

EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE HUMAINE

Février 2017

Sandor Kasas

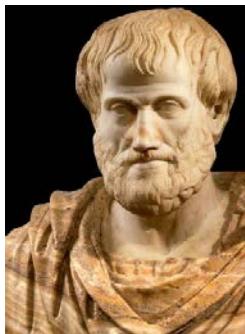
Plateforme de morphologie

Université de Lausanne

Suisse

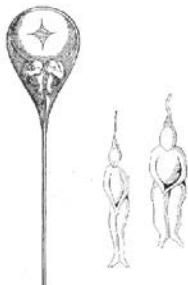
INTRODUCTION

Aujourd’hui nous savons que l’embryon est engendré par la fusion d’un spermatozoïde et d’un ovocyte. Cependant il aura fallu de nombreux siècles pour arriver à cette conclusion.



Poussé par une intuition géniale Aristote (384 – 322 av JC) dans son ouvrage traité d’histoire naturelle des animaux (Περὶ ζώων γενέσεως (*De Generatione Animalium en latin*)) postulait déjà qu’un élément masculin rendait vivant un élément féminin.

Par la suite la théorie préformiste soutenue par l’église jusqu’au 18ième siècle stipulait que Dieu était le créateur de toute chose, et donc de tous les hommes amenés à peupler la Terre. Les enfants à naître devaient donc exister déjà dans leurs géniteurs, minuscules et totalement formés. Ces enfants eux-mêmes abritent leurs enfants dans cet état minuscule et ainsi de suite jusqu’à la dernière génération.



Selon certains (N. Sténon) l’embryon se situait dans l’ovaire (ovisme) alors que selon d’autres (A. van Leeuwenhoek, découvreur des spermatozoïdes) le plaçait plutôt dans les spermatozoïdes. La théorie préformiste s’oppose à celle de l’épigénèse selon laquelle les organes apparaissent progressivement au cours de la croissance embryonnaire. La polémique entre l’épigénèse et la préformation ne prendra fin qu’au milieu du XIXe siècle.

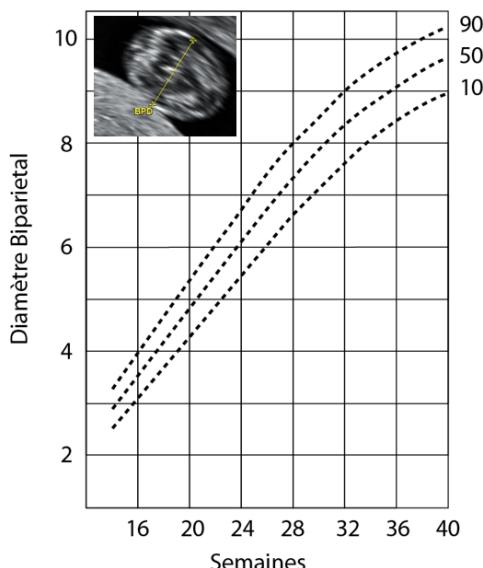
Aujourd’hui, grâce aux progrès de la science moderne nous savons qu’un spermatozoïde féconde un ovocyte et qu’en l’espace de 9 mois l’œuf fécondé devient un nouveau-né constitué de plusieurs milliards de cellules. Sa taille aura passé de 0.1 mm à 50 cm et son poids de quelques fractions de milligrammes à environ 3 kg. Ce polycopié décrit de manière très simplifiée les modifications qui surviennent entre la fécondation et la fin de la période embryonnaire. On y trouve également une description succincte des organes génitaux masculins et féminins ainsi que des notions de la structure du placenta. Ce document ne couvre pas la période fœtale ni les

modifications qui surviennent après, car le développement ne s'arrête pas à la naissance, mais continue jusqu'aux environs de la 25^{ème} année.

Ce document est largement (mais pas exclusivement) basé sur le site www.embryology.ch. La taille de ce site, dont je ne saurais que recommander la consultation, le rend malheureusement peu pratique pour la préparation d'un examen de médecine. J'ai donc décidé d'en compiler les éléments qui me semblaient les plus importants pour permettre une révision rapide de la matière présentée durant les cours ex-cathedra. Il convient également de rappeler que de nombreuses notions qui sont abordées durant les travaux pratiques (et qui font l'objet de questions d'examen) ne figurent pas dans ce document.

AGE DE LA GROSSESSE

Déterminer avec précision l'âge de la grossesse est fondamental pour apprécier la croissance fœtale. Pour cela il faut un consensus sur le début de la grossesse ainsi que sur de l'unité de temps qui sera utilisée. Malheureusement ce consensus n'existe pas et différents systèmes de calculs coexistent.



Exemple d'utilisation de l'âge gestationnel pour l'appréciation de la croissance fœtale. L'axe des x indique l'âge gestationnel, l'axe des y le diamètre bipariétal, obtenu par examen ultrasonographique. Les courbes en pointillés indiquent les percentiles. L'encadré montre la tête du fœtus en coupe horizontale avec les repères utilisés pour mesurer le diamètre bipariétal (distance entre les deux os pariétaux)

Le début de la grossesse peut être défini par l'âge gestationnel : dans ce cas le repère est le premier jour des dernières règles. Cependant il faut se rappeler que ce repère inclut 14j durant lesquels la femme n'est pas enceinte. On peut également considérer que le début de la grossesse est la date présumée de la fécondation (on a donc un décalage de 14j par rapport à l'âge gestationnel). Dans ce cas on parlera d'âge réel.

Finalement, il existe encore l'âge conceptuel, qui n'est connu que dans les cas de fécondations artificielles.

LA DURÉE DE LA GROSSESSE

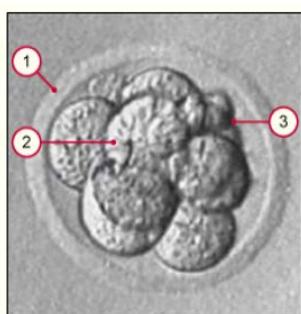
La durée de la grossesse peut être comptée en jours, en semaines, en mois ou en trimestres. Les obstétriciens comptent habituellement en semaines d'aménorrhée (absence de règles) à partir du premier jour des dernières règles.

| Date de début | Jours | Semaines | Mois |
|-----------------------------------|-------|----------|------|
| Fécondation | 266 | 38 | 8.75 |
| Premier jour des dernières règles | 280 | 40 | 9.25 |

Le développement prénatal est divisé en deux périodes. La première est la **période embryonnaire qui dure 8 semaines** durant laquelle on assiste à la mise en place des différents organes (**organogénèse**). La deuxième, est la **période fœtale** qui débute au 3^{ème} mois et se prolonge jusqu'à la naissance. Cette période est dominée par des phénomènes de croissance et de **maturation des organes**.

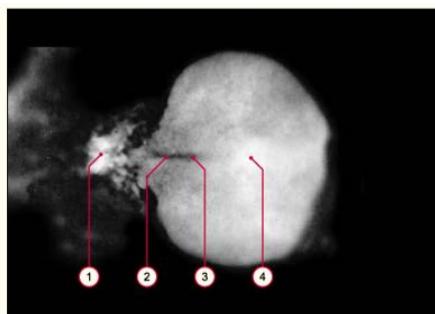
La période embryonnaire est divisée en **23 stades de Carnegie**. Ces derniers ont été définis afin d'établir une chronologie unifiée du développement et de corréler l'apparition de différentes structures avec l'âge, la taille ou le poids de l'embryon.

Voici à titre d'illustration les différents évènements importants qui surviennent lors des 7 premiers stades de Carnegie : 1 : fertilisation, 2 : morula, 3 : blastocyste, 4 : cyto- et syncytiotrophoblaste, 5 : embryon didermique, 6 : gouttière primitive, 7 : gastrulation.



Stade 2.

- 1. Zone pellucide
- 2. Blastomère
- 3. Globule polaire

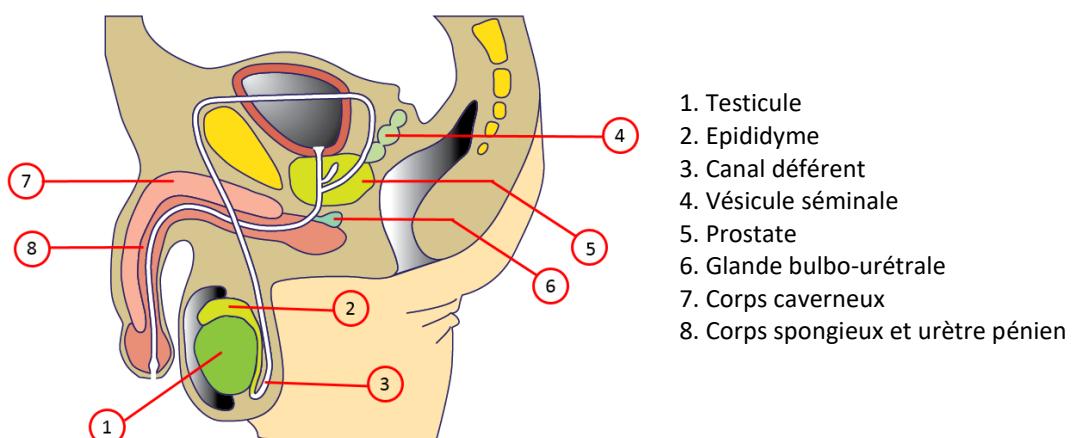


Stade 7.

- 1. Vésicule vitelline
- 2. Ligne primitive
- 3. Nœud primitif
- 4. Disque embryonnaire

APPAREIL GÉNITAL MASCULIN

La maturation physiologique des gamètes s'effectue au sein des testicules et des ovaires. Le présent chapitre décrit d'une manière sommaire l'appareil génital masculin et féminin. Une représentation schématique de l'appareil génital masculin est donnée ci-dessous.



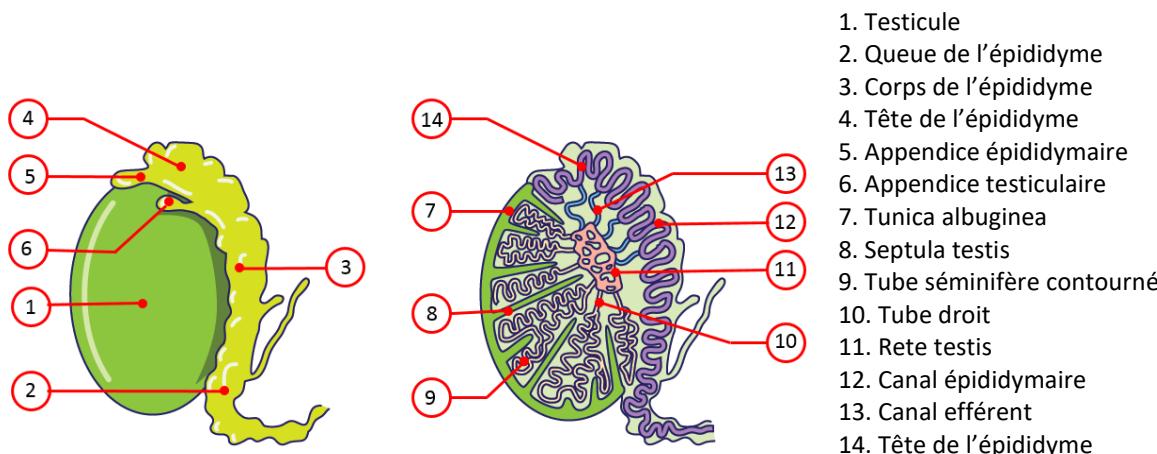
- 1. Testicule
- 2. Epididyme
- 3. Canal déférent
- 4. Vésicule séminale
- 5. Prostate
- 6. Glande bulbo-urétrale
- 7. Corps caverneux
- 8. Corps spongieux et urètre pénien

L'appareil génital masculin est constitué par le testicule, lieu de production des gamètes, l'épididyme lieu de stockage des spermatozoïdes, des conduits tels que le canal déférent ou l'urètre et finalement de glandes comme la vésicule séminale ou la prostate.

TESTICULE

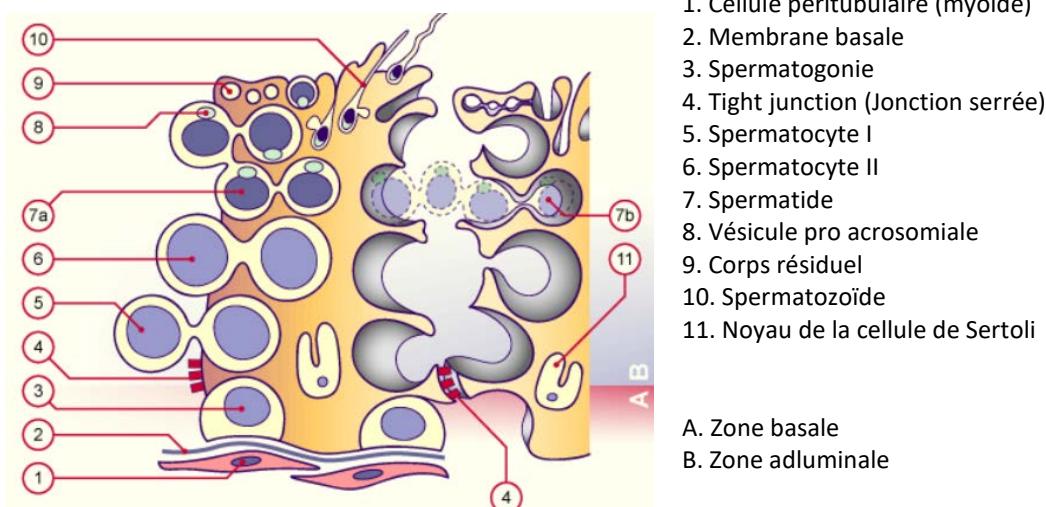
Le testicule est le lieu de production des gamètes et d'hormones sexuelles masculines. Les gamètes sont produits au sein de conduits, les tubes séminifères contournés. De là les spermatozoïdes migrent de manière passive vers l'épididyme en passant par les tubes droits, le rete testis et les canaux efférents.

Le testicule est entouré d'une membrane épaisse, appelée tunica albuginea qui envoie des prolongements en direction du centre de l'organe et qui le séparent de manière incomplète en lobules. Chaque lobule contient un ou plusieurs tubes séminifères contournés. L'épithélium des tubes séminifères contournés est le lieu de production des gamètes. La fonction endocrinienne du testicule est essentiellement assurée par les cellules de Leydig, qui se situent entre les tubes séminifères contournés. Ces cellules sécrètent, entre autres l'hormone sexuelle masculine : la testostérone. La figure ci-dessous est une représentation schématique des composants les plus importants du testicule.



La différenciation des gamètes s'effectue au sein des tubes séminifères contournés. Ces derniers sont entourés par une gaine péritubulaire constitués de cellules myoïdes, qui se contractent périodiquement pour expulser les spermatozoïdes. Les cellules de Sertoli sont les cellules qui, entre autres, nourrissent les cellules germinales et par la suite phagocytent les restes cytoplasmiques des spermatozoïdes (corps résiduels). Les cellules de la lignée germinale sont les spermatogonies, les spermatocytes I et II et les spermatozoïdes.

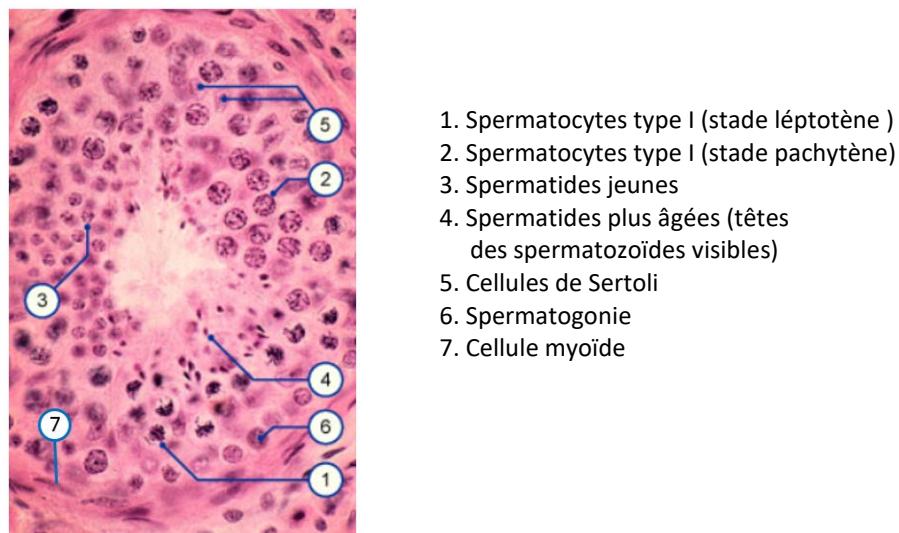
La paroi des tubes séminifères contournés est divisé en deux régions fonctionnelles : la zone basale, située sous les jonctions sérés qui relient les cellules de Sertoli entre elles et la zone lumine ou (adluminale selon certains auteurs) qui est située au-dessus des jonctions sérés précédemment mentionnée. Ces jonctions sérés constituent la partie la plus importante de la barrière hémato-testiculaire qui isole les zones de gaméto-génèse du système immunitaire. La figure ci-dessous illustre de manière schématique la structure de la paroi du tube séminifère contourné.



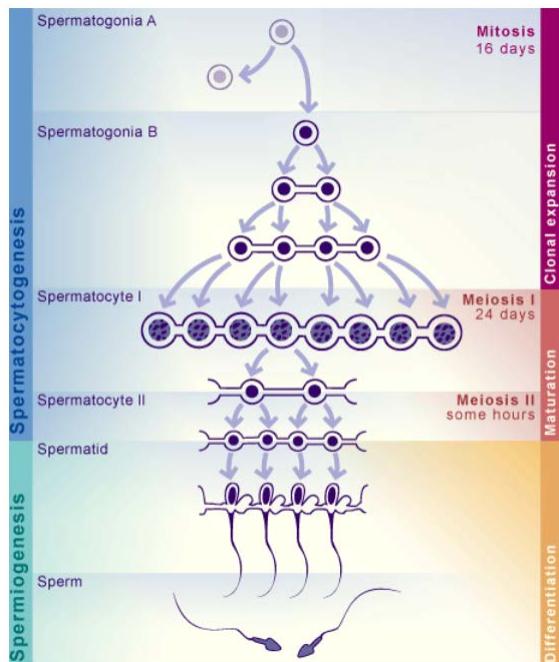
Remarquez que les cellules filles des spermatogonies restent reliées par des **ponts cytoplasmiques**. Ces cellules forment ainsi un syncytium ce qui explique qu'elles sont au même stade de développement.

Le processus de différenciation des spermatogonies en spermatozoïdes

La figure suivante montre une coupe transversale d'un tube séminifère contourné tel qu'il apparaît en microscopie optique.



La **spermatogénèse** est le processus qui permet à des spermatogonies, situés à proximité immédiate de la lame basale de se différencier en spermatozoïdes. Ce processus est sous l'influence de la testostérone (hormone sexuelle masculine) et dure environ 2 mois. Il est schématisé sur la figure ci-dessous.

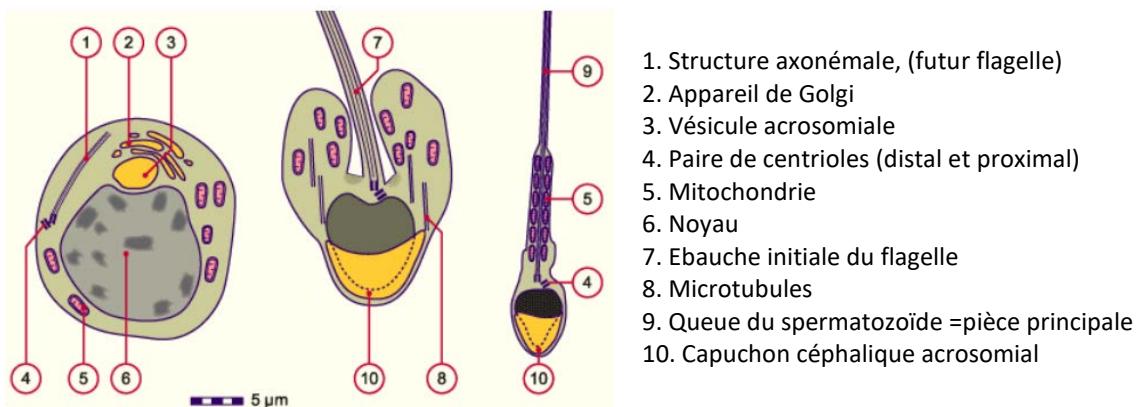


Les spermatogonies se divisent par mitose: une des cellules filles renouvelle le stock des spermatogonies de type A alors que l'autre devient une spermatogonie du type B.

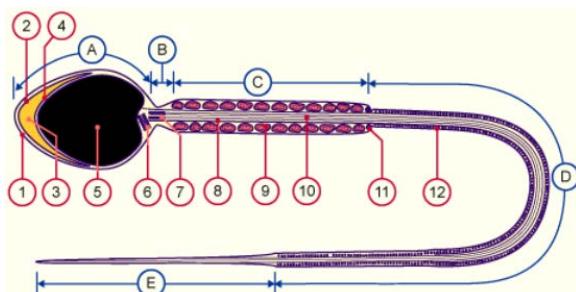
Les spermatogonies B se divisent et leurs cellules filles migrent en direction de la lumière. Durant leur migration, qui dure environ 64 jours elles se différencient en spermatocytes I, II, spermatides et finalement en spermatozoïdes.

Lors des divisions cellulaires susmentionnées, la division du cytoplasme n'est pas complète. Les cellules filles restent attachées entre elles par des ponts cytoplasmiques.

La dernière étape de ce processus est appelée spermiogénèse (ou spermatohistogénèse) et consiste en la différenciation de spermatides en spermatozoïdes. Comme illustré sur le schéma ci-dessous les spermatides sont des cellules beaucoup plus grandes que les spermatozoïdes et leur excédent cytoplasmique est phagocyté par les cellules de Sertoli.



Le **spermatozoïde** est une cellule, complexe, filiforme d'une longueur d'environ **60 micromètres**. On distingue une **tête**, un **collet (col)**, une **pièce intermédiaire**, une **pièce principale** et une **pièce terminale**. La tête abrite le **noyau** et l'**acrosome**. La pièce intermédiaire contient les **mitochondries** qui alimentent la cellule en ATP et la pièce principale contient la majeure partie du flagelle. La figure ci-dessous illustre ces structures.



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

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. Axonème
 11. Annulus
 12. Fibres denses externes

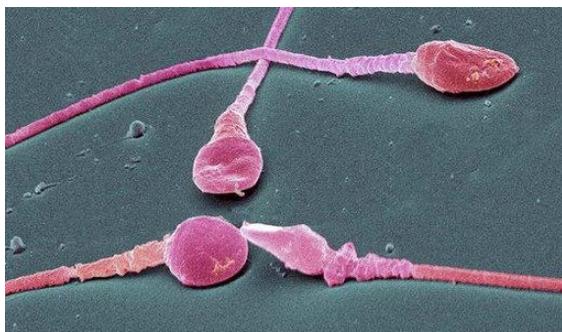
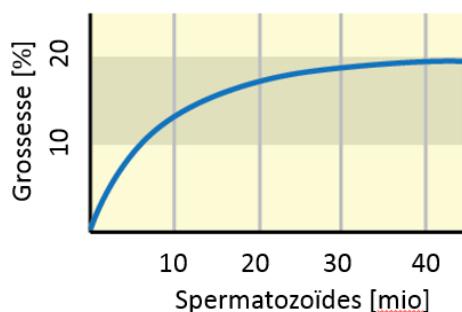


Image de spermatozoïdes humains prise par microscopie électronique à balayage. Les spermatozoïdes ont par la suite été artificiellement colorés en violet.

http://www.visualphotos.com/image/1x6011552/human_sperm_cells_coloured_sem

SPERMOGRAMME

C'est un examen dont le but est quantifier le nombre de spermatozoïdes, étudier leur morphologie et leur mouvements ainsi qu'à mesurer les différents paramètres physiques (viscosité) et doser les différentes substances contenues dans le sperme.



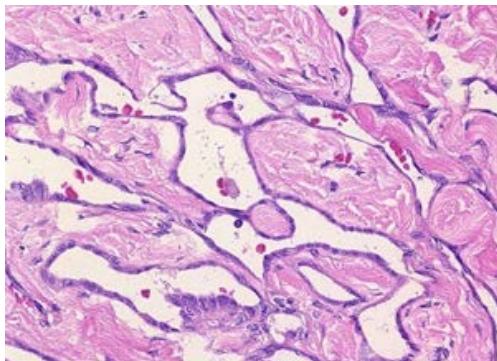
Selon l'OMS un nombre de 15 mio. de spermatozoïdes est considéré comme normal. La probabilité d'une grossesse est corrélée à ce nombre (voir figure).



De nombreuses malformations touchant la tête, la pièce intermédiaire ou la queue sont décrites. La fréquence de ces formes anormales est aussi un facteur qui influe sur la fertilité.

RETE TESTIS

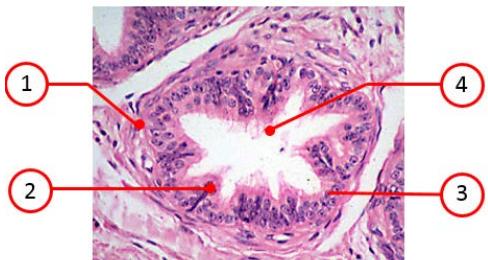
Le rete testis est un labyrinthe tapissé par un épithélium unistratifié cubique qui est situé entre les tubes droits et les canalicules efférents.



Coupe du rete testis vue en microscopie optique. Les structures rouges présents dans la lumière correspondent à un artefact. Il s'agit ici de globules rouges qui se sont déposés accidentellement dans la lumière du rete testis durant la préparation.

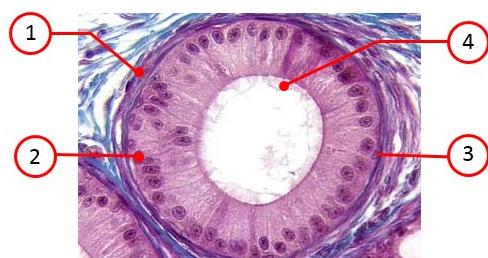
EPIDIDYME

L'épididyme est divisé en trois parties : la tête, le corps et la queue. Cette dernière est le lieu de stockage des spermatozoïdes. Il contient plusieurs canalicules efférents et un seul canal épидidymaire. Les canalicules efférents sont entourés par une fine couche de cellules musculaires lisses. Leur épithélium contient des cellules basales, des cellules non-ciliées et des cellules ciliées. Ces dernières arborent des kinocils qui propulsent les spermatozoïdes en direction de la queue de l'épididyme.



1. Cellule musculaire lisse (noyau allongé)
2. Cellule ciliée
3. Cellule non ciliée
4. Kinocils

Le canal épидidymaire est également entouré de cellules musculaires lisses et est tapissé par des cellules basales et principales qui arborent des stéréociles. Ces derniers n'ont pas de fonction motrice mais augmentent la surface de contact entre les cellules principales et la lumière du conduit afin de favoriser la résorption de liquides. Cette résorption a pour but de concentrer les spermatozoïdes dans la queue de l'épididyme.



1. Cellules musculaires lisses
2. Cellule principale
3. Cellule basale
4. Stéréocils

CANAL DÉFÉRENT

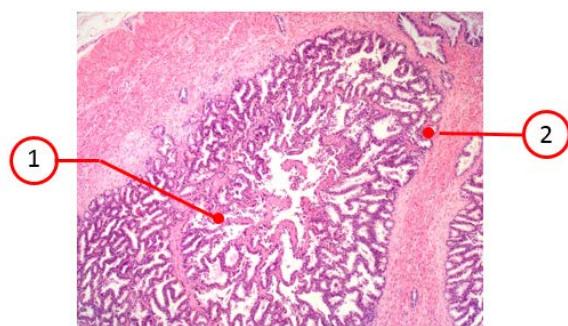
Le canal déférent est un conduit qui relie la queue de l'épididyme au canal éjaculateur, situé dans la prostate. C'est un conduit dont la fonction est l'éjection du liquide séminal durant l'éjaculation. C'est la raison pour laquelle il est entouré de trois couches épaisses de musculature lisse. Il est recouvert d'un épithélium similaire à celui qu'on trouve dans la queue de l'épididyme. Cependant les stéréocils ont tendance à disparaître dans le tiers distal du conduit (c. à d. près de la prostate).



1. Musculature longitudinale externe
2. Musculature circulaire interne
3. Musculature longitudinale interne
4. Lumière remplie de spermatozoïdes (notez que leur présence n'est pas systématique sur toutes les coupes)

VÉSICULE SÉMINALE

La vésicule séminale est la glande qui sécrète la majeure partie du liquide séminal. Morphologiquement elle a l'aspect d'un tube qui aurait été replié plusieurs fois sur lui-même.



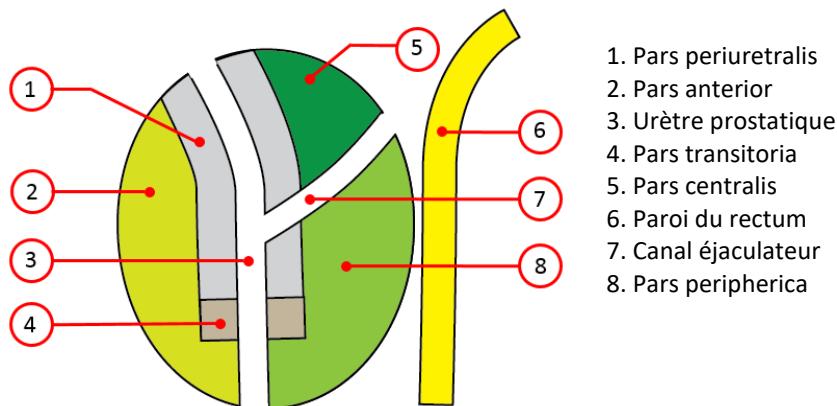
1. Epithélium unistratifié cubique à cylindrique
2. Diverticules (lumières apparemment isolées mais qui communiquent avec la lumière principale mais pas dans le plan de la coupe)



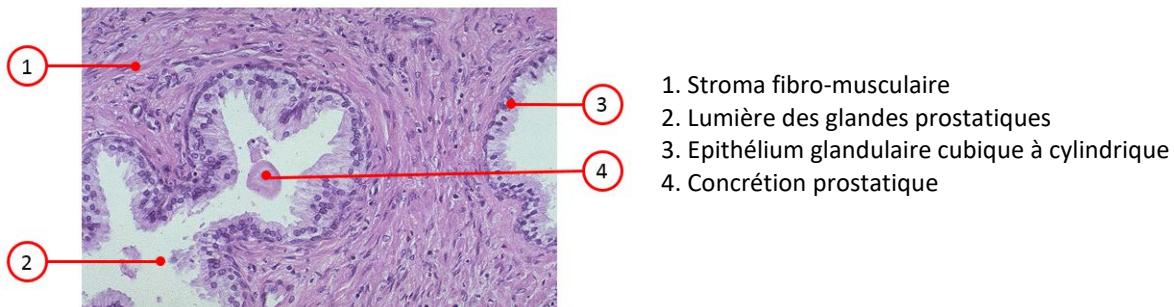
Parmi les substances sécrétées par la vésicule séminale on trouve du fructose, destiné à la nutrition des spermatozoïdes mais aussi des cristaux de choline, dont la fluorescence est utilisée pour la mise en évidence de traces sperme sur les scènes de crime.

PROSTATE

La prostate est une glande qui fournit également une grande partie du liquide séminal. La glande est divisée en plusieurs régions distinctes. Cette division est basée sur des critères clinico-histologiques. Le cancer de la prostate, l'un des plus fréquents chez l'homme, prend sa naissance quasi exclusivement dans la Pars peripherica. La partie antérieure de l'organe est essentiellement fibro-musculaire et contient très peu de glandes. Le canal éjaculateur est en continuité avec le canal déférent alors que l'urètre prostataque s'abouche au niveau de son segment supérieur à la vessie.

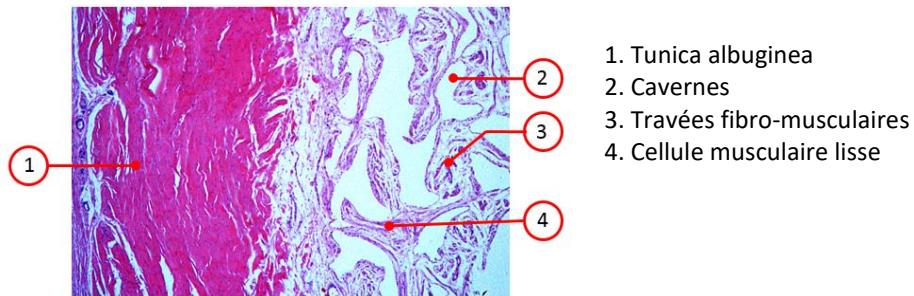


Histologiquement la prostate est essentiellement composée de glandes prostatiques entourées par un stroma fibro-musculaire (stroma = tissus de soutien). Ce dernier contient de nombreuses cellules musculaires lisses ainsi que de fibroblastes et des fibrocytes. Chez les personnes âgées il n'est pas rare de trouver des calculs (=cailloux) appelés concrétions prostatiques dans la lumière des glandes.



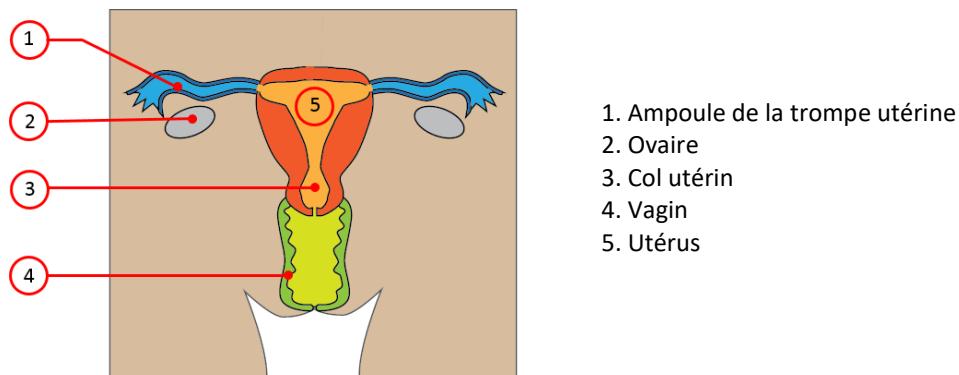
PÉNIS

Le pénis est essentiellement constitué du corps spongieux, au sein duquel chemine l'urètre spongieux, et de deux corps caverneux. Les corps caverneux et le corps spongieux sont des structures érectiles dont la rigidité est obtenue par injection de sang artériel (à haute pression) dans des espaces vasculaires appelés cavernes. Le piégeage du sang dans les cavernes par blocage du retour veineux induit la rigidité de l'organe. Les cavernes sont séparées entre elles par des travées fibromusculaires. Le corps caverneux ainsi que les corps spongieux sont entourés par une membrane fibreuse inextensible appelée tunica albuginea.



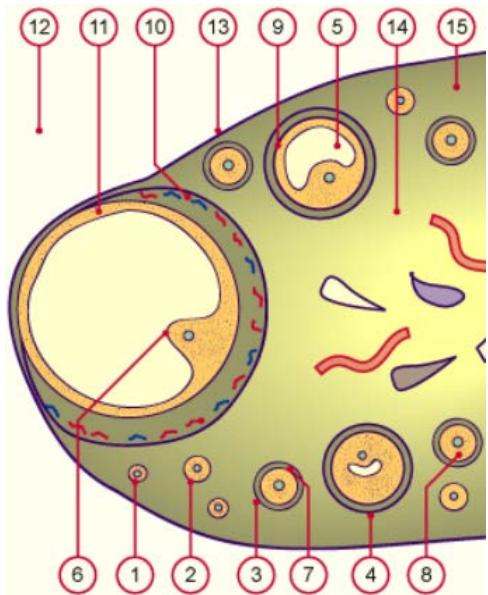
APPAREIL GÉNITAL FÉMININ

Les organes principaux qui composent l'appareil féminin sont les ovaires, les trompes utérines, l'utérus et le vagin. Sur le schéma ci-dessous les trompes utérines ne sont pas représentées en contact avec les ovaires. Cette situation correspond à leur position physiologique en dehors de la période d'ovulation.

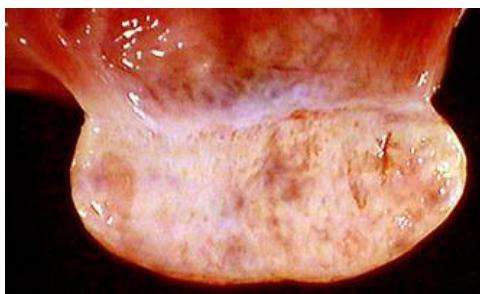


OVAIRES

Les ovaires sont recouverts d'un épithélium unistratifié cubique appelé **épithélium germinatif**. Leur partie périphérique, appelée **cortex**, abrite les follicules ovariens, les corps jaunes ainsi que les corps blancs. Entre la puberté et la ménopause les follicules subissent une maturation qui aboutit à l'ovulation. La partie centrale de l'ovaire, appelée **medulla**, contient de nombreux vaisseaux sanguins **mais pas de follicules ni** leur reste c. à d. des **corps jaunes ou blancs**.



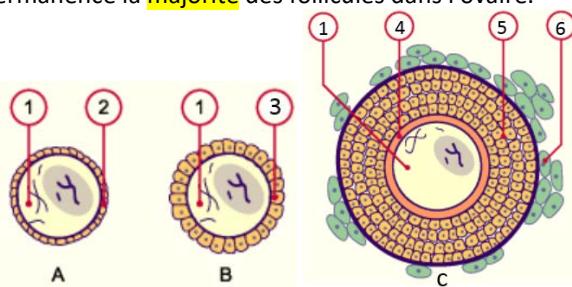
1. Follicule primordial
2. Follicule primaire
3. Follicule secondaire
4. Follicule tertiaire
5. Cavité folliculaire (antrum)
6. Disque proligère (cumulus oophorus)
7. Thèque du follicule
8. Couche granuleuse / granulosa
9. Membrane basale entre thèque et granulosa
10. Thèque externe (riche en vaisseaux)
11. Granulosa
12. Cavité péritonéale
13. Epithélium péritonéal (=germinatif) et tunique albuginée
14. Médullaire ovarienne
15. Cortex ovarien (= zone du follicule)



Ovaire d'un enfant, les ovaires des personnes âgées sont couverts de cicatrices suite aux nombreuses ovulations. Les dimensions sont d'environ 2.5 x 2 x 1 cm.

MATURATION FOLLICULAIRE

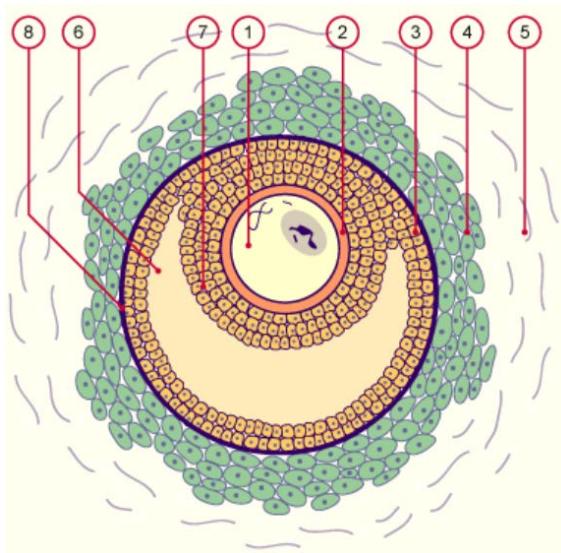
Au moment de la naissance, tous les ovocytes primaires sont entourés par une mince couche unistratifiée de cellules épithéliales folliculaires aplates. Les deux forment **un follicule primordial**. Ces derniers représentent en permanence la **majorité** des follicles dans l'ovaire.



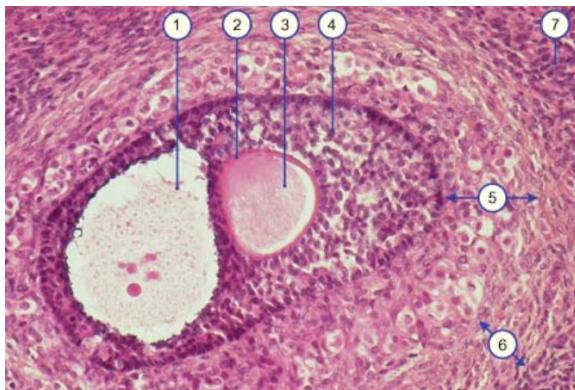
1. Ovocyte/ovule
 2. Cellules folliculaires plates (une couche)
 3. Cellules folliculaires cubiques
 4. Zone pellucide
 5. Couche granuleuse (granulosa)
 6. Thèque (interne et externe)
- A. Follicule primaire
B. Follicule primaire
C. Follicule secondaire

Sous l'influence des hormones sexuelles, certains d'entre eux peuvent évoluer dans les 50 ans qui suivent en un ou plusieurs des stades énumérés ci-dessus. Bien que cette évolution puisse déjà avoir lieu dans une certaine mesure entre naissance à la puberté, elle est remarquable surtout après la maturité sexuelle, lorsque s'instaure un cycle hormonal régulier. La dernière phase de maturation du follicule tertiaire en un follicule pré-ovulatoire

reste réservée à la période de cycles réguliers c. à d. entre le ménarche et la ménopause. La figure suivante schématise un follicule tertiaire.



1. Ovocyte/ovule
2. Zone pellucide
3. Couche granuleuse (granulosa)
4. Thèque interne
5. Thèque externe
6. Cavité folliculaire (antrum)
7. Cumulus oophorus (disque proligère)
8. Membrane basale entre théque et couche granuleuse (membrane vitrée)

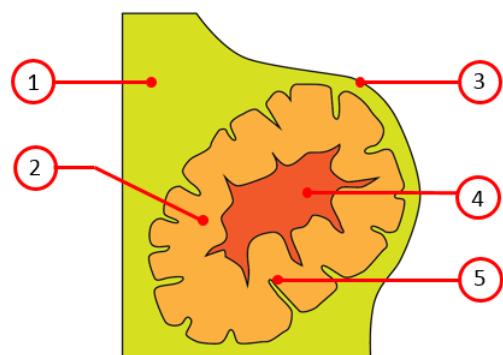


1. Cavité folliculaire (antrum)
2. Zone pellucide
3. Ovule (seul le cytoplasme est visible)
4. Couche granuleuse
5. Thèque interne
6. Thèque externe
7. Stroma de l'ovaire

4+6 participent à la synthèse des hormones ovariennes (œstrogènes + progestérone)

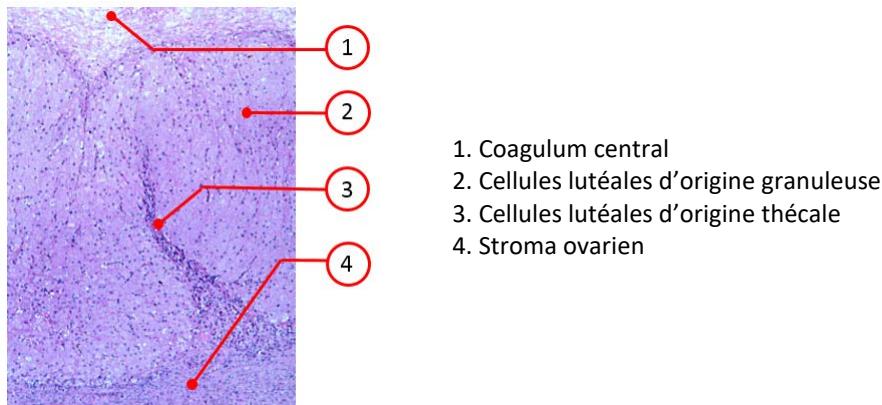
Il est important de garder à l'esprit que au départ de chaque cycle plusieurs follicules primaires sont mobilisés et entament leur différenciation. Cependant, seulement un follicule tertiaire subira l'ovulation, c'est le follicule de Graaf, les autres dégénèreront et formeront des corps atrétiques (follicules secondaires et petits follicules tertiaires).

Après l'ovulation, qui survient vers le 14^{ème} jour du cycle ovarien les restes du follicule de Graaf se transforment d'abord en corps rouge puis en corps jaune dont la structure est schématisée sur la figure ci-dessous.

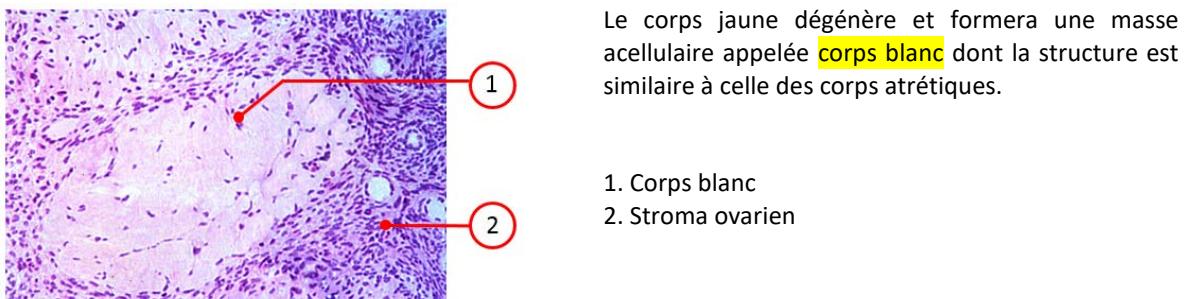


1. Stroma ovarien
2. Corps jaune avec cellules lutéales d'origine granuleuses
3. Surface ovarienne
4. Coagulum central
5. Région dans laquelle on trouve des cellules lutéales d'origine thécale

Le centre du corps jaune est essentiellement constitué de deux types cellulaires : les **cellules lutéales d'origine granuleuses** et les **cellules lutéales d'origine thécale**. La région centrale du corps jaune est occupée par le coagulum central, vestige du saignement survenu lors de l'ovulation.



Le **corps jaune** à une fonction endocrine importante, il est responsable de la **sécrétion de progestérone**, hormone ovarienne qui prédomine lors de la phase post-ovulatoire du cycle.

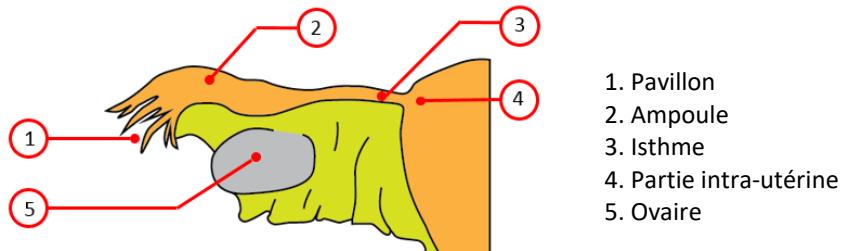


Le tableau suivant illustre quelques-unes des différences entre la spermatogénèse et l'ovogenèse

| Spermatogénèse | 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 continu du nombre d'ovules depuis la période foetale. Épuisement 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 dyctotène) |
| Pas de production de cellules germinales | Production de la totalité des réserves des cellules germinales |

TROMPES UTÉRINES

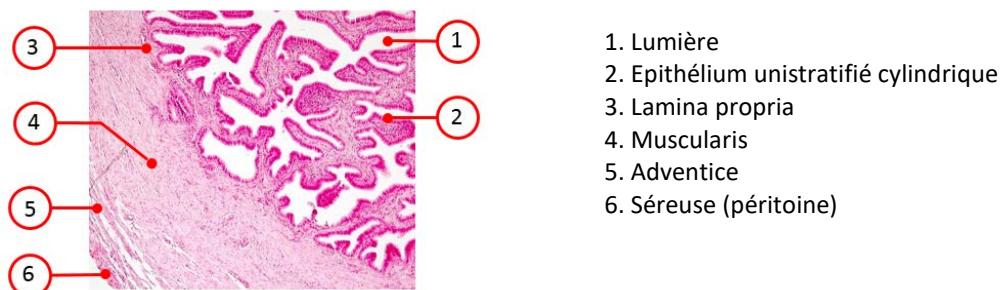
Les trompes utérines sont morphologiquement divisées en quatre parties : pavillon, ampoule, isthme et partie intra-utérine.



Leur épithélium est unistratifié cylindrique composé de cellules ciliées et de cellules sécrétrices.

La lumière des trompes utérines est relativement complexe (ressemble à un labyrinthe) au niveau de l'ampoule et simple au niveau de l'isthme.

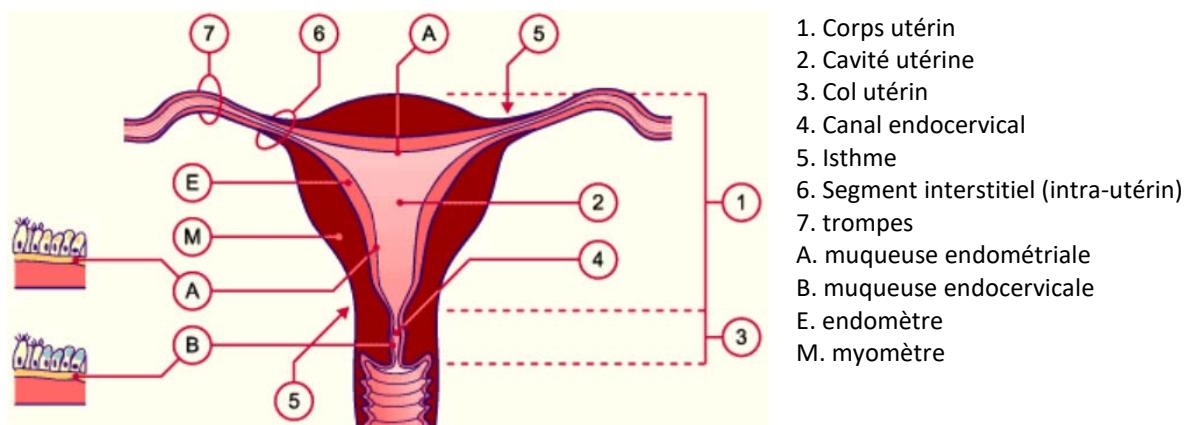
La micrographie ci-dessous, prise au niveau de l'ampoule, illustre son aspect au microscope optique



La proportion de cellules ciliées et sécrétrices varie en fonction du cycle. La muscularis est constitué de cellules musculaires lisses arrangeées en une couche circulaire interne et une autre longitudinale externe (non visibles sur l'illustration). L'adventice est la couche de tissu conjonctif fibreux lâche qui sépare la muscularis de la séreuse (péritoine). Au niveau de l'ampoule elle contient également des cellules musculaires lisses (musculature sous-péritonéale) qui positionne les trompes sur les ovaires au moment de l'ovulation.

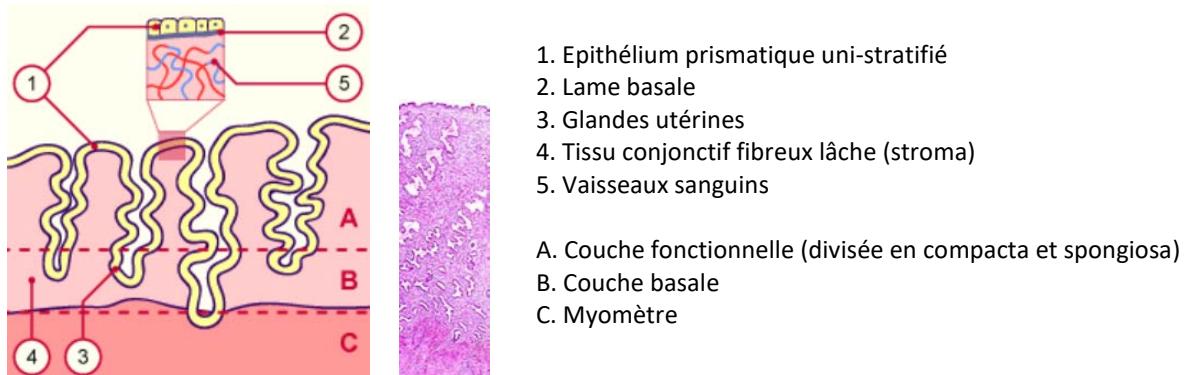
UTÉRUS

Sa structure est schématisée sur la figure ci-dessous

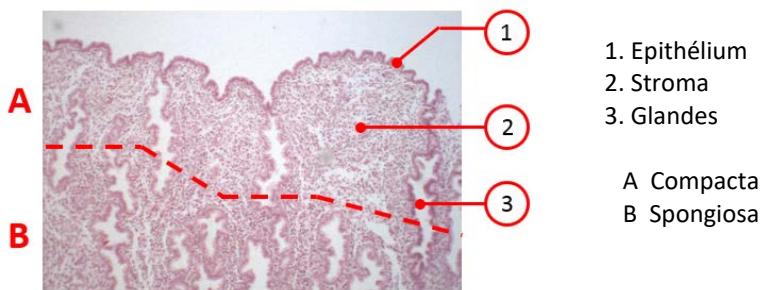


La muqueuse endométriale (A) est formée d'un épithélium prismatique uni-stratifié comportant trois types cellulaires, des cellules sécrétaires (glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales. L'épithélium est séparé du tissu conjonctif sous-jacent par une membrane basale. La muqueuse endométriale est riche en **glandes** dont la taille et la forme change en fonction du cycle.

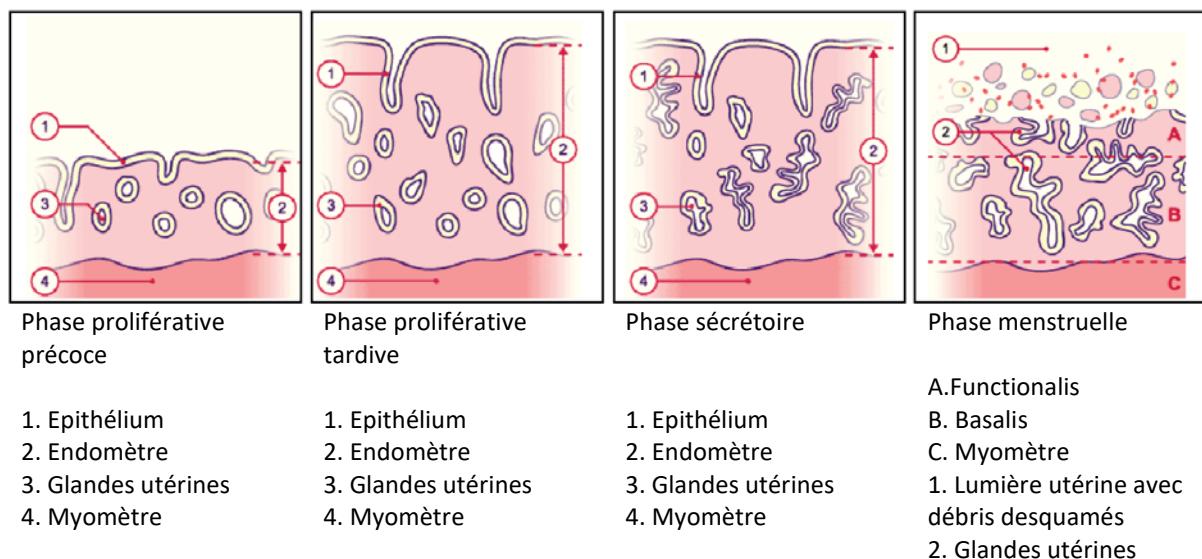
La muqueuse utérine est divisée en **couche fonctionnelle** (compacte et spongiosa) et **basale**. La muqueuse repose sur la partie musculaire de l'organe, appelée **myomètre**.



La **partie fonctionnelle** est la partie de la muqueuse utérine qui sera **remplacée au début de chaque cycle**. Elle est divisée en deux couches : compacta et spongiosa. Ces deux régions sont visibles sur l'image ci-dessous.

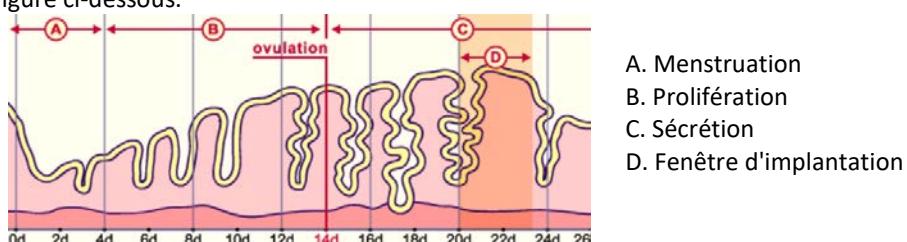


L'endomètre subit des modifications très importantes durant le cycle. Tout de suite après la phase menstruelle l'endomètre est très mince et ses glandes et son stroma **se régénèrent à partir de la couche basale**.



Durant la phase de **prolifération** on trouve de nombreuses **mitoses** aussi bien dans le stroma que dans l'**épithélium des glandes**. Ces dernières sont **rectilignes**. Lors de la phase de **sécrétion** les **glandes** adoptent une forme **spiralee** et les mitoses ne sont plus visibles. Durant la phase menstruelle la partie fonctionnelle de l'endomètre se détache et de nombreux débris cellulaires sont visibles sur la préparation.

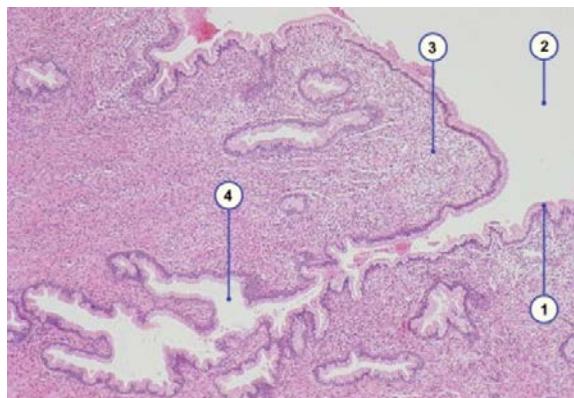
Ces différentes phases ainsi que la date de l'ovulation ainsi que la fenêtre d'implantation sont résumées sur la figure ci-dessous.



Les **modifications cycliques** de la muqueuse utérine. Commencent à l'âge de 12 -15 ans et durent jusqu'à l'âge de 50 ans. Ils se répètent tous les 25-35j avec une médiane à 28 j. La période entre le début des règles et l'ovulation est variable. Par contre l'intervalle entre l'ovulation et le début des règles (phase sécrétoire) est constant avec une durée de 14 +- 2j. La plus grande variabilité dans la longueur du cycle est trouvée lors des premières années du ménarche et les années précédant la ménopause.

COL UTÉRIN

C'est le conduit qui connecte l'utérus au vagin. Il est tapissé par un épithélium uni-stratifié cylindrique qui ne participe pas aux menstruations mais **modifie ses sécrétions pendant les différentes étapes du cycle utérin**. Sous l'influence des estrogènes, le mucus devient plus fluide et plus alcalin ce qui permet une survie et une mobilité accrue des spermatozoïdes. La progestérone rend le mucus cervical plus dense et plus cellulaire, et donc imperméable aux spermatozoïdes.



1. Epithélium (qui produit du mucus)
2. Canal du col utérin
3. Plis de la muqueuse (Plicae palmatae)
4. Cryptes (glandes du col à proprement parler)

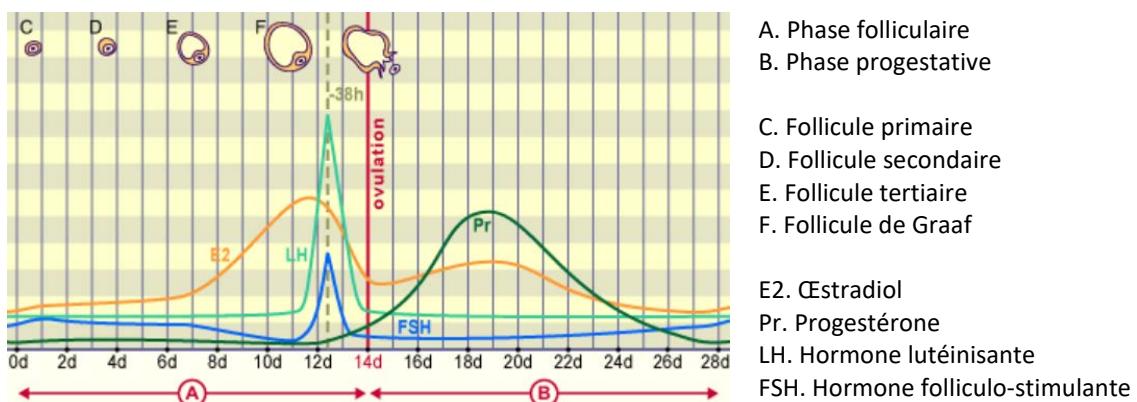
CYCLE HORMONAL

C'est le système hypothalamo-hypophysaire qui est responsable de la périodicité de l'ovulation. La sécrétion pulsatile de la GnRH hypothalamique influe sur les hormones hypophysaires LH et FSH. Ces deux hormones agissent à leur tour sur les follicules en induisant l'ovulation et en modulant la sécrétion d'œstrogènes par la thèque interne et de progestérone par le corps jaune.

Le cycle ovarien (28j en moyenne) est divisé en une **phase folliculaire** et une **phase progestative**. Durant la phase folliculaire a lieu le recrutement d'une cohorte de follicules au sein desquels sera sélectionné le follicule qui subira l'ovulation. Cette phase se termine par **l'ovulation**. L'œstradiol y joue un rôle primordial. Cette phase dure en règle **généralement 14 jours**, mais sa longueur peut varier considérablement!

Durant la phase progestative le corps jaune produit l'hormone du même nom.

La figure ci-dessous illustre l'évolution des concentrations hormonales dans le sang durant le cycle ovarien.

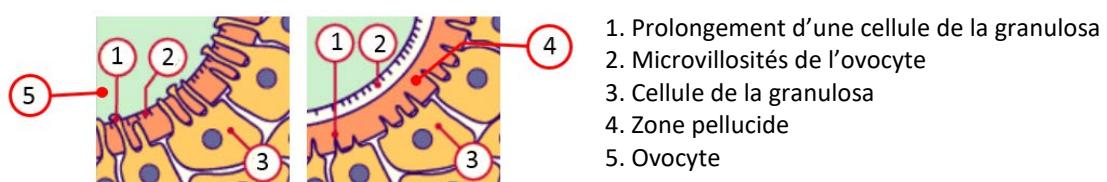


FÉCONDATION

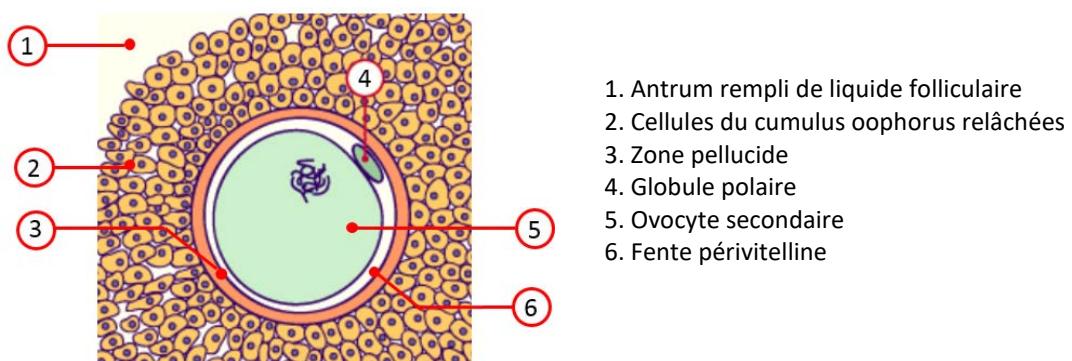
Le pic de LH entraîne une cascade d'évènements qui aboutiront à l'ovulation. Les processus les plus importants sont :

- Achèvement de la première division de maturation et début de la deuxième.
- Relâchement des cellules de la granulosa dans la zone du cumulus oophorus.
- Déplacement des ampoules tubaires en direction de l'ovaire (M. sous-péritonéale).
- Rupture de la paroi du follicule et passage du liquide folliculaire et de l'ovule dans l'ampoule tubaire.
- Inhibition de la maturation d'autres follicules.

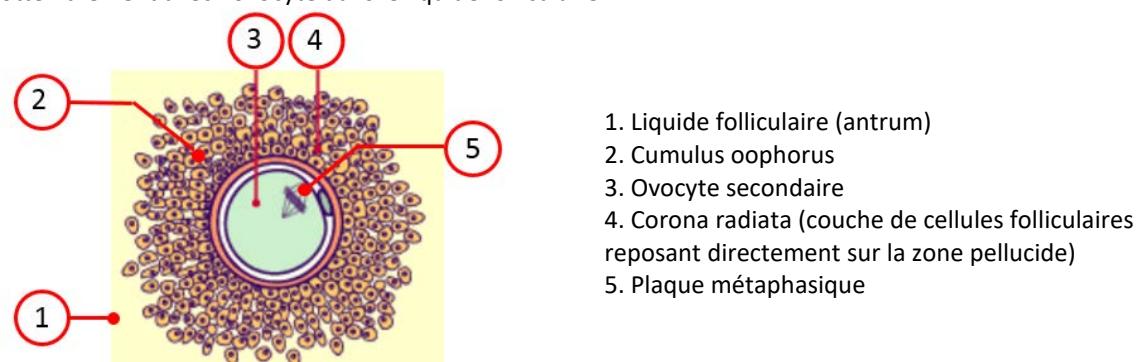
La **zone pellucide** est une couche amorphe à travers laquelle les cellules de la granulosa interagissent avec l'ovocyte par l'intermédiaire de prolongements cellulaires. Avant l'ovulation ces prolongements se détachent de la surface de l'ovocyte désolidarisant ainsi la zone pellucide des cellules de la granulosa



Le détachement des prolongements va également contribuer à former la fente périvitelline dans laquelle va se loger le globule polaire après la première division de maturation.

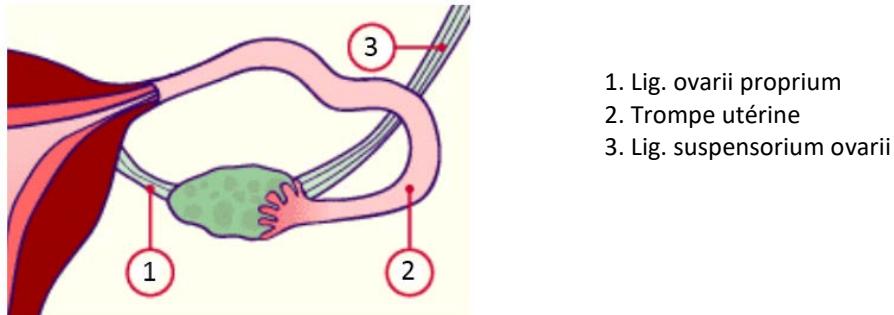


L'amas de cellules qui entoure l'ovocyte (**cumulus oophorus**) se détache du reste des cellules de la granulosa et flotte librement avec l'ovocyte dans le liquide folliculaire.



L'ovocyte entame sa deuxième division de maturation et va s'y figer jusqu'à l'entrée du spermatozoïde. Le même processus (présence de plaque métaphasique) a également lieu dans le globule polaire. L'ovocyte quittera le follicule lorsque la paroi de ce dernier se rompra au niveau d'une zone blanchâtre de l'ovaire appelée stigma.

Simultanément la trompe utérine se positionne au-dessus du stigma ce qui va permettre à l'ovocyte et aux cellules du cumulus oophorus de pénétrer dans la trompe utérine



L'ovocyte et le cumulus oophorus seront ensuite transportés en direction de l'utérus grâce au mouvement des kinocils qui tapissent les cellules ciliées de la trompe utérine et grâce aux contractions péristaltiques de cette dernière.

La fécondation a lieu au niveau de l'ampoule, cependant les spermatozoïdes également doivent subir de nombreuses modifications avant de pouvoir féconder l'ovocyte. Nous avons vu précédemment que les spermatozoïdes sont stockés au niveau de la queue de l'épididyme. Ils y subiront une première étape de maturation. Une deuxième étape aura lieu durant l'éjaculation et elle va conduire à une activation de la motilité (ils sont immobiles dans la queue de l'épididyme). Une troisième étape appelée capacitation aura lieu dans les voies génitales féminines et finalement la réaction acrosomique surviendra lorsque le spermatozoïde sera à proximité de l'ovocyte.

La maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme va conduire à une condensation de l'ADN au niveau de la tête, une diminution du volume du cytoplasme, l'acquisition d'une aptitude à la motilité (cependant inhibée par le liquide epididymaire) et des modifications de la membrane plasmique.

Durant l'éjaculation les sécrétions provenant de différentes glandes (liquide séminal) s'ajoutent aux spermatozoïdes pour former l'éjaculat (2-6ml). Environ 10% du volume de l'éjaculat est constitué par les spermatozoïdes et 90% par le liquide séminal.

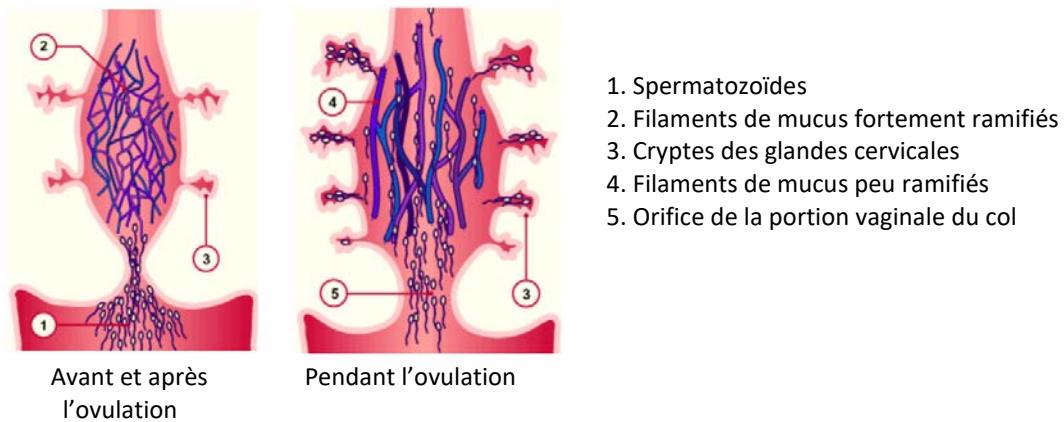
Le liquide séminal par son action mécanique, par la dilution des spermatozoïdes et par son action chimique va conférer la motilité aux spermatozoïdes. Dans un délai d'une minute, le mélange des différentes fractions glandulaires mène à une coagulation de l'éjaculat dans la partie postérieure du vagin. L'éjaculat coagulé se liquéfie à nouveau après 15 à 20min.

Au sein des voies génitales féminines les spermatozoïdes subissent encore une modification supplémentaire, la capacitation. Il s'agit d'un ensemble de modifications qui mènent à l'hyperactivité du spermatozoïde (mouvements amples de la queue et mouvements pendulaires de la tête) et des modifications de la membrane cellulaire qui permettront par la suite la réaction acrosomiale. Ces modifications membranaires comprennent une phosphorylation de certaines protéines intracellulaires et le découpage de certaines protéines membranaires.

Parmi les quelques 200 millions de spermatozoïdes éjaculés, seules quelques centaines parcourent le long chemin qui aboutit à l'ovocyte.

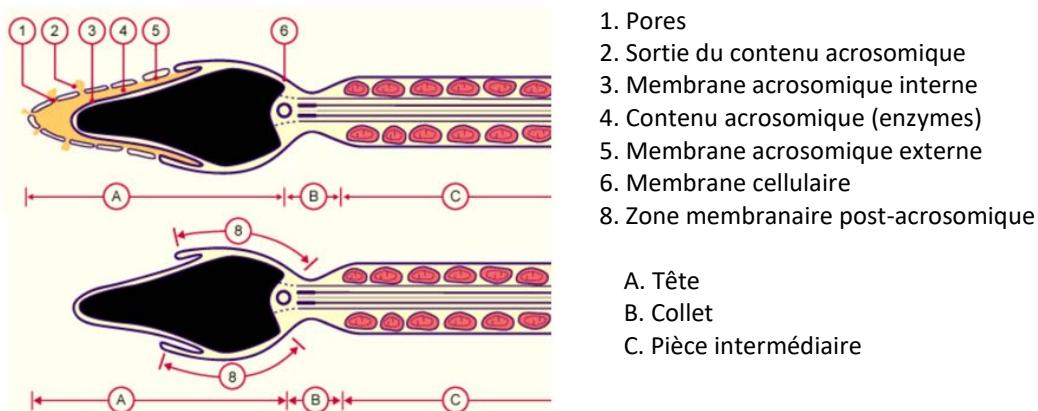
Le premier obstacle que les spermatozoïdes doivent franchir est le col utérin. Sa structure ainsi que la composition chimique de son mucus se modifient au moment de l'ovulation de manière à permettre le passage

des spermatozoïdes. Au moment de l'ovulation le col s'élargit et son bouchon muqueux se restructure et devient perméable aux spermatozoïdes.



Durant l'ovulation le mucus du col devient plus liquide et des molécules chimiotactiques orientent les spermatozoïdes en direction de l'utérus.

Lorsque ces derniers arrivent à proximité de l'ovocyte leur **hyperactivité** leur permet de se frayer un chemin entre les cellules folliculaires. Des enzymes libérées par le spermatozoïde (hyaluronidase) lysent les liens entre les cellules folliculaires et facilitent le passage du cumulus oophorus et de la corona radiata. L'interaction des spermatozoïdes avec la zone pellucide déclenche la **réaction acrosomique** (libération de hyaluronidase et d'acrosine). Les modifications morphologiques les plus importantes qui surviennent au niveau du spermatozoïde sont illustrées sur le schéma ci-dessous (pendant la réaction : haut, après la réaction acrosomiale : bas)



La libération des enzymes acrosomiques provoque la formation d'un tunnel dans la zone pellucide qui permettra au spermatozoïde d'atteindre l'ovocyte.

Après avoir traversé la zone pellucide le spermatozoïde fusionne avec la membrane plasmique de l'ovocyte. Suite à cet arrimage du spermatozoïde à sa membrane, l'ovocyte libère une onde de dépolarisation rapide qui conduit à l'expulsion des enzymes des **granules corticaux** (ovocytaires) qui s'ouvrent dans l'espace péri-vitellin et qui restructurent la zone pellucide (expansion & durcissement) et la rendent imperméable aux autres spermatozoïdes (**prévention de la poly-spermie**).

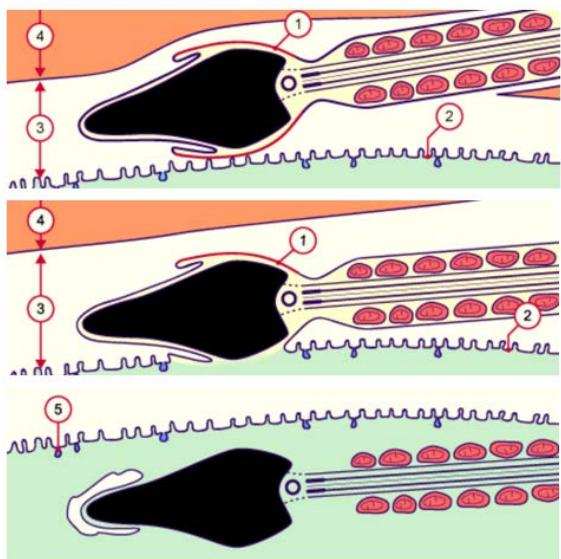


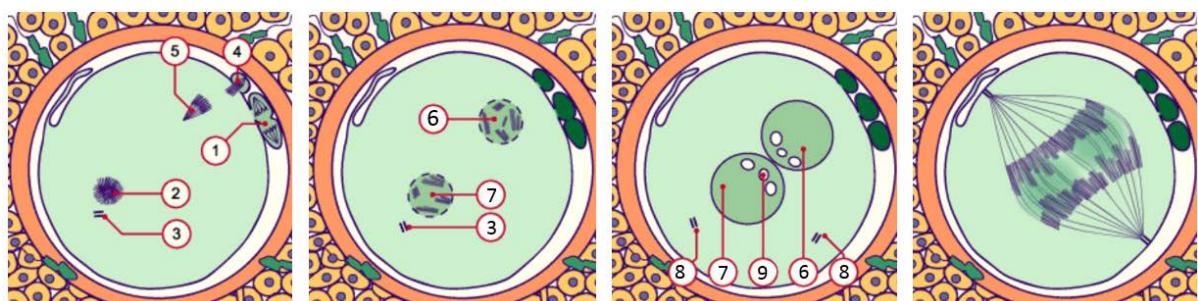
Illustration de la fusion de la membrane du spermatozoïde avec celle de l'ovocyte et de l'internalisation du spermatozoïde (imprégnation de l'ovocyte).

1. Zone post-acrosomique
2. Membrane de l'ovule avec microvillosités
3. Espace péri-vitellin
4. Zone pellucide
5. Granules (vésicules) corticaux à la surface de l'ovule

L'ADN provenant du père qui se trouve dans le noyau du spermatozoïde se décondense en vue de la formation du pronucleus mâle. Le centrosome proximal du spermatozoïde joue un rôle important lors du rapprochement des deux pronucléi. 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 éliminés. Il en est de même des mitochondries du spermatozoïde, ce qui implique que **toutes les mitochondries du corps sont d'origine maternelle**.

L'appareil microtubulaire de division qui se trouvait immobilisé 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.

Par la suite, l'enveloppe nucléaire du spermatozoïde va se dissoudre et son ADN va se décondenser. Ensuite les pronucléi masculin et féminin vont se former et répliquer leur ADN. Un fuseau mitotique va se former, accompagné d'une lyse de la membrane des pronucléi et l'arrangement de leurs chromosomes respectifs sur le plan équatorial. Il s'agit de **la première division cellulaire qui va donner naissance aux deux premiers blastomères**.



1. Premier globule polaire
2. Noyau (légèrement décondensé) du spermatozoïde
3. Centrosome proximal du spermatozoïde
4. Deuxième globule polaire (en formation)
5. Vestige de l'appareil microtubulaire de division et chromosomes maternels (1n, 1C)
6. Pronucleus maternel
7. Pronucleus paternel
8. Centrosome paternel dupliqué
9. Inner bodies

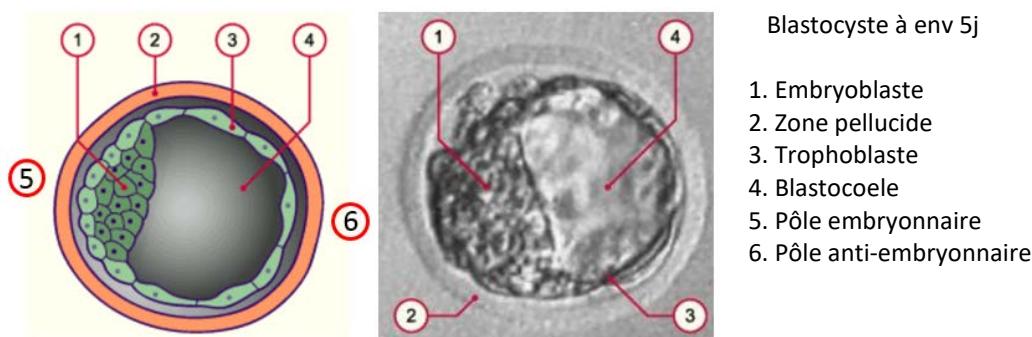
PRÉIMPLANTATION ET IMPLANTATION

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

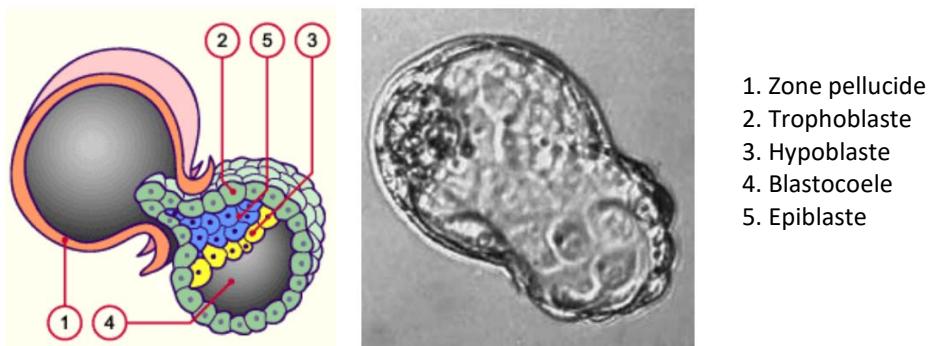
Durant ces divisions de segmentation l'embryon conserve sa taille (car la zone pellucide est inextensible) et les blastomères (=cellules) diminuent de taille à chaque division. Lorsque le nombre de blastomères atteint le nombre de 16-32 on parle de morula (elle se forme environ 4j après la fertilisation). Chaque blastomère est une cellule totipotente (peut se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée et de se structurer en formant un être vivant multicellulaire).



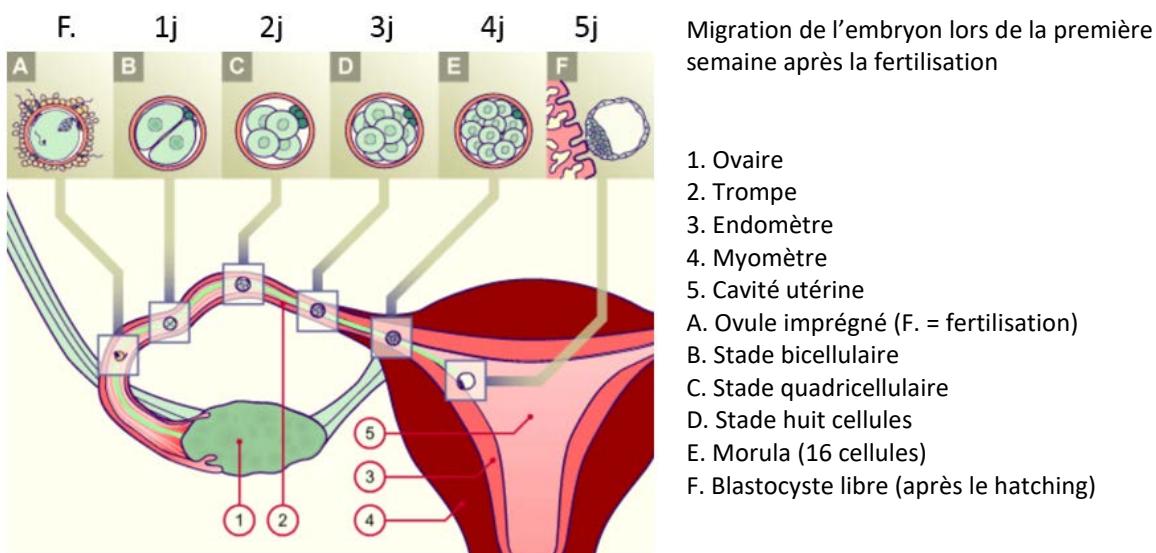
Jusqu' au stade de 8 cellules les blastomères sont sphériques apolaires et recouverts de microvillosités sur toute leur circonférence. A partir de 8 cellules on assiste à l'apparition d'une polarité membranaire, cytoplasmique et cytosquelettique. L'ensemble de ces changements s'appelle compaction. Les organites cellulaires, les éléments cytosquelettiques ainsi que certaines molécules d'adhésion (E-cadhéries) se redistribuent au sein du cytoplasme alors que les microvillosités ne persistent que sur le pôle apical des cellules. Des complexes de jonction apparaissent entre les cellules et une cavité se forme du blastocyste et se remplit de liquide (blastocoele). Les cellules les plus internes de la jeune morula forment l'embryoblaste (=bouton embryonnaire). L'embryon à proprement parler se développera uniquement à partir de cette masse cellulaire (embryon + vésicule viteline + cavité amniotique). La position du bouton embryonnaire définit le pôle embryonnaire du blastocyste. Les cellules qui constituent la masse externe deviendront le trophoblaste qui formera les enveloppes et les parties du placenta qui proviennent de l'enfant.



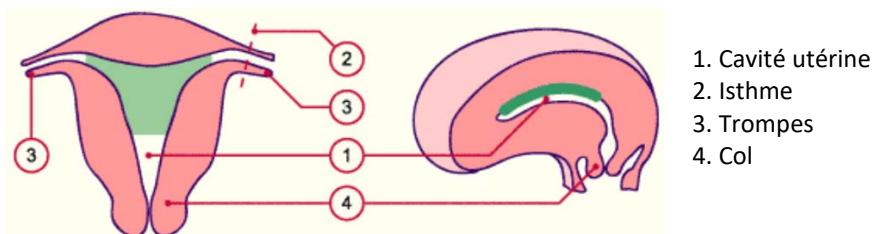
La zone pellucide est une structure qui assume de nombreuses fonctions, elle simplifie l'ovulation, assure une adhésion spécifique des spermatozoïdes à sa surface, prévient la polyspermie (réaction corticale), agit comme barrière immunologique et prévient l'implantation tubaire. Au terme du 5^{ème} jour la zone pellucide se fissure et libère l'embryon dans un processus appelé éclosion du blastocyste (**hatching**). La rupture de la zone pellucide est induite par des enzymes trophoblastiques essentiellement sécrétées au pôle anti-embryonnaire du blastocyste et la sortie est favorisée par des contractions rythmiques du blastocyste.



Le blastocyste s'implante aux environs du 6^{ème} jour. Sa progression est favorisée par les contractions périodiques de la trompe utérine et le mouvement des kinocils de l'épithélium tubaire.



Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre sur l'utérus) la fenêtre d'implantation se situe entre le 20^{ème} et le 23^{ème} j. **L'implantation** s'effectue en général dans la **paroi supérieure et postérieure** de la couche fonctionnelle de l'endomètre, au cours de la phase progestative (sécrétoire) du cycle menstruel.



Lorsque le blastocyste entre en contact avec l'épithélium utérin, les microvillosités à la surface des cellules trophoblastiques établissent des contacts avec les cellules épithéliales utérines. Il se forme ensuite des complexes jonctionnels responsables d'une adhésion plus solide. Simultanément le trophoblaste va se

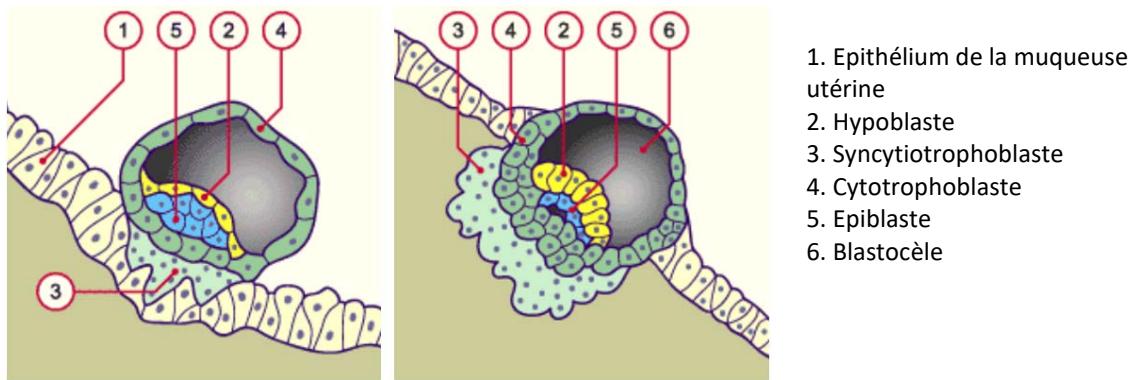
différencier en deux masses cellulaires distinctes : le **syncytiotrophoblaste** et le **cytotrophoblaste**. Le syncytiotrophoblaste forme la couche périphérique, il s'agit une structure multi-nucléée sans limites cellulaires distinctes (syncytium), qui provient de la fusion des cellules externes du cytotrophoblaste. Le syncytiotrophoblaste sécrète des facteurs qui lui permettent d'induire l'apoptose des cellules épithéliales de la muqueuse utérine, de traverser la lame basale et pénétrer dans le stroma sous-jacent. Le **syncytiotrophoblaste** synthétise également des facteurs immuno-supresseurs ainsi que la **hCG** (human chorionic gonadotropin). Il participe également aux échanges métaboliques entre l'embryon et la mère. Le cytotrophoblaste est situé sous le syncytiotrophoblaste, il est constitué d'une couche de cellules mononucléées qui se divisent rapidement. L'implantation est rendue possible grâce à l'action lytique du syncytiotrophoblaste. Ce dernier érode la muqueuse utérine et permet à l'embryon de s'enfoncer en profondeur. **Le syncytiotrophoblaste se creuse de cavités (lacunes) qui vont fusionner avec les vaisseaux sanguins maternels pour former les chambres intervillesuses.**

Parallèlement à ces phénomènes le bouton embryonnaire se différencie en **épi- et hypoblaste**. Ces deux feuillets vont rapidement délimiter 2 cavités qui sont la **vésicule vitelline** et la **cavité amniotique**. L'espace entre l'hypoblaste extra-embryonnaire et le cytotrophoblaste se remplit d'une substance acellulaire appelé **réticulum extra-embryonnaire** (=cavité choriale).

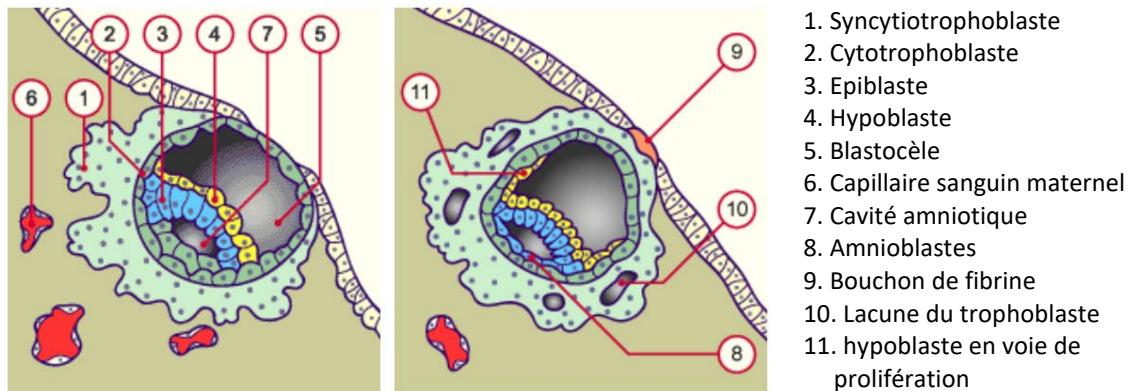
La muqueuse utérine réagit à l'implantation par une **réaction déciduale**. Celle-ci comprend, entre autre la transformation des fibroblastes du stroma utérin en de grandes cellules polygonales stockant du glycogène et des graisses (**cellules déciduales**). Le rôle de cette transformation semble être la formation d'un environnement immunologiquement privilégié pour l'embryon.

Tous ces phénomènes sont illustrés sur la séquence d'images ci-dessous.

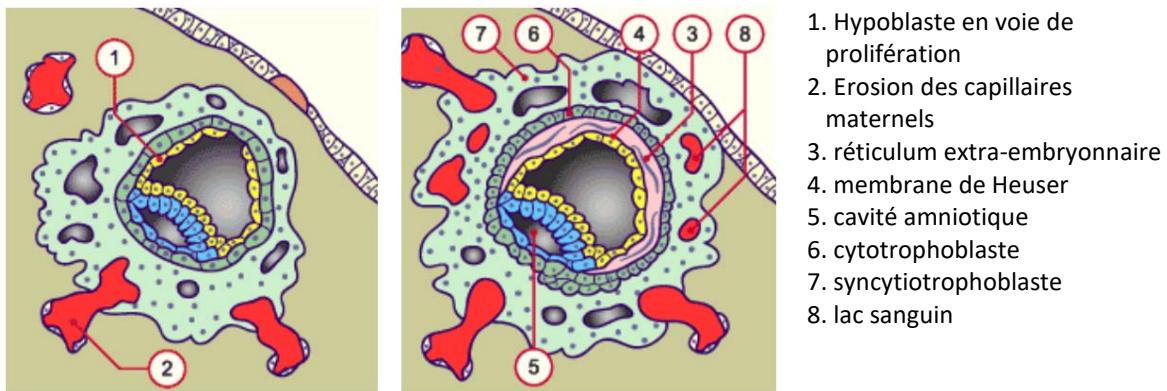
Entre 6-8j :



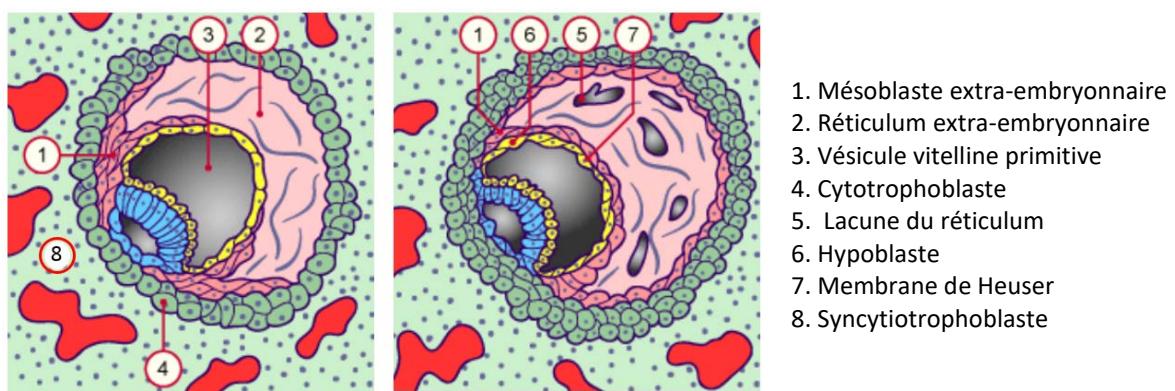
Entre 8 et 9j :



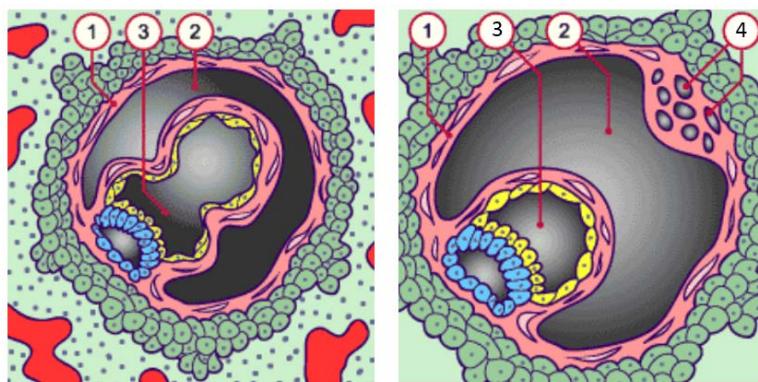
Entre 9 et 11j :



Entre 11 et 12j :



Entre 13 et 17 j :



1. Mésoblaste extra-embryonnaire
2. Cavité choriale
3. Vésicule vitelline secondaire
4. Résidus de la vésicule vitelline primitive

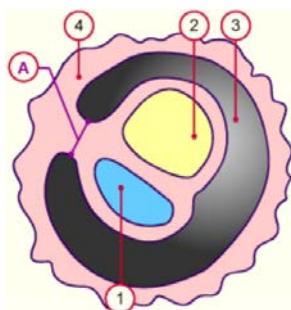
DÉVELOPPEMENT PRÉCOCE ET FORMATION DES CAVITÉS EXTRA-EMBRYONNAIRES

La **cavité amniotique** se développe au sein de l'épiblaste. La couche de cellules qui l'entoure (amnioblastes) forme la membrane amniotique. C'est dans cette cavité que va flotter le fœtus durant la période fœtale.

La **vésicule vitelline** se forme par migration des cellules de l'hypoblaste le long de la paroi interne du blastocôle et constitue ainsi la membrane de Heuser. Par la suite, le cytotrophoblaste et la **membrane de Heuser** sécrètent du tissu conjonctif réticulé lâche qui formera le **réticulum extra-embryonnaire**. Des cellules mésoblastiques (mésoblaste extra-embryonnaire sur les figures ci-dessus) apparaissent concomitamment à la formation de la vésicule vitelline. Elles recouvrent la face interne du cytotrophoblaste 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. Le réticulum extra-embryonnaire se creuse de lacunes qui vont fusionner pour former la cavité chorale (cœlome extra-embryonnaire).

Vers le 11^{ème} jour la vésicule vitelline primitive se scinde en deux et devient la vésicule vitelline secondaire. Les vestiges de la vésicule vitelline primaire s'attachent sur le côté anti-embryonnaire de la cavité chorale. La vésicule vitelline est impliquée dans la synthèse des cellules souches sanguines et des vaisseaux sanguins, elle sert de lieu de stockage des cellules germinales primordiales et participe à la formation du système digestif et respiratoire.

A partir du 13^{ème} jour environ le disque embryonnaire est suspendu dans la cavité chorale par un pédicule de mésoblaste appelé le **pédicule embryonnaire**. Cette structure composera une partie du futur cordon ombilical.

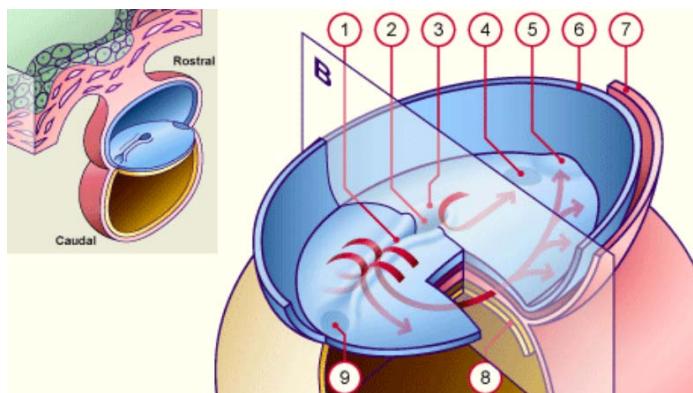


- A. Pédicule embryonnaire
1. Cavité amniotique
 2. Vésicule vitelline
 3. Cavité chorale
 4. Mésoblaste extra-embryonnaire

En résumé, les événements importants qui surviennent aux environs du 12^{ème} jour sont l'inondation des lacunes du syncytiotrophoblaste par les vaisseaux sanguins maternels, la scission en deux de la vésicule vitelline et la formation de la cavité chorale.

GASTRULATION

Le **passage du disque didermique au disque tri-dermique** se fait par migration cellulaire et l'invagination d'un troisième feuillet embryonnaire (mésoblaste/derme), entre les deux déjà existants. Ce phénomène est appelé la gastrulation. Dès ce moment on parlera de l'ectoblaste/derme et non plus d'épiblaste, du mésoblaste/derme intermédiaire et de l'entoblaste/derme qui remplacera progressivement l'hypoblaste. A partir du 17e jour, suite à une migration et prolifération des cellules de l'épiblaste 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 et occuper environ la moitié de la longueur de l'embryon. Les flèches rouges de l'illustration ci-dessous indiquent les trajectoires des cellules épiblastiques durant la gastrulation.

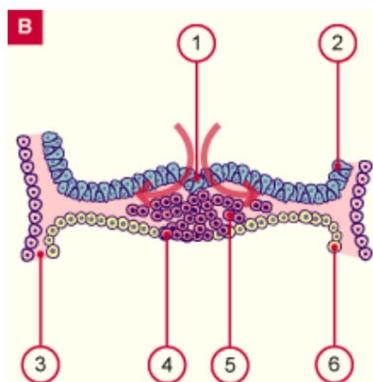


1. Sillon primitif
2. Dépression primitive
3. Nœud primitif
4. Membrane oro-pharyngée
5. Aire cardiaque
6. Bord sectionné de l'amnios
7. Mésoderme
8. Endoderme
9. Future membrane cloacale
- 1+2+3=ligne primitive

Au 19e jour, la ligne primitive s'allonge et se creuse en forme de gouttière (**sillon primitif**), la région rostrale (céphalique) forment la dépression primitive avec le **nœud primitif** (nœud de Hensen chez les oiseaux). La tête de l'embryon se formera à l'extrémité du disque embryonnaire, près de la dépression primitive.

La ligne primitive, constitue la «porte d'entrée» à partir de laquelle les cellules épiblastiques commencent à proliférer et à s'invaginer. Durant ce processus les cellules épiblastiques perdent les connexions entre-elles, développent des pseudopodes et traversent la ligne primitive.

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 nœud et la ligne primitive 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). Ce phénomène est illustré sur la figure ci-dessous qui est une section en B de la figure précédente.

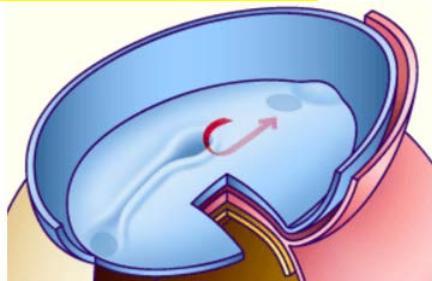


1. Sillon primitif
2. Epiblaste
3. Mésenchyme extra-embryonnaire
4. Entoblaste définitif
5. Invagination des cellules formant le futur mésoblaste intra-embryonnaire
6. Hypoblaste

Suite à cette migration un nouveau feuillet, le mésoderme, se loge entre l'ectoderme et le mésoderme SAUF au niveau de la **membrane oro-pharyngée** (délimite le méat de la future cavité buccale) et la **membrane cloacale** (délimitera les futurs méats uro-génitaux et anaux) où l'endoderme et l'ectoderme se touchent directement.

FORMATION DE LA NOTOCHORDE

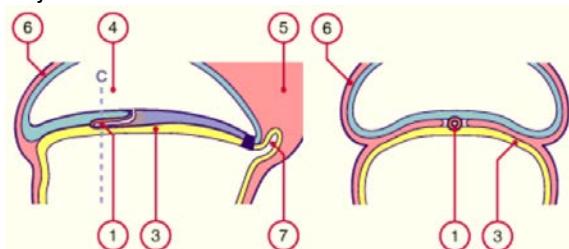
Au 19e jour, le processus notochordal est constitué par des cellules qui s'invaginent dans la région du nœud primitif et migrent sur la ligne médiane en direction céphalique. Il s'agit d'une invagination «en doigt de gant», visible en transparence sous l'ectoblaste. Le **processus notochordal** s'allonge par prolifération à son extrémité céphalique des cellules du nœud primitif. **Parallèlement à l'allongement de la notochorde on assiste à la régression de la ligne primitive.**



La flèche rouge représente schématiquement la migration des cellules épiblastiques en provenance du nœud primitif qui donneront naissance au processus notochordal et finalement à la chorda dorsalis.

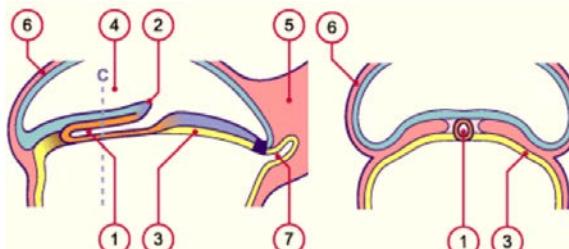
La séquence d'images suivantes illustre la formation du processus notochordal en coupe sagittale et frontale.

19 j



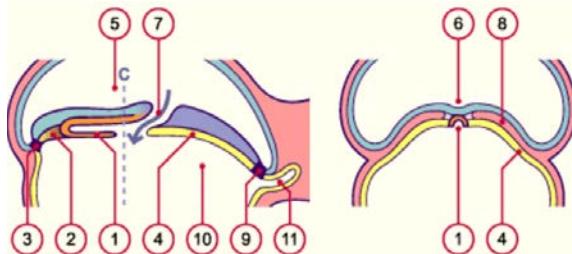
1. Processus notochordal
3. Entoblaste embryonnaire
4. Cavité amniotique
5. Pédicule embryonnaire
6. MEE
7. allantoïde

21 j.



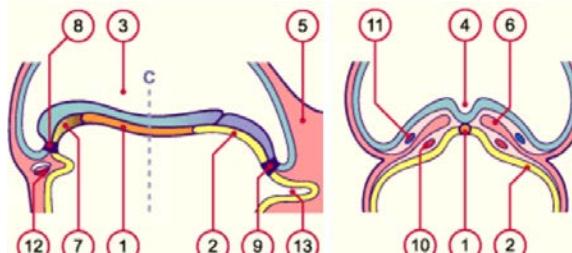
1. Processus notochordal
2. Nœud primitif
3. Entoblaste embryonnaire
4. Cavité amniotique
5. Pédicule embryonnaire
6. MEE
7. allantoïde

23 j.



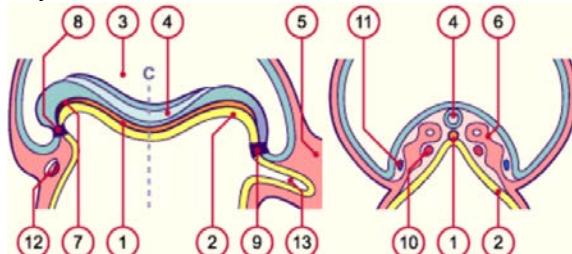
1. Processus notochordal fusionné
2. Plaque préchordale
3. Membrane bucco-pharyngienne
4. Entoblaste embryonnaire
5. Cavité amniotique
6. Gouttière neurale
7. **Canal neurentérique**
8. Mésoblaste intra-embryonnaire
9. Membrane cloacale
10. Vésicule vitelline
11. Allantoïde

25 j.



1. Notochorde
2. Entoblaste embryonnaire
3. Cavité amniotique
4. Gouttière neurale
5. Pédicule embryonnaire
6. Mésoblaste intra-embryonnaire
7. Plaque préchordale
8. Membrane bucco-pharyngienne
9. Membrane cloacale
10. Aortes
11. Veines ombilicales
12. Ebauche cardiaque
13. Allantoïde

28 j.



1. Notochorde
2. Entoblaste embryonnaire
3. Cavité amniotique
4. Tube neurale
5. Pédicule embryonnaire
6. Mésoblaste intra-embryonnaire
7. Plaque préchordale
8. Membrane bucco-pharyngienne
9. Membrane cloacale
10. Aortes
11. Veines ombilicales
12. Ebauche cardiaque
13. Allantoïde

L'**allantoïde** est une invagination de l'endoderme dans le pédicule embryonnaire qui participera dans la formation de la vessie et du cordon ombilical.

La plaque préchordale est la première population de cellules qui s'invaginent à travers le nœud primitif et qui joueraient le rôle «d'organisateur» pour la région cervicale. La musculature extrinsèque de l'œil semble notamment dériver de cette structure.

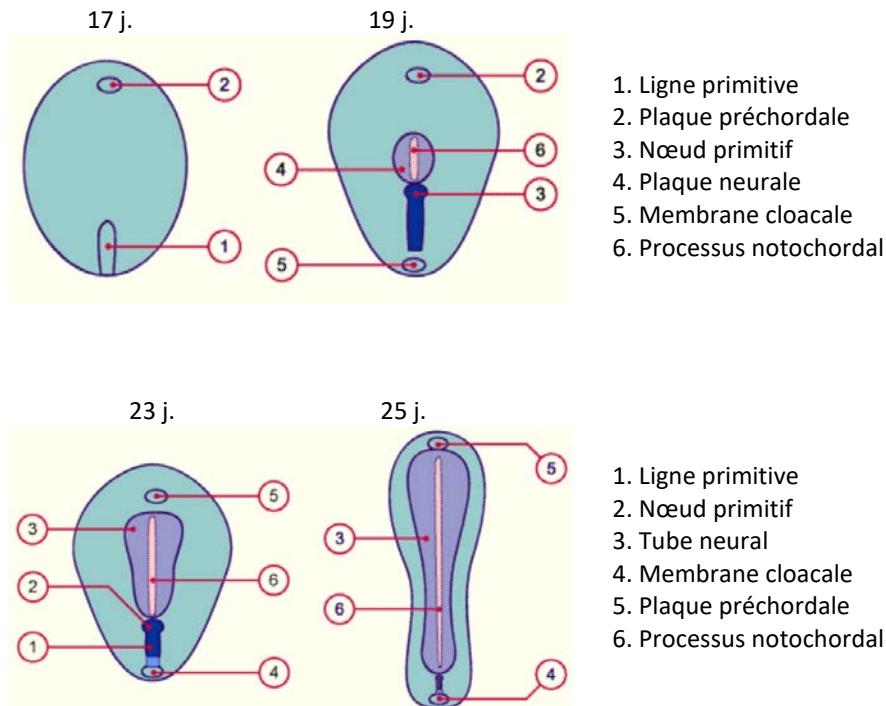
Le **canal neurentérique** est une communication transitoire entre la cavité amniotique et la vésicule vitelline.

La **notochorde** est vouée à disparaître, cependant elle joue un rôle primordial dans la détermination de l'axe longitudinal de l'embryon. Elle intervient également dans l'induction de l'ectoblaste sus-jacent qui se différencie en neuro-ectoblaste formant la plaque neurale. Finalement elle participe aussi dans l'induction de la formation des corps vertébraux (différenciation des somites) et serait à l'origine du **nucleus pulposus** au centre des disques intervertébraux.

LIGNE PRIMITIVE

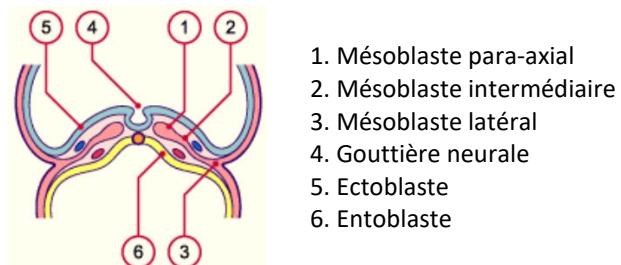
Vers le 19e jour la ligne primitive s'étend sur la moitié de la longueur de l'embryon, mais avec la progression de la gastrulation elle régresse en direction caudale et ne représentera à la 4e semaine plus qu'environ 15% de la longueur de l'embryon. Durant la 4e semaine, la ligne primitive est réduite à une région, qui s'appelle l'éminence caudale et donne naissance à l'élongation caudale de la moelle épinière.

La figure ci-dessous est une représentation schématique de la vue dorsale du disque embryonnaire au cours de la 4e semaine. Elle montre la régression de la ligne primitive et l'extension du processus notochordal.



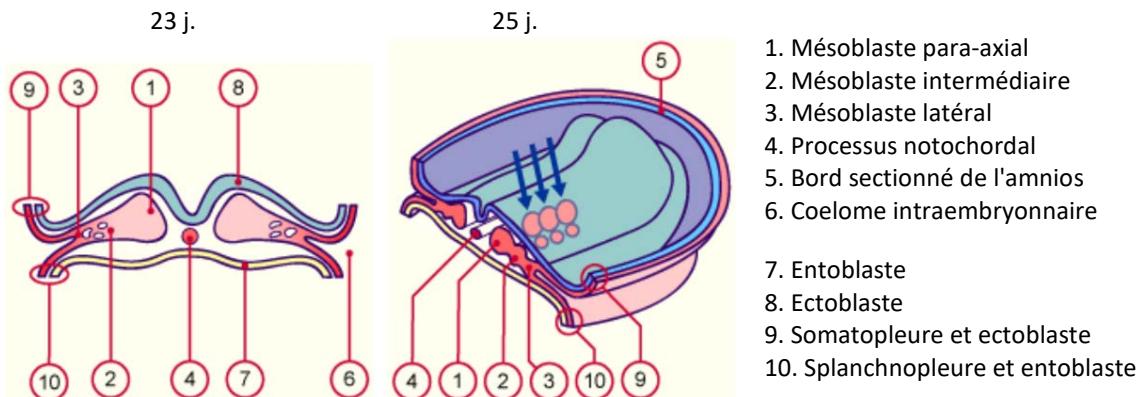
EVOLUTION DU MÉSOBLASTE

Initialement les cellules du mésoblaste forment une mince couche de chaque côté de la ligne médiane entre l'épiblaste et l'entoblaste. Lors de la formation de la notochorde, le mésoblaste intra-embryonnaire prolifère de chaque côté de la ligne médiane et forme trois structures à l'aspect de colonnes longitudinales et de feuillets qui sont le **mésoblaste para-axial, intermédiaire et latéral**.



Leur différenciation débute à l'extrémité céphalique et progresse en direction caudale jusqu'à la fin de la 4e semaine.

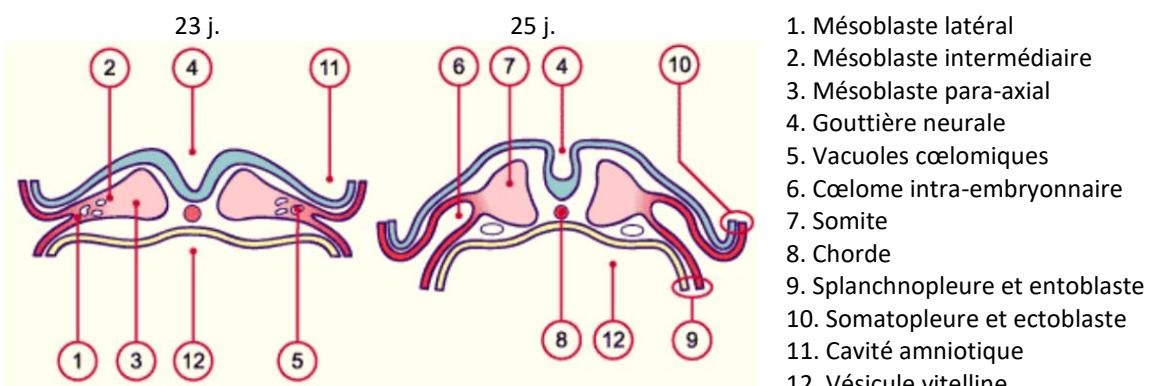
Le mésoblaste para-axial forme une paire de condensations cylindriques au contact immédiat de la notochorde. Dès le début de la troisième semaine, ces cylindres vont être segmentés en somitomères. En dehors des somitomères 1 à 7, qui ne formeront pas de somites, mais participent à la constitution du mésoblaste des arcs branchiaux, les autres somitomères formeront 42 à 44 somites dans l'ordre cranio-caudal à raison de 3-4 par jour et ceci dès le 25e jour. Chez l'homme 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.



Les somites sont responsables de l'organisation segmentaire du corps 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 également l'unité de base de la métamétrie. La division métamérique de la colonne vertébrale, du tube neural, de la paroi abdominale et du thorax (côtes) dépend de l'organisation des somites.

Le mésoblaste intermédiaire est situé entre le mésoblaste para-axial et latéral. Il forme dans la région cervicale et thoracique supérieure des amas cellulaires segmentés de façon métamérique, 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.

Le mésoblaste latéral est une plaque épaisse de tissu creusée par une cavité, le cœlome intra-embryonnaire (les cœlomes constituent l'ébauche des cavités séreuses du tronc: péritoine, plèvre et péricarde), délimitant deux feuillets. Le mésoblaste somatique intra-embryonnaire (somatopleure) participe à la formation des parois latérales et ventrales de l'embryon. Le mésoblaste viscéral intra-embryonnaire (splanchnopleure) tapisse l'entoblaste et participe à la formation du la paroi du tube digestif.



NEURULATION

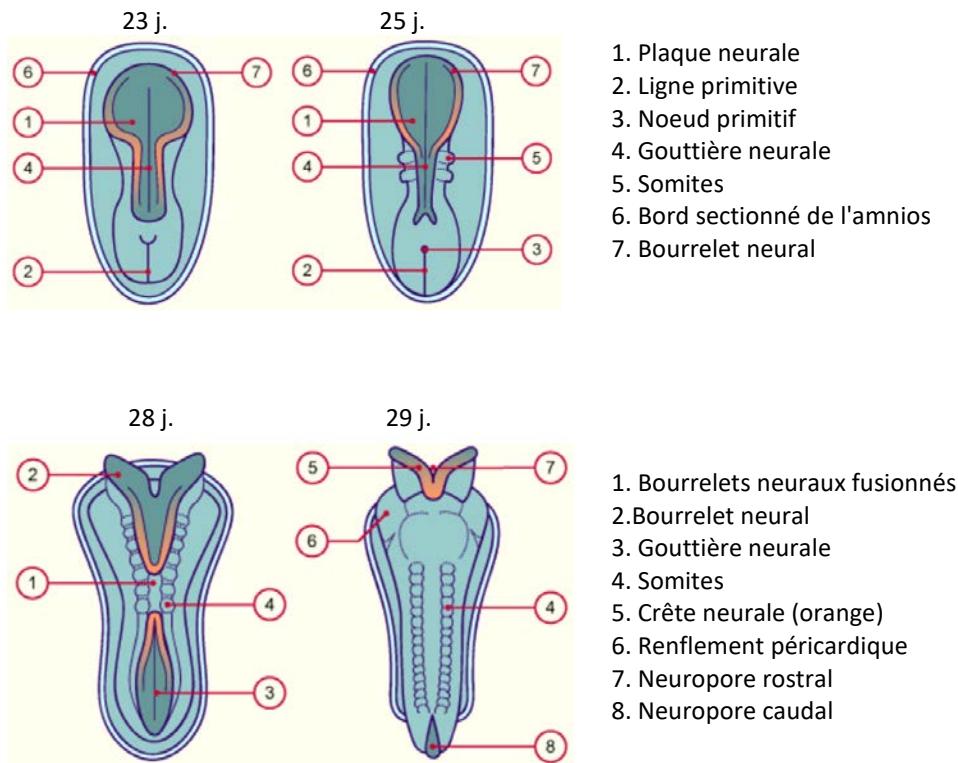
La neurulation primaire est le début de la formation du tissu nerveux à partir de l'ectoblaste. Elle est contrôlée par l'action inductrice de la chorde dorsale. L'apparition de la plaque neurale au 19e jour, constitue le premier événement de la formation du futur système nerveux. La plaque neurale se développe en avant de la ligne primitive sous forme d'un épaississement médio-sagittal de l'ectoblaste. La plaque neurale est large à l'extrémité céphalique où elle est à l'origine du futur cerveau, quant à la portion caudale elle est étroite et dévolue à la formation de la moelle épinière.

NEURULATION PRIMAIRE

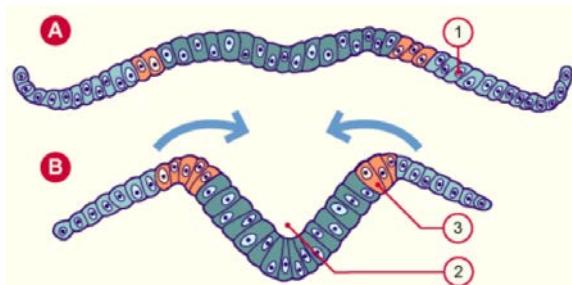
Au cours de la 3e semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent, formant des bourrelets neuraux qui délimitent la gouttière neurale. Les bords de cette dernière vont se rapprocher dès le 25e jour et celle-ci va se transformer en tube neural (délimitant la future cavité épendymaire). La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale (à mi longueur 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).

Au moment de la fermeture du tube neural, des amas de cellules se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales.

La formation du tube neural est schématisée sur les illustrations ci-dessous



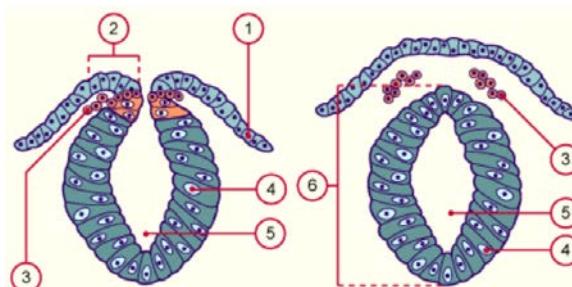
FORMATION DE LA CRÊTE NEURALE



A. Plaque neurale
B. Gouttière neurale

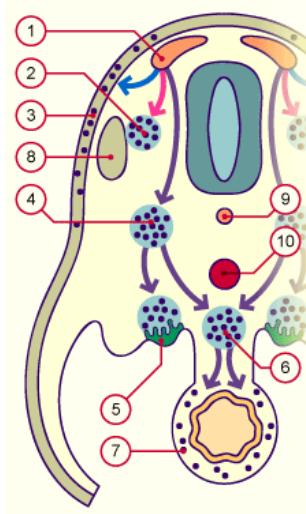
1. Epiblaste
2. Gouttière neurale
3. Crête neurale

orange = cellules de la future crête neurale



1. Epiblaste
2. Bourrelets neuraux
3. Cellules des crêtes neurales
4. Neuro-épithélium
5. Canal épendymaire
6. Tube neural

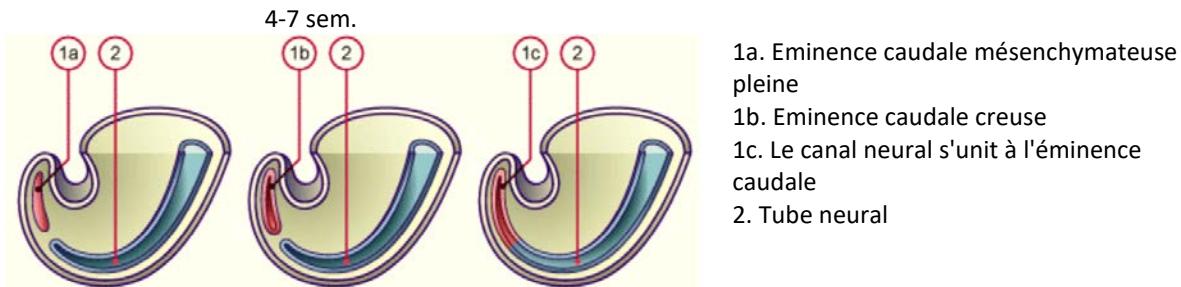
Les cellules des **crêtes neurales** constituent en fait un véritable 4e feuillet embryonnaire avec une organisation segmentaire partielle participant à la **formation du tissu nerveux périphérique** (neurones et cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel). En outre,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



1. Crête neurale
2. Ganglions et glie de la racine postérieure
3. Cellules pigmentaires
4. Ganglions et glie du tronc sympathique
5. Glande surrénale en cours de développement
6. Ganglions et glie préaortiques
7. Ganglions et glie intraviscéraux
8. Somite
9. Notochorde
10. Aorte

NEURULATION SECONDAIRE

La neurulation secondaire concerne le développement de la partie terminale de la moelle épinière à la hauteur du 31e somite (entre la 4e et la 7e semaine). 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'élargissement 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 neuro-épithélium.



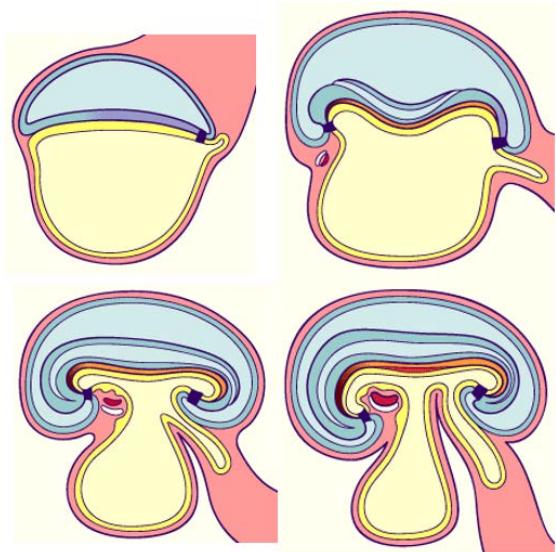
PLICATURE DE L'EMBRYON

Dès la 4e semaine, les feuillets embryonnaires commencent leur évolution propre, transformant le disque embryonnaire tri-dermique encore plan en une structure cylindrique en forme de C. La délimitation permet l'individualisation de l'embryon, le séparant des annexes extra-embryonnaires.

On distingue une **inflexion longitudinale** (céphalo-caudale) et une **inflexion transversale**. Les deux se produisent simultanément.

INFLEXION LONGITUDINALE

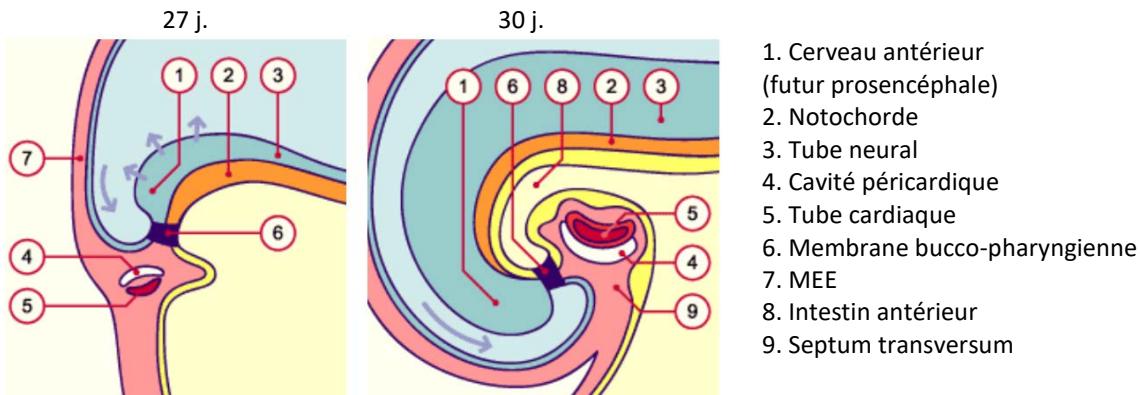
Les extrémités céphalique et caudale sont limitées respectivement par la membrane oro-pharyngée et cloacale. La croissance importante des structures axiales (tube neural) produit leur débordement par-dessus ces deux membranes. Les extrémités de l'embryon s'enroulent ventralement et l'embryon adopte une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



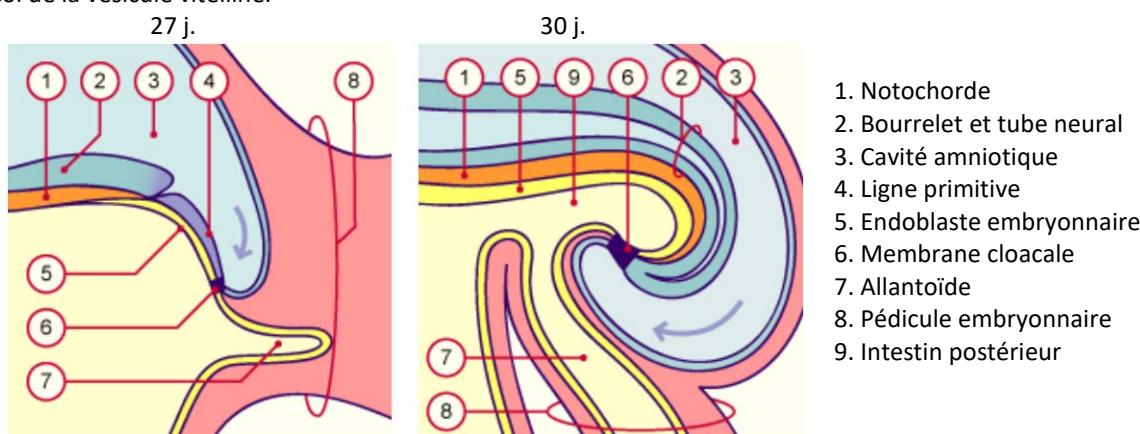
Lors de cette rotation la membrane oro-pharyngée se déplace vers l'avant et le bas (région de la future bouche), l'aire cardigène vers le futur thorax et l'ébauche du septum transversum (située initialement dans la position la plus crâniale et qui deviendra le diaphragme) entre l'ébauche cardiaque et la vésicule vitelline.

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

La figure ci-dessous illustre schématiquement la plicature de l'extrémité céphalique.



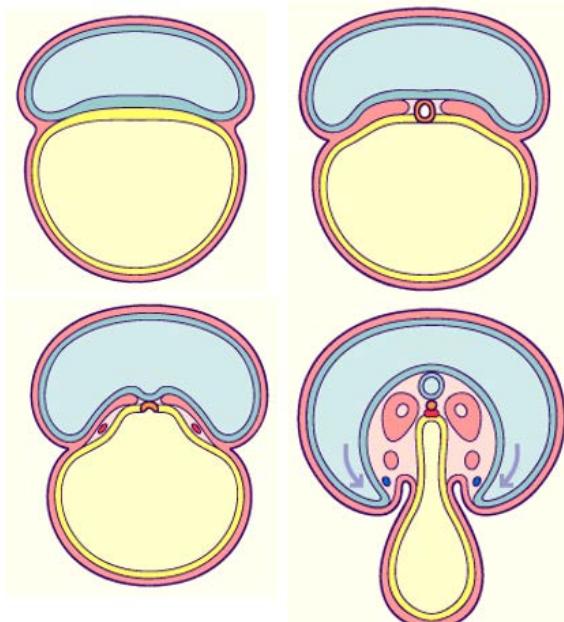
La plicature de l'extrémité caudale amène le pédicule embryonnaire au contact de la vésicule vitelline. En raison de l'importante poussée axiale, le bord caudal du disque embryonnaire contenant la membrane cloacale (qui délimitera les méats uro-génitaux et le rectum) s'infléchit sous le disque embryonnaire et déplace l'allantoïde en avant du bourgeon caudal. Le pédicule embryonnaire est alors déplacé rostrolement jusqu'à fusionner avec le col de la vésicule vitelline.



INFLEXION TRANSVERSALE

Simultanément à la plication céphalo-caudale le corps embryonnaire 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).

La figure ci-dessous décrit schématiquement l'inflexion transversale sur une coupe de l'embryon passant au niveau du cordon ombilical.



En raison de la croissance importante et rapide des structures embryonnaires internes les tissus les plus latéraux sont refoulés vers le pôle ventral. On assistera ainsi à la réunion de certaines structures médianes, notamment des aortes dorsales primordiales qui forment en fusionnant, l'aorte médiane.

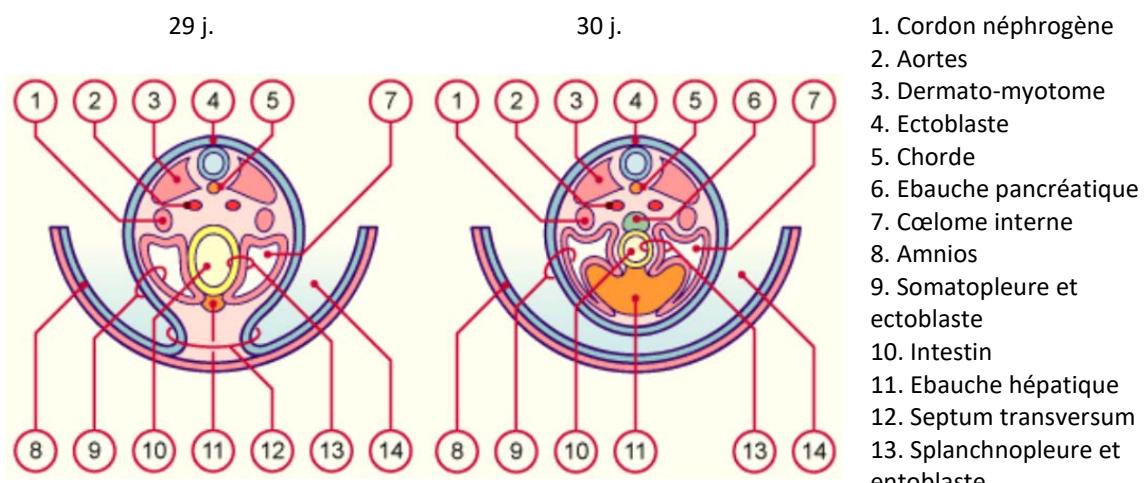
Au niveau céphalique et caudal de l'embryon l'ectoblaste fusionne sur la ligne médiane ventrale, entraînant avec lui l'amnios qui de petite cavité dorsale est devenue une vaste cavité s'enroulant tout autour de l'embryon. En fin de plication embryonnaire, l'amnios emprisonne le pédicule embryonnaire 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.

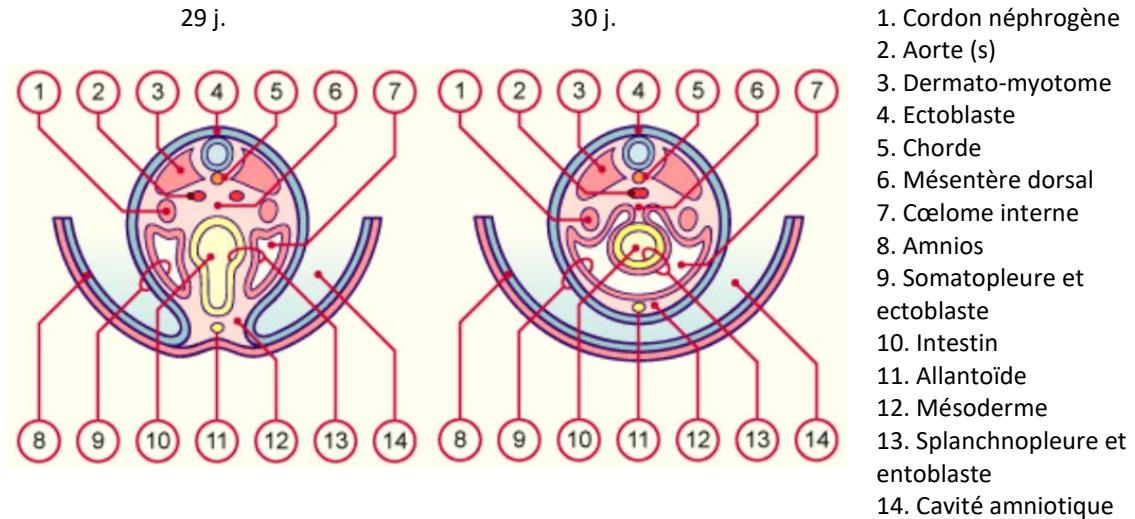
Le cœlome interne qui était une cavité formée entre la splanchnopleure et la somatopleure et qui était initialement ouvert et en communication avec le cœlome extra-embryonnaire va être emprisonné dans l'embryon lors de la fusion des lames latérales et va constituer le **cœlome intra-embryonnaire**.

La figure ci-dessous schématise l'inflexion transversale au niveau sus-ombilical

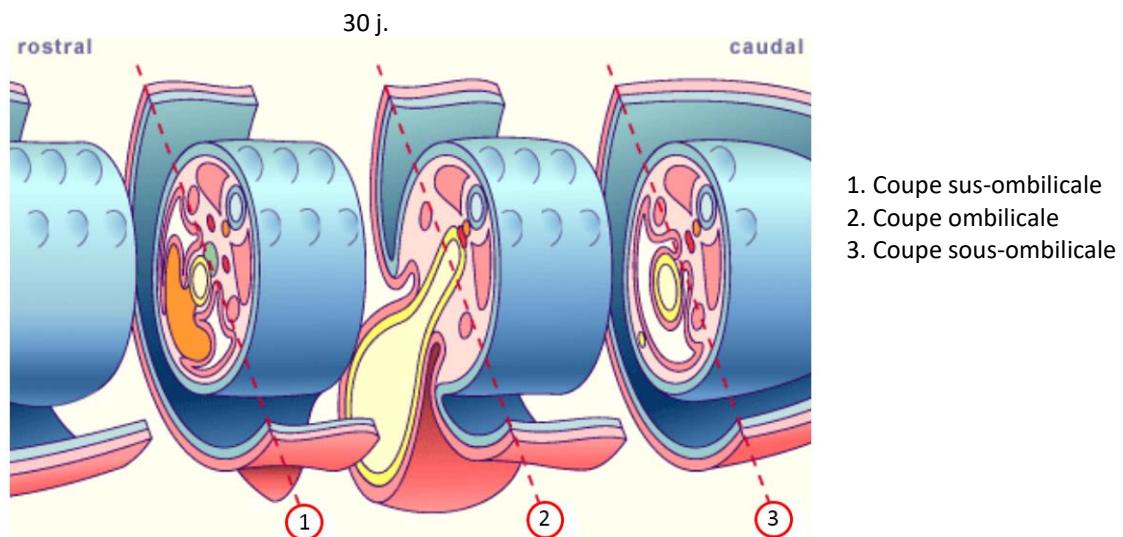


14. Cavité amniotique

La figure ci-dessous schématise l'inflexion transversale au niveau sous-ombilical



Vision schématique en 3D de l'embryon en fin de délimitation

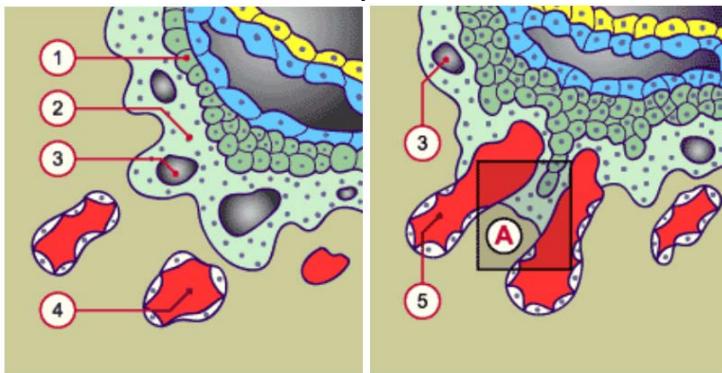


PLACENTA

Au cours de la première semaine de développement l'embryon se nourrit par simple diffusion. Cependant sa croissance rapide rend indispensable la mise en place d'un système d'échange plus performant. C'est la raison du développement de la circulation utéroplacentaire. Il s'agit d'un système au sein duquel les circulations sanguines maternelle et fœtales se rapprochent l'une de l'autre dans le placenta, et permettent ainsi les échanges des gaz et des métabolites essentiellement par diffusion. Il faut toutefois garder à l'esprit que le sang maternel et fœtal n'arrivent jamais en contact direct l'un avec l'autre. Ce système se met en place dès le 9e jour par l'apparition de lacunes dans le syncytiotrophoblaste. Suite à l'érosion des capillaires maternels par le syncytiotrophoblaste (Fig. 19), les lacunes s'anastomosent (=se connectent) avec les capillaires maternels. A terme, les lacunes (maintenant remplies de sang maternel) communiquent entre elles pour former des cavités

uniques, limitées par du syncytiotrophoblaste, appelées **les chambres inter-villeuses**. La séquence de schémas qui suit montre la formation de la chambre inter-villeuse et des villosités choriales. Ces dernières sont les structures fœtales au sein desquelles s'effectuent les échanges gazeux et métaboliques entre la mère et l'enfant.

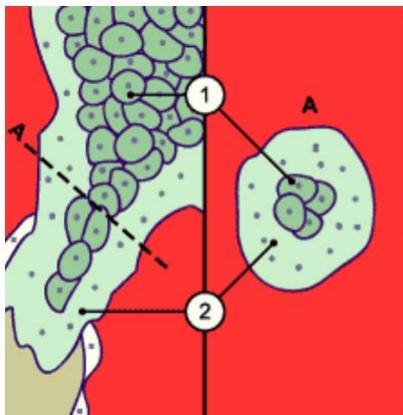
9-10 j.



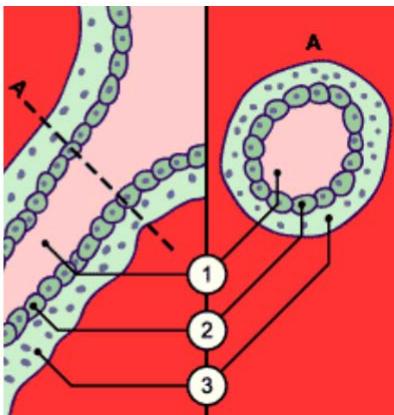
1. Cytotrophoblast
2. Syncytiotrophoblast
3. Lacunes
4. Vaisseaux maternels
5. Vaisseaux maternels érodés par le syncytiotrophoblaste qui en communiquent avec les lacunes

L'encadré A montre une **villosité primaire**. Celle-ci est constituée de syncytiotrophoblaste et de cytotrophoblaste. Peu à peu elle va se transformer en **villosité secondaire** lorsque le mésoblaste extra-embryonnaire va envahir l'axe de la villosité puis, en **tertiaire**, lorsque des vaisseaux sanguins de l'enfant coloniseront la villosité. Le passage de villosité primaire à tertiaire est illustré sur la figure ci-dessous.

10-13 j.



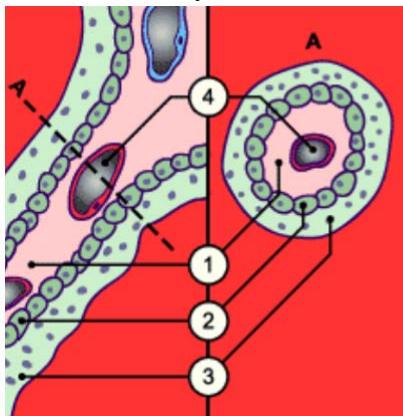
16 j.



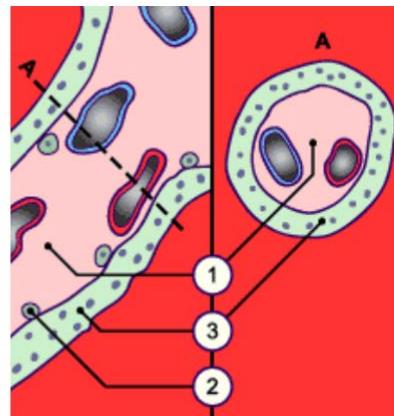
Villosités primaires et secondaires

1. Cytotrophoblast
 2. Syncytiotrophoblast
 3. Mésoblaste extra-embryonnaire
 4. Vaisseaux sanguins embryonnaires
- A : Plan de coupe

21 j.



Dès la fin du 4^{ème} mois



Villosité tertiaire jeune et mature

1. Mésoblaste extra-embryonnaire
2. Cytotrophoblast
3. Syncytiotrophoblast
4. Vaisseaux sanguins embryonnaires

A : Plan de coupe



De gauche à droite : villosités primaire secondaire et tertiaire. 1. Lac sanguin maternel, 2. Cytotrophobaste, 3. Erythrocytes maternels, 4. Syncytiotrophobaste, 5. Mésenchyme extra-embryonnaire, 6. Vaisseau sanguin embryonnaire

A partir du moment où des vaisseaux sanguins fœtaux colonisent les villosités les gaz, les éléments nutritifs et les déchets commencent à diffuser à travers le sang maternel et fœtal. Ces éléments doivent traverser quatre couches tissulaires qui composent la **barrière placentaire**. Il s'agit du syncytiotrophobaste, du cytotrophobaste du mésoblaste extra-embryonnaire et de la paroi des vaisseaux sanguins fœtaux.

Il faut garder à l'esprit que l'endothélium qui borde les vaisseaux sanguins maternels n'envahit jamais les lacunes du trophobaste, mais reste confiné aux bords.

Les villosités «mères» (tertiaires) sont à l'origine de nombreuses villosités «filles». Ces villosités restent libres et flottent dans la chambre inter-villeuse (villosités libres), ou au contraire, s'ancrent sur la plaque basale et forment des **villosités crampons**.

Après le 4e mois, le cytotrophobaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre les chambres inter-villeuses remplies de sang maternel et les vaisseaux fœtaux. Les villosités à terme sont ainsi formées.

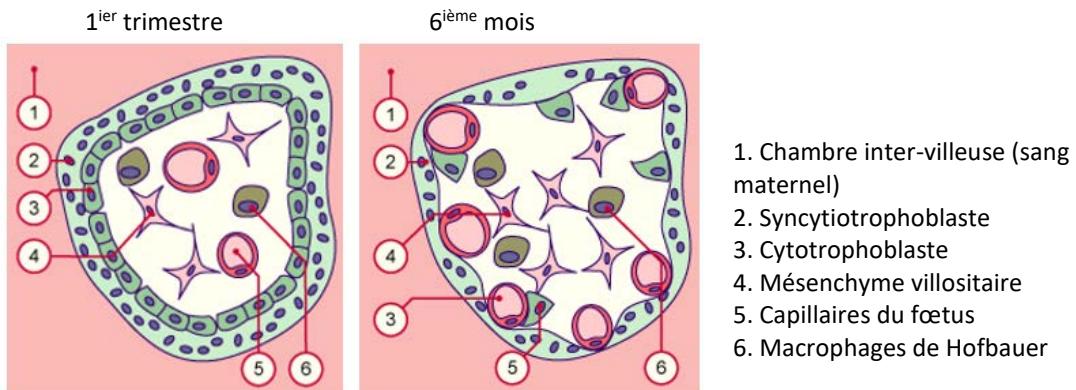
Au niveau de la plaque basale (côté maternel) certains fibroblastes se transforment et deviennent des **cellules déciduales**.



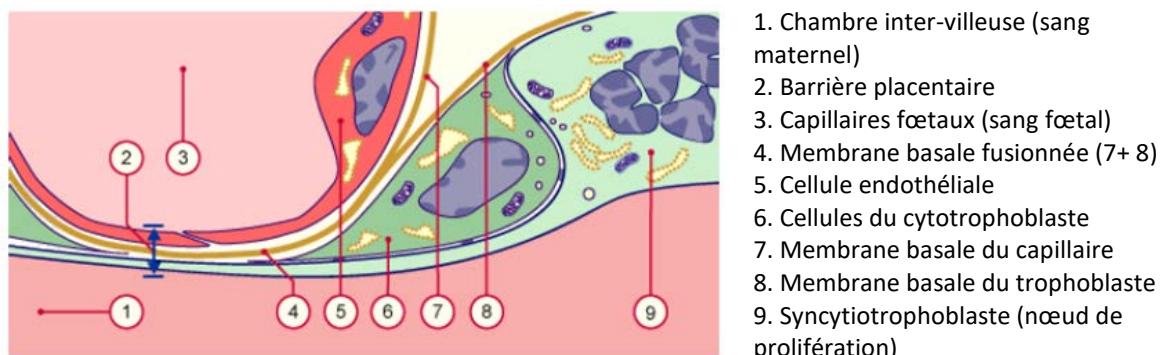
1. Cellules déciduales présentes dans la plaque basale
2. Villosités choriales
3. Lacs sanguins avec quelques érythrocytes maternels

CHANGEMENTS MICROSCOPIQUES LORS DE LA MATURATION DU PLACENTA

Lors de l'avancement de la grossesse les besoins métaboliques de l'enfant augmentent. Pour faire face à cette demande accrue de nombreuses modifications morphologiques vont survenir au niveau des villosités. Les plus importantes comprennent la **disparition du cytotrophobaste, le déplacement vers la périphérie des vaisseaux sanguins fœtaux et la fusion des membranes basales des vaisseaux avec celle du syncytiotrophobaste**.

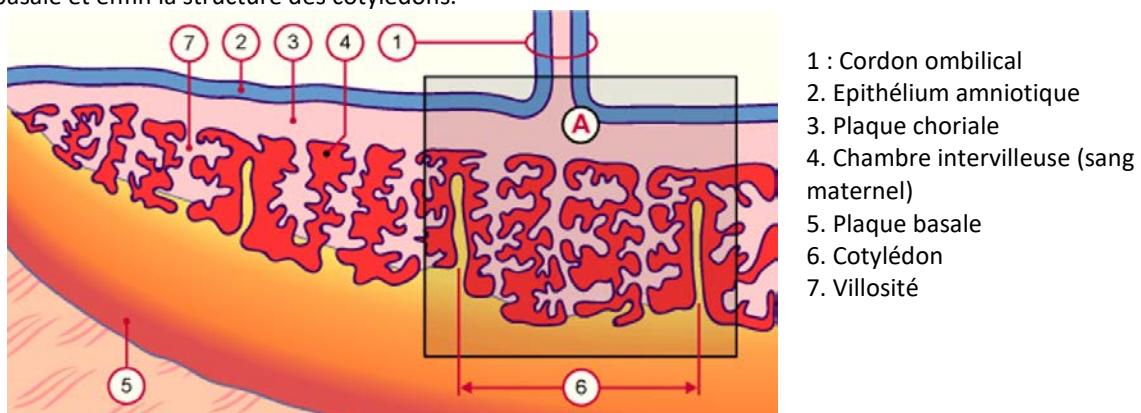


Le schéma ci-dessous illustre la barrière placentaire à partir du 6^{ème} mois

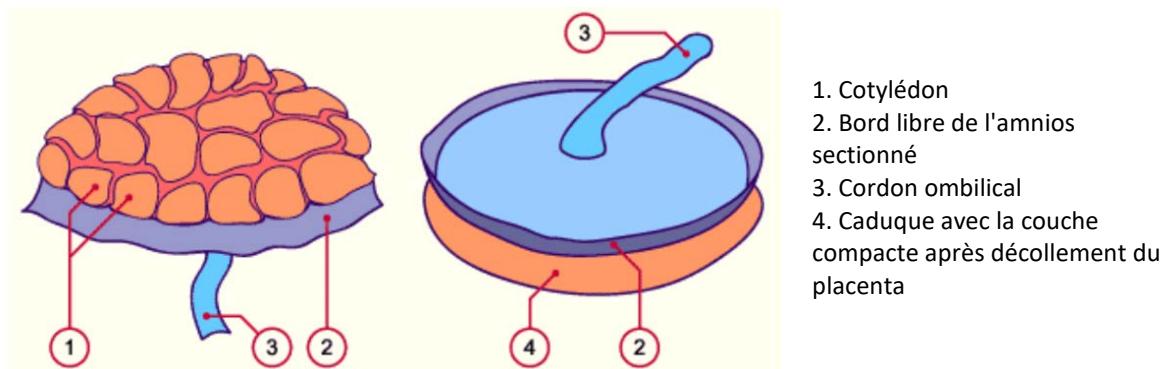


CHANGEMENTS MACROSCOPIQUES LORS DE LA MATURATION DU PLACENTA

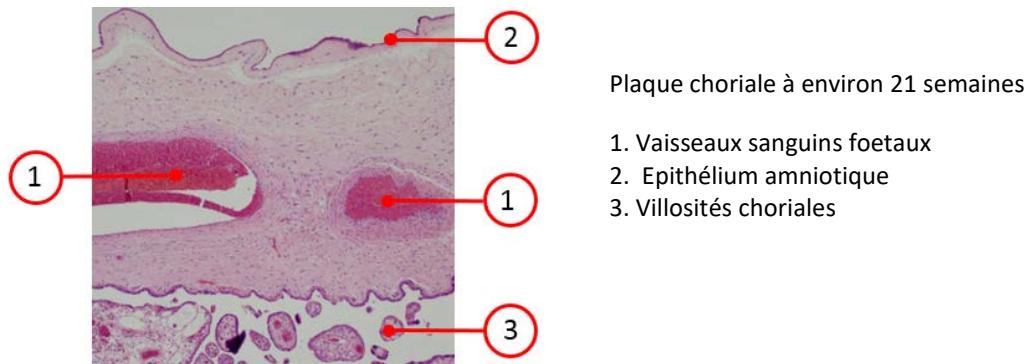
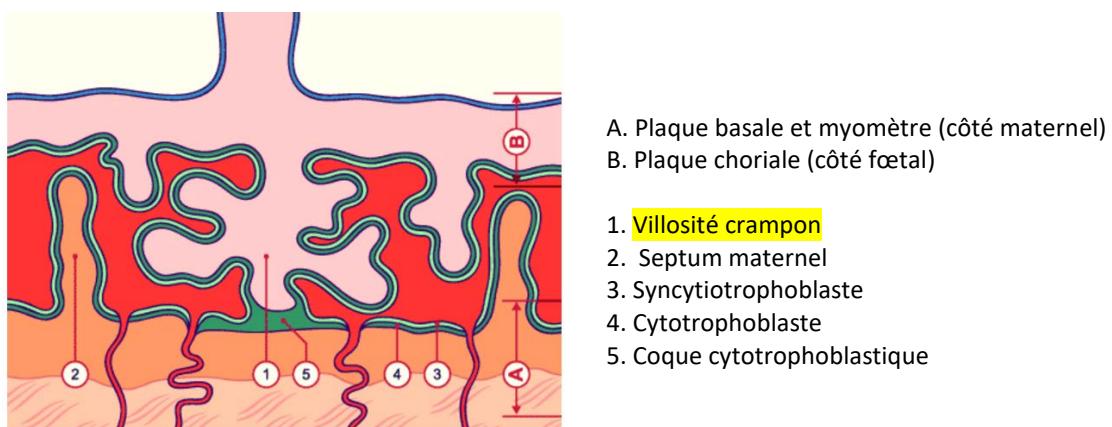
Dans ce schéma, le placenta est âgé d'environ 4 mois. On peut y voir les structures constitutives essentielles, à savoir le cordon ombilical, l'amnios, la plaque chorale, l'arborisation déjà complexe des villosités, la plaque basale et enfin la structure des cotylédons.

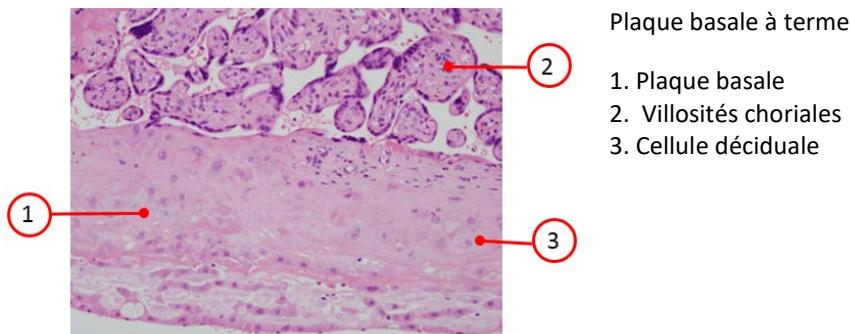


Son aspect macroscopique est schématisé sur la figure ci-dessous



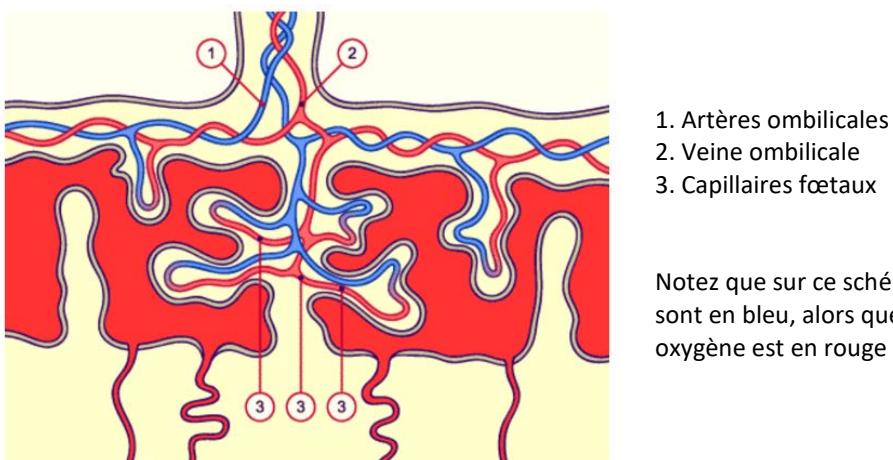
La figure suivante illustre à plus fort grossissement les composants placentaires les plus importants. Il s'agit de l'encadrée A de la figure précédente qui montre un **cotylédon**. On voit au centre une **vilosité crampon**, avec le **cytotrophoblaste**, qui déborde du côté maternel et s'insinue entre le **syncytiotrophoblaste** et la **plaqué basale** (couche compacte) de la **caduque** pour former la **coque cytotrophoblastique**. A noter également que le **syncytiotrophoblaste** tapisse complètement l'intérieur des chambres inter-villieuses.





CIRCULATION UTÉROPLACENTAIRE

La circulation placentaire rapproche deux circulations : la fœtale et la 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. Le sang fœtal 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 fœtus. Il est important de garder à l'esprit que **la pression dans les vaisseaux fœtaux est toujours supérieure à celle qui règne dans les chambres intervilleuses**. Cela évite aux vaisseaux fœtaux d'être comprimés et de se collabrer.

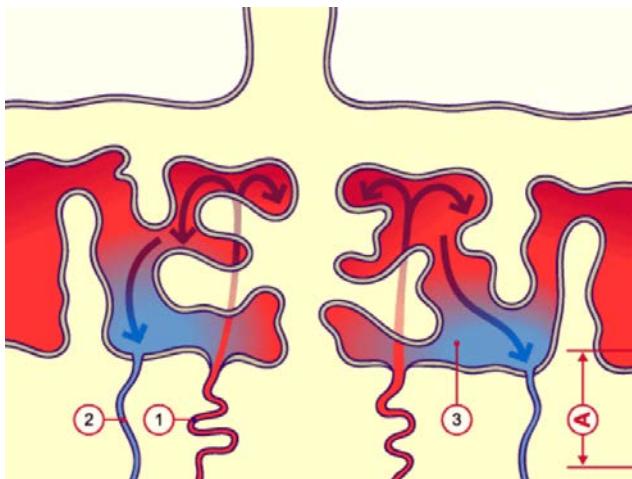


- 1. Artères ombilicales
- 2. Veine ombilicale
- 3. Capillaires fœtaux

Notez que sur ce schéma les artères ombilicales sont en bleu, alors que la veine riche en oxygène est en rouge

Le sang maternel est injecté dans les chambres inter-villeuses 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 arrive sous forme de jets qui se brisent sur le toit de la chambre inter-villeuse où règne une pression de 10 mmHg. Le sang dans la chambre inter-villeuse est changé 2-3 fois par minute.

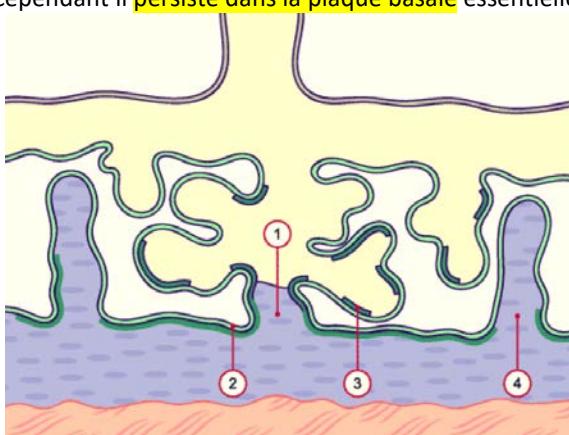


1. Artères spiralées
2. Veines utérines
3. Chambres inter-villeuses
- A. Plaque basale

Le sang maternel arrive dans la chambre inter-villeuse au niveau de la plaque basale et se trouve donc, au niveau du placenta, temporairement en dehors de tout réseau vasculaire.

COQUE CYTOTROPHOBASTIQUE ET DÉPÔTS DE FIBRINOÏDE

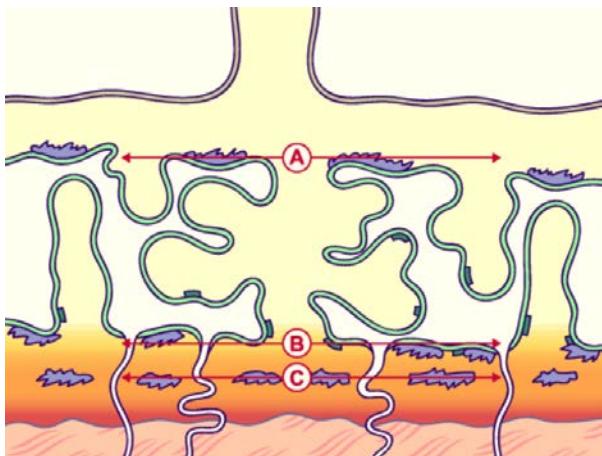
Après le 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires réduisant la distance entre les vaisseaux maternels et foetaux. Le cytotrophoblaste disparaît également de la plaque chorale. Cependant il **persiste dans la plaque basale** essentiellement au niveau de la coque cytotrophoblastique.



1. Tissu décidual
2. Syncytiotrophoblaste
3. Ilots de cytotrophoblaste
4. Septum maternel

Les septums limitent grossièrement les cotylédons, mais ne fusionnent pas avec la plaque chorale, le sang maternel peut donc circuler librement d'un cotylédon à l'autre

Dans le placenta à terme des dépôts de **fibrinoïde** (substance extracellulaire composée de fibrine, de sécrétions placentaires et de cellules trophoblastiques mortes), s'accumulent au niveau des structures placentaires. Notamment sous la plaque chorale, où ils forment la couche sous-chorionique de Langhans, ainsi qu'au niveau de la plaque basale sous les villosités crampes 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.



A. Couche sous-chorionique de Langhans

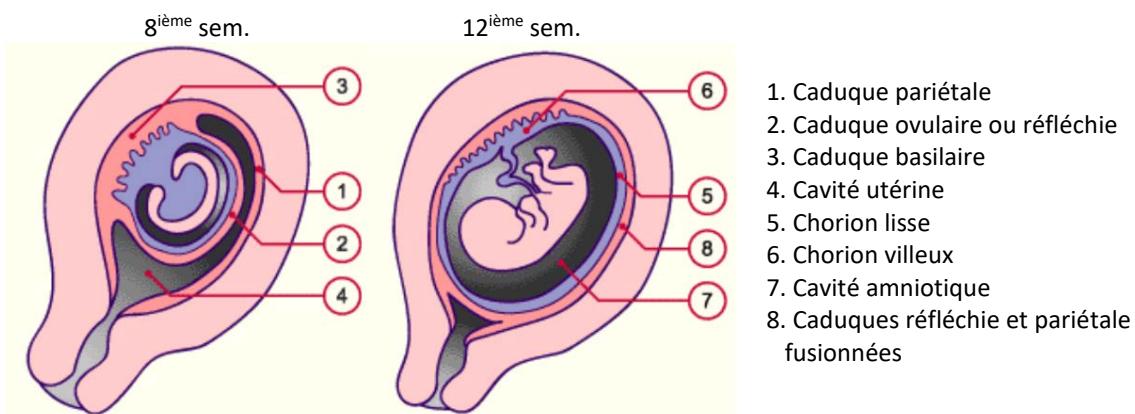
B. Couche de Rohr

C. Couche de Nitabuch

La couche de Nitabuch se situe à la jonction des couches spongieuse et compacte de l'endomètre utérin (où se fera le décollement placentaire).

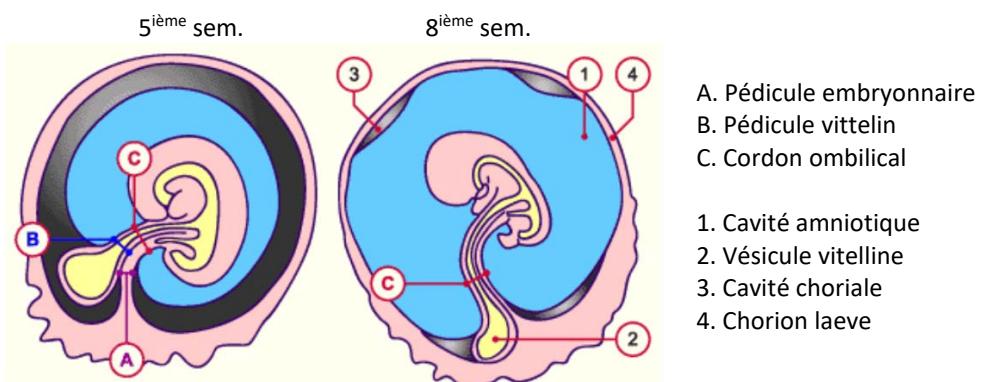
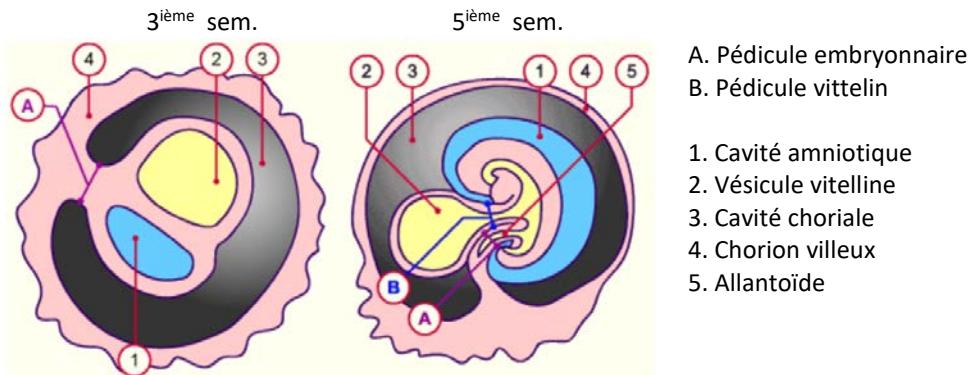
LES CADUQUES

La muqueuse utérine maternelle est modifiée au siège de l'implantation par la réaction déciduale (transformation de type épithéial des fibroblastes du stroma endométrial par accumulation de lipides et de glycogène) et prend le nom de caduque ou décidue. On distingue 3 types de caduques : la **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). La **caduque ovulaire** ou réfléchie, entourant l'œuf et finalement la **caduque pariétale**, qui recouvre le reste de la cavité utérine. Vers le 4e mois, la croissance du fœtus amène la caduque ovulaire au contact de la caduque pariétale. La fusion de ces deux caduques oblitère la cavité utérine.



CORDON OMBILICAL

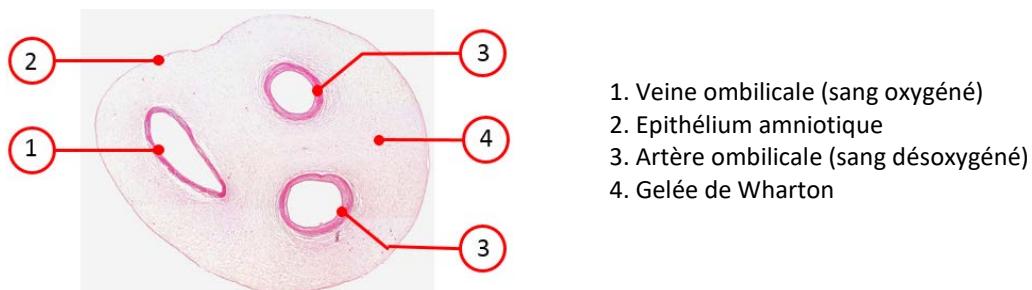
Le cordon ombilical se constitue lorsque le pédicule embryonnaire, le canal vitellin et le cœlome ombilical sont réunis par l'amnios en expansion entre la 4e et la 8e semaine.



Vers la 5^{ième} semaine les pédicules embryonnaire et vitellin se réunissent en un cordon ombilical. L'augmentation de la sécrétion du liquide amniotique, finira par supprimer complètement l'espace chorial.

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'oblitére 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-cœlomiques 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.

