section transversale de la moelle au niveau thoracique) vous verrez apparaître les structures correspondantes sur l'illustration inférieure (partie rostrale du myélencéphale).

NB: il s'agit d'une organisation schématique et idéalisée!

Pour en savoir plus

Les nerfs crâniens présentent quatre composantes fonctionnelles « générales » identiques à celles des nerfs rachidiens et trois composantes supplémentaires dites « spéciales ».

Les différentes composantes se répartissent en **colonnes** dans le tube neural.

Les **colonnes fondamentales** sont à l'origine des **noyaux moteurs efférents** des **nerfs crâniens** et forment la:

- colonne **efférente somatique générale (ESG)**, prolongement céphalique des neurones de la corne antérieure de la moelle, représentée dans le myélencéphale par les neurones du **nerf crânien XII** (nerf hypoglosse) qui innervent les 4 myotomes occipitaux et la musculature de la langue. Dans le métencéphale et le mésencéphale elle est représentée par les nerfs **crâniens III** (N. oculomotorius)**, IV** (N. trochlearis) **et VI** (N. abducens) innervant la musculature extrinsèque de l'oeil (dérivant du mésenchyme préchordal)
- colonne **efférente viscérale spéciale (EVS)**, ou **branchiomotrice**, constituée par les neurones moteurs des **nerfs crâniens IX, X, XI** innervant les muscles striés dérivant du pharynx et des arcs branchiaux
- colonne **efférente viscérale générale (EVG)**, contient les neurones **préganglionnaires du système parasympathique**. Elle comprend au niveau du myélencéphale le **noyau dorsal du nerf vague X** (pneumogastrique) qui innerve la musculature cardiaque et viscérale involontaire ainsi que les **noyaux salivaires supérieur et inférieur** des **nerfs facial VII** et **glosso-pharyngien IX** qui assurent l'innervation les glandes parotides et salivaires. S'y ajoute le **noyau accessoire du nerf oculomoteur III (Edinger-Westphal)** responsable pour le control de la musculature interne de l'oeil (musculature lisse du sphincter de l'iris et la musculature ciliaire)

Les **colonnes alaires** sont à l'origine des **noyaux sensitifs afférents** des **nerfs crâniens** et forment la:

- colonne **afférente viscérale générale (AVG)** représentée par le **noyau du tractus solitaire (partie caudale) du X** dont les neurones reçoivent les informations de la sensibilité entéroceptive du tractus digestif et du coeur

- colonne **afférente viscérale spéciale (AVS)** reçoit les fibres en provenance des bourgeons gustatifs issus des **nerfs crâniens VII, IX et X** elle contient le **noyau du tractus solitaire** (partie rostrale)
- colonne **afférente somatique générale (ASG)** reçoit les informations sensitives (tact, température, douleur) du territoire céphalique via le **nerf crânien V, VII, IX et X** . Cette colonne s'étend sur toute la longueur du rhombencéphale et du mésencéphale
- colonne **afférente somatique spéciale (ASS)** reçoit les influx sensoriels de l'oreille (nerf crânien VIII)

22.7.b.4. Vue synoptique du développement du myélencéphale

- Formation de la courbure pontique et éversion simultanée de parois latérales du tube neural avec disposition des lames alaires et fondamentales dans un plan oblique
- Elargissement consécutif du canal neural et formation du IVe ventricule
- Amincissement du toit du IVe ventricule avec formation de la toile choroïdienne
- Déplacement de la substance grise dans le plancher du IVe ventricule et répartition des noyaux des nerfs crâniens en colonnes qui correspondent à un prolongement des cornes dorsales (zones somatosensorielles et somatosensibles), des cornes latérales (zones viscérosensibles et viscéromotrices) et des cornes ventrales (zones motrices)

22.7.c. Développement du métencéphale (4 ème vésicule - pont, cervelet)

Le métencéphale se développe à la faveur de la partie **antérieure** du **rhombencéphale** de la courbure pontique à l'isthme rhombencéphalique. Il est à l'origine de deux formations:

- la partie **ventrale** ou **plancher** qui donnera la protubérance annulaire (ou pont).
- la partie **dorsale** ou **toit** qui donnera le **cervelet**, centre de coordination de mouvements et de l'équilibration.

22.7.c.1.Développement du pont (plancher)

Le pont prolonge rostralement le myélencéphale auquel il s'apparente structurellement. Si les parois latérales se rapprochent à ce niveau, les caractères morphologiques des lames alaire et fondamentale ne changent pas foncièrement et donnent naissance aux noyaux des nerfs crâniens V à VIII.

Les lames fondamentales comportent toujours trois colonnes de noyaux moteurs: la colonne efférente somatique générale (ESG), la colonne efférente viscérale spéciale (EVS), la colonne efférente viscérale générale (EVG). En outre, la couche marginale des lames fondamentales s'épaissit considérablement pour livrer le passage aux fibres reliant la moelle aux cortex cérébral et cérébelleux (voir ci-dessous).

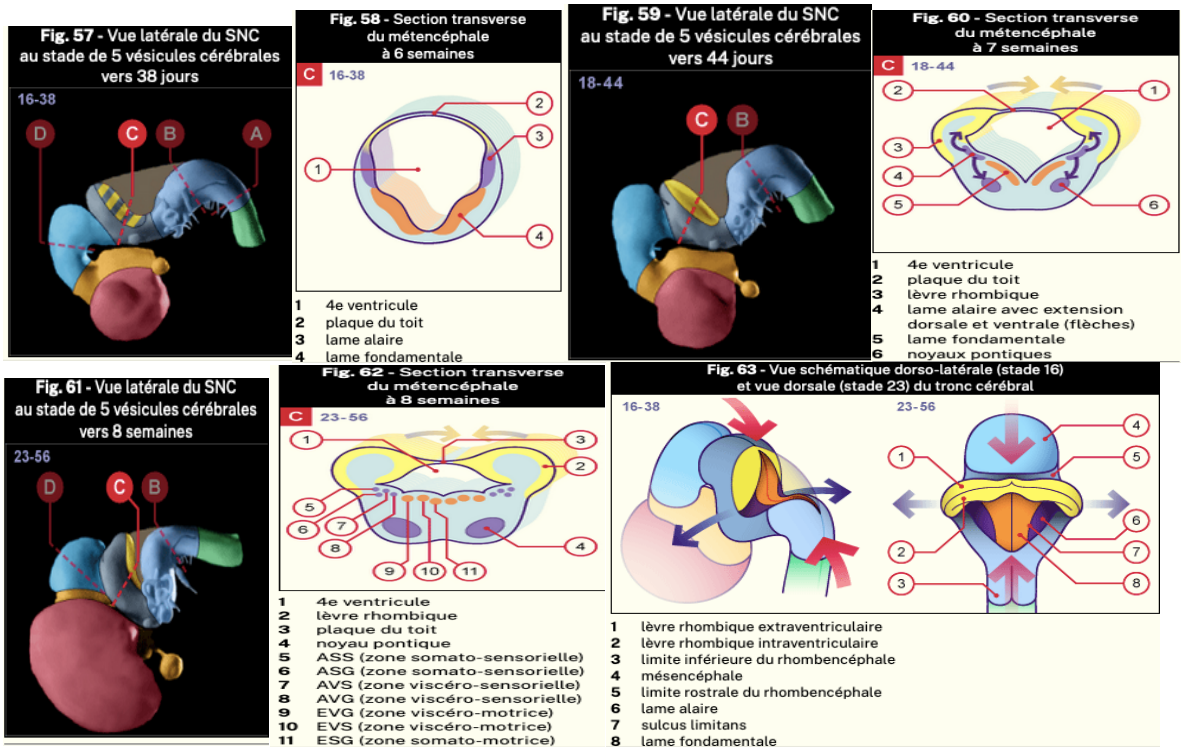
Les lames alaires sont à l'origine de la colonne afférente viscérale générale (AVG), de la colonne afférente viscérale spéciale (AVS) de la colonne afférente somatique générale (ASG) et enfin de la colonne afférente somatique spéciale (ASS). En outre, à partir de la lame alaire des cellules migrent pour former la partie ventrale épaissie spécifique du pont. Ces cellules forment des noyaux appelés les noyaux pontiques ou protubérantiels, qui envoient des fibres toujours croisées au cervelet en développement. Ce sont ces fibres ponto-cérébelleuses qui formeront sur les faces latérales du plancher, les pédoncules cérébelleux moyens. Bien plus, les noyaux pontiques vont constituer de véritables relais intégrateurs sur la voie qui relie le cortex cérébral au cortex cérébelleux et à la moelle.

Rappel

• **ASS:** colonne afférente somatique spéciale (somato-sensorielle) • **ASG:** colonne afférente somatique générale (somato-sensorielle)
• **AVS:** colonne afférente viscérale spéciale (viscéro-sensorielle) • **AVG:** colonne afférente viscérale générale (viscéro-sensorielle)
• **EVG:** colonne efférente viscérale générale (viscéro-motrice arcs branchiaux) • **EVS:** colonne efférente viscérale spéciale (viscéro-motrice X et IX)
• **ESG:** colonne efférente somatique générale (somato-motrice)

22.7.c.2. Développement du cervelet (toit)

Le cervelet se différencie à partir de la partie **dorso-latérale** des **lames alaires** qui prolifèrent et s'infléchissent en direction médiane pour former les **lèvres rhombiques** du **métencéphale** autour de la 6e semaine. Initialement l'ébauche cérébelleuse ne fait saillie que dans la **cavité du IVe ventricule**, elle ne prolifère en direction dorsale que **vers la 12e semaine**. Si les lèvres rhombiques sont très distantes dans la partie caudale du métencéphale, elles se rapprochent de la ligne médiane dans la partie rostrale où elles finissent par se rejoindre pour former un **épaississement transversal**, la **plaque cérébelleuse**, qui va combler progressivement le toit du IVe ventricule.



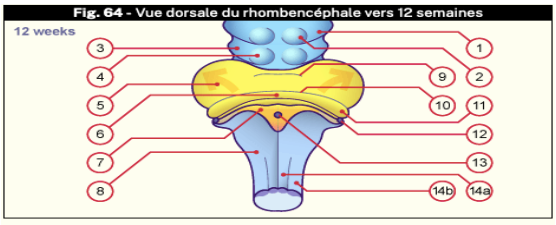
Légende

Fig. 57, 58 A ce stade, les parois latérales au niveau du métencéphale sont moins évasées que dans le myélencéphale, mais la topographie reste très semblable.
Noter la migration de neuroblastes issus de la lame alaire en direction dorsale formant ultérieurement les lèvres rhombiques (jaune).

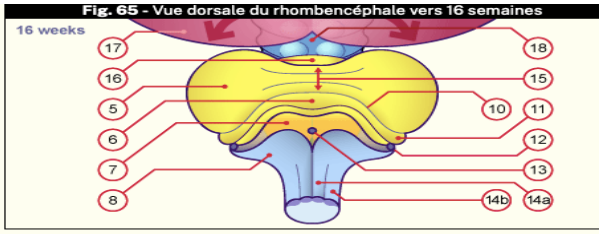
Fig. 59, 60 Les parties dorso-latérales des lames alaires ont formé à ce stade les lèvres rhombiques, qui recouvrent peu à peu le toit du 4e ventricule.
Les parties ventrales des lames alaires donnent naissance aux noyaux pontiques. La couche marginale s'est considérablement épaissie.

Fig. 61, 62 Les lèvres rhombiques se sont développées. Elles recouvrent le toit et se projetent dans la lumière du 4e ventricule. Elles ne feront saillie au-dessus du point d'insertion de la plaque du toit que vers 12 semaines. La portion ventrale de la lame alaire contient 4 groupes de noyaux sensitifs, alors que la lame fondamentale comporte 3 groupes de noyaux moteurs. La couche marginale s'est encore épaissie.
Fig. 63
A gauche: Suite à l'augmentation de la courbure pontique (flèches bleues), les lèvres rhombiques en jaune, sont refoulées en direction rostro-caudale (flèches rouges).
A droite: Vue dorsale du tronc cérébral chez un embryon de 8 semaines. Le toit du 4e ventricule a été retiré. On distingue sur le plancher du 4e ventricule les lames alaires et fondamentales. Observer les lèvres rhombiques qui fusionnent sur la ligne médiane, formant la plaque cérébelleuse.
Fig. 64 Vue dorsale du tronc cérébral chez un embryon de 12 semaines. La plaque cérébelleuse s'est développée formant deux renflements latéraux et recouvrant presque complètement le plancher du 4e ventricule. La fissure postéro-latérale a délimité le nodule et le flocculus. Remarquez la partie médiane (vermis) retardée dans son développement.
Fig. 65 Vue dorsale du tronc cérébral chez un embryon de 16 semaines. La croissance des hémisphères cérébelleux s'est accentuée au détriment du vermis. La division dans le sens transversal sépare les structures phylogénétiquement plus anciennes (archicervelet), formées rostralement par la lingula et caudalement par le lobe flocculonodulaire, des hémisphères (néocervelet). Observer dans le recessus latéral du 4e ventricule les orifices latéraux, ainsi que la croissance du télencéphale qui recouvre maintenant une partie du mésencéphale.
Fig. 66a Développement de l'ébauche cérébelleuse vers 11 semaines. Les flèches bleues indiquent la croissance dorsale extra-ventriculaire débutante. Les flèches roses indiquent la croissance dans la cavité du 4e ventricule.
Fig. 66b Développement du jeune cervelet vers 12 semaines.
Noter le développement du plexus choroïde dans le toit du 4e ventricule.
Fig. 67 Dès la 14e semaine, la fissure primaire (flèche A) va diviser le cervelet en lobe antérieur et postérieur. En B (flèche) on voit la fissure postéro-latérale. Le toit membraneux du 4e ventricule est progressivement recouvert par le cervelet.
Fig. 68 Poursuite de la segmentation et apparition de nouvelles fissures subdivisant le cervelet en lobes et lamelles dès 16 semaines.
Fig. 69 Même figure que la précédente avec la représentation schématique des types architectoniques cérébelleux (en jaune l'archicortex, en bleu le paléocortex et en rose le néocortex avec en profondeur le noyau denté).

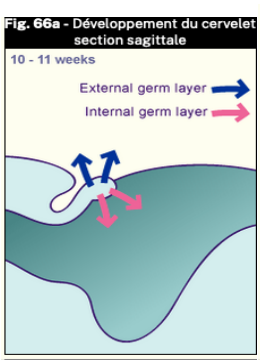
NB: En réalité, les noyaux cérébelleux profonds sont au nombre de quatre paires, situés de chaque côté de la ligne médiane: les noyaux fastigiaux (relais pour l'archéocervelet), les noyaux emboliformes et globuleux (relais pour le paléocervelet) et les noyaux dentés (relais pour le néocervelet) qui sont seuls représentés sur ce schéma.

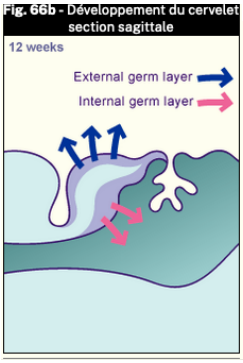


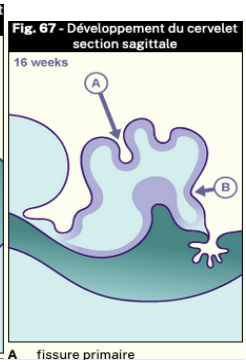
1 corps genouillé latéral (externe)
2 tubercule quadrijumeau antérieur
3 corps genouillé médian (interne)
4 tubercule quadrijumeau postérieur
5 hémisphère cérébelleux
6 nodule
7 toit du 4e ventricule
8 bulbe
9 fissure primaire
10 fissure postéro latérale
11 flocculus
12 trou de Luschka (orifices latéraux)
13 trou de Magendie (orifice médian)
14a fasciculus gracilis
14b fasciculus cuneatus

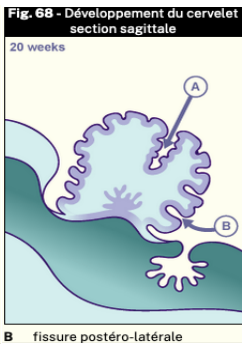


5 hémisphère cérébelleux
6 nodule
7 toit du 4e ventricule
8 bulbe
10 fissure postéro latérale
11 flocculus
12 trou de Luschka (orifices latéraux)
13 trou de Magendie (orifice médian)
14a fasciculus gracilis
14b fasciculus cuneatus
15 vermis
16 lingula
17 hémisphères cérébraux
18 mésencéphale

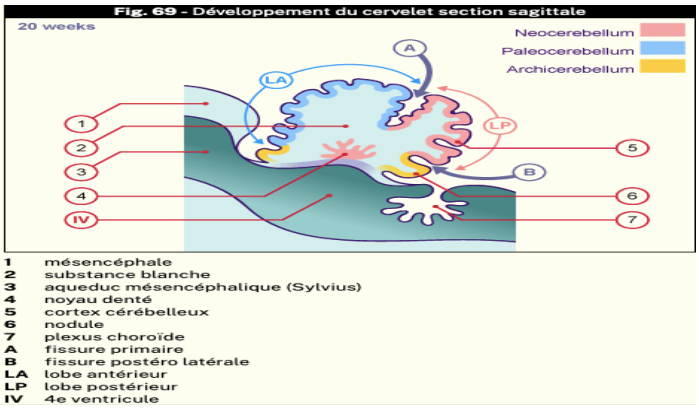








A fissure primaire
B fissure postéro-latérale



Vers la **12e semaine** cet épaississement forme une plaque centrale, le **vermis** structure purement **axiale** et deux renflements latéraux, les futurs **hémisphères cérébelleux** (néocervelet). Un **sillon transversal**, la **fissure postéro-latérale**, se développe à la face postérieure de la plaque cérébelleuse séparant le **nodule** du **vermis** et le **flocculus** des **hémisphères cérébelleux** (lobule flocculo-nodulaire).

Vers la **14e semaine** la **fissure primaire** va diviser le cervelet en **lobe antérieur et posterieur**. Le **lobe antérieur** comprend les lobes cérébelleux situés **en avant de la fissure primaire**, dont notamment la **lingula**.
Lobe posterieur comprend tous les lobes situés **en arrière de la fissure primaire**, exception faite du lobe flocculo-nodulaire.

Comme nous l'avons vu ci-dessus l'ébauche cérébelleuse ne prolifère en direction dorsale que **vers la 12e semaine**. Après la **16e semaine** la poursuite de la segmentation et l'apparition de nouvelles fissures, subdivisant le cervelet en **lobules** et **lamelles**, qui augmentent considérablement la surface du cortex cérébelleux à l'instar du cortex cérébral. La croissance du cervelet va recouvrir progressivement le toit du IVe ventricule.

La structure du cervelet reflète son développement phylogénique.

- L'**archicervelet** (du grec archaios = ancien) composé par le **lobe flocculo-nodulaire** (vestibulaire) et la **lingula** (connexions spino-cérébelleuses et vestibulaires) est la partie la plus ancienne. Il contrôle les mécanismes de la station debout (orientation dans l'espace et maintien de l'équilibre). Le **noyau fastigial** lui appartient.
- Le **paléocervelet** composé par le **vermis** et le **lobe antérieur** (exception faite de la lingula) est plus récent et régit l'information sensitive en provenance des membres: réflexes de redressement et d'adaptation posturale (connexion spino-cérébelleuses). Les **noyaux globuleux** et **emboliforme** appartiennent au paléocervelet.
- Enfin, le **néocervelet**, composé par le **lobe posterieur** (hémisphères cérébelleux) est la partie phylogéniquement la plus récente. Le **noyaux denté** appartient au néocervelet. Particulièrement développé chez l'homme, le néocervelet se superpose aux précédents chez les mammifères. Il a une fonction de contrôle sélectif des mouvements des membres (connexions cortico-ponto-cérébelleuses). Le néo-cervelet continue sa croissance **après la naissance**, alors que celle du paléo-cervelet est achevée **avant la naissance**

Rappel Du point de vue fonctionnel, le cervelet reçoit des afférences du cortex moteur, des récepteurs cutanés, du système musculo-squeletal, des yeux et des oreilles.

22.7.c.3. Vue synoptique du développement du métencéphale

Le métencéphale correspond à la **partie rostrale du rhombencéphale** avec une éversion des lames alaires et fondamentales comparable au myélencéphale.
Toutefois les parties ventrales et dorsales évoluent ici différemment:

- la partie **ventrale ou plancher**, qui donnera la **protubérance annulaire**, est une voie de passage de fibres nerveuses entre la moelle épinière et les cortex cérébral et cérébelleux. Les lames alaires et fondamentales vont former les **noyaux des nerfs crâniens** et à partir des lames alaires des cellules migrent en profondeur pour former les **noyaux du pont**.

- la partie **dorsale ou toit**, qui donnera le **cervelet**, est un centre de coordination des mouvements et de l'équilibration. Les lèvres rhombiques fusionnent sur la ligne médiane pour former l'**ébauche cérébelleuse**. Depuis les lèvres rhombiques, les cellules neuroépithéliales vont entamer une migration conduisant à la formation du **cortex cérébelleux** en **surface** et des **noyaux gris** en **profondeur**.

22.8 Tronc cérébral: Développement du mésencéphale (3e vésicule - pédoncules cérébraux)

22.8.a. Introduction

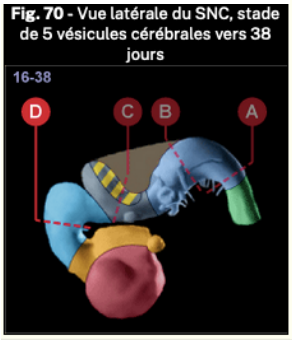
Le mésencéphale est la **partie la plus rostrale du tronc cérébral** et morphologiquement la **plus primitive** des vésicules cérébrales. Comme le rhombencéphale, dont il est le prolongement céphalique, le mésencéphale est initialement une structure tubulaire avec une paroi composée de substance grise péri-épendymaire (lames alaires et fondamentales) et une substance blanche périphérique (zone marginale). La cavité épendymaire à l'origine très large, va voir sa lumière diminuer pour ne former plus qu'un canal étroit, l'**aqueduc du mésencéphale ou de Sylvius**, permettant au LCR de circuler du **IIIe au IVe ventricule**. A la différence du rhombencéphale cette structure ne s'ouvre pas. Elle est en outre la seule vésicule primitive à ne **pas** se **diviser en vésicules secondaires**.

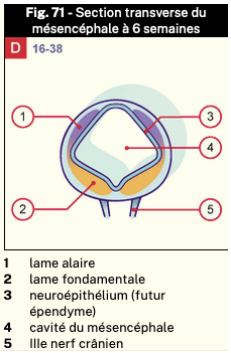
22.8 Tronc cérébral: Développement du mésencéphale (3e vésicule - pédoncules cérébraux)

22.8.a. Introduction

Le mésencéphale est la **partie la plus rostrale du tronc cérébral** et morphologiquement la **plus primitive** des vésicules cérébrales. Comme le rhombencéphale, dont il est le prolongement céphalique, le mésencéphale est initialement une structure tubulaire avec une paroi composée de substance grise péri-épendymaire (lames alaires et fondamentales) et une substance blanche périphérique (zone marginale). La cavité épendymaire à l'origine très large, va voir sa lumière diminuer pour ne former plus qu'un canal étroit, l'**aqueduc du mésencéphale ou de Sylvius**, permettant au LCR de circuler du **IIIe au IVe ventricule**. A la différence du rhombencéphale cette structure ne s'ouvre pas. Elle est en outre la seule vésicule primitive à ne **pas** se **diviser en vésicules secondaires**.

Légende
Fig. 70, 71 À ce stade le mésencéphale présente encore une structure tubulaire proche de celle de la moelle. La cavité épendymaire, encore large, est entourée par les neuroblastes de la lame fondamentale et de la lame alaire. Observer l'émergence ventrale du IIIe nerf crânien (N. oculomotorius).





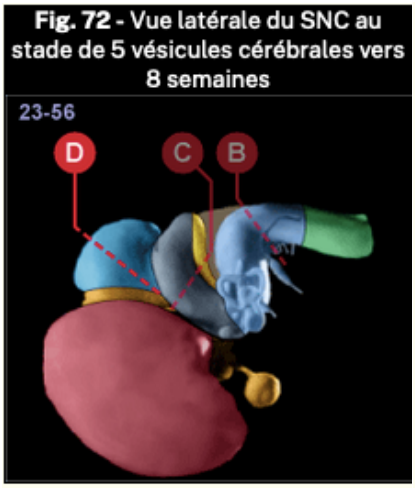
22.8.b. Développement du plancher: lame fondamentale et pédoncules cérébraux

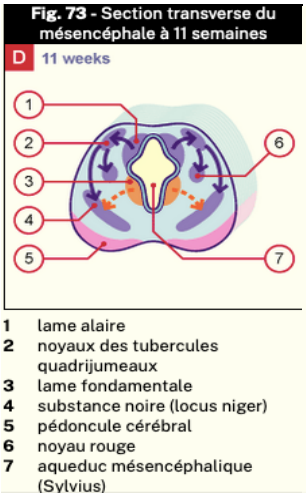
Les neuroblastes de la lame fondamentale constituent dès le stade 13 deux groupes de noyaux moteurs efférents somatiques représentés par les nerfs crâniens III (N. oculomotorius) et IV (N. trochlearis), innervant la musculature extrinsèque de l'oeil. Noter que le nerf IV est le seul nerf crânien à émerger de la face postérieure du tronc.

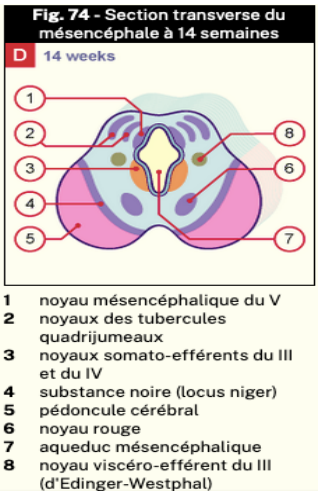
Le noyau d'Edinger-Westphal efférent viscéral fournit quant à lui la voie parasympathique de la musculature intrinsèque de l'oeil (muscle constricteur de la pupille et ciliaire du bulbe oculaire).

L'origine des neuroblastes du mésencéphale donnant naissance au **noyau rouge** ainsi qu'à la **substance noire reste contestée**, pour certains ils dérivent des lames fondamentales, alors que d'autres auteurs pensent qu'il **dérivent des lames alaires**, d'où ils migreraient en direction ventrale.

Pour en savoir plus sur les centres sous-corticaux
Les noyaux rouges et la substance noire sont des centres sous-corticaux qui jouent un rôle dans la motricité extrapyramidale.
Pour en savoir plus sur la motricité extrapyramidale
Finalement, la **zone marginale** s'élargit ventralement et forme les **pédoncules cérébraux** (voie de passage des fibres descendant du cortex cérébral vers les centres inférieurs).







Légende

Fig. 73 Les neuroblastes des lames alaires migrent vers la région médiane du toit. L'origine des neuroblastes du mésencéphale donnant naissance au noyau rouge ainsi qu'à la substance noire est toujours contradictoire.
Fig. 74 Les lames alaires constituent à ce stade le tectum (TQJ). Au niveau des lames fondamentales, la couche marginale s'élargit pour former les pédoncules cérébraux. La cavité centrale, à l'origine très large, va voir sa lumière diminuer pour ne former plus qu'un canal étroit.

22.8.c. Développement du toit: lame alaire et tubercules quadrijumeaux

Les **tubercules quadrijumeaux** naissent des neuroblastes des lames alaires qui prolifèrent et **migrent** vers la **région médiane du toit**. Ils forment initialement deux élévations longitudinales séparées par une dépression médiane. Par la suite un sillon transversal les divise en tubercules quadrijumeaux **antérieurs** et **postérieurs**. Les tubercules quadrijumeaux se prolongent latéralement par les **corps genouillés latéraux et médians (d'origine diencéphalique)**.
Synonymes Ancienne et nouvelle terminologie

Les noyaux des tubercules quadrijumeaux antérieurs reçoivent les fibres de la rétine et constituent des **centres réflexes visuels**. Ceux des tubercules quadrijumeaux postérieurs sont les relais des **centres réflexes auditifs**. En effet, chez les vertébrés supérieurs pourvus d'un néocortex visuel et auditif, les tubercules quadrijumeaux **sont réduits à des centres réflexes** dépourvus de perception consciente. Chez les vertébrés inférieurs en revanche, il s'agit de véritables « cerveau sensoriels ».

22.8.d. Vue synoptique du développement du mésencéphale

Le mésencéphale est la **partie la plus rostrale** du **tronc cérébral** et morphologiquement la **plus primitive** des vésicules cérébrales. Elle est la **seule à ne pas se diviser** en **vésicules secondaires**. Le mésencéphale est initialement une structure tubulaire dont la cavité épendymaire est à l'origine très large, mais va voir sa lumière diminuer pour ne former plus qu'un canal étroit, l'**aqueduc mésencéphalique**.

- la partie **dorsale** ou **toit** donnera les **tubercules quadrijumeaux** antérieurs et postérieurs qui se prolongent latéralement par les corps genouillés latéraux et médians. Ces structures sont les centres réflexes visuels et auditifs chez les vertébrés supérieurs.
- La partie **ventrale** ou **plancher** regroupe les noyaux moteurs efférents somatiques représentés par les nerfs crâniens III et IV et le noyau efférent viscéral du III. L'origine des neuroblastes du mésencéphale donnant naissance au noyau rouge ainsi qu'à la substance noire reste contestée, pour certains ils dérivent des lames fondamentales, alors que d'autres auteurs pensent qu'il dérivent des lames alaires.
- Finalement, la **zone marginale** s'élargit et forme les pédoncules cérébraux (voie de passage des fibres descendant du cortex cérébral vers les centres inférieurs).

22.9 Développement du diencéphale (2e vésicule) et de l'hypophyse

22.9.a. Introduction

Le **diencéphale** se développe, tout comme le **télencéphale**, du **prosencéphale.**
Contrairement au tronc cérébral, on observera un accroissement important des lames alaires au détriment des lames fondamentales.

Dès la 5e semaine (stade 14), deux évaginations latérales, les **vésicules télencéphaliques**, se développement au niveau du prosencéphale (futurs hémisphères cérébraux). Le diencéphale, en revanche, se développe à partir de la partie caudale du prosencéphale. Il reste unique (impair) et constitue la **zone de transition** entre le télencéphale et le mésencéphale. Les cavités télencéphaliques communiquent avec la cavité diencéphalique par le biais des **foramens interventriculaires** (anciennement trous de Monro). En raison de la croissance massive des vésicules télencéphaliques, le diencéphale sera complètement ceint par ces dernières à la fin de la période embryonnaire. A ce stade les vésicules s'accolent au diencéphale pour former une unité anatomique.
Le diencéphale est **limité rostralement** par un plan passant par le chiasma optique et le foramen interventriculaire (lamina terminalis) et **caudalement** par un plan passant en arrière de l'épiphyse et des corps mamillaires.

Les **parois latérales** du diencéphale vont subir une évolution particulière. La **plaque du toit**, les **lames alaires** et le **plancher du diencéphale** y participent. Comme mentionné ci-dessus, les **lames fondamentales sont absentes ou très fines** car elles se sont arrêtées au niveau du 3e ventricule où **s'arrête le sillon limitant** (selon certains auteurs celui-ci s'étendrait d'avantage vers la région rostrale). Les parois latérales sont parcourues par le **sillon longitudinal sous thalamique**.

Fig. 75 - Vue schématique du recouvrement du diencéphale par les vésicules télencéphaliques

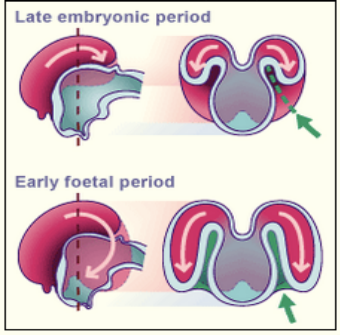
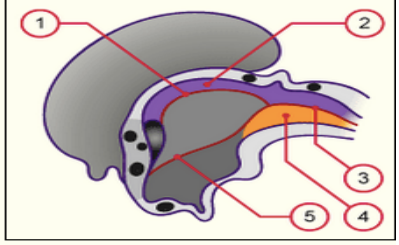


Fig. 76 - Limites schématiques du diencéphale vers 8 semaines



Fig. 77 - Face médiane du prosencéphale vers 8 semaines



1 sillon dorsal épithalamique
2 partie dorsale des lames alaires
3 sulcus limitans
4 lame fondamentale
5 sillon sous-thalamique

Légende
Fig. 75 Dans l'image en haut à droite la ligne verte pointillée indique la future région du recouvrement, dans l'image du bas à droite la zone verte indique la zone de « soudure » du télencéphale au diencéphale.
Fig. 76 Coupe médiane du prosencéphale, chez un embryon humain d'environ 8 semaines, montrant en jaune les limites schématiques du diencéphale. En noir sont représentées les commissures télencéphaliques et diencéphaliques (voir fig. 80).
Fig. 77 Observer la lame fondamentale qui s'arrête au niveau du diencéphale alors que la lame alaire s'étend jusqu'au foramen interventriculaire.

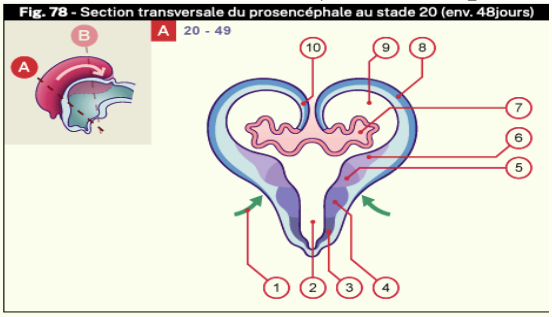
22.9.b. La plaque du toit et le 3e ventricule

Les parois du diencéphale s'écartent au niveau du toit (comme dans le rhombencéphale) pour former une zone amincie correspondant au toit du 3e ventricule, la **toile choroïdienne**, composée d'une couche de cellules épendymaires (Lamina epithelialis) tapissée par le mésenchyme très vascularisé de la **pie-mère**. Cette couche (Lamina epithelialis et Tela choroidea) formera en proliférant une paire de **plexus choroïdes** à l'instar de ceux formés au niveau du 4e ventricule.

En résumé:
L'amincissement extrême du tube neural conduit à l'accolement de l'épithélium épendymaire et des leptoméninges (pie mère + arachnoïde) pour former la toile choroïdienne au niveau de laquelle se différencient les plexus choroïdes du IIIème ventricule. Ces derniers font saillie dans la cavité ventriculaire et sécrètent le liquide céphalo-rachidien (LCR).

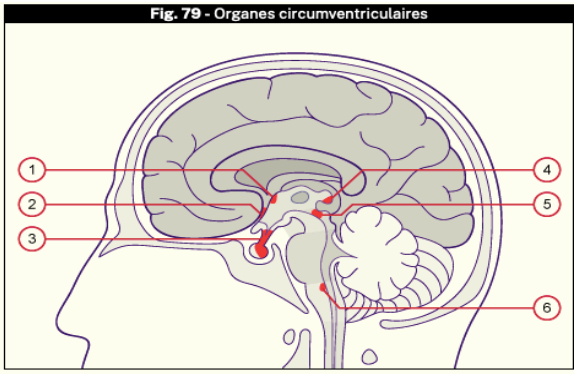
La **région du 3e ventricule** donne par ailleurs naissance aux **organes circumventriculaires**, organes ne possédant pas de barrière **hémato-encéphalique** et pourvus d'une vascularisation riche (capillaires fenêtrés) permettant l'échange d'information facilité entre la sang et le LCR. Ils jouent un rôle dans la sécrétion neuro-endocrinienne (régulation de la soif, de l'équilibre hydro-éléctrolytique et de l'équilibre hormonal).
Ils incluent l'**organe subfornical**, l'**organe vasculaire de la lame terminale** et l'**organe subcommissural**. Certains auteurs y incluent également l'épiphyse et la neurohypophyse. Au niveau du 4e ventricule s'ajoute l'**area postrema**.

Fig. 78 - Section transversale du prosencéphale au stade 20 (env. 48jours)



1 zone future d'inflexion et de recouvrement du diencéphale par le télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 éminence ganglionnaire médiane (EGM)
6 éminence ganglionnaire latérale (EGL)
7 plexus choroïde dans le ventricule latéral
8 pallium (cortex) de l'hémisphère droit
9 ventricule latéral
10 cortex de l'hippocampe (archicortex)

Fig. 79 - Organes circumventriculaires



1 organe subfornical
2 organe vasculaire de la lame terminale
3 neurohypophyse
4 glande pinéale ou épiphyse
5 organe subcommissural
6 area postrema

Légende
Fig. 78 Sur cette coupe transversale du prosencéphale passant au niveau des foramens interventriculaires, on voit l'ébauche des deux hémisphères cérébraux ainsi que le plexus choroïde dans les ventricules latéraux et dans le toit du 3e ventricule (au centre). Les EGM (diencéphale) et les EGL (télencéphale) sont bien visibles ainsi que l'hypothalamus et le thalamus.
Fig. 79 Représentation schématique de la localisation des organes circumventriculaires dans la région des 3e et 4e ventricules.

La **partie caudale du toit** du III. ventricule ne participe pas à la formation des plexus choroïdes mais donne naissance à l'**épiphyse** (glande pinéale), apparaissant initialement sous la forme d'un épaississement épithélial et s'évaginant à partir de la 7e semaine sous la forme d'un **organe plein** de structure à la fois neurale et glandulaire. En effet, l'épiphyse est une glande neuro-endocrine, composée de **pinéalocytes**, qui sécrètent la **mélatonine** et la **sérotonine**, ainsi que de **cellules gliales**. La mélatonine inhibe la sécrétion d'**hormones gonadotrophiques** ou de leurs **facteurs de contrôle** durant l'enfance jusqu'à la **puberté** et joue un rôle dans le déclenchement de la puberté. Cette même hormone joue un rôle dans le contrôle du rythme circadien.
Chez l'adulte, l'épiphyse va involuer et accumule des concrétions calcaires qui pourront servir de repère aux neuroradiologues.

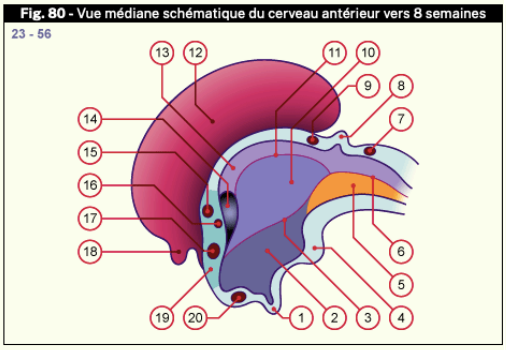
22.9.c. Les lames alaires (parois latérales et plancher du diencéphale)

Les parois du diencéphale s'**épaississent** dès la 7e semaine (stade 16-19) et **trois renflements volumineux** font protrusion dans la cavité du 3e ventricule. Ces renflements sont, en direction dorso-ventrale, l'**épithlalamus**, le **thalamus** et l'**hypothalamus**. Chez 70% des individus les deux thalami fusionnent sur la ligne médiane pour former l'adhésion interthalamique.

Légende
Fig. 80 Sur cette coupe médiane du cerveau antérieur sont représentés outre les principaux dérivés des lames alaires (dégradés bleus-violets), la lame terminale et la plaque commissurale (19, bleu clair) avec les commissures (rouge foncé), les sillons du diencéphale, ainsi que la partie terminale de la lame fondamentale (orange) qui s'arrête avec le sillon limitant.
Légende
- Section transversale du prosencéphale au stade 20 (env. 49 jours)- sur cette coupe transversale du prosencéphale passant au niveau du foramen interventriculaire, on voit l'ébauche des deux hémisphères cérébraux ainsi que le plexus choroïde dans les

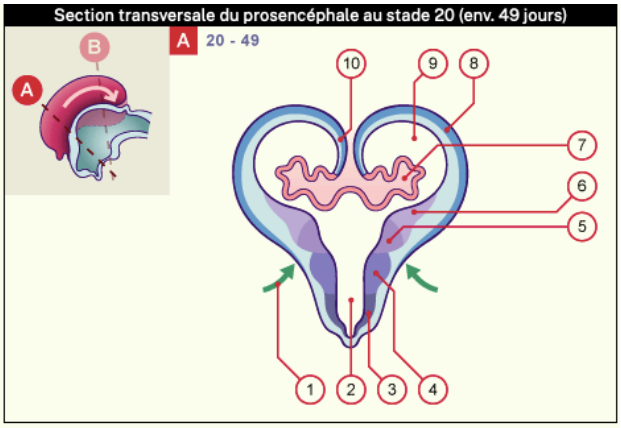
ventricules latéraux et dans le toit du 3e ventricule. Les éminences ganglionnaires sont bien visibles ainsi que le diencéphale (hypothalamus et thalamus).
- Par rapport au stade précédent on remarque l'important accroissement des hémisphères qui commencent à circonscrire le diencéphale (ligne pointillée verte). Les structures du diencéphale se développent et se latéralisent. Elles contribuent à épaissir la zone de jonction du télencéphale et du diencéphale.
Fig. 81 Sur cette coupe médiane du cerveau antérieur sont représentés outre les principaux dérivés des lames alaires (dégradés violets), la lame terminale et la plaque commissurale (bleu clair) avec les commissures (rouge foncé), les sillons du diencéphale, ainsi que la partie terminale de la lame fondamentale (orange) qui s'arrête avec le sillon limitant.

Fig. 80 - Vue médiane schématique du cerveau antérieur vers 8 semaines



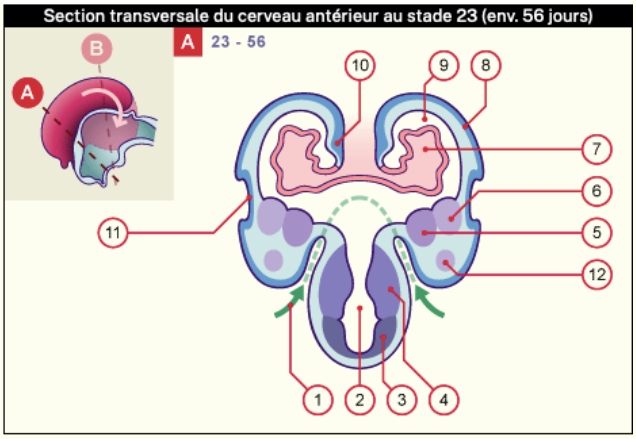
1 infundibulum
2 hypothalamus
3 sillon sous-thalamique
4 corps mamillaire
5 lame fondamentale
6 sulcus limitans
7 commissure postérieure
8 épiphyse
9 commissure habénulaire
10 thalamus
11 sillon dorsal épithalamique
12 pallium (hémisphère cérébral)
13 épithalamus
14 foramen interventriculaire
15 commissure du corps calleux
16 commissure hippocampale
17 commissure antérieure
18 bulbe olfactif
19 lame terminale
20 chiasma optique

Section transversale du prosencéphale au stade 20 (env. 49 jours)



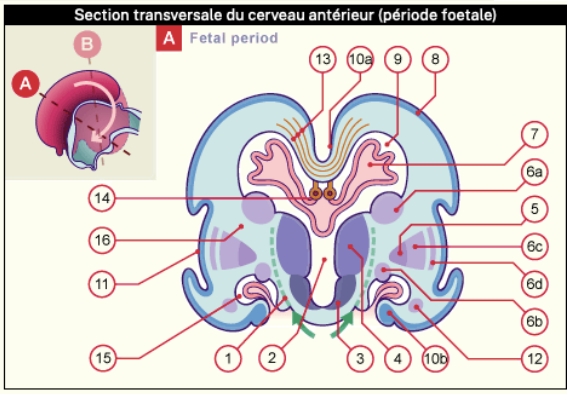
1 zone future d'inflexion et de recouvrement du diencéphale par le télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 éminence ganglionnaire médiane
6 éminence ganglionnaire latérale
7 plexus choroïde dans le foramen interventriculaire et le ventricule latéral
8 pallium (cortex) de l'hémisphère droit
9 ventricule latéral
10 cortex de l'hippocampe (archicortex)

Section transversale du cerveau antérieur au stade 23 (env. 56 jours)



1 zone d'inflexion et de recouvrement du diencéphale par le télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 éminence ganglionnaire médiane
6 éminence ganglionnaire latérale
7 plexus choroïde dans le foramen interventriculaire et le ventricule latéral
8 pallium (cortex) de l'hémisphère droit
9 ventricule latéral
10 cortex de l'hippocampe (archicortex)
11 insula
12 corps amygdaloïde

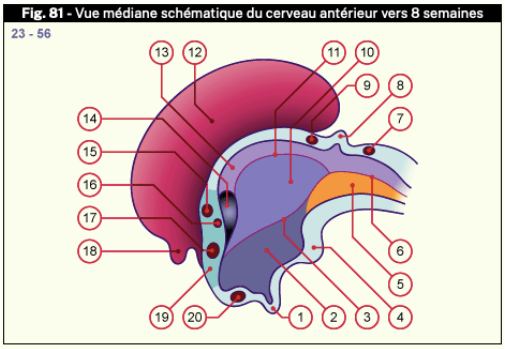
Section transversale du cerveau antérieur (période foetale)



1 zone de soudure du diencéphale et du télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 pallidum (éminence ganglionnaire médiane)
6a noyau caudé corps
6b noyau caudé queue
6c putamen
6d claustrum
7 plexus choroïde du ventricule latéral
8 pallium (cortex) de l'hémisphère droit
9 ventricule latéral
10a cortex de l'hippocampe dorsal
10b cortex de l'hippocampe ventral
11 insula
12 corps amygdaloïde
13 corps calleux
14 fornix
15 ventricule latéral corne temporale

1. CENTRE.S.O.S Association, Chez M Seulin, Rue centrale, CP 9, 1884 Villars sur Ollon, Suisse
Tel : +41 78 918 56 00 Email : 1.centre.s.o.s@gmail.com Site : www.1-centre-sos.com

Fig. 81 - Vue médiane schématique du cerveau antérieur vers 8 semaines



1 infundibulum
2 hypothalamus
3 sillon sous-thalamique
4 corps mamillaire
5 lame fondamentale
6 sulcus limitans
7 commissure postérieure
8 épiphyse
9 commissure habénulaire
10 thalamus
11 sillon dorsal épithalamique
12 pallium (hémisphère cérébral)
13 épithalamus
14 foramen interventriculaire
15 commissure du corps calleux
16 commissure hippocampale
17 commissure antérieure
18 bulbe olfactif
19 lame terminale
20 chiasma optique

22.9.c.1. L'épithalamus

L'**épithalamus** (stade 16) se développe à partir de la **plaque du toit** et de la **partie dorsale des lames alaires**. Il donne naissance comme nous l'avons vu ci-dessus à l'**épiphyse** (stade 15), à la toile choroïdienne ainsi qu'aux **plexus choroïdes du 3e ventricule**. Il est séparé du thalamus par le **sillon dorsal épithalamique** (stade 17). Occasionnellement il se forme chez l'homme un diverticule au-dessus des trous de Monro, la **paraphyse**, toujours présente chez les vertébrés inférieurs. Latéralement l'épithalamus donnera les **noyaux habénulaires**, qui font partie du système limbique et olfactif et sont en rapport avec les mécanismes émotionnels et comportementaux, ainsi que deux petites commissures: la **commissure habénulaire** et la **commissure postérieure** (appartient déjà au mesencéphale). La croissance massive du thalamus va finir par oblitérer le sillon dorsal épithalamique et déplacer les structures épithalamiques caudalement.

22.9.c.2. Le sillon longitudinal sous-thalamique

Le **sillon longitudinal sous-thalamique** divise **la lame alaire** en une région dorsale et une région ventrale formant respectivement le **thalamus** et l'**hypothalamus**. Il faut bien noter que ce sillon (sulcus hypothalamicus) est distinct du **sulcus limitans** qui sépare les **lames fondamentale et alaire**!

Illustration Noyaux gris centraux avec leur origines embryonnaires respectives

Au contraire de l'épithalamus, le **thalamus** prend de l'importance au cours de l'évolution, s'il est initialement un centre de relais des voies optico-mésencéphaliques, il devient progressivement un **centre de relais** (intégration, modulation et coordination) **polysensoriel**.
Le thalamus va se différencier en différentes zones, le mettant en rapport avec les **noyaux striés télencéphaliques** (voir développement du télencéphale), les voies afférentes de la sensibilité générale (qui y feront relais avant de se projeter dans le néocortex cérébral) et l'ensemble du cortex cérébral. Les **noyaux sous-thalamiques (corps de Luys)** se situent sous le thalamus et font partie des **noyaux gris centraux**.

22.9.c.3. L'hypothalamus

L'**hypothalamus** se différencie à partir de la lame alaire sous-thalamique et à partir du plancher du diencéphale (éventuellement aussi à partir de lame fondamentale en régréssion). Il donne naissance aux noyaux hypothalamiques incluant les **tubercules mamillaires** et la neurohypophyse. Ces noyaux sont des centres régulateurs des fonctions végétatives (réactions émotionnelles, comportements allimentaire, sommeil, température corporelle, équilibre hydrique etc.).

22.9.c.4. L'éminence ganglionnaire médiane

La paroi latérale des lames alaires est à l'origine de neuroblastes qui migrent dans la substance blanche télencéphalique où ils forment l'**éminence ganglionnaire médiane** (futur globus pallidus), seule **formation striée d'origine diencéphalique**.

22.9.c.5. Les vésicules optiques

Les **ébauches optiques** apparaissent vers le **19e jour**, comme deux évaginations latérales à la base du futur prosencéphale avant la fermeture du neuropore rostral. Elles sont induites par la plaque préchordale. Ces évaginations vont aboutir la formation des **gouttières optiques** (Foveolae opticae).
Enfin dès le 25e jour (stade 9), donc après la fermeture du tube neural, les gouttières vont former les **vésicules optiques** (Vesiculae ophthalmicae) qui s'évaginent au niveau de la future jonction du plancher et des faces latérales de la paroi du diencéphale auquel elles restent reliées par les **pédoncules optiques** (Pedunculus ophthalmicus).

22.9.d. Développement de l'hypophyse

L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par la **tige pituitaire** d'origine **diencéphalique**. C'est une **glande neuro-endocrine impaire** qui comporte **deux parties** d'origine embryonnaire différente: une partie glandulaire et **une partie nerveuse**. Au cours de l'embryogénèse l'ébauche glandulaire est placée **en avant** de l'ébauche nerveuse.

L'ébauche glandulaire appelée l'**adénohypophyse** apparaît au stade 10 (env. 28 jours), sous la forme d' un épaississent localisé de l'**épithélium ectodermique** provenant de la cavité buccale primitive, le **stomodeum** situé en avant de la **membrane bucco-pharyngée**. Cette ébauche se développe au contact immédiat du plancher du diencéphale, juste en avant de la notochorde. L'ébauche initialement plane s'invagine au stade 13 (env. 32 jours), formant un diverticule (la **poche de Rathke**), qui s'enfonce dans le mésenchyme situé juste en avant de l'ébauche nerveuse. La poche de Rathke s'allonge au stade 20 (env. 49 jours) et ne reste rattachée au stomodeum que par le **pédicule pharyngo-hypophysaire**, qui se résorbe dès le stade 21 (env. 51 jours).

Pour en savoir plus Le pédicule pharyngo-hypophysaire

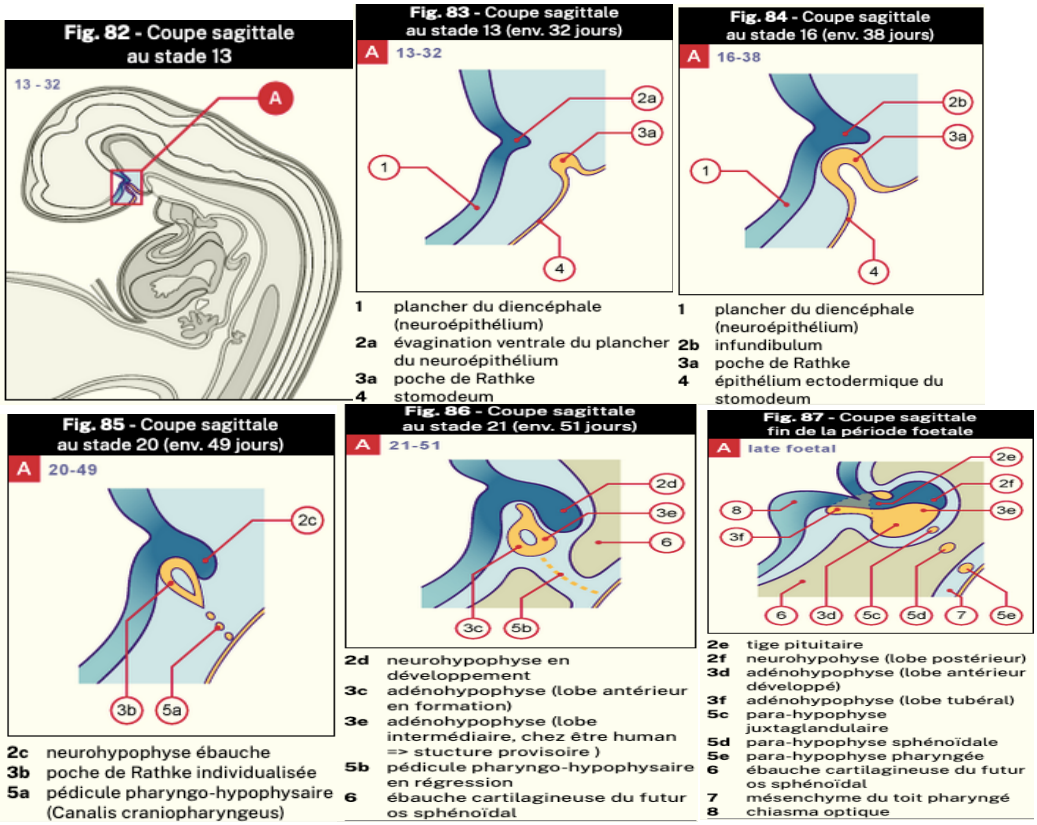
Ce pédicule passe au travers des centres de chondrification du futur **os sphénoïdal**.
Après le 3e mois, les cellules de la face antérieure de la poche prolifèrent pour former le **lobe antérieur** (Pars distalis) de l'hypophyse ainsi qu'une extension entourant la tige pituitaire vers le haut constituant le **lobe tubéral** (Pars tuberalis),
Le lobe intermédiaire ne se développe pas chez les humains.

Pour en savoir plus Histologie: Stades de développement de l'hypophyse embryonnaire humaine (3 à 8 semaines).

L'ébauche nerveuse ou **lobe postérieur** de l'hypophyse (env. 38 jours) provient d'une évagination ventrale du **plancher du neuroépithélium** du diencéphale. Cette dépression,

appelée l'**infundibulum**, s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent à la rencontre de la poche de Rathke. L'infundibulum va former un **diverticule** qui s'épaissit vers le stade 16 (env. 38 jours) pour former le lobe postérieur de l'hypophyse (**neurohypophyse**) qui va s'accoler à la face postérieure de la poche de Rathke. Ce lobe reste rattaché au diencéphale par la **tige pituitaire**. Au début de la période foetale, la neurohypophyse va être colonisée par les axones en provenance de l'hypothalamus et formera l'axe hypothalamo-hypophysaire, **vecteur** d'une **neurosécrétion d'hormones dans le sang**.

Légende
Fig. 82 Coupe sagittale d'un embryon au stade 13, plan de situation.
Fig. 83 Observer l'invagination de l'ectoderme stomodéal épaissi (en jaune), ainsi que l'ébauche de l'invagination du neuroépithélium à partir du plancher du diencéphale (en bleu) qui se fait un peu plus tardivement.
Fig. 84 L'invagination de l'ectoderme stomodéal forme à ce stade la poche de Rathke. Celle-ci s'enfonce dans le mésenchyme situé juste en avant de l'évagination ventrale du plancher du diencéphale (infundibulum). Les deux structures invaginées migrent alors l'une vers l'autre.
Fig. 85 La partie distale de l'infundibulum va former un diverticule qui s'épaissit (lobe postérieur de l'hypophyse). La poche de Rathke s'allonge et ne reste rattachée au stomodeum que par le pédicule pharyngo-hypophysaire, qui va se résorber (Fig. 87).
Fig. 86 La partie distale de l'infundibulum va former un diverticule qui s'épaissit (lobe postérieur de l'hypophyse). La poche de Rathke s'allonge et perd sa connexion (pédicule pharyngo-hypophysaire) avec le stomodeum.
Fig. 87 Le lobe postérieur de l'hypophyse va s'accoler à la face postérieure de la poche de Rathke. Il reste rattaché au diencéphale par la tige pituitaire. Deux parties se forment à partir de la poche de Rathke:
la partie antérieure (adénoypophyse) avec une extension vers le haut constituant la partie tubérale qui va entourer la tige pituitaire.
Le lobe intermédiaire ne se développe pas chez les humains.



22.10 Développement du télencéphale (1ère vésicule)

22.10.a. Introduction

Au cours de la **phylogenèse**, le développement du télencéphale est d'autant plus important que l'on s'**élève dans l'échelle des vertébrés**, alors que le tronc cérébral n'évolue que peu. Chez le foetus humain, le développement considérable des vésicules télencéphaliques retrace le chemin parcouru au cours de l'évolution!
En effet, les vésicules vont s'agrandir latéralement et en direction caudale pour entourer progressivement le diencéphale, la partie dorsale du mésencéphale, ainsi qu'une partie du métencéphale. Les deux futurs hémisphères resteront toutefois toujours séparés dorsalement par la scissure interhémisphérique (Fissura longitudinalis cerebri).

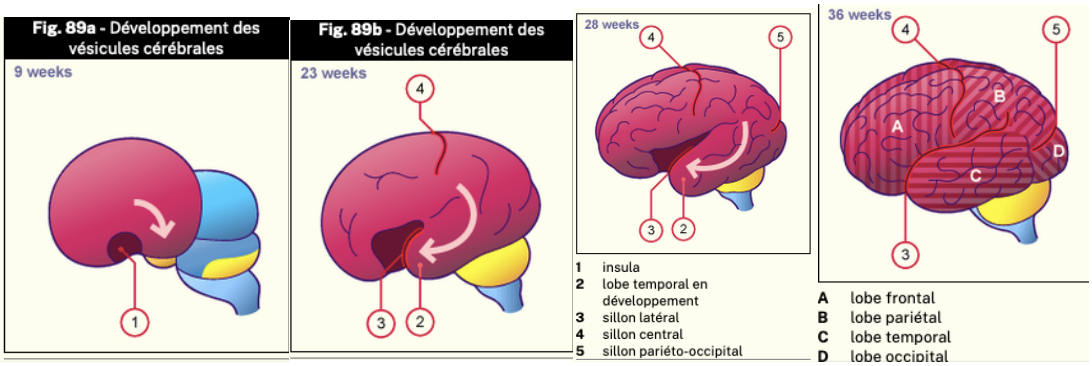
Le télencéphale donne naissance à deux **vésicules latérales**, les futurs **hémisphères cérébraux**, ainsi qu'à une partie médiane située à l'extrémité antérieure du 3e ventricule, la **lame terminale**, correspondant à la fusion du neuropore rostral (stade 11). Contrairement aux vésicules latérales, la partie médiane se développe peu.
Les **cavités** des vésicules télencéphaliques forment les **ventricules latéraux** qui communiquent avec la cavité diencéphalique par les **foramens interventriculaires** (ancienne nomenclature: trous de Monro).

Le **pallium** ou futur **cortex cérébral** se développe dans le **toit** (voûte) des vésicules télencéphaliques, alors que leur **plancher** ou **subpallium** (région latéro-ventrale des vésicules) plus épais donne naissance aux **éminences ganglionnaires latérales** (stade 15) qui formeront les **corps striés télencéphaliques**.

Pour en savoir plus Les mammifères inférieurs, au cortex peu plissé, sont **lissencéphales**, tandis que les mammifères supérieurs, au cortex fortement plissé, sont **gyrencéphales**.

La surface des hémisphères est initialement **lisse**, mais dès la 18e semaine l'accroissement de surface et de volume du pallium s'accompagne d'un plissement donnant au cerveau son aspect caractéristique composé de **sillons** (scissures) et de **circonvolutions**. Au terme du développement cérébral, les deux tiers de la superficie du cortex cérébral se trouvent enfouis au fond des sillons.

Les vésicules télencéphaliques vont s'étendre premièrement vers le haut, puis vers l'arrière, vers le bas et enfin vers l'avant. Le télencéphale décrit donc une **courbure** à **concavité antéro-interne**, à l'intérieur de laquelle se trouve une zone, l'**insula** se développant moins vite, qui sera enfouie en profondeur. C'est au-dessus du lobe de l'insula que se développe le **sillon latéral** du cerveau (scissure de Sylvius) par rapport auquel il est possible de définir quatre lobes: le **lobe frontal**, **pariétal**, **temporal** et **occipital**. Vers le 6e mois, le **sillon central** (scissure de Rolando) et **pariéto-occipital** vont également se dessiner.



Légende
Fig. 88 Dans l'image du haut la ligne pointillée indique la future région du recouvrement, dans l'image du bas la zone verte indique la zone de « soudure » du télencéphale au diencéphale.

Pour en savoir plus Les mammifères inférieurs, au cortex peu plissé, sont **lissencéphales**, tandis que les mammifères supérieurs, au cortex fortement plissé, sont **gyrencéphales**.

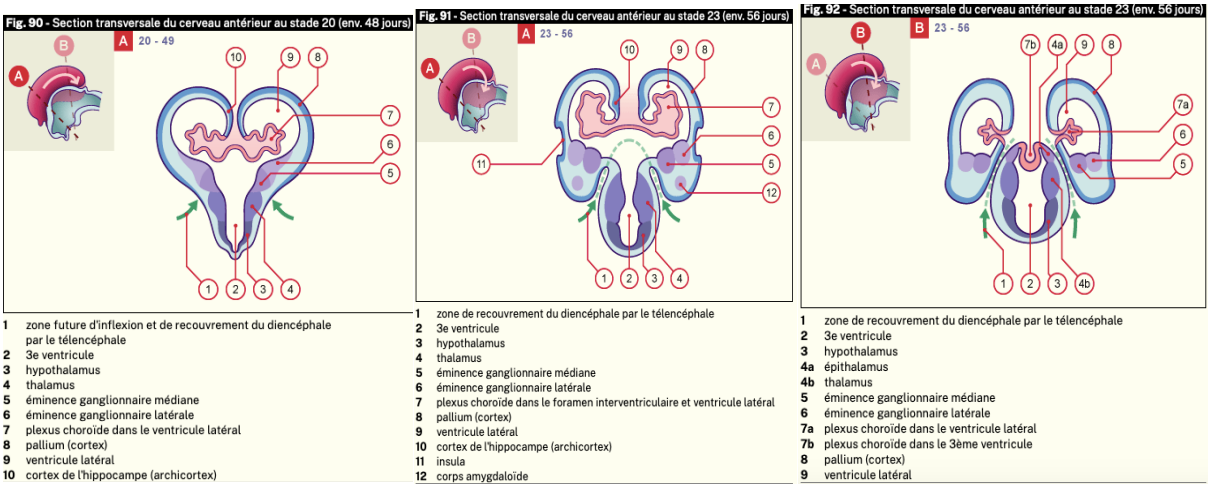
Observer la courbure (flèche blanche) à concavité antéro-interne décrite par le télencéphale. A l'intérieur se trouve l'insula se développant moins vite. Cette dernière sera enfouie en profondeur. Remarquer également l'apparition des scissures et des circonvolutions et le recouvrement progressif du tronc cérébral par les hémisphères en croissance.

22.10.b. Evolution au cours de la période embryonnaire (8 premières semaines)

Au cours de la **période embryonnaire**, le télencéphale donne naissance à deux évaginations latérales, les futurs hémisphères cérébraux. La voûte de chaque hémisphère formera le pallium ou cortex, alors que le subpallium ou plancher formera les corps striés. Entre ces deux structures (cortex et plancher) se développent les ventricules latéraux.

Les **hémisphères cérébraux** sont visibles dès le stade 14 (env. 33 jours) sous la forme de **deux évaginations latérales** du télencéphale.
Les neuroblastes de la zone ventriculaire vont migrer dans deux régions pour former au niveau de la voûte du télencéphale, le **pallium** (futur cortex cérébral) et au niveau du plancher, l'**éminence ganglionnaire latérale**, futurs **corps striés**. Si à ce stade le pallium s'épaissit peu, le plancher va s'accroître en revanche considérablement. De ce fait les cavités ventriculaires vont rétrécir et s'individualiser pour communiquer avec le 3e ventricule par les **foramens interventriculaires**.
C'est dans la partie inférieure de la scissure interhémisphérique (Fissura longitudinalis cerebri) que se forment les **commissures interhémisphériques**, dont la plus importante est le **corps calleux** (voir ci-dessous: commissures du télencéphale).

Les deux hémisphères vont finir par se rejoindre mais restent séparés dorsalement par la **scissure interhémisphérique** (avec le faux du cerveau). La zone de raccordement de chaque voûte hémisphérique au toit du diencéphale **reste mince et épithéliale**, formant un sillon longitudinal dans le ventricule, la **fissure choroïde**, donnant naissance au stade 19-23 (env. 7e à 9e semaine) au **plexus choroïde** du ventricule latéral. Le néopallium commence à s'accroître considérablement refoulant les paléopallium (bulbes et tubercules olfactifs) du côté ventral et l'archipallium (hippocampe) du côté dorsal.
En même temps, en raison de l'activité mitotique intense de la zone ventriculaire, le plancher s'épaissit.



Légende

Fig. 90 Sur cette coupe transversale du télencéphale passant au niveau du foramen interventriculaire (selon A), on voit l'ébauche des deux vésicules télencéphaliques (futurs hémisphères cérébraux) ainsi que le plexus choroïde dans les ventricules latéraux et dans le toit du 3e ventricule. Le plancher du télencéphale est formé par les éminences ganglionnaires médiale (diencéphale) et latérale (télencéphale) en croissance. Le pallium (cortex) est encore mince à ce stade. La flèche verte indique la zone d'inflexion et de transition entre le di- et le télencéphale.

Fig. 91 Coupe transversale du télencéphale passant au niveau du foramen interventriculaire (selon A), un peu plus tardive. Les hémisphères recouvrent partiellement le diencéphale (zone de recouvrement pointillée). Les éminences ganglionnaires se sont latéralisées et épaississent la future zone de jonction avec le diencéphale. Remarquez l'ébauche de l'insula.

Fig. 92 Sur cette coupe passant en arrière du foramen interventriculaire (selon B), les hémisphères cérébraux ne sont pas soudés latéralement au diencéphale. Notez et comparez les zones d'inflexion à la transition entre le télencéphale et le diencéphale (flèches vertes) avec les illustrations des images en coupe ultérieures selon B. Remarquer que l'épithalamus a régressé mais qu'il est encore visible à ce stade.

22.10.c. Evolution au cours de la période foetale

La période foetale est caractérisée par l'**importante croissance** du **néopallium au dépens de l'archipallium et du paléopallium**.

Les hémisphères cérébraux vont progressivement **entourer le diencéphale**. En outre, la croissance importante des corps striés va épaissir la zone de jonction entre le télencéphale et le diencéphale, mettant les deux **structures en continuité**. Les feuillets méningés qui séparent ces structures vont fusionner mettant le thalamus en contact avec la plancher des hémisphères cérébraux.

Ainsi s'établit une voie de passage reliant les hémisphères au reste du système nerveux: la **capsule interne**.

Définition Lamina affixa: région médiane de la couche épendymaire du ventricule latéral embryonnaire qui devient adhérente à la surface supérieure du thalamus et formera le plancher de la partie centrale du ventricule latéral.

L'évolution du plancher transformera le corps strié latéral en **néostriatum** formant le **noyau caudé** et le **putamen**. Le corps strié médian, dérivé du diencéphale, formera le **paléostriatum** ou **pallidum**. Enfin, le **corps amygdaloïde** ou **archistriatum** se différencie en dessous du noyau lenticulaire, son origine serait à la fois di- et télencéphalique.

Au niveau des définitions macroscopiques, le noyau lenticulaire englobe le pallidum et le putamen.

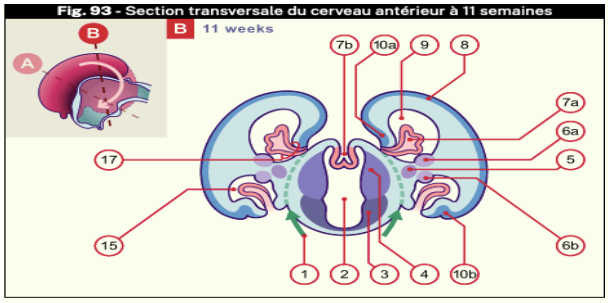
Légende

Fig. 93

Sur cette coupe passant en arrière du foramen interventriculaire (selon B), vers 11 semaines les hémisphères ont fusionnés avec le diencéphale.

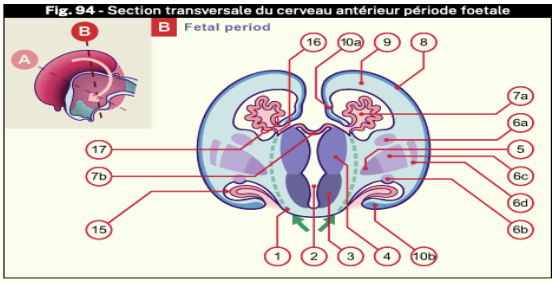
Observer la zone de raccordement des hémisphères au toit du diencéphale (fissure choroïde). L'expension en forme de fer à cheval des hémisphères a entraîné certaines structures proches de la paroi ventriculaire dans les lobes temporaux.

Fig. 93 - Section transversale du cerveau antérieur à 11 semaines



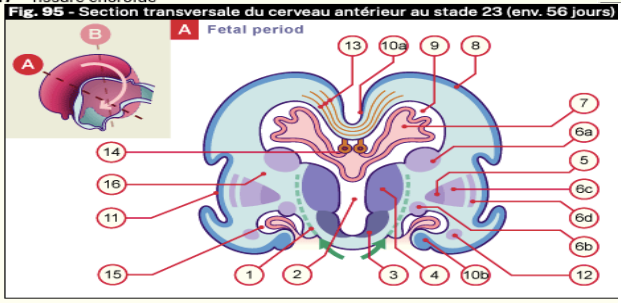
1 zone de recouvrement du diencéphale par le télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 pallidum (éminence ganglionnaire médiane)
6a noyau caudé corps
6b noyau caudé queue
7a plexus choroïde du ventricule latéral
7b plexus choroïde dans 3e ventricule
8 pallium (cortex)
9 ventricule latéral
10a cortex de l'hippocampe dorsal
10b cortex de l'hippocampe ventral
15 ventricule latéral corne temporale
17 fissure choroïde

Fig. 94 - Section transversale du cerveau antérieur période foetale



1 zone de soudure du diencéphale et du télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 pallidum (éminence ganglionnaire médiane)
6a noyau caudé corps
6b noyau caudé queue
6c putamen
6d claustrum
7a plexus choroïde du ventricule latéral
7b plexus choroïde du 3e ventricule
8 pallium (cortex)
9 ventricule latéral
10a cortex de l'hippocampe dorsal
10b cortex de l'hippocampe ventral
15 ventricule latéral corne temporale
16 lamina affixa
17 fissure choroïde

Fig. 95 - Section transversale du cerveau antérieur au stade 23 (env. 56 jours)



1 zone de soudure du diencéphale et du télencéphale
2 3e ventricule
3 hypothalamus
4 thalamus
5 pallidum (éminence ganglionnaire médiane)
6a noyau caudé corps
6b noyau caudé queue
6c putamen
6d claustrum
7 plexus choroïde du ventricule latéral
8 pallium (cortex)
9 ventricule latéral
10a cortex de l'hippocampe dorsal
10b cortex de l'hippocampe ventral
11 insula
12 corps amygdaloïde
13 corps calleux
14 fornix
15 ventricule latéral corne temporale
16 capsula interna

Légende

Fig. 93 Sur cette coupe passant en arrière du foramen interventriculaire (selon B), vers 11 semaines les hémisphères ont fusionnés avec le diencéphale. Observer la zone de raccordement des hémisphères au toit du diencéphale (fissure choroïde). L'expension en forme de fer à cheval des hémisphères a entraîné certaines structures proches de la paroi ventriculaire dans les lobes temporaux.
Fig. 94 Sur cette coupe passant en arrière du foramen interventriculaire (selon B), à une période foetale encore plus tardive, le néopallium s'est considérablement étendu. La zone de raccordement de la partie médiane des hémisphères au toit du diencéphale forme la lamina affixa. Les corps striés sont nettement paramédians et bien différenciés à ce stade.
Fig. 95 Coupe transversale du prosencéphale passant au niveau du foramen interventriculaire (selon A), période foetale plus tardive. L'accroissement massif des hémisphères a complètement circonscrit le diencéphale (ligne pointillée verte). En outre, la rotation en fer à cheval des hémisphères a entraîné certaines structures proches de la paroi ventriculaire dans les lobes temporaux. L'insula commence à être enfouie dans la profondeur du sillon latéral.

22.10.d. Commissures du télencéphale

La substance blanche du cortex renferme trois principales voies nerveuses:

- des **voies d'association** qui relient différentes zones corticales du même hémisphère entre-elles
- des **voies commissurales** qui relient les cortex des deux hémisphères

- des **voies de projection** qui font la liaison entre le cortex et des noyaux sous-corticaux, distribués tout le long du SNC.

Les **commissures télencéphaliques** sont donc des fibres nerveuses qui relient les parties homologues des deux cortex droit et gauche. Elles se développent à l'extrémité rostrale du télencéphale au niveau de la **lame terminale** dont la partie supérieure se transforme en **plaque commissurale**

La **commissure antérieure** (qui relie le paléocortex des deux hémisphères du cerveau) est la plus précoce (7e semaine). Elle associe les bulbes et les centres olfactifs des deux hémisphères. Ses fibres cheminent dans la partie antérieure de la lame terminale et conservent leur position d'origine.

Le **fornix** ou **commissure hippocampique** relie le cortex de l'hippocampe (archicortex) aux corps mamillaires. Elle apparaît vers la 10e semaine. Avec la rotation des hémisphères et la croissance du corps calleux, le fornix s'allonge jusque dans les lobes temporaux.

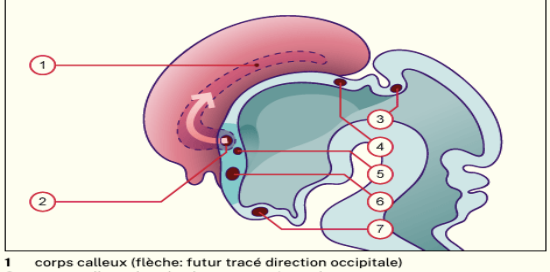
Pour en savoir plus
Les aires corticales:
dans le cortex, on distingue des zones primaires, secondaires et associatives de traitement de l'information.
Pour exemple, l'aire sensorielle primaire procède à l'analyse des informations brutes provenant des récepteurs sensoriels de l'organisme.
Dans les aires sensorielles secondaires, l'information subit un traitement et une analyse plus complexe.
Les zones associatives enfin, assemblent et intègrent les informations provenant de diverses zones cérébrales.

Le **corps calleux** (néocortex) constitue la **commissure interhémisphérique principale**. Il relie les deux néocortex. Les fibres nerveuses qui relient les lobes frontaux forment le **forceps minor**, celles liant les lobes pariétaux et occipitaux forment le **forceps major**. Les aires cérébrales non reliées par les fibres calleuses sont dites **aires primaires**, par opposition aux régions reliées par ce dernier et qui forment les **aires associatives** (secondaire et tertiaire). Le corps calleux se situe au fond de la scissure interhémisphérique, à la partie supérieure de la lame terminale. Il se développe aux cours du 3e mois est n'est achevé complètement qu'au cours du 6e mois. Situé initialement au-dessus du fornix, il s'étend vers l'avant où il forme le **bec et le genou**, se recourbe en arrière au-dessus du toit du diencéphale pour former le **corps** et le **splénium**. Entre le corps calleux et le fornix la lame commissurale est étirée et forme une lame transparente, le **septum lucidum**. Ce dernier se situe dans la paroi médiane des ventricules latéraux à la fin de la croissance du corps calleux.

En arrière du splénium du corps calleux, entre ce dernier et le toit du 3e ventricule, se trouve une invagination en doigt de gant de la pie-mère, la **fissure transverse** (fente de Bichat). Cette structure est importante puisqu'elle abrite la **grande veine cérébrale** qui draine le sang provenant des veines thalamo-striées et des plexus choroïdes.

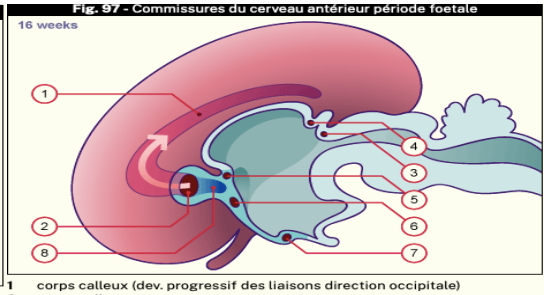
Les **commissures diencéphaliques** relient les noyaux gris centraux ou leurs formations dérivées. Les principales sont la **commissure habénulaire** et le **chiasma optique**.

Fig. 96 - Commissures du cerveau antérieur période foetale précoce



1 corps calleux (flèche: futur tracé direction occipitale)
2 corps calleux dans la plaque commissurale
3 commissure postérieure
4 commissure habénulaire
5 commissure hippocampale
6 commissure antérieure
7 chiasma optique dans la lame terminale

Fig. 97 - Commissures du cerveau antérieur période foetale



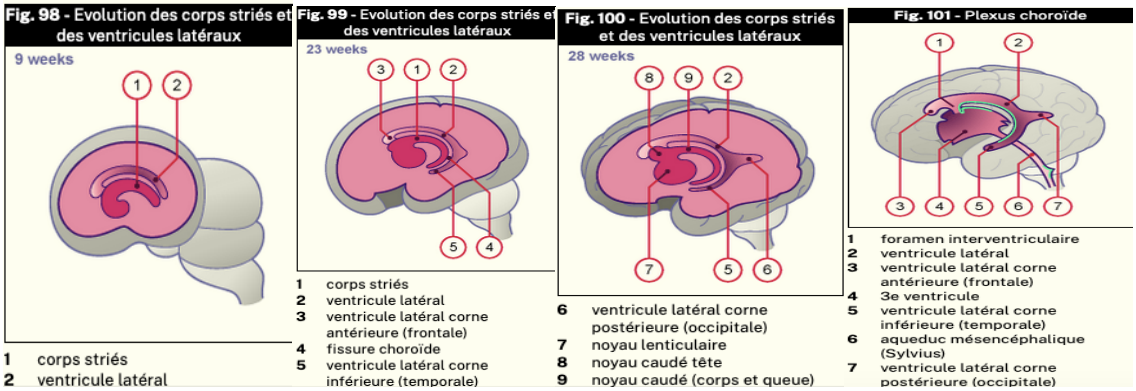
1 corps calleux (dev. progressif des liaisons direction occipitale)
2 corps calleux
3 commissure postérieure
4 commissure habénulaire
5 commissure hippocampale
6 commissure antérieure
7 chiasma optique
8 septum pellucidum en extension (= cloison transparente)

Légende
Fig. 96 Sur cette coupe médiane droite sont schématisées les différentes commissures au sein de la lame terminale. On aperçoit également deux petites commissures dans la région de l'épithalamus, la commissure habénulaire et la commissure postérieure.
NB: en bleu foncé la lame terminale dont la partie supérieure forme la plaque commissurale.
Fig. 97 Coupe médiane droite vers 4 mois. Le corps calleux s'étend en avant de la lame terminale en se courbant au-dessus du toit du diencéphale. Il éloigne ainsi la lame terminale de la commissure hippocampique. Le septum pellucidum s'étend entre le corps calleux et le trigone (non représenté ici).
NB: en bleu foncé la lame terminale dont la partie supérieure forme la plaque commissurale.

22.10.e. Le ventricule latéral et les noyaux gris centraux

Rappelons que le **système ventriculaire** est une **expansion du canal central du tube neural**. Le développement massif des hémisphères cérébraux va considérablement modifier la structure des ventricules latéraux. En effet, lorsque les deux vésicules télencéphaliques commencent leur rotation à **concavité antéro-interne**, elles entraînent avec elles la cavité épendymaire du ventricule latéral.

La cavité ventriculaire va suivre l'évolution du pallium et envoyer un prolongement dans le lobe frontal (**corne antérieure** du VL), puis dans le lobe temporal (**corne inférieure** du VL), et enfin dans le lobe occipital (**corne postérieure** du VL). Dans la zone adjacente au ventricule, le **noyau caudé** qui fait saille dans la cavité du ventricule latéral est également entraîné dans ce mouvement de rotation. Sa forme en « **fer à cheval** » explique sa double section sur les coupes frontales du cerveau.
Le **putamen** plus médian, participe peu à cette rotation et sera progressivement entouré par le noyau caudé.
Le **pallidum** plus central est épargné revanche par cette rotation.
Les **plexus choroïdes** (en vert) ne se développent que dans la partie interne (**corps**) des ventricules latéraux, les cornes antérieure, postérieure et les extrémités des cornes inférieures en sont dépourvus.



Légende
Fig. 98 Coupe schématique médiane au niveau de l'hémisphère droit montrant l'évolution des ventricules latéraux et des corps striés.
Noter la courbure de 180° de certaines structures, expliquant le fait que l'on retrouve notamment le noyau caudé et le ventricule latéral deux fois sur une coupe frontale.
Fig. 101 Le plexus choroidei (vert) se trouve dans le toit du ventricule III et IV ainsi que dans le corps du ventricule latéral. Remarquer l'absente de plexus dans les cornes antérieure (frontale), inférieure (temporale) et postérieure (occipitale) du ventricule latéral.

22.10.f. Les bulbes et les tractus olfactifs

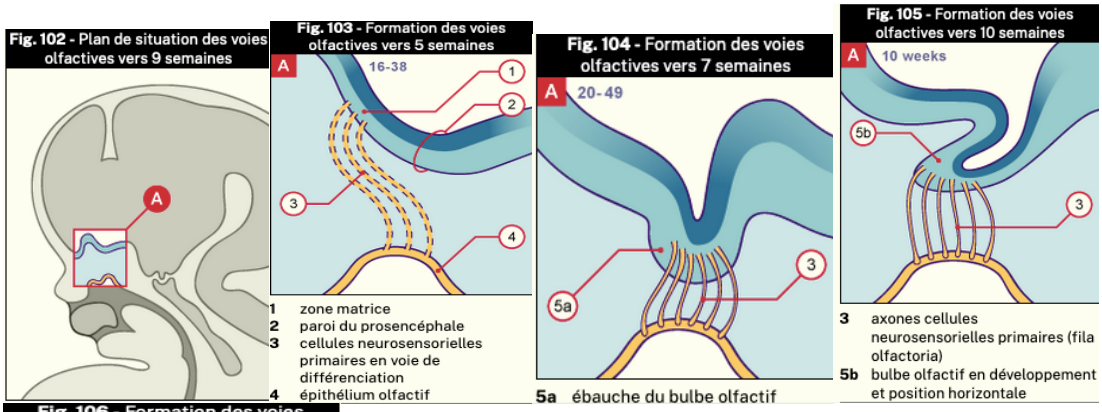
Les bulbes et les tractus olfactifs proviennent du **télencéphale rostral**. C'est le mésoderme local et la face ventrale du prosencéphale (futur télencéphale) qui induisent l'ectoderme sous-jacent à proliférer et à se différencier en placodes nasales dès la 4e semaine (stade 11). Certaines cellules de ces placodes vont se différencier en **cellules neurosensorielles primaires** du futur

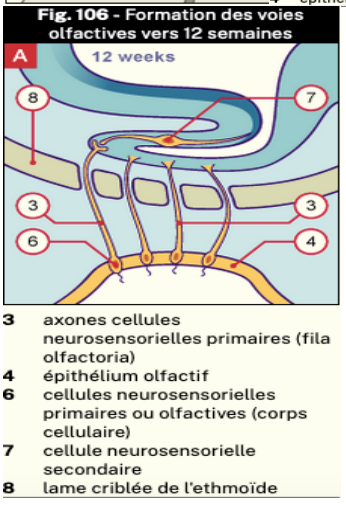
épithélium olfactif. Cet épithélium se détache de la placode nasale par invagination dans la profondeur du **mésenchyme céphalique** qui prolifère pour former le renflement nasal latéral et médian. Ainsi se forment les **cupules** (stade 15) puis les vésicules olfactives (stade 16).

Vers la fin de la 5e semaine (stade 16), les axones des cellules sensorielles primaires prolifèrent et entrent en contact avec les neurones de la partie antérieure du télencéphale.
Noter que les **mécanismes d'induction sont réciproques** puisque l'arrivée des cellules neurosensorielles primaires induit à son tour le développement du **bulbe olfactif**.

Au stade 22 le **bulbe olfactif** s'individualise à la pointe de chaque hémisphère, pour s'allonger au cours de la période foetale et reposer sur la **lame criblée** qui résulte de l'ossification subséquente de l'**ethmoïde**. C'est dans le bulbe olfactif que se différencient les cellules **neurosensorielles secondaires** qui font synapse avec les axones des cellules neurosensorielles primaires. Les neurones olfactifs secondaires (cellules mitrales) vont emprunter les **tractus olfactifs** pour faire synapse avec les aires corticales olfactives du paléocortex entorhinal et de l'archicortex de la circonvolution sous calleuse. Les **perceptions conscientes** de l'odeur atteignent probablement le néocortex par l'intermédiaire de projections passant par le thalamus (noyau médiodorsal).

Légende
Fig. 102 Plan de situation schématique des voies olfactives au début de la période foetale.
Fig. 103 La vésicule olfactive est délimitée en bas de l'image par l'épithélium olfactif invaginé (jaune), dans l'épaisseur duquel se différencient les cellules neurosensorielles primaires qui progressent en direction du prosencéphale.
Fig. 104 L'arrivée des cellules neurosensorielles primaires au niveau du prosencéphale induit le développement du bulbe olfactif qui s'invagine.
Fig. 105 Le bulbe olfactif s'allonge et l'extension intrabulbaire de la cavité du ventricule latéral va rétrécir pour finalement s'oblitérer totalement. C'est dans le bulbe olfactif que vont se différencier les cellules neurosensorielles secondaires.
Fig. 106 Observer le bulbe olfactif qui repose à l'horizontale sur la lame criblée de l'ethmoïde. Les cellules neurosensorielles secondaires font à ce stade synapse avec les axones des cellules neurosensorielles primaires.





22.10.G. Vue synoptique du développement du télencéphale

Dès la 5e semaine (stade 15): développement considérable des vésicules télencéphaliques (future hémisphères cérébraux).

- Développement du cortex cérébral ou pallium par migration des neuroblastes de la zone du manteau vers la couche marginale
- Accumulation de neuroblastes dans la zone du manteau du subpallium entraînant la formation des éminence ganglionnaires

Croissance plus rapide des vésicules télencéphaliques dès la fin de la période embryonnaire avec pour conséquence la rotation à concavité antéro-interne des vésicules télencéphaliques

- Apparition d'un lobe temporal et du sillon latéral
- Enfouissement de l'insula en raison de sa faible croissance
- Les structures ventriculaires et paraventriculaires suivent le mouvement d'enroulement (noyau caudé, plexus choroïde, fornix.)
- Le télencéphale recouvre le tronc cérébral

Evolution des éminences ganglionnaires

- Evolution du corps strié latéral (télencéphale) en néostriatum formant le noyau caudé et le putamen
- Le corps strié médian (diencéphale) formera le pallidum (globus pallidus) du paléostriatum qui va fusionner avec le putamen pour former descriptivement le noyau lenticulaire
- Enfin, le corps amygdaloïde ou archistriatum se différencie en dessous du noyau lenticulaire, son origine serait à la fois di- et télencéphalique

Développement des commissures et des voies de projection

- Les commissures télencéphaliques (corps calleux, commissure antérieure, commissure hippoccampale) se développent à partir de la lame terminale
- Les fibres commissurales du diencephale empruntent la commissure habénulaire et la commissure postérieure

22.11 Le développement embryonnaire de la vascularisation cérébrale

22.11.a. Introduction

La circulation de la partie céphalique de l'embryon s'ébauche précocement dès le stade 10 (env. 28 jours), alors que le neuropore rostral est encoure ouvert. C'est le prosencéphale qui est irrigué le premier par les **artères carotides internes**, issues des aortes dorsales et plus particulièrement du **3e arc aortique**.
Le rhombencéphale et le mésencéphale sont irrigués un peu plus tard par le **tronc basilaire** (A. basilaris), issu de la confluence de l'artère spinale antérieure et des artères vertébrales qui naissent des artères sous-clavières et dont l'origine embryonnaire diverge.
En effet l'**artère sous-clavière droite** dérive pour sa partie proximale du 4e arc aortique et se continue avec la 6e artère intersegmentaire. L'aorte dorsale primitive droite s'oblitère dans sa partie caudale. L'artère **sous-clavière gauche**, dérive en revanche de la 6e artère intersegmentaire qui naît directement de l'aorte.

22.11.b. Le polygone artériel de Willis

Les artères cérébrales sont issues de **deux systèmes vasculaires**, l'un antérieur et l'autre postérieur. Le premier dérive des **artères carotides internes** (stade 9), le deuxième est issu des **artères vertébrales** (stade 15). Ces quatre artères établissent une série d'anastomoses formant le **polygone de Willis** (stade 19), hexagone situé à la face ventrale du **mésencéphale** et du **diencéphale**, d'où partent donc les principales artères destinées aux différentes parties du cerveau. Le polygone de Willis (Circulus arteriosus cerebri) sera définitivement constitué vers le **début de la 8e semaine** (stade 22-23). Ce système possède sa propre régulation le mettant à l'abri des fluctuations de pression sanguine périphériques. Bien que le cerveau ne représente qu'environ 2% de la masse corporelle, il capte environ **15 -20% du débit sanguin** de l'organisme et donc de l'apport en oxygène.
Voici sa constitution anatomique simplifiée:

- L'**artère carotide interne** (elle **irrigue 80% du cerveau**), branche externe de la bifurcation de la carotide primitive, aboutit dans la cavité crânienne en passant par canal carotidien de l'os temporal. Elle traverse le sinus caverneux (siphon carotidien), puis la dure-mère et donne une branche principale: l'**artère ophtalmique** et quatre branches terminales: l'artère **cérébrale antérieure**, l'artère **cérébrale moyenne (ou Sylvienne)**, l'artère **communicante postérieure** et l'artère **choroïdienne antérieure**.
- L'**artère vertébrale** naît de l'**artère sous-clavière** à la racine du cou. Elle traverse les trous transversaires des vertèbres cervicales et entre dans le crâne par le trou occipital (Foramen magnum). Après avoir traversé la dure-mère, elle aborde la face latérale du bulbe rachidien. Les deux artères vertébrales se rapprochent alors l'une de l'autre pour fusionner près de la limite entre le bulbe et la protubérance. Ainsi est constitué le **tronc basilaire** (A. basilaris). Ce dernier, monte à la face ventrale de la protubérance et se divise en deux branches terminales, les artères **cérébrales postérieures droite** et **gauche** (stade 17), un peu au-dessus du sillon ponto-mésencéphalique.
- Le côté antérieur du **polygone artériel de Willis** est formé par l'artère **communicante antérieure unique** et les **deux** artères **cérébrales antérieures**. Latéralement, il est constitué par les deux artères **communicantes postérieures**. En arrière il est finalement complété par les artères **cérébrales postérieures**.

Chez l'embryon, le polygone de Willis reçoit un sang plus riche en oxygène que le reste du corps. En effet, la plus grande partie du sang provenant du placenta par l'intermédiaire de la veine cave inférieure passe de l'atrium droit à l'atrium gauche par le **foramen ovale** (dénommé anciennement trou de Botal). Les artères carotides émanent de l'aorte avant l'embouchure du ductus artériosus et donc avant l'afflux de sang mélangé du ventricule droit.

Il faut savoir que la circulation cérébrale est une **circulation terminale**, ce qui explique la **gravité des lésions vasculaires au niveau cérébral**. En effet, les artères corticales (superficielles) et les artères centrales (profondes) sont de type terminal, c'est-à-dire **sans anastomoses fonctionnelles** avec les artères voisines. En cas d'occlusion artérielle ou artériolaire, il n'y aura pas de suppléance possible (sauf rares cas individuels).

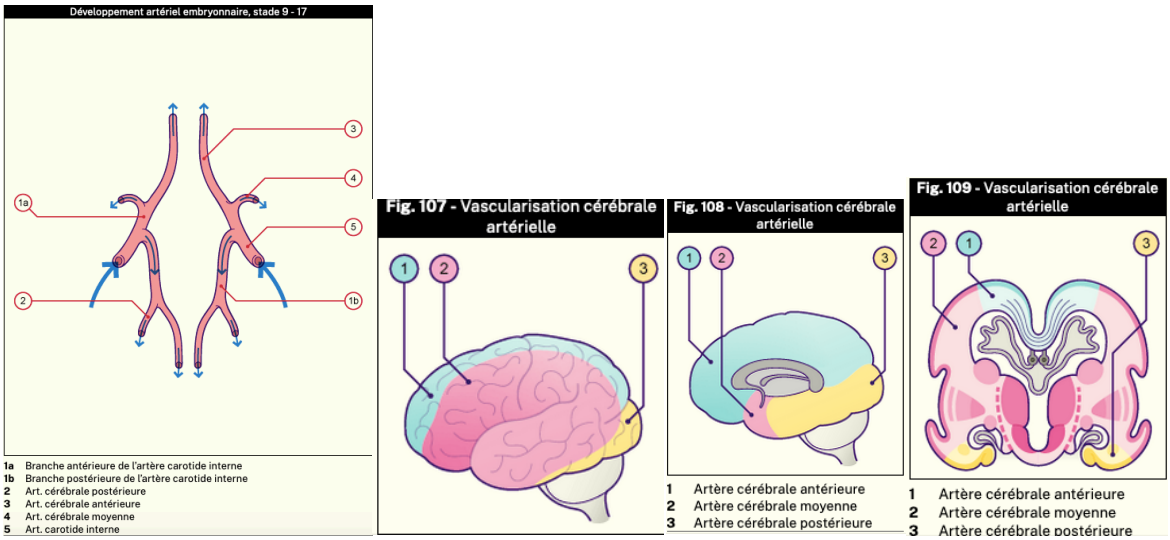
22.11.c. Territoires vasculaires artériels

Le détail de la vascularisation artérielle dépasse l'objectif de ce module. Aussi aborderons-nous de manière schématique la distribution des principaux territoires vasculaires corticaux et centraux en fonction des structures embryonnaires décrites dans ce module.

22.11.d. Le système cérébral veineux

Contrairement à son développement dans les autres organes, la **circulation veineuse cérébrale** est très différente de la circulation artérielle. Le système veineux naît dans l'ensemble des **champs capillaires** au voisinage des terminaisons artérielles et forme un **système veineux profond** et un **système veineux superficiel ou cortical**.
Le sang veineux des deux systèmes est amené à des vaisseaux incompréssibles, de diamètre large et exempts de valvules se trouvant dans le dédoublement de la dure-mère. L'ensemble des sinus (**Sinus durae matris**) est finalement drainé vers le **Confluens sinuum**, le **Sinus transversus** et les **Vv. jugulares internae** qui ramènent le sang vers le coeur.

Légende
Initialement la carotide interne présente la seule source artérielle du cerveau. Elle se divise en deux branches, une antérieure et une postérieure. La branche antérieure se ramifie en une artère cérébrale moyenne (A. cerebri media) et une antérieure (A. cerebri anterior), alors que la branche postérieure donne l'artère communicante postérieure (A. communicans posterior).
Fig. 107 Vue schématique des territoires vasculaires de la face externe de l'hémisphère gauche
Fig. 108 Vue schématique des territoires vasculaires de la face interne de l'hémisphère droit.
Fig. 109 Vue schématique des territoires vasculaires coupe coronale au niveau de l'insula.



22.12 Résumé

Le système nerveux en quelques mots

D'un point de vue **fonctionnel**, le système nerveux peut être divisé en un système nerveux somatique et un système nerveux autonome. D'un point de vue **anatomique**, en revanche, nous différencions les composants **périphériques**, les nerfs et les ganglions, ainsi que les parties **centrales** du cerveau et de la moelle épinière. Les composants périphériques comprennent les connexions afférentes (sensitives / sensorielles) et efférentes (motrices) entre les récepteurs et le système nerveux central d'une part et le système nerveux central et les organes d'autre part. Ce module s'intéresse principalement au développement du système nerveux central.

Le système nerveux central se différencie à partir d'un **épaississement dorsal de l'ectoderme** qui, sous l'influence inductrice de la chorde et du mésoblaste para axial, donne naissance à la **plaque neurale** (stade 7). Entre les 19e et le 32e jours du développement embryonnaire, le neuroectoderme de la plaque neurale se réorganise au stade 10 en un **tube neural** d'où emergera le cerveau et la moelle épinière. Les **cellules des crêtes neurales** quittent le tube neural déjà avant sa fermeture (stade 9). Elles formeront l'essentiel du **système nerveux périphérique**.

Cette transformation des cellules ectodermiques en cellules neurales résulte de l'absence de **sécrétion**, dans la zone d'induction, d'un **facteur inhibiteur**. Il existe également plusieurs facteurs sécrétés dans des territoires limités du tube neural qui déterminent sa **polarité**, l'organisation de ses subdivisions et sa **segmentation**. Il existe, en outre, une **polarité dorso-ventrale** du tube neural qui se traduit au niveau de la moelle épinière par une séparation des composantes sensorielles et motrices, respectivement.

Dès le 25ème jour (stade 9), la partie rostrale du tube neural se segmente en trois renflements : le **prosencéphale**, le **mésencéphale**, et le **rhombencéphale**.
A partir de la 5ème semaine, le prosencéphale se divise en **télencéphale** et **diencéphale** et le rhombencéphale en **métencéphale** et **myélencéphale**. Le mésencéphale ne se divisant pas, ils se forment donc **5 vésicules cérébrales secondaires**.
Le tissu nerveux est formé au niveau de la **couche proliféatrice épendymaire** qui borde le **canal neural**. Cette couche est à l'origine des **cellules neuronales et gliales** qui sont formées pendant la 1ère moitié du développement embryonnaire, processus suivi par la **myélinisation** des axones.
Le canal neural se développera pour donner naissance aux **ventricules** au niveau du cerveau et en aval, au **canal central** de la moelle.

La **moelle épinière** se différencie rapidement entre la 6ème et la 10ème semaine, avec une **division segmentaire** (métamérie) qui correspond à la formation des **somites du mésoblaste** qui la borde. Les racines dorsales (sensitives) et ventrales (motrices) émergent à chaque segment pour former un **nerf rachidien (ou spinal)**. Cette organisation segmentaire se complète par la formation des voies ascendantes et descendantes qui relient la moelle épinière au cerveau.

Au niveau du **télencéphale**, deux vésicules latérales apparaissent vers la 6ème semaine pour former les futurs **hémisphères cérébraux** (stade 14). Dans la partie dorsale des vésicules, le pallium, se différencie le **cortex cérébral** par migration radiaire et tangentielle des différentes cellules nerveuses qui le constituent. Cette différenciation cellulaire se déroule durant les deux premiers trimestres de développement. Au niveau du **métencéphale**, le **cortex cérébelleux** se différencie à partir de deux couches germinatives distinctes: la zone ventriculaire des plaques alaires du métencéphale et la partie rostrale des lèvres rhombiques.

Le **myélencéphale** est à l'origine des nerfs crâniens IX à XII. La structure de la section caudale du myélencéphale ressemble à la moelle épinière, les points de commutation des voies sensorielles se développant dorsalement. Dans sa partie rostrale, le myélencéphale s'évase dorsalement pour former le **toit du 4ème ventricule** avec un plexus choroïde qui produit le liquide céphalo-rachidien.

Le **métencéphale** se divise en un plancher (le pont) et en un toit (le cervelet). La lame alaire contribue à la **formation du cervelet** par une expansion dorsale de la lèvre rhombique et à la formation des noyaux pontiques par une migration tangentielle ventrale. De plus cette lame, avec la lame fondamentale, participe à la formation des noyaux des nerfs crâniens V à VIII.

Au niveau du **mésencéphale**, le toit se différencie en deux masses, les collicules supérieurs et inférieurs, relais des voies visuelles et auditives, respectivement. Le manteau du mésencéphale contient des noyaux de nerfs crâniens efférents (III et IV) et des noyaux suprasegmentaires du système moteur (substance noire, noyau rouge). La zone marginale du mésencéphale s'épaissit ventralement avec le passage des pédoncules cérébraux.

Dans le **prosencéphale**, la **lame alaire** s'accroît au détriment de la **lame fondamentale** qui disparaît.

Le **diencéphale** est un segment du tube neural qui entoure le IIIème ventricule et relie le télencéphale au mésencéphale. Dans le toit du diencéphale se forme le plexus choroïde du IIIème ventricule et l'épithalamus (épiphyse). Latéralement, le **thalamus** est un ensemble de noyaux de relais polymodaux pour le cortex cérébral. Le sillon sous-thalamique le sépare ventralement de l'**hypothalamus**. A la face ventrale de l'hypothalamus se différencie une glande neuro-endocrine, l'**hypophyse**, et un diverticule qui est à l'origine de la formation de l'**oeil et du nerf optique**.

Dans les **vésicules latérales du télencéphale** (hémisphères cérébraux), l'accroissement rapide de la zone proliférative dorso-latérale et la migration des neurones dans les couches superficielles, conduisent à la formation du cortex cérébral qui croit latéralement, dorsalement, postérieurement, puis ventralement pour former les **lobes cérébraux** qui entourent l'**insula** avec la formation du **sillon latéral**. La croissance de la couche corticale conduit au plissement de la surface et la formation des **sillons** et **circonvolutions**.
Les **commissures télencéphaliques** se développement à partir de la lame terminale pour les régions olfactives et temporales (commissure antérieure), l'hippocampe (commissure hippoccampale) et le néocortex (corps calleux).
Le **système olfactif** se développe par induction réciproque au niveau de la face ventrale du lobe frontal et des muqueuses nasales.

La vascularisation du cerveau commence tôt lors de la formation du tube neural (4ème semaine) et s'alimente par l'intermédiaire de deux troncs principaux: l'artère carotide interne et l'artère vertébrale. Les deux artères vertébrales convergent en une artère basilaire pour la vascularisation du tronc cérébral et des artères spinales pour la moelle épinière. Le télencéphale est vascularisé par 3 artères cérébrales qui couvre chacune un territoire distinct. Le retour veineux se produit indépendamment du système artériel via un réseau de sinus dans les doublons duraux et s'écoule dans la veine jugulaire interne.

1. CENTRE.S.O.S Association, Chez M Seulin, Rue centrale, CP 9, 1884 Villars sur Ollon, Suisse
Tel : +41 78 918 56 00 Email : 1.centre.s.o.s@gmail.com Site : www.1-centre-sos.com