

GENERALITES

Embryologie = Dpvt d'un être humain in utero (**7 mois**), deux phases :

- **embryonnaire** (2 premiers mois)
- **fœtale** (dès le 3ème mois)



A) PHASE EMBRYONNAIRE (2 premiers mois) :

1ère semaine : l'oeuf se forme par fusion ovule et spermato. Le zygote se segmente en cellules appelées **blastomères**, qui se regroupent pour former une **morula**, puis devient un **bastocyste** (avec **blastocèle**). Le 6ème jour, l'oeuf arrive dans la cavité utérine et commence **l'implantation/la nidation**.

2ème semaine : pendant cette phase va se dérouler la nidation de l'oeuf au sein de la muqueuse utérine. A son cours, parallèlement à l'implantation, on voit apparaître des modif au nv de l'oeuf et surtout la mise en place d'un disque embryonnaire formé d'un seul feuillet : **l'épiblaste** (+autres structures). L'épiblaste (**épithélium cylindrique simple**) va être à l'origine de tout l'embryon.

3ème semaine : la **gastrulation** a lieu = formation d'un **disque embryonnaire tridermique** (on passe d'un épiblaste (=épithélium cylindrique simple) à un disque embryonnaire tridermique :

- **l'ectoblaste** (=ou ectoderme) => le plus superficiel : **bleu**
- le **mésoblaste** (=ou mésoderme) =>**rouge**
- **l'entoblaste** (=ou endoderme) =>**vert**

4ème à 8ème semaine :



- apparition des **ébauches des différents organes** dont le système nerveux (mais sa maturation prendra du temps) et le cœur qui se met en place assez rapidement (=pour mettre en place vascularisation et nourrir)
 - => **premiers battements cardiaques sont perceptibles dès la 4ème 5ème sem de dpvt** par échographie (=pas à l'oreille)
- modif de formes de l'embryon qui lui donnent une forme humaine :
 - **Dès la 4ème sem, individualisation et délimitation de l'embryon** qui aboutit à un embryon de forme cylindrique/humaine (tête, corps) faisant appel à des structures extra-embryonnaires (dont le placenta, cordon ombilical, qui assurent la nutrition de l'embryon)
 - **Volume énorme de la tête par rapport au corps de l'embryon** : embryon se dpve souvent ds le sens craniaux-caudal (tête volumineuse au début puis proportions tête corps se réduisent)
 - Les membres apparaissent
 - La face se dessine, prend un aspect humain surtout visible à partir du 3ème mois.

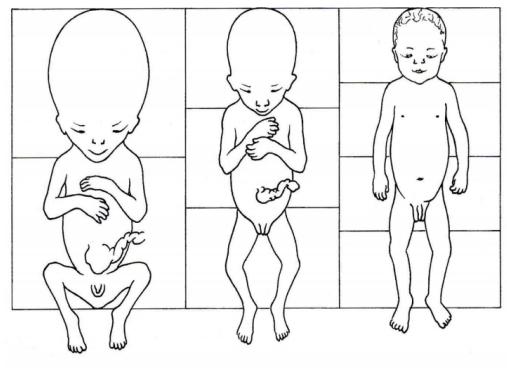
A 8 semaine => photo, environ 30 mm (3cm)

- Période où il y a **une grande sensibilité aux facteurs externes** (médicaments toxiques ingérés par la mère, radiographies, facteurs génotoxiques)

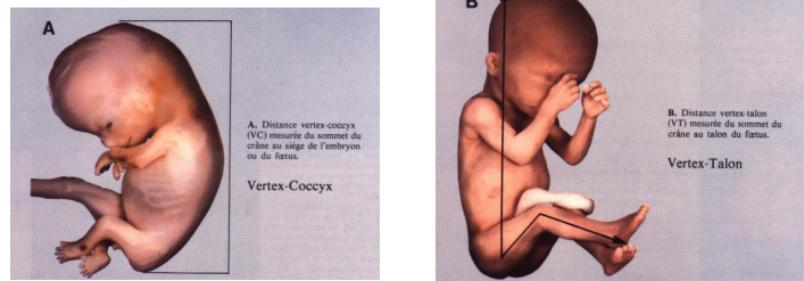
=> Avant la 3ème semaine : c'est **la loi du tout ou rien** => soit l'embryon peut réparer les lésions causées soit il dégénère.

B) PHASE FŒTALE (à partir du 3ème mois)

- **Maturation des tissus et organes (mis en place pdt la phase embryonnaire!)**
- Période où le fœtus va croître rapidement :
 - D'abord plutôt en longueur, manifeste entre le **4ème et 5ème mois**
 - De façon parallèle, **croissance pondérale (du poids) pendant les 2 derniers mois de la grossesse (6 et 7).**
- **Ralentissement de la croissance de la tête** (normalisation des mensurations) par rapport au reste du corps, mesurables par échographie
 - **Début du 3ème mois : tête représente 1/2 hauteur Vertex Coccyx**
 - **Début du 5ème mois : tête représente 1/3 hauteur Vertex Talon**
 - **A la naissance : tête représente 1/4 hauteur Vertex Talon**



3^e mois 5^e mois à la naissance



- Face : **aspect humain au 3ème mois**
- Sexe : déterminé en échographie à partir du **4ème mois** (*organe génitaux externe dvpés*)
- Lanugo (=premiers poils fœtaux) : apparaît vers la fin du 3ème mois – début du 4ème mois (=marque stade de dpvt de l'épiderme). Fin duvet qui recouvre le fœtus à la naissance.
- **Mouvements actifs** : 4ème-5ème mois
- Aspect ridé : 6ème mois (*car il n'y a pas de graisse sous cutanée, laquelle apparaît seulement aux dernières semaines de la grossesse*)
- **Le fœtus est viable à la fin du 6ème mois** (mais prématûré, nécessité d'accélérer les maturations via corticoïdes pr la mère)
- **Graisse sous-cutanée** : se dvpé pendant les 2 derniers mois
- **Vernix Caseosa** : en fin de vie intra-utérine, substance blanchâtre (produit de sécrétion des glandes sébacées), c'est du sébum en qté abondante qui recouvre le corps du fœtus. Important car agit comme un **lubrifiant** pour la passage dans voies génitales, et substance grasse et huileuse qui **protège** la peau du fœtus.



Fœtus 9 semaines



Fœtus 6 mois

La durée de la grossesse est pour :

- un **embryologue** de **38 semaines <=> 266 jours**. Il prend en compte le début de la grossesse à partir du 14ème jour du dernier cycle (=période présumée de la fécondation car ovulation)
- un **obstétricien** prend comme début le jour des dernières règles. Il parle en semaines aménorrhées. Donc on ajoute 14 jours. **40 semaines <=> (266+14 =) 280 jours**



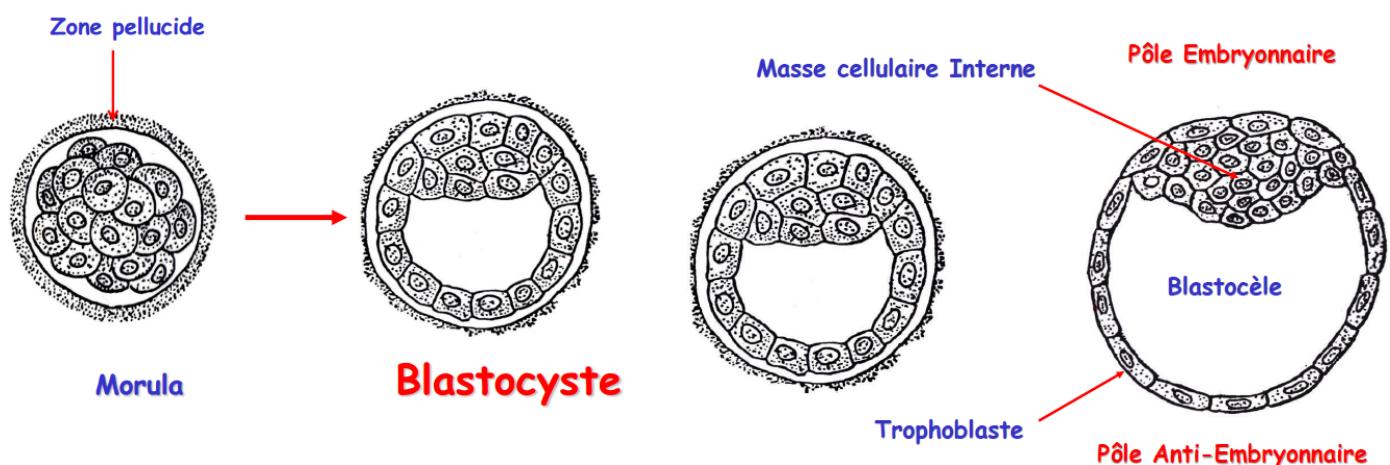
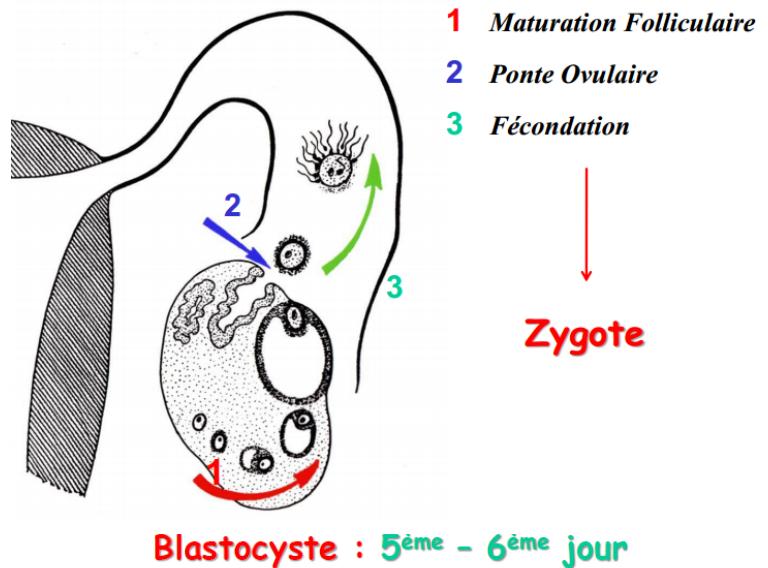
Mesurer l'âge du fœtus

On peut compter le nbr de somites (=formation des futures vertèbres, structures paires réparties le long de la future colonne vertébrale, séquence crano-caudale)

- Du 20ème au 35ème jour, on peut évaluer l'âge de l'embryon par le nbr de sommites
 - 20 ème j: 1 à 4 paires de somites
 - 35 ème j : 42 – 44 paires de somites
- Après, longueur mesurée en mm Vertex-Talon ou Vertex Coccyx
 - Naissance : 50 cm VT et poids : 3 à 3,5 kg

PREMIÈRE SEMAINE :

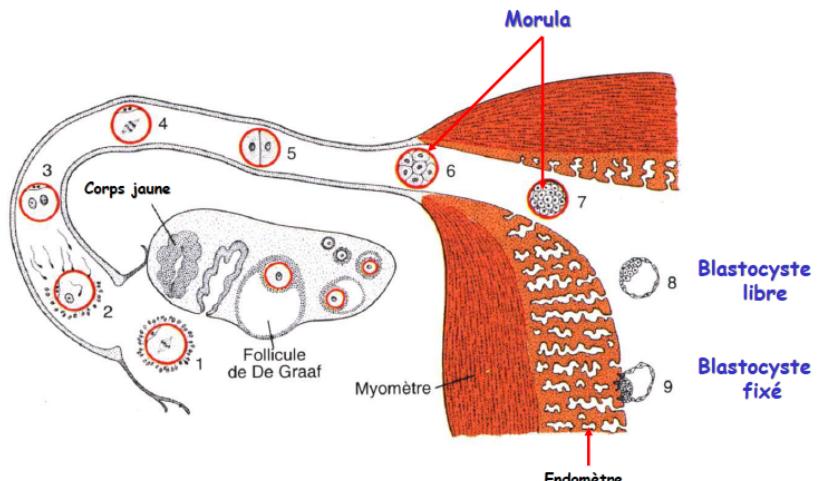
Le zygote se multiplie pour former une **morula** (=amas de cellules entourées par une zone pellucide), elle se creuse ensuite pour donner naissance à une cavité liquidienne : le **blastocèle**. Puis la morula devient un **blastocyste**.



Le blastocyste est polarisé vers la fin de la première semaine (5ème-6ème jour) : pôle embryonnaire du côté de la masse cellulaire interne.

MIGRATION TUBAIRE ET DÉBUT DE L'IMPLANTATION NIDATION

L'œuf arrive **sous forme de morula au 6ème jour**, dans la cavité utérine, et est sous forme de **blastocyste libre à la fin de la 1ère semaine**. Sur face interne de l'utérus, épithélium cylindrique simple, sur lequel on trouve **l'endomètre** (=muqueuse utérine) bien développée qui sera propice à l'implantation. Sous-jacent, on trouve le **myomètre** (=muscle lisse) qui peut se détendre pendant la phase foetale, puis va pouvoir se contracter lors de l'accouchement pour expulser le nné.



A partir du 6ème jour, il y a le début de l'implantation-Nidation

Lumière utérine en bas. Endomètre (muqueuse utérine) avec en surface l'épithélium cylindrique simple qui forme aussi des glandes (invaginations sur le schéma). Sus-jacent, on trouve le chorion de l'endomètre spécialisé (=vascularisé) contenant vaisseaux et glandes.

Le trophoblaste donnera naissance aux structures externes dont le **placenta**.

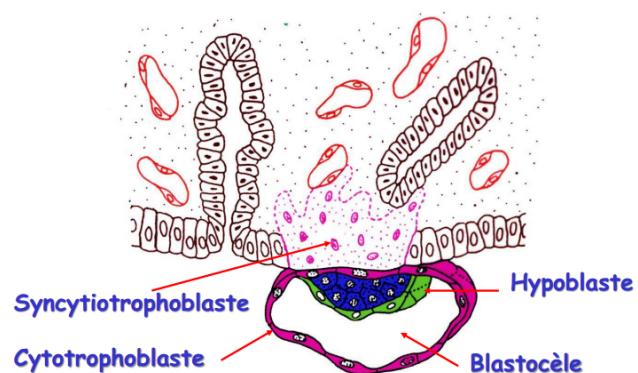
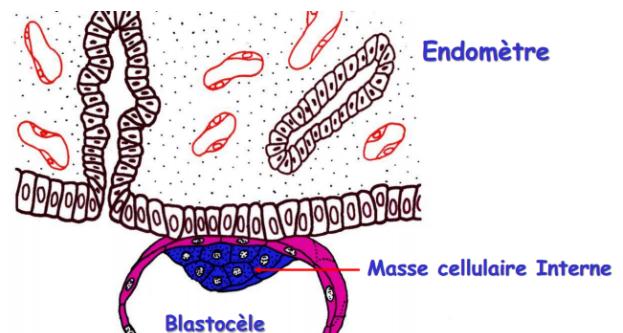
Au 6ème, 7ème jour, on a début de l'implantation du blastocyste

Le trophoblaste va se différencier en deux tissus :

- le **cytotrophoblaste**
- le **syncytiotrophoblaste**

L'implantation – Nidation normale

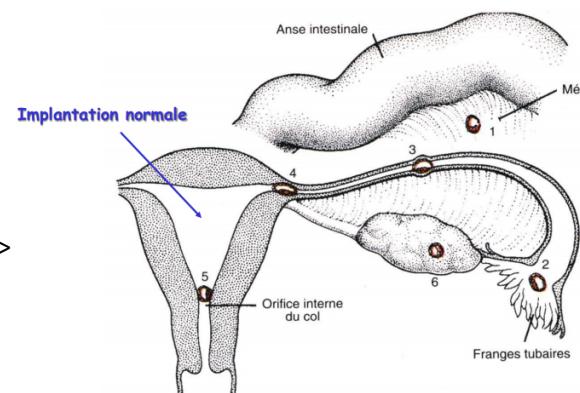
Le site de l'implantation normale est sur la face postéro-supérieure de l'utérus (site le plus classique).



ORGANISME MATERNEL

Chez la mère, on observe quelques modifications liées au cycle menstruel normal et non à la fécondation, elles ont lieu même sans fécondation à tous les cycles. A la 3ème semaine du cycle = 1 sem après l'ovulation 14ème j :

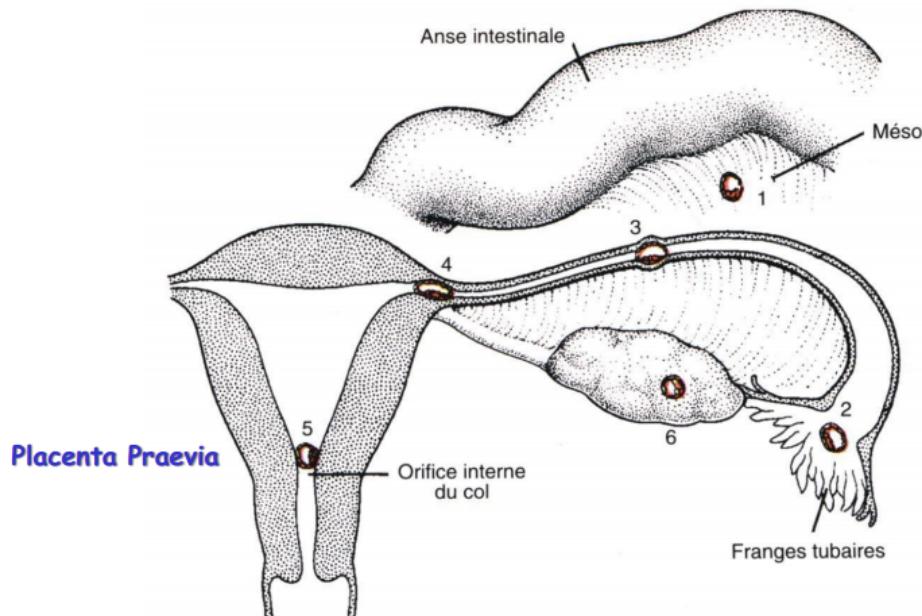
- **Muqueuse utérine** : épaisse – très vascularisée – sécrétante => IDENTIQUE EN CYCLE NORMAL (sans fécondation)
- **FSH-LH** = CYCLE NORMAL
- **Oestrogènes – Progesterone** = CYCLE NORMAL



=> AUCUN SIGNES CLINIQUES NI BIOLOGIQUES DE GROSSESSE AU COURS DE LA 1ère SEMAINE.

ANOMALIES

- **Mort de l'oeuf fécondé (50%)**
 - Caractère défectueux
 - Défauts d'endomètre (l'œuf ne peut s'implanter et dégénère)
- **Un œuf de développe tout en ayant des aberrations chromosomiques**
 - Modifications du nombre de chromosomes : Trisomie (21, 13, 18), Monosomie, Mosaïque
 - Modifications de Structure des chromosomes : Délétions, translocations
- **Implantation ectopiques : en dehors de la zone normale d'implantation**
 - **Ds la partie basse de l'Utérus : dpvt d'un placenta praevia** (= se dve le long de la muqueuse utérine, et à la naissance 20 cm de diam. Si implantation basse dans l'utérus, il peut venir recouvrir le col utérin => quand le col utérin va se distendre, le placenta qui le recouvre peut se déchirer)
 - **En dehors de l'utérus** : grossesses extra-utérines dont les plus fréquentes sont **les grossesses tubaires** ! Ce risque est souvent lié à une inflammation de la trompe, et donc une obstruction de la lumière tubaire qui bloque le trajet du zygote => le zygote s'implante donc où il peut sur l'épithélium tubaire => Saignements et nécessité d'acte chirurgical.



DEUXIÈME SEMAINE

- **Implantation – Nidation** et formation du **disque embryonnaire** qui préfigure l'embryon.
Début de sécrétions de **gonadotrophines** par le trophoblaste.

I) Modifications observées

A) Au niveau de l'œuf

1) Implantation – Nidation

a) Aspects morphologiques :

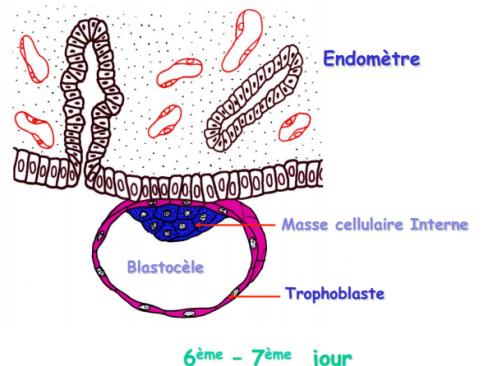
Au 6ème JOUR : lorsque le blastocyste arrive dans la cavité utérine, il va être en contact avec l'**épithélium cylindrique simple de l'endomètre** => **début de l'implantation – nidation**

- Il s'accorde à l'endomètre par son **pôle embryonnaire** (= où se trouve la MCI)

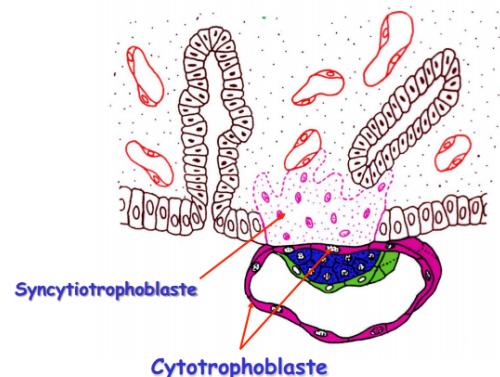
Au 6/7ème JOUR : début de la **différenciation** du trophoblaste en deux territoires :

- **Syncytiotrophoblaste** : Provoit de la division de cellules cytotrophoblastiques MAIS s'agrandit et progresse **SANS divisions des cellules**, juste **augmentation du volume du cytoplasme** et individualisation des cellules => il peut pénétrer l'endomètre grâce à son **act enzymatique érosive**.
- **Cytotrophoblaste** : cellules du trophoblaste individualisées

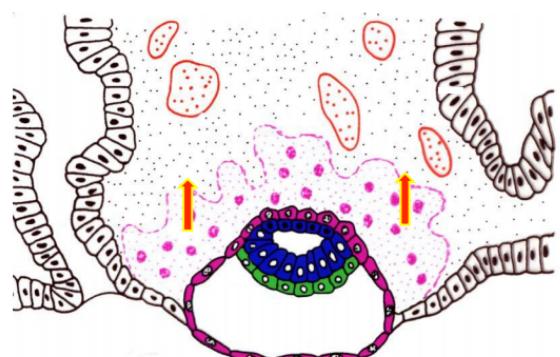
Début de l'Implantation – Nidation 6ème jour



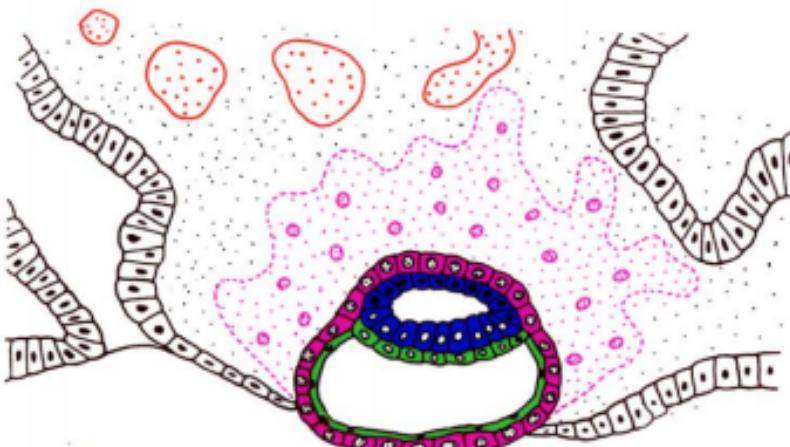
6ème - 7ème jour



8ème Jour

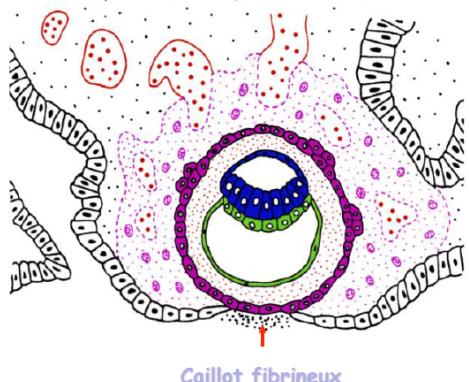


8ème – 9ème Jour



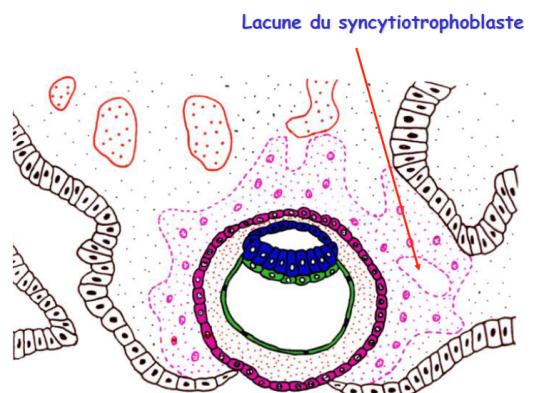
Au 9ème JOUR : apparition de **vacuoles** dans le **syncytiotrophoblaste** qui confluencent pour former des **lacunes inter-communicantes**, et vont former un **réseau lacunaire syncytiotrophoblastique**.

10ème Jour



Réseau lacunaire ST

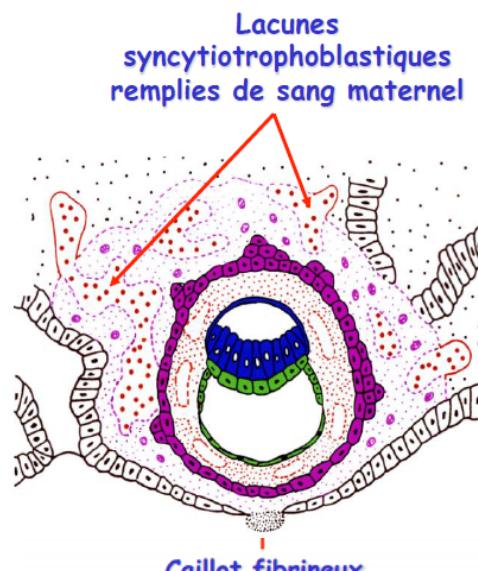
9ème Jour



Au 10ème JOUR : Le syncyto entre dans le chorion et va finir par éroder la paroi des vaisseaux du chorion de l'endomètre (par propriétés enzymatiques) => **le sang maternel va pénétrer dans les lacunes du syncyto**

12ème Jour

Circulation utéro-lacunaire

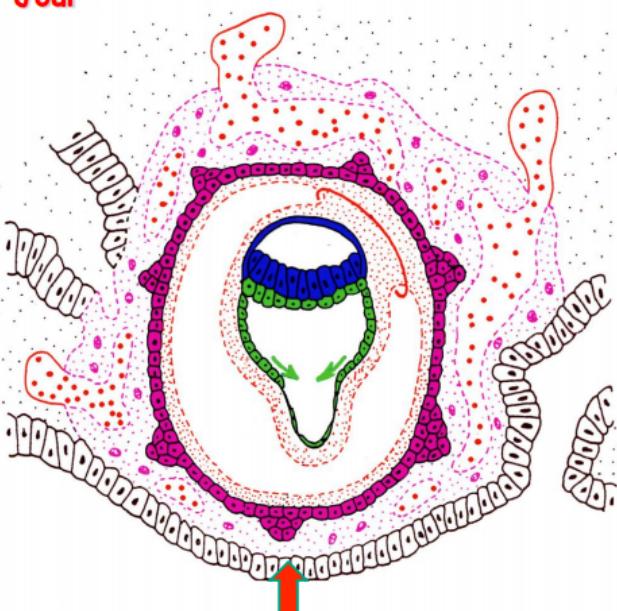


Vers le 12ème JOUR : apparition d'un **caillot fibrineux**, qui va colmater la brèche réalisée dans l'endomètre pour le pénétrer.

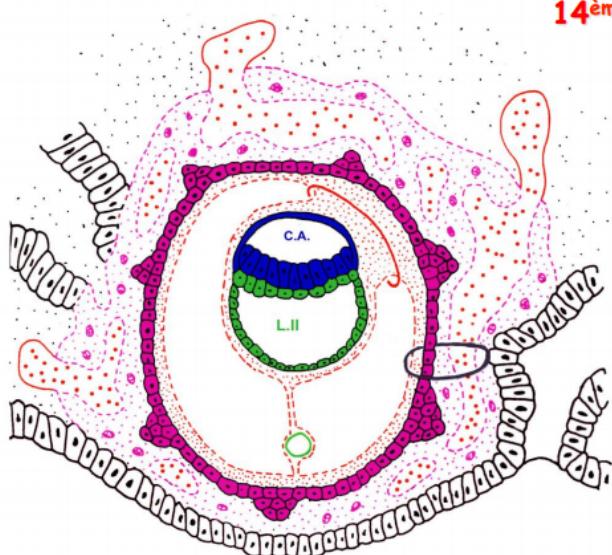
Rem : on peut avoir un petit saignement si la brèche n'est pas encore colmatée
=> Crédit à la **circulation utéro-lacunaire** à la base de la formation du placenta

Au 13/14ème JOUR : couronne trophoblastique en périphérie

13ème Jour



14ème Jour



b) Aspects moléculaires

L'endomètre accueille la nidation de l'œuf, et le blastocyste envahit. Phénoménon réalisé par un dialogue moléculaire entre les deux partenaires (indispensable).

On distingue différentes étapes :

- **Accrolement** de l'œuf contre l'épithélium de surface de l'endomètre
- **Adhésion**
- **Intrusion**
- **Invasion**

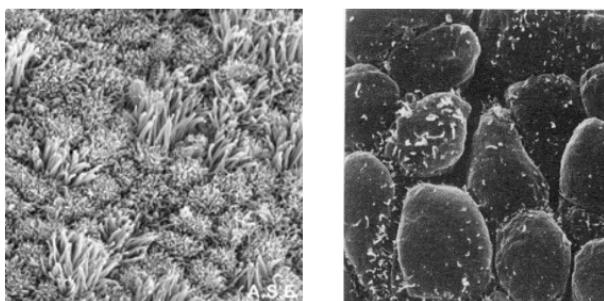
1) Accrolement

- Adhésion relativement faible de l'œuf contre l'épithélium de surface de l'endomètre.

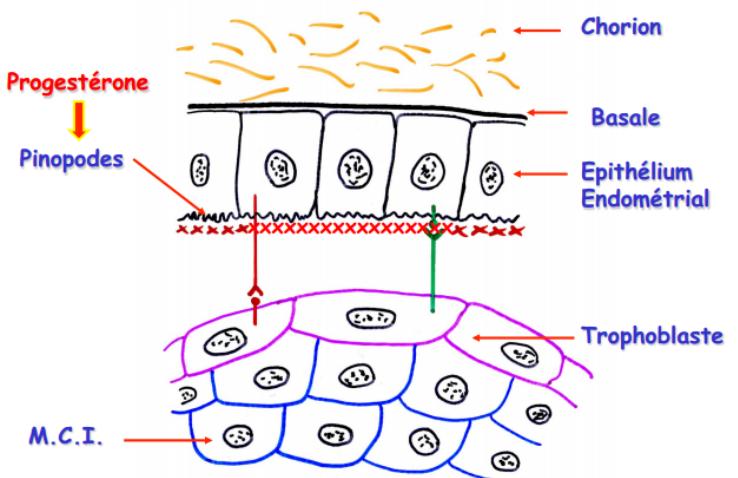
- Période pendant laquelle sécrétion de **progesterone** par le corps jaune => agit sur les cellules endométriales avec une disparition des microvillosités de surface remplacées par des **pinopodes** (=quelques protusions plus longues) qui traduit une période de réceptivité de l'endomètre.

- Période de résorption (réabsorbé) accrue du **fluide utérin** par les cellules endométriales => cavité utérine se rétrécit devient quelque peu virtuelle ce qui favorise le **contact du blastocyste avec l'endomètre**

Microscopie électronique à balayage



1-Accrolement

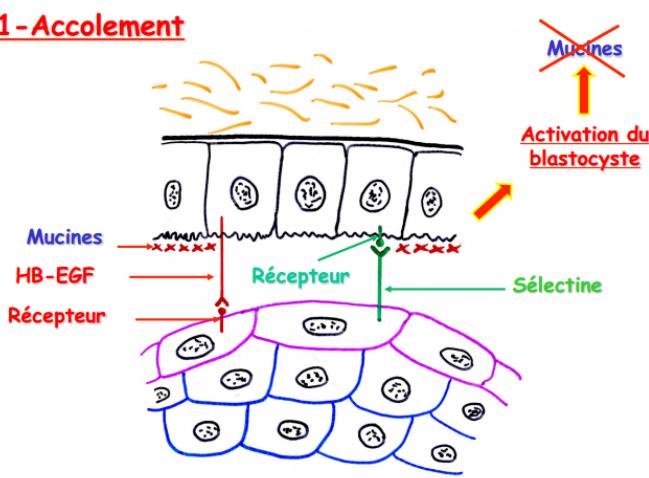


- Au pôle apical des cellules de l'endomètre, on trouve un **glycocalyx** qui porte des molécules de **mucines**. Ces dernières s'opposent normalement à l'accrolement de l'œuf à l'endomètre. Mais à la surface du trophoblaste, on trouve des **sélectines** qui reconnaissent un récepteur présent à la surface des cellules endométriales => **liaison de faible affinité qui permet à l'oeuf de s'accorder**.

- D'autre part, **l'HB-EGF** est une molécule portée par les cellules endométriales qui peut se fixer à un récepteur présent sur les **cellules trophoblastiques en regard de la MCI** => cela permet à l'œuf de s'orienter au niveau de son pôle embryonnaire (car les récepteurs ne sont qu'à ce niveau là) => La liaison active le blastocyste => **disparition des mucines** à la surface de l'endomètre en regard du blastocyste qui lui permet de s'accorder plus fortement

Mais toujours accrolement de faible affinité.

1-Accrolement



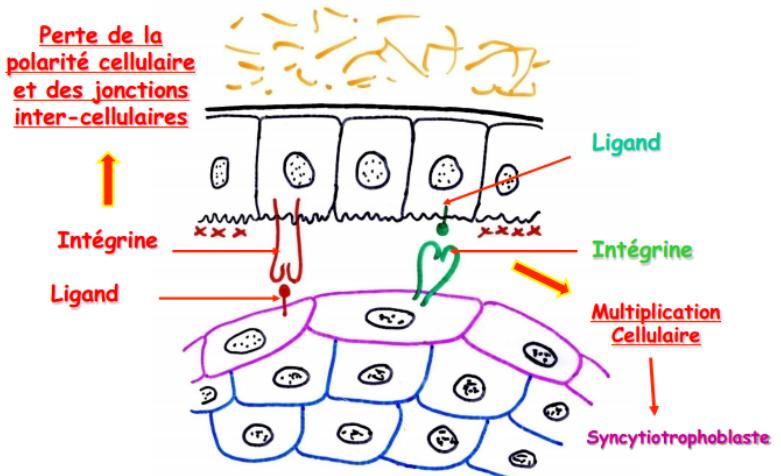
HB-EGF = Heparin Binding Epidermal Growth Factor

2) Adhésion ou Adhérence

- Adhésion bcp plus forte qui fait intervenir :

- des **intégrines endométriales** qui reconnaissent un ligand trophoblastique => liaison de très forte affinité qui s'accompagne d'une **transduction du signal** au nv des cellules endométriales qui portent l'intégrine => **perte de la polarité cellulaire des cellules épithéliales et de leurs jonctions intercellulaires** => **ces cellules vont se détacher les unes des autres et tomber dans la lumière de l'utérus**
- des **intégrines trophoblastiques** qui reconnaissent un ligand endométrial => **transduction du signal aux cellules trophoblastiques** => prolifération cellulaires des cellules trophoblastiques au pôle embryonnaire => apparition du **syncytiotrophoblaste** (=tissu agressif)

2-Adhésion ou Adhérence



Défaut d'expression des Intégrines → 2/3 Stérilités Inexpliquées

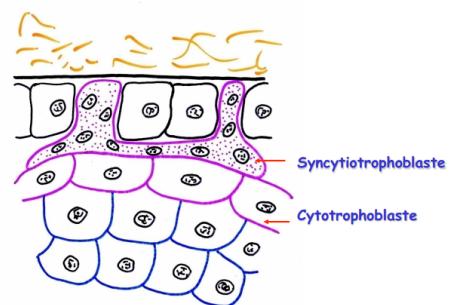
=> Adhérence forte indispensable à la nidation

Rem : un défaut d'expression des intégrines à ce niveau serait à l'origine de 2/3 des stérilités inexplicées.

3) Intrusion

- Le syncytio peut s'infiltrer dans les trous laissés par les cellules endométriales qui tombent dans la lumière utérine (car perte des jonctions)

3-Intrusion



4) Invasion

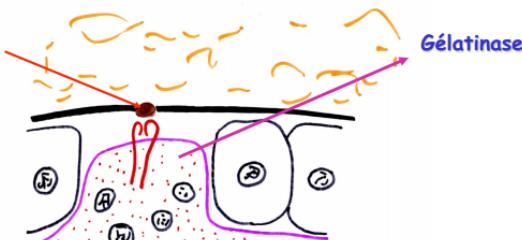
- Fait intervenir des **intégrines portées par le syncytiotrophoblaste** :

- Une intégrine qui reconnaît la **laminine** de la basale => transduction du signal => production au nv du syncytio d'une enzyme : la **gélatinase** qui va pouvoir détruire la basale.

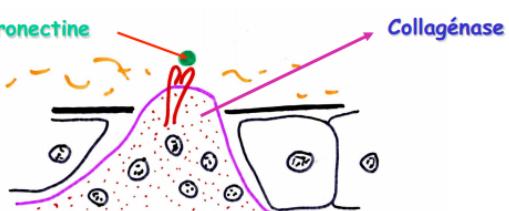
Une fois la basale franchie, il faut avancer dans le chorion de l'endomètre, casser le collagène assez résistant,...

- Une intégrine qui reconnaît la **fibronectine** => transduction du signal => production d'une enzyme : la **collagénase** qui va détruire le collagène du chorion

1



2



- Une intégrine qui reconnaît une mol présente à la surface des vaisseaux du chorion => transduction du signal => production de la **stromélysine** qui détruit la paroi vasculaire (=préalable à l'entrée de sang maternel dans les lacunes)

Bilan de l'Invasion

1 - Expression successive de différentes Intégrines par le Syncytiotrophoblaste qui reconnaissent différents Ligands de l'Endomètre

2 - Sécrétions successives de différentes Métalloprotéases
Gélatinase - Collagénase - Stromélysine

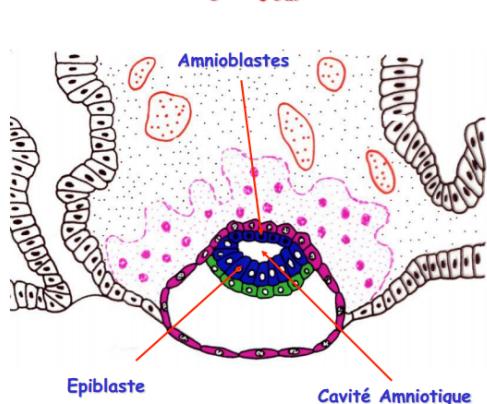
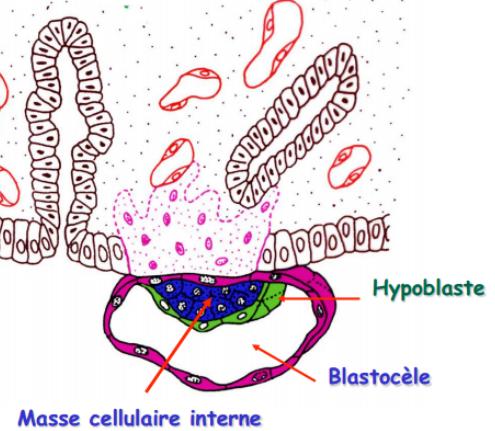
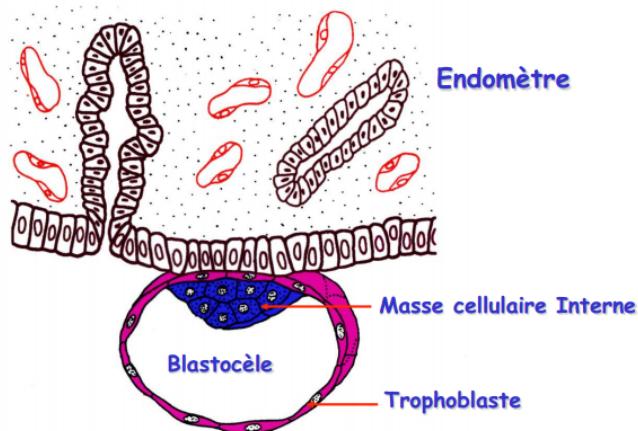
3 - Contrôle de l'invasion par l'Endomètre
Inhibiteurs de Métalloprotéases

2) Formation du disque embryonnaire

Dès 6/7ème JOUR : des cellules de la MCI s'individualisent en regard du blastocèle et forment un feillet : **l'hypoblaste**

Début de l'Implantation - Nidation 6ème jour

6ème - 7ème jour



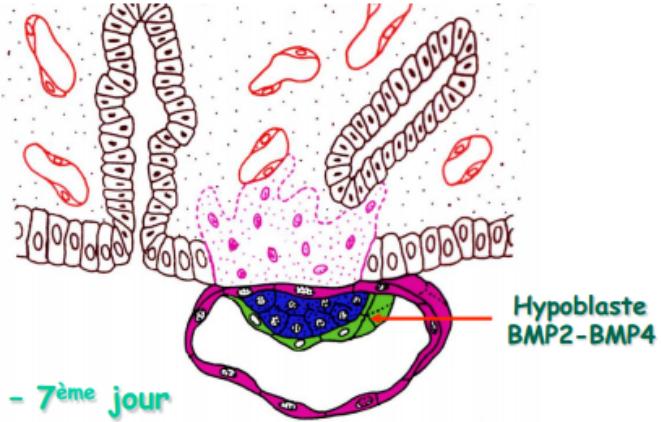
Au 8ème JOUR : formation de la cavité amniotique, au sein des cellules des la MCI. Réorganisation des cellules de la MCI => Certaines forment un épithélium cylindrique simple accolé à l'hypoblaste lequel forme un feillet : **l'épiblaste**.
Les cellules du toit de la cavité amniotiques : **amnioblastes**.
=> Apparition du feillet épiblastique avec formation de la cavité amniotique

Formation de la cavité amniotique

- Entre l'hypoblaste, et les cellules de la MCI, il y a une lame basale qui s'interpose.

L'hypoblaste est un tissu actif qui sécrète des **BMP** (*Bone Morphoegentic Proteins*) qui sont des **morphogènes** car agissent de façon variable selon leur concentration => Sécrétion de **BMP2 et BMP4** par l'hypoblaste qui induit :

- une **apoptose** des **cellules de la MCI** qui sont **éloignées** de la basale => **Formation de la cavité amniotique**
- Seules les **cellules de la MCI au contact** de la basale **survivent** => et forment l'**épiblaste**.



- Origine des **amnioblastes** : deux théories =>

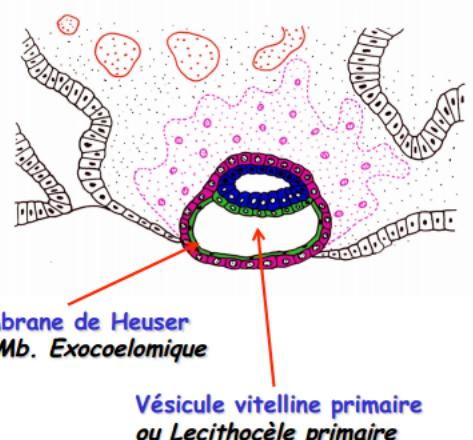
- soit ce sont les cellules du syncytio qui prolifèrent
- soit ce sont des cellules de la MCI qui ont survécu à l'apoptose car trop éloignées de la basale et non atteint par BMP2 et 4.

Au 8/9ème JOUR : première prolifération de cellules hypoblastiques

qui donne naissance à une couche de cellules qui recouvre le cytotrophoblaste en regard du blastocèle => Le blastocèle prend le nom de **Vésicule vitelline primaire (ou Lecithocèle)**

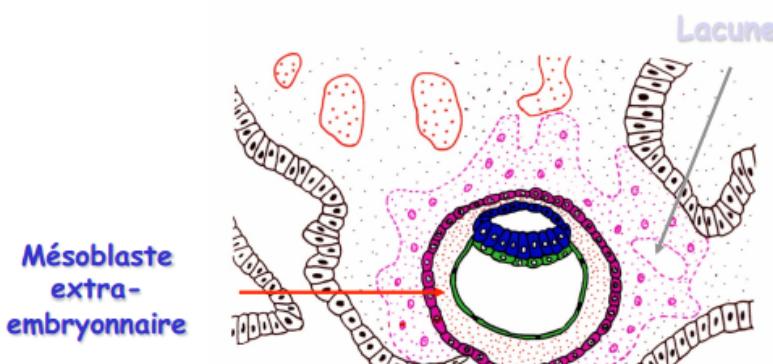
- Les cellules hypoblastiques ayant proliféré forment la **Membrane de Heuser (ou Mb Exocoelomique)**

8ème – 9ème Jour



Au 9/10ème JOUR : apparition d'un tissu qui s'interpose entre le cytotrophoblaste et les deux petites cavités => **Mésoblaste extra-embryonnaire**

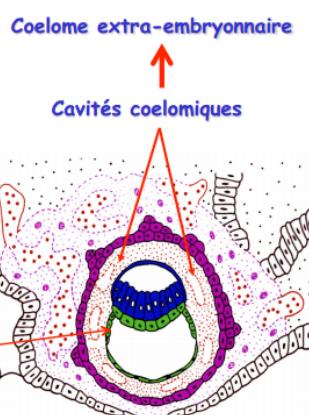
9ème – 10ème Jour



Vers le 12ème JOUR : apparition de cavités dans le mésoblaste extra-embryonnaire => **Cavités coelomiques**.

12ème Jour

2ème prolifération de l'hypoblaste



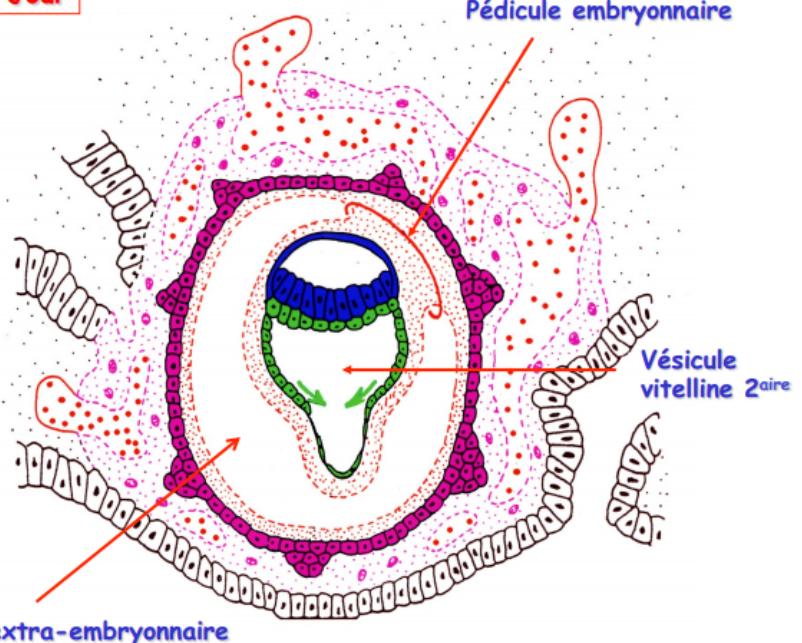
Au le 13ème JOUR : Les cavités coelomiques

vont confluir pour former le **Cœlome extra-embryonnaire**. Le territoire mésoblastique qui persiste est le **pédicule embryonnaire** qui va contribuer à former le cordon ombilical.

- Parallèlement, **2ème prolifération de l'hypoblaste** qui forme une **2ème membrane**, qui ne recouvre pas la membrane de Heuser **MAIS refoule la membrane de Heuser** => Formation d'une 2ème cavité appelée **Vésicule vitelline secondaire**.

La membrane de Heuser est refoulée et finit par disparaître sous forme de Kyste exocoelomique

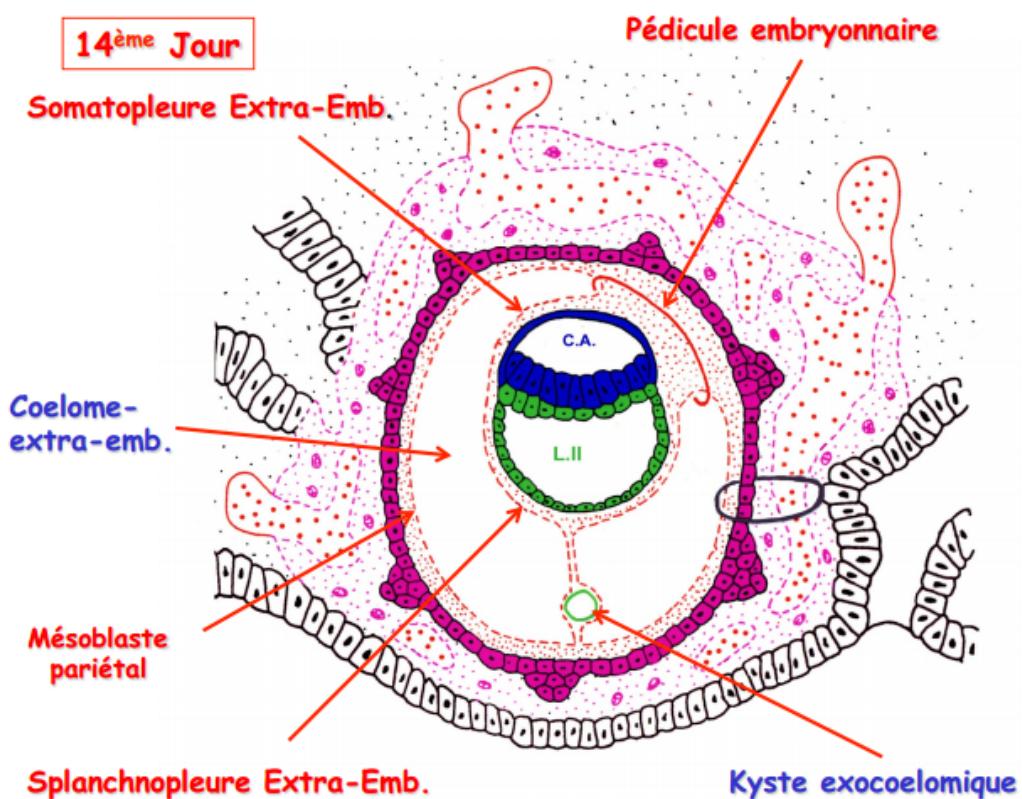
13ème Jour

**Au le 14ème JOUR (FIN DE DEUXIÈME SEMAINE):**

- Avec la formation du cœlome, le **mésoblaste extra embryonnaire** donne naissance à différents territoires :

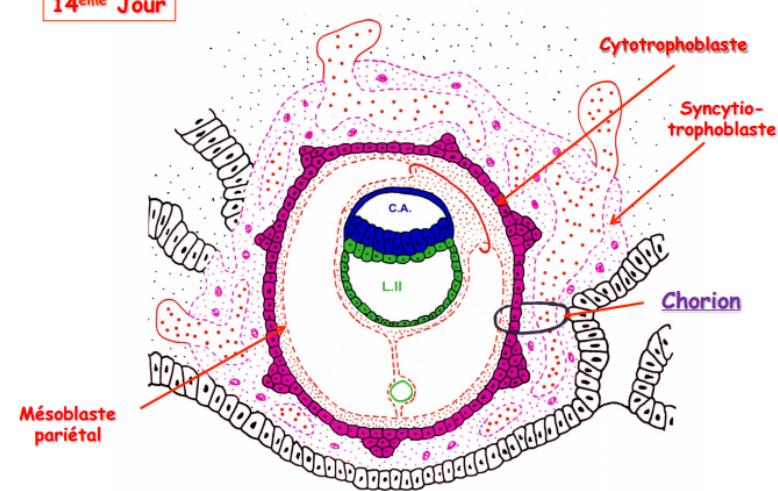
- **Mésoblaste accolé contre le cytotrophoblaste => Mésoblaste pariétal**
- **Mésoblaste qui scinde le cœlome en deux cavités => Pédicule embryonnaire**
- **Mésoblaste condensé contre la cavité amniotique => Somatopleure Extra-embryonnaire**
- **Mésoblaste condensé contre vésicule vitelline secondaire => Splanchnopleure Extra-embryonnaire**

14ème Jour



- Sphère coriale (ou Chorion) à l'interface de l'organisme maternel : formé par du **mésoblaste** pariétal + **cytotrophoblaste** + **syncytiotrophoblaste**.

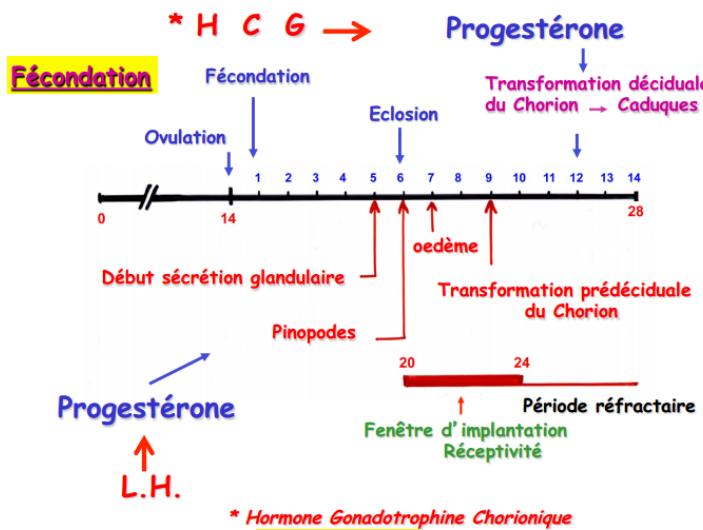
14^{ème} Jour



Seul l'épiblaste sera à l'origine de l'embryon. Tout le reste est appelé annexes :

- **Trophoblaste**
- **Amnios** (=toit de la cavité amniotique bordé par les amnioblastes)
- **Vésicule Vitelline secondaire**
- **Mésenchyme** (=Mésoblaste) extra-embryonnaire

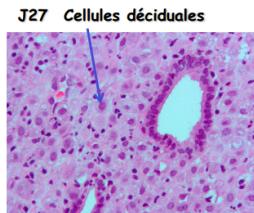
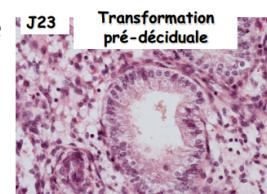
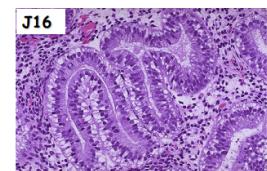
B) Au niveau de l'organisme maternel



* Hormone Gonadotrophine Chorionique

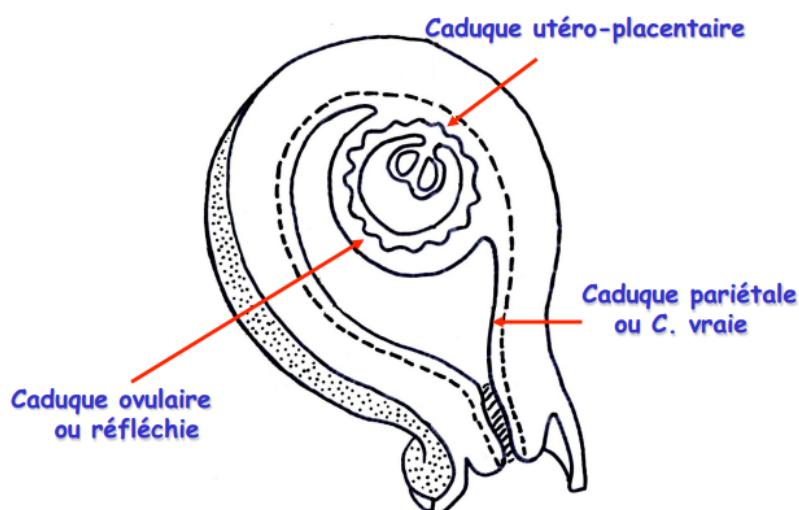
- Modif physiologiques sous l'influence de la **progesterone** au nv de l'endomètre à chaque cycle :

- Début de sécrétion glandulaire (5ème j +14)
- Pinopodes (6ème j +14)
- Oedème du chorion de l'endomètre(7eme j+14) chargé en **eau et électrolyte**
- Transformation pré-déciduale du Chorion de l'endomètre (9eme j +14) : modif des cellules du chorion de l'endomètre : le cytoplasme se charge en glycogène et en lipides au nv de qq cellules du chorion => elles deviennent globuleuse et **éosinophiles**, les autres cellules restent effilées (comme des fibroblastes)



- Fenêtre d'implantation : 20ème au 24ème jour du cycle. Au delà, période réfractaire.
- S'il y a implantation/nidation au 6eme j + 14, le syncytio va sécréter l'HCG qui va maintenir la production de progestérone par le corps jaune, le corps jaune va persister et ne pas être éliminé.
Sous influence de la progestérone, on assiste à la Transformation déciduale du chorion de l'endomètre => On ne parle plus de chorion endométrial mais de Caduque utérine.
Cette transformation est un prolongement de la trans prédéciduale (les cellules deviennent riches en glycogène et lipide, globuleuse, éosinophile,... des cellules déciduales).

Selon l'emplacement de la caduque par rapport à l'oeuf, on distingue différents territoires:



- Caduque en dehors de la zone de nidation => **Caduque pariétale ou Caduque vraie**
- Caduque entre l'oeuf et paroi de l'utérus => **Caduque utéro-placentaire**
- Caduque entre l'oeuf et la lumière de l'utérus => **Caduque ovulaire ou réfléchie**

- Absence de signes cliniques de grossesses

- Mais en cours de la 2ème sem, signes biologiques de grossesse : l'HCG (*Hormone Gonadotrophique Chorionique*) qui peut être dosée ds l'urine.

II) Anomalies

1 - Implantations - Nidations Ectopiques

2 - Défauts d'Implantation - Nidation

* Muqueuse utérine mal préparée

raisons hormonales - infectieuses

* Méthodes contraceptives

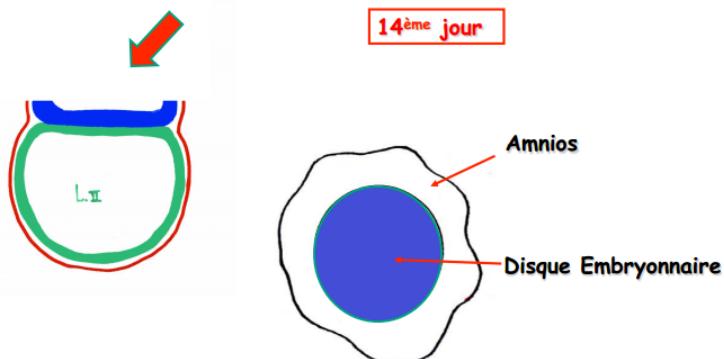
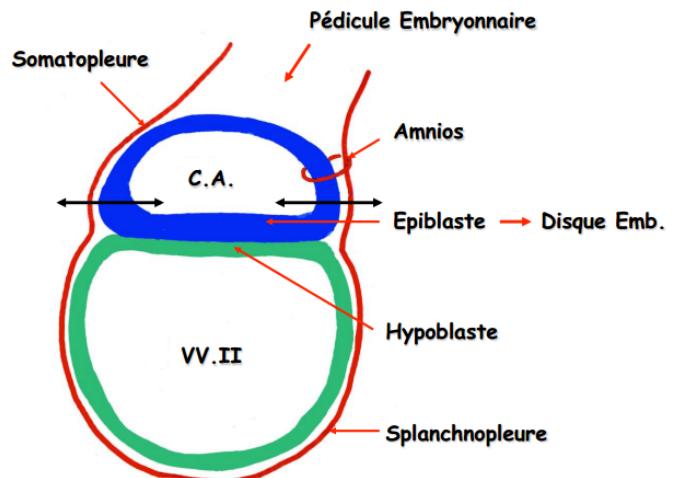
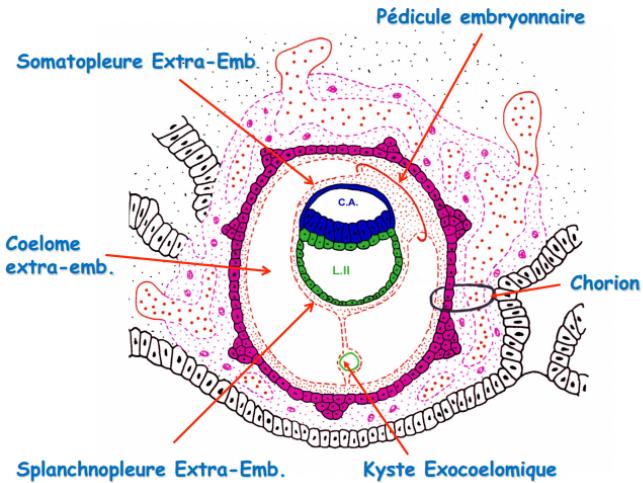
pilule du lendemain

DIU ou stérilet

TROISIÈME SEMAINE : LA GASTRULATION

- Formation du disque embryonnaire tridermique
- Début formation du tube neural
- Début formation des vaisseaux et cellules sanguines

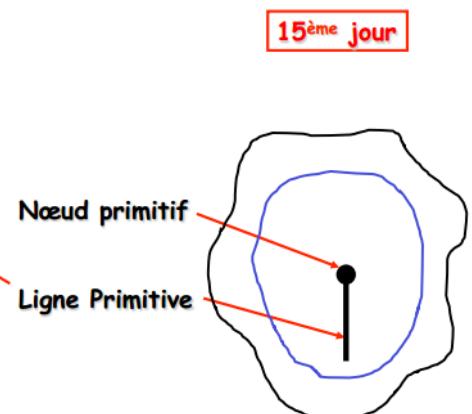
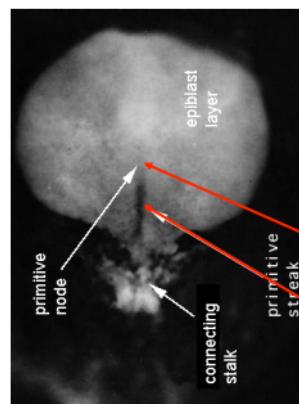
I) Modifications de forme



Dès le 15ème JOUR : La gastrulation débute par l'apparition d'une **ligne sombre** qui se termine cranialement par un **renflement** au voisinage du centre.

- La ligne sombre est la **ligne primitive**
- le renflement est le **nœud primitif**.

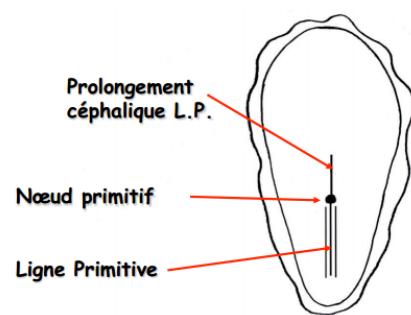
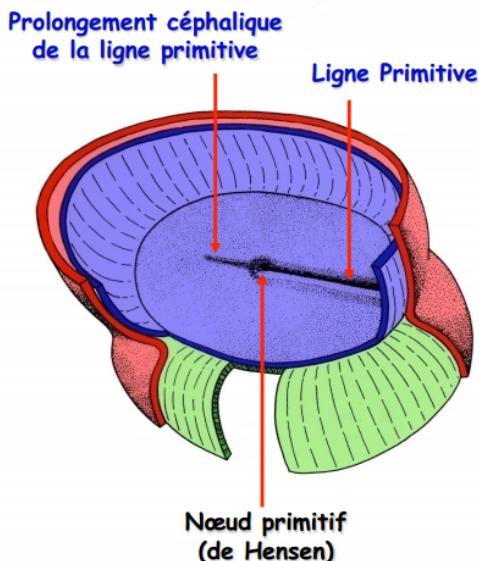
L'apparition de la ligne primitive, marque le 1^{er} plan de symétrie droite gauche de l'embryon.



Ligne primitive = 1^{er} plan de symétrie D/G

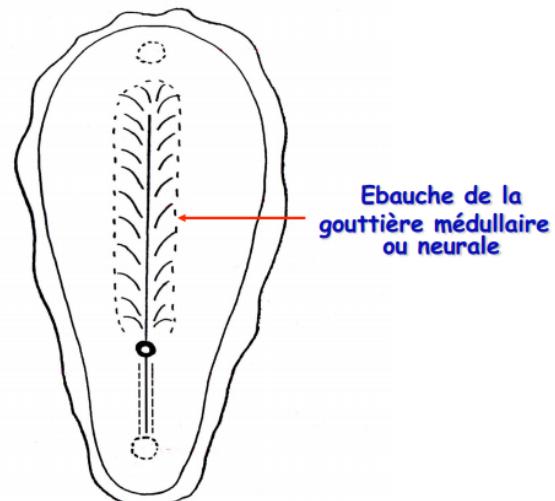
Au 17/18ème JOUR : le disque embryonnaire prend un aspect piriforme(ovalaire) avec une extrémité craniale plus renflée que l'extrémité en regard de la ligne primitive (=extrémité caudale). A la surface du disque embryonnaire, on voit apparaître une autre ligne sombre, qui part du noeud primitif, chemine sur la ligne médiane en direction de l'extrémité craniale : c'est le **prolongement céphalique de la ligne primitive**. La ligne primitive s'enfonce au fond d'une gouttière dont les bords se surélèvent.

17ème - 18ème jour



La ligne primitive apparaît au nv de la future extrémité caudale de l'embryon.

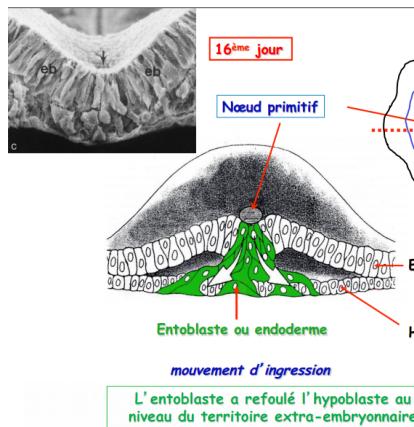
19ème - 20ème jour



Au 19/20ème JOUR : **allongement du prolongement céphalique** de la ligne primitive => ses bords se surélèvent, cela correspond à **l'ébauche de la gouttière médullaire ou neurale** (début de formation du sys nerveux)

II) Modifications de structure

FORMATION DE L'ENTOBLASTE



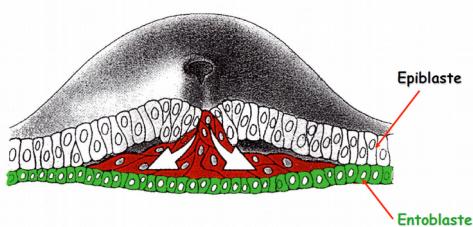
1^{er} feuillet qui se met en place dès le 16ème jour, à partir du nœud primitif.

Au nv du nœud primitif, prolifération des cellules épiblastiques qui s'accompagne de leur migration en profondeur selon **un mouvement d'ingression**. Ces cellules migrent de façon centrifuge et vont refouler l'hypoblaste en périphérie (prennent sa place).

Transformation morphologique et fonctionnelle :

- Le mouvement d'ingression correspond à la perte d'expression de la E-Cadhérine (jonctions adhérentes) => **transition épithéo-mésenchymateuse**

L'hypoblaste est refoulé au niveau du territoire extra embryonnaire et remplacé par le **feuillet entoblastique sous l'épiblaste**.



FORMATION DU MÉSOBLASTE

- Commence sa formation au 16ème jour mais s'étend sur la durée

- Les cellules s'invaginent en profondeur et s'infiltrent entre l'épiblaste et l'entoblaste sous jacent. Mouvement d'ingression par perte de l'expression de la Ecadhérine (comme pour l'entoblaste)

- Les trajets de migration mésoblastiques sont variables selon leur origine sur la ligne primitive :

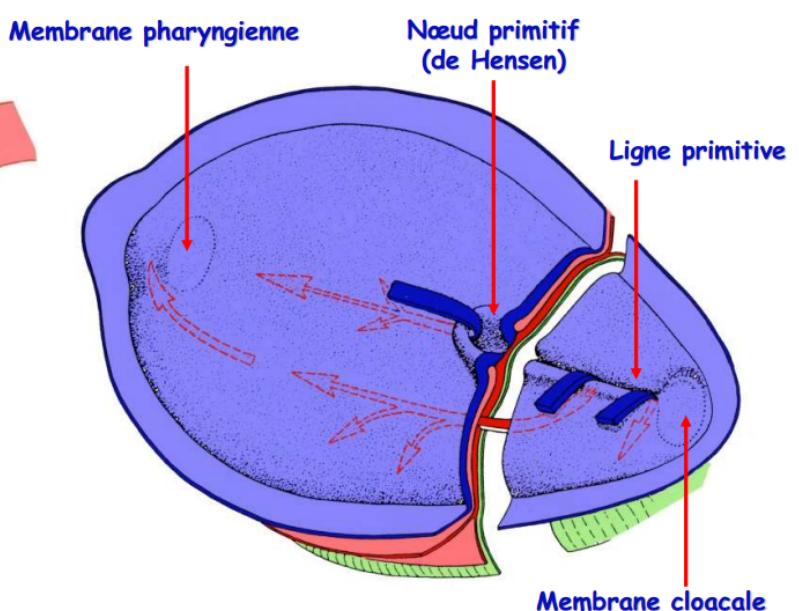
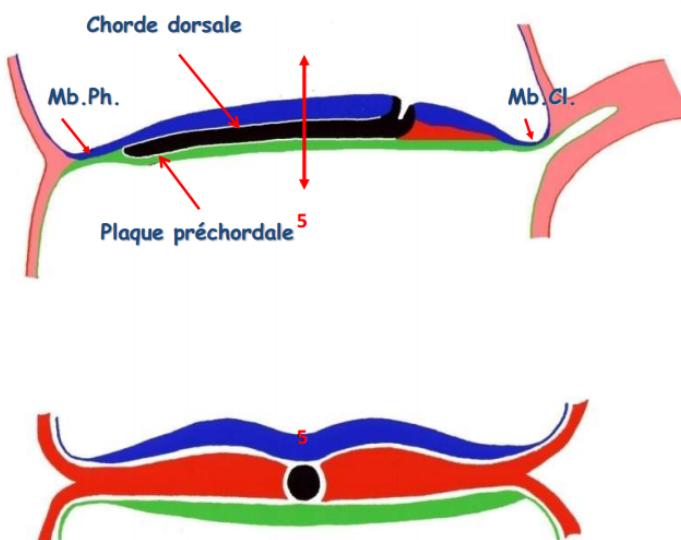
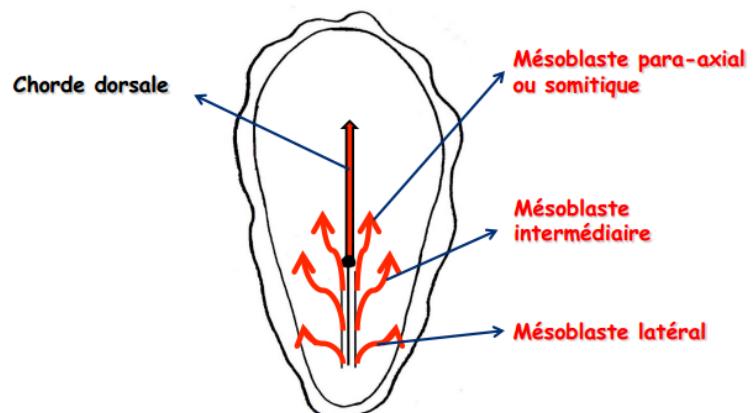
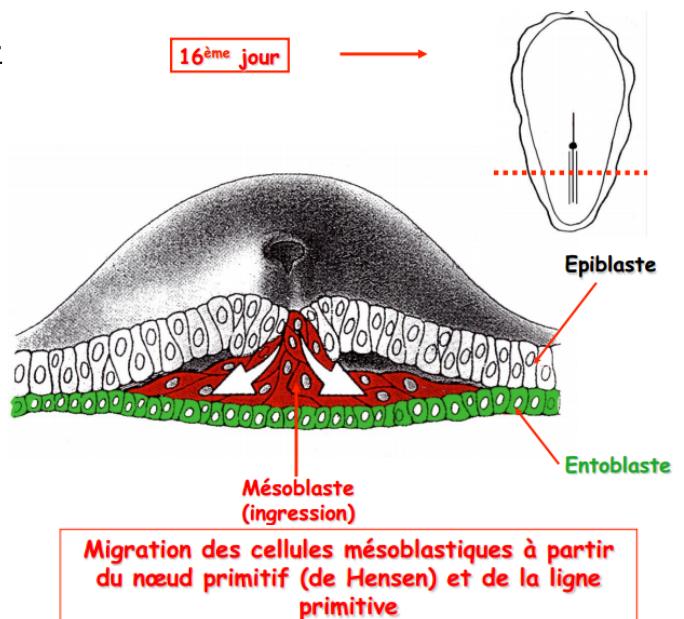
- Celles issues du nœud primitif forment la **chorde dorsale**.
- Des chordons cellulaires se répartissent de part et d'autre de la ligne primitive :
 - celles qui naissent de la portion moyenne, migrent en pos intermédiaire et à l'origine du **mésoblaste intermédiaire**
 - celles qui migrent à partir de la partie la plus caudale de la ligne primitive migrent latéralement et sont à l'origine du **mésoblaste latéral**
 - partie la plus crâniale => **mésoblaste para-axial ou somitique**

Le mésoblaste s'infiltra partout sauf au niveau de 2 territoires :

- la **membrane pharyngienne** (en pos crânial),
- la **membrane cloacale** (en pos caudal)

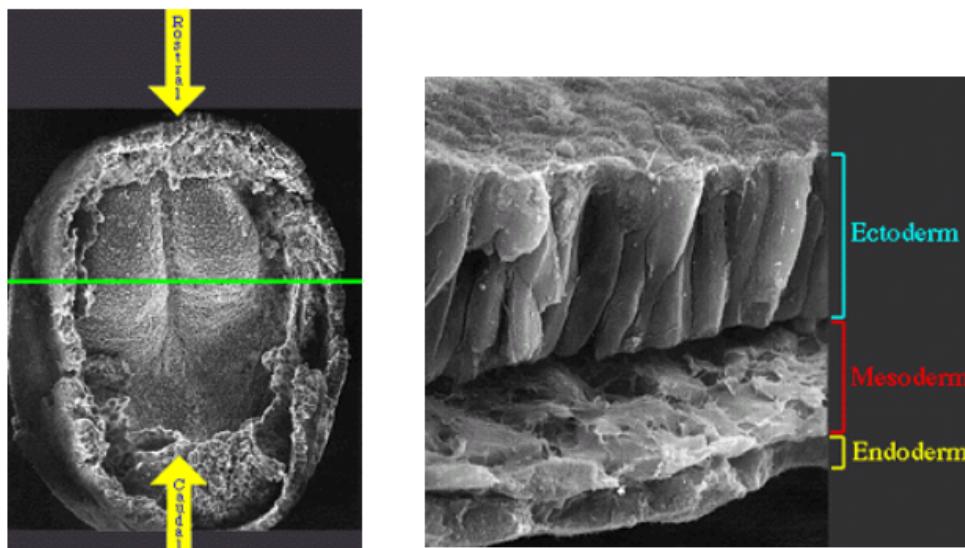
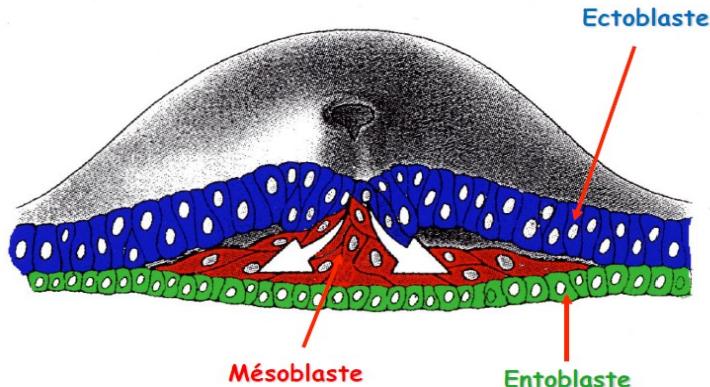
=> Ce sont des **territoires didermiques** car formés de seulement 2 feuillets : entoblaste+ectoblaste.

16ème jour



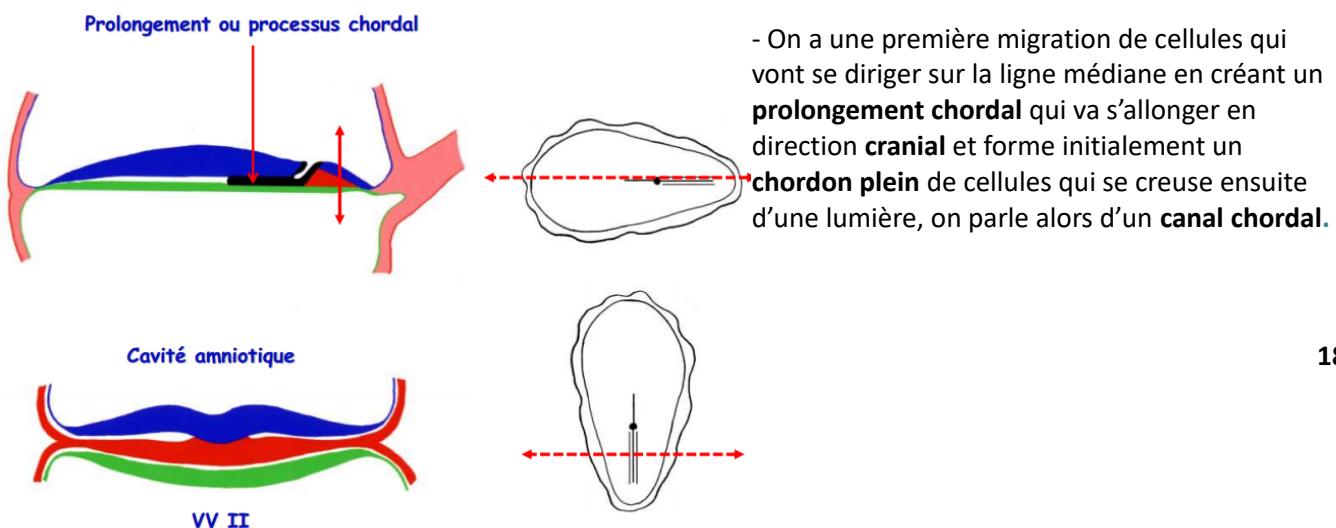
FORMATION DE L'ECTOBLASTE

L'épiblaste restant en surface (après formation du mésoblaste et de l'entoblaste par ingression), devient l'ectoblaste.

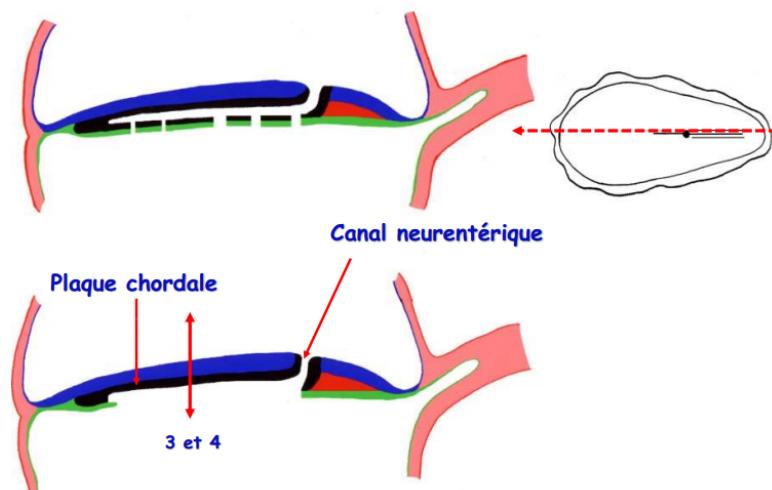
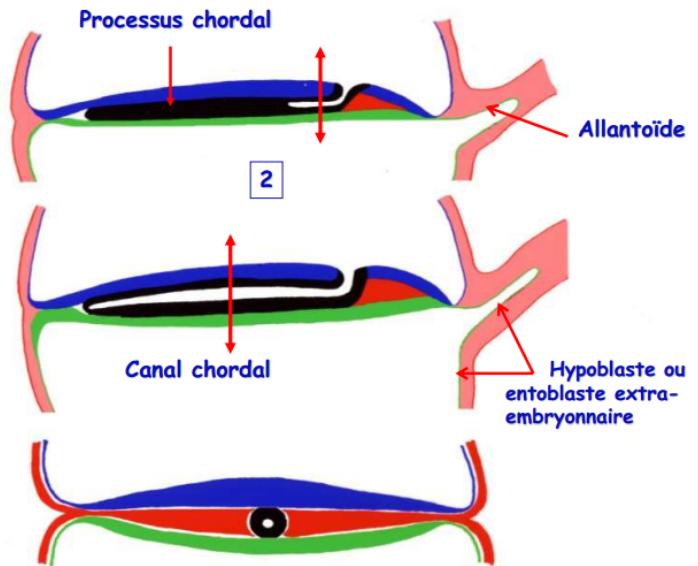


FORMATION DE LA CHORDE DORSALE

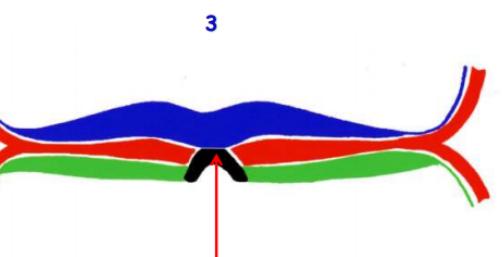
C'est le **territoire mésoblastique** qui naît du **noeud primitif** (chordon de cellules mésoblastiques qui chemine sur ligne médiane) à l'**origine du prolongement céphalique de la ligne primitive** qui chemine sous l'épiblaste (ectoblaste).



- Parallèlement, on voit apparaître un prolongement en doigts de gant (=diverticule) formé par de l'hypoblaste (=entoblaste extra embryonnaire), au nv du pédicule embryonnaire => C'est **l'Allantoïde** qui se met en place en même temps que la chorde dorsale au milieu de la **troisième semaine**.

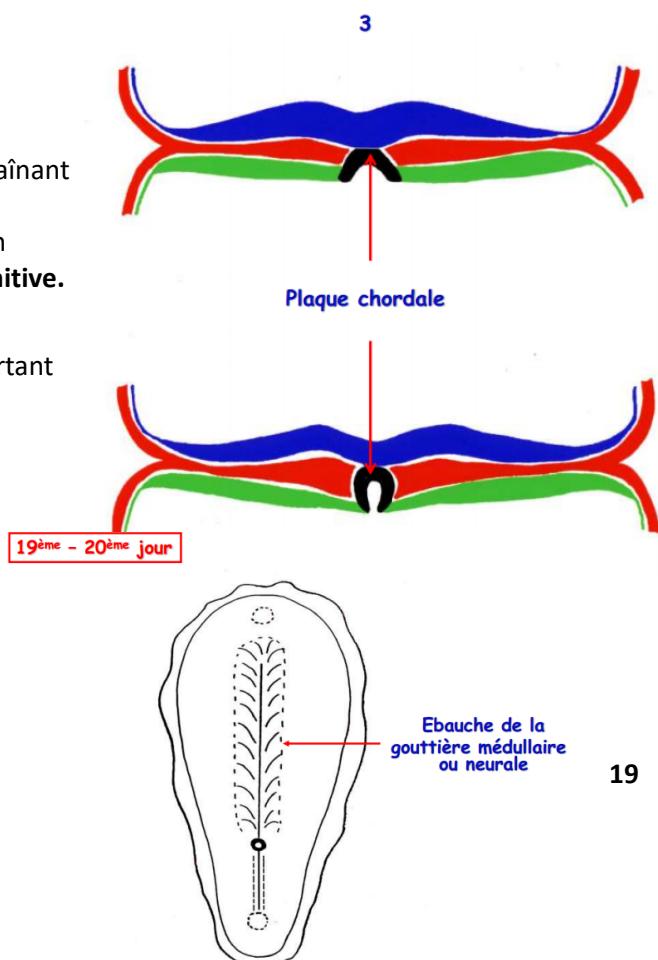
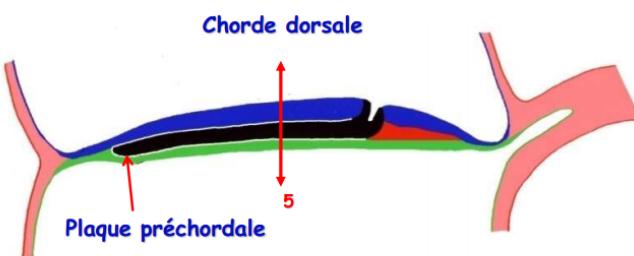


- Le **canal chordal** est formé d'un toit et d'un plancher. Son plancher se fragmente, s'effondre et disparaît avec la portion d'entoblaste qui lui est accolé. Il ne reste plus que le toit qu'on appelle la **plaque chordale**. Il y a alors une possibilité de communication entre la cavité amniotique et la VV2 par l'intermédiaire du **canal neurentérique** (=emplacement du nœud primitif), MAIS c'est une **communication transitoire**. Cela est probablement dû à une nécessité d'échanges de facteurs à ce stade.



- Les bords de la plaque chordale se rapprochent (en entraînant l'entoblaste adjacent) et fusionnent ce qui permet la reconstitution de l'entoblaste et ainsi la formation d'un chordon plein correspondant à la **chorde dorsale définitive**.

- Au nv de l'extrémité, la partie la plus antérieure de la chorde dorsale, la **plaqué préchordale**, a un rôle important dans la formation du **futur système nerveux**.



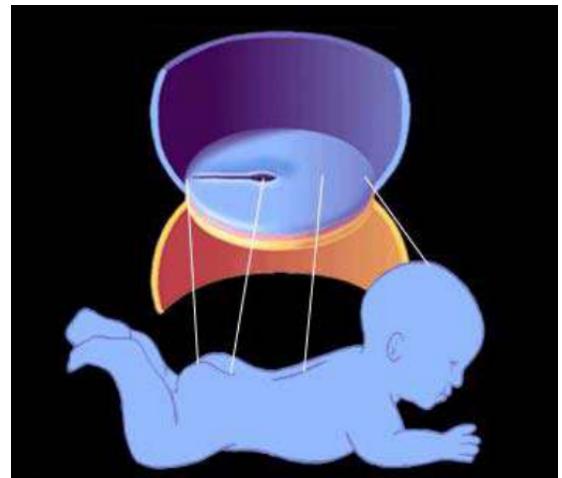
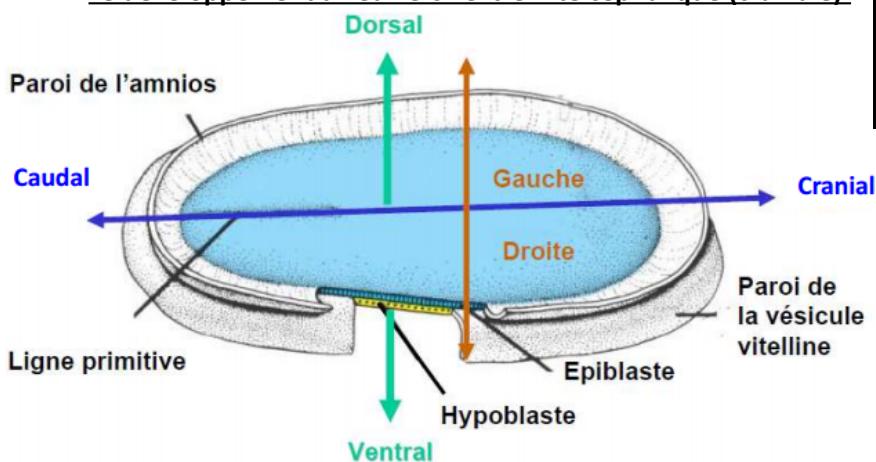
CONCLUSION

1) Remaniements 3ème semaine

En conclusion, les remaniements de cette 3ème semaine aboutissent à l'orientation de l'embryon en faisant apparaître les différents axes :

- Axe symétrie bilatérale (D/G)
- Axe dorso-ventral (ectoblaste-entoblaste)
- Axe crano-caudal (antérieur-postérieur)

Le développement a lieu vers l'extrême céphalique (craniale).



La ligne primitive disparaît une fois les 3 feuillets mis en place.

Axe droite-gauche

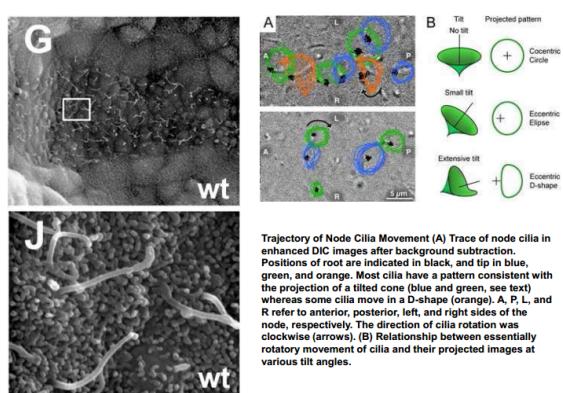
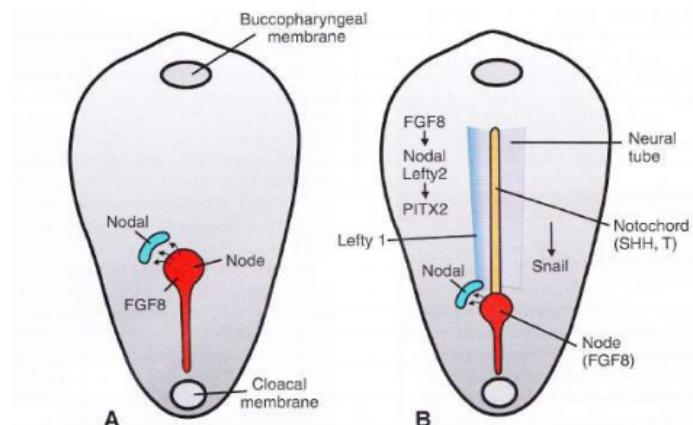
Rappel : Ds le syndrome de Kartagener : cil immobile + situs inversus

- A la 3 sem, au nv du nœud primitif, il y a **sécrétion de FGF8**.

Les cellules du nœud primitif possèdent chacune un cil unique qui doit **battre**. Par ce battement, le FGF8 va être concentré d'un côté de l'embryon => **gradient droite/gauche de FGF8** (important à gauche, faible à droite). Or, **Le FGF8 est un morphogène**, qui induit une induction différentielle des gènes en fonction de sa concentration, permettant ainsi par sa répartition la mise en place différentielle des organes.

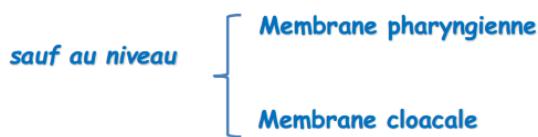
=> En abs du battement ciliaire (**syndrome de Kartagener**), la répartition du FGF8 est **aléatoire** (bonne ou mauvaise) car non contrôlée par les cils du nœud primitif (puisque immobiles!) => possible **situs inversus**

Axe droite-gauche



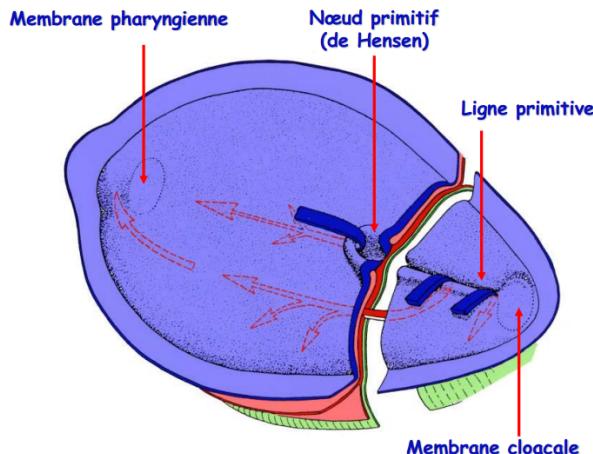
Trajectory of Node Cilia Movement (A) Trace of node cilia in enhanced DIC Images after background subtraction. Positions of root are indicated in black, and tip in blue, green, and orange. Some cilia move in a plane parallel with the projection of a tilted cone (blue and green, see text) whereas some cilia move in a D-shape (orange). A, P, L, and R refer to anterior, posterior, left, and right sides of the node, respectively. The direction of cilia rotation was clockwise (arrows). (B) Relationship between essentially rotatory movement of cilia and their projected images at various tilt angles.

2 - Mésoblaste Embryonnaire



Ces deux membranes didermiques vont donner naissance aux extrémités du tube digestif :

- membrane cloacale => orifice anal,
- membrane pharyngienne => orifice buccal



3 - 1^{er} signe clinique de grossesse

Aménorrhée

Nausées - vomissements - gonflement des seins

4 - Reliquats ligne primitive

Cellules épiblastiques = multipotentes

Tumeurs sacrococcygiennes : TERATOMES

La ligne primitive disparaît une fois les 3 feuillets mis en place => Les cellules épiblastiques qui bordaient cette ligne primitive disparaissent et perdent leur caractère multipotent.

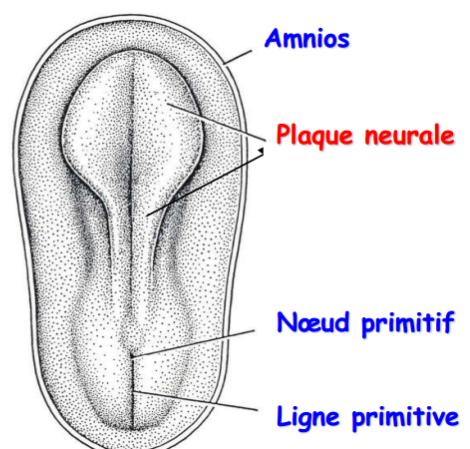
MAIS Si certaines cellules persistent et restent multipotentes au niveau de l'ancien épiblaste => possibilité de tumeurs BEGNINES de localisation sacrococcygiennes : TERATOMES (=tumeur composée d'un mélange de structure issues des 3 feuillets. Par ex : embryo : poils, peau (ectoblastique), cartilage (méso), tube digestif (ecto),...). Ce sont des tumeurs BEGNINES qu'il suffit de retirer
=> souligne la pluripotence de ces cellules épiblastiques

NEURULATION ET PHASE SOMITIQUE

1) Modifications morphologiques externes

- Le système nerveux central dérive du feuillet ectoblastique de l'embryon. Le début de la neurulation est le 20ème JOUR.
- Marqué par un épaississement de l'ectoblaste médiiodorsal, de part et d'autre du prolongement céphalique de la ligne primitive. Plus marqué au niveau de l'extrémité craniale. Cet épaississement prend le nom de plaque neurale => début de la neurulation

19^{ème} – 20^{ème} jour

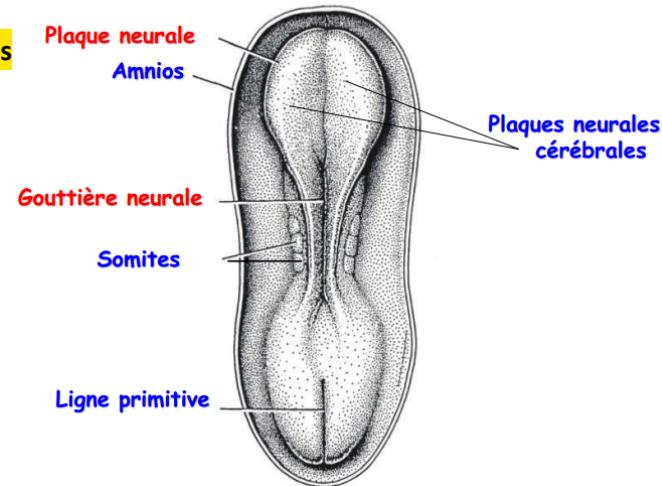


Au 20/21ème JOUR : au nv de la portion médiane, les bords de la plaque neurale se surélèvent, et se forme **une gouttière neurale**.

20ème - 21ème jour

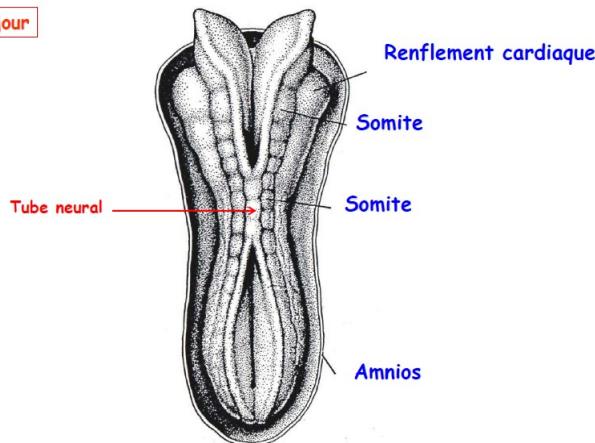
- De part et d'autre de la gouttière neurale => surélévation de l'ectoblaste qui correspondent à **l'apparition des premières paires de somites**.

- Le territoire d'apparition des premières somites correspond à la future région cervicale de l'embryon. L'embryon va donc s'allonger en direction plutôt caudale.



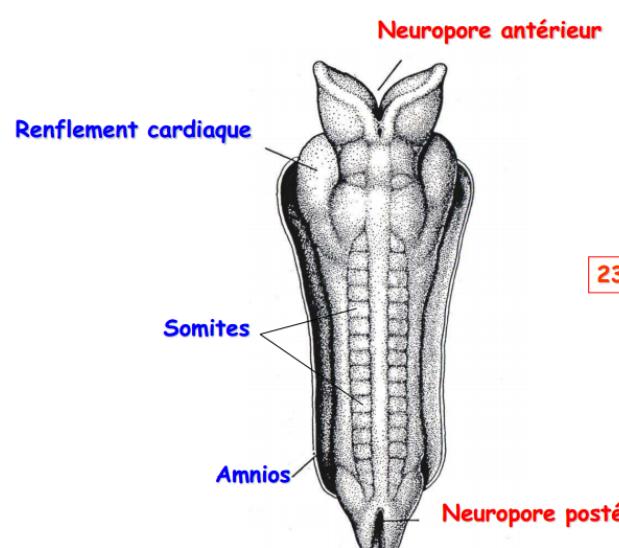
Au 22ème JOUR : Les bords de la gouttière neural fusionnent pour former le **tube neural** qui s'allonge et va se fermer de part et d'autre à la façon d'une fermeture éclair.

22ème jour



Au 23ème JOUR :

- Des **somites** apparaissent au cours de la fermeture du tube neural tandis que l'allongement se fait en **direction caudale**.
- MAIS reste ouvert aux 2 extrémités qui sont : **l'extrémité cranial => neuropore antérieur**
l'extrémité caudal => neuropore postérieur
=> Ces neuropores se ferment à la fin du 1^{er} mois,
l'antérieur(=cranial) se fermera 1 jour avant le postérieur
(=caudal)

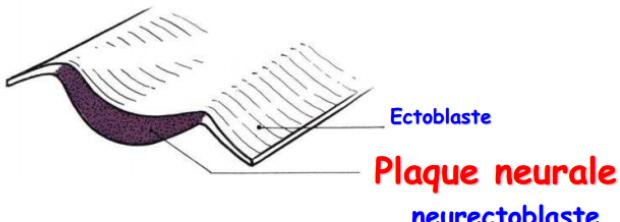


2) Modifications de structures

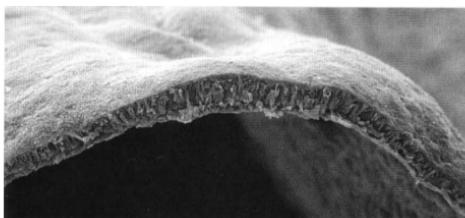
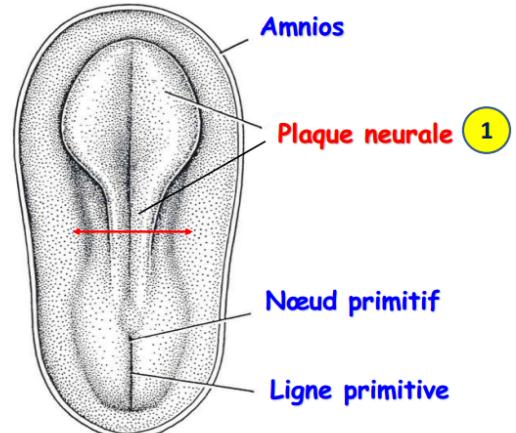
A) FORMATION DU TUBE NEURAL

19^{ème} et 20^{ème} JOURS:

On a un épaississement de l'ectoblaste qui va entraîner la formation de la plaque neurale, le neurectoblaste (=nom pour le différentier de l'ectoblaste)



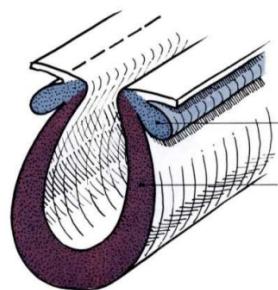
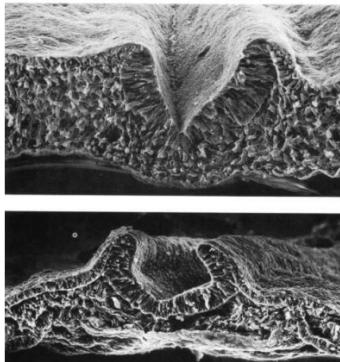
19^{ème} – 20^{ème} jour



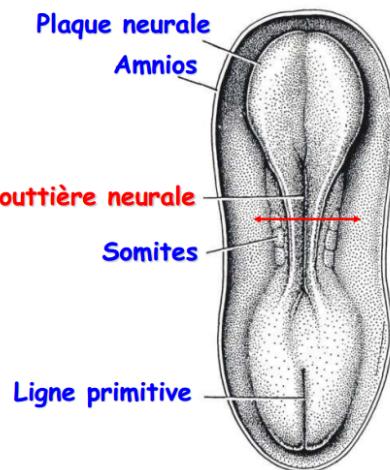
20 et 21^{ème} JOURS:

Apparition de la **gouttière neurale** qui se creuse pour former le **tube neural**.

Stade de gouttière neurale.



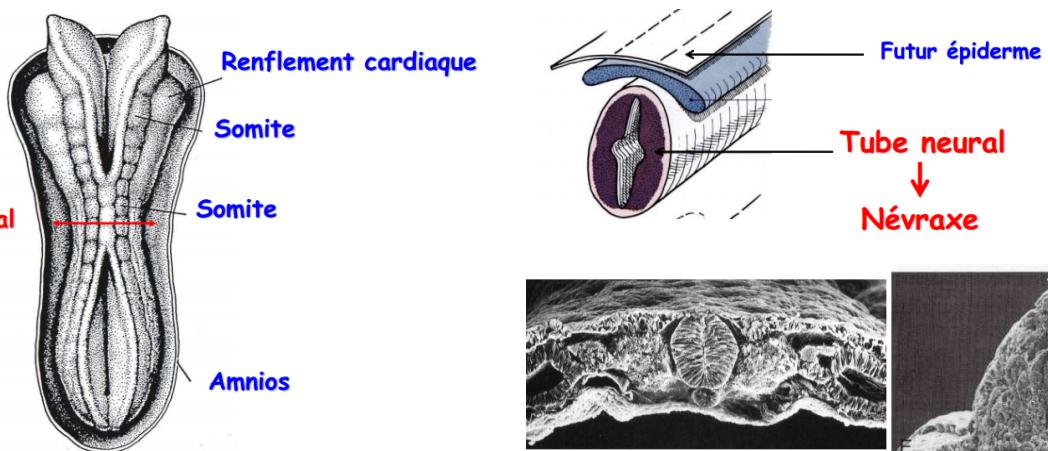
20^{ème} – 21^{ème} jour



22^{ème} JOUR:

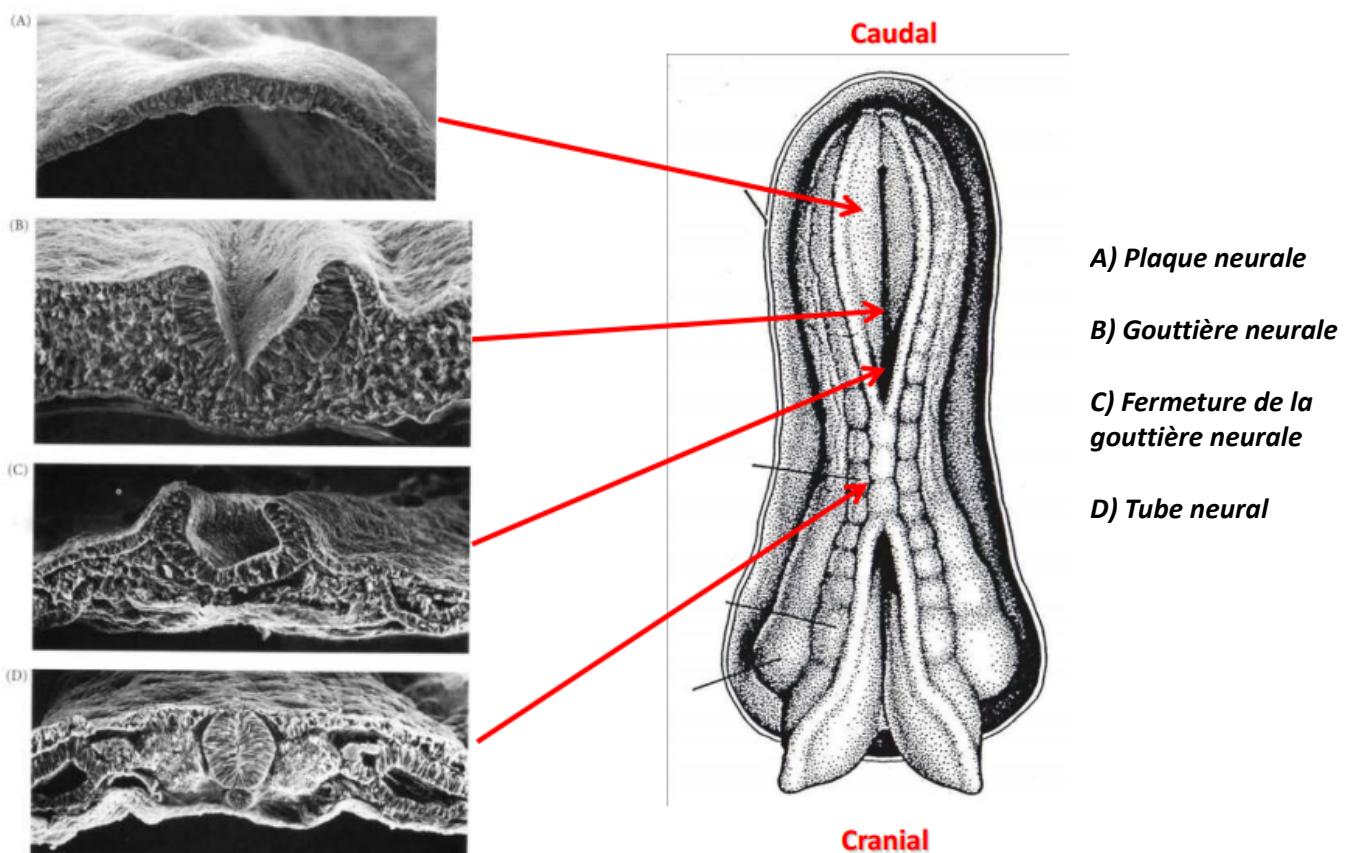
Stade de tube neural. La **gouttière neurale** s'est fermée. Le **tube neural** se **referme** et est à l'origine du **névraxe** (encéphale+ moelle épinière) et d'une lumière neurale au centre qui donnera le canal de la moelle épinière. Cette différenciation des cellules se fait dans le sens cranio-caudale et permet la formation de la **névrogolie**. De plus en plus de somites apparaissent.

22^{ème} jour



L'ectoblaste se referme et sera à l'origine du futur épiderme. Neuroépithélium très épais. Sous le tube neural, chorde dorsale. Condensations mésenchymateuses autour du tube neural à l'origine des somites

Fermeture du tube neural progressive => à un instant t, on peut voir tous les stades de formation :



B) FORMATION ET DÉRIVÉS DES CRÈTES NEURALES

- Au stade de gouttière neurale, s'individualisent 2 formations longitudinales situées entre les bords de la gouttière neurale et l'ectoblaste adjacent (futur épiderme) => c'est la **crète neurale** (cellules d'origine nerectoblastique).

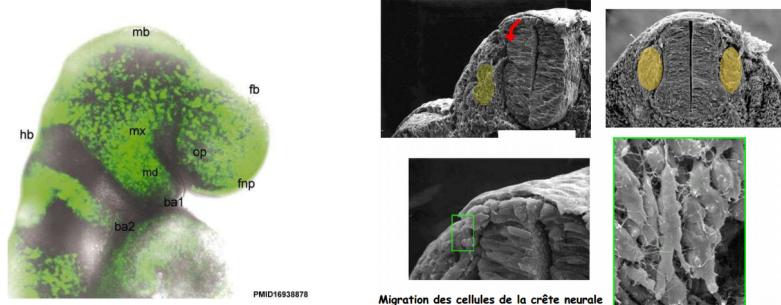
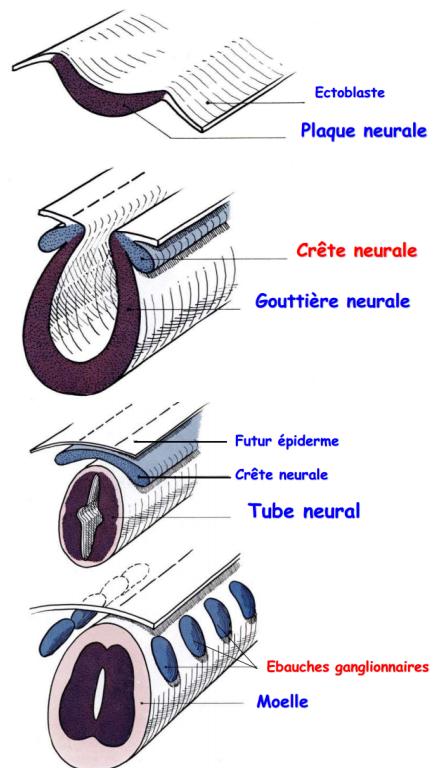
- Quand la gouttière neurale se referme, ces deux crêtes neurales fusionnent. Ses cellules vont migrer et se détachent rapidement pour former des petits îlots et donner naissance de part et d'autre du tube neural à des **ébauches ganglionnaires**.

Certaines de ces cellules des crêtes neurales peuvent migrer plus loin, dans d'autres territoires de l'organisme (guidés par la fibronectine) et donner naissance à plusieurs structures :

Dérivés des crêtes neurales :

- **Ganglions rachidiens**
- **Ganglions du système nerveux végétatif**
- **Médullo-surrénales** : cellules chromaffines (au dessus du rein, glande endocrine spécialisée ds production d'hormones.)
- **Cellules de Schwann** (élaborent la gaine de myéline)
- **Mélanocytes** (épiderme, produisent **mélanine**)
- **Cellules parafolliculaires** (au nv de la thyroïde qui produit aussi la **calcitonine**)
- **Ectomésenchyme** : territoire mésenchymateux retrouvé au nv du massif crâno-facial,

=> !! CE TISSU EST UNE EXCEPTION car ce mésenchyme dérive de l'ectoblaste (crêtes neurales) et non du mésoblaste !! <=

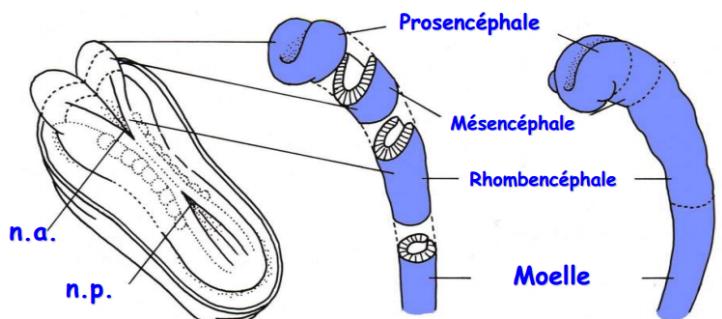


C) FORMATION ET DESTINÉE DES VÉSICULES CÉRÉBRALES

Avec la fermeture du tube neural, apparaissent des **vésicules cérébrales**. A l'extrémité céphalique on parle pas de tube neural mais de **vésicule cérébrale (plus large)** ; Initialement s'individualisent 3 vésicules cérébrales de cranial à caudal :

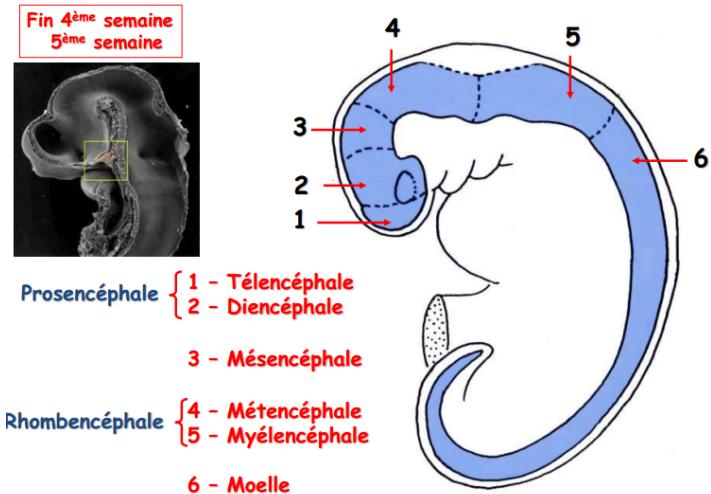
- Le **prosencéphale**
- Le **mésencéphale**
- Le **rhombencéphale**

elles sont à l'origine du cerveau



22^{ème} – 24^{ème} jour

- **A la 4/5ème semaine**, ces vésicules se subdivisent en 5 vésicules cérébraux =>



Destinée des vésicules cérébrales

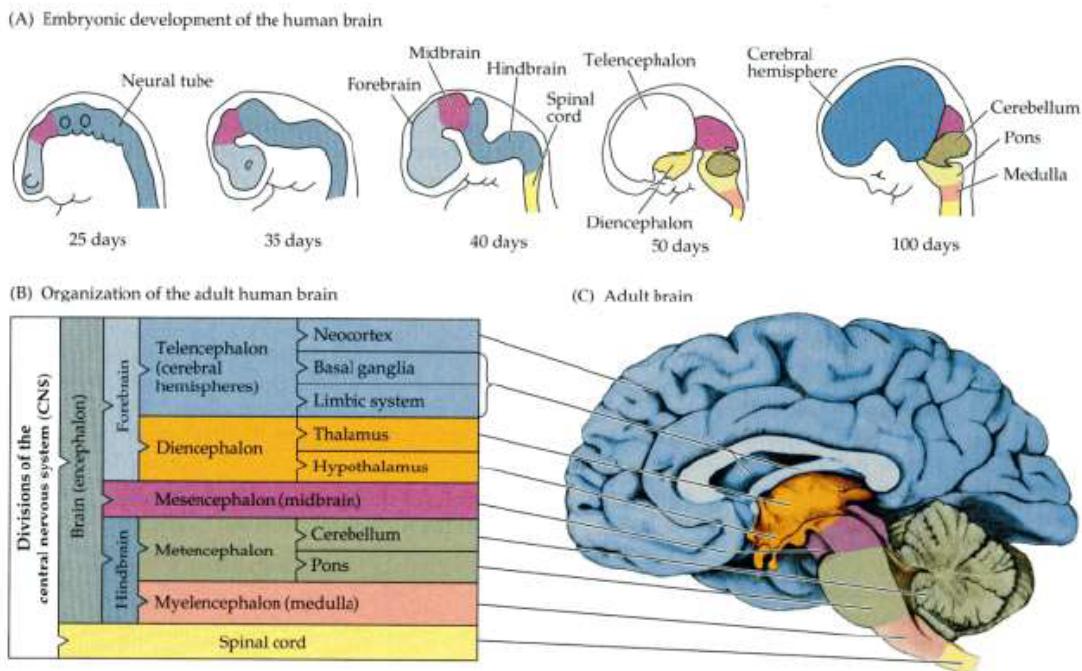


Figure 2.19 Divisions of the central nervous system
(A) Beginning with the primitive neural tube in the human embryo, the CNS develops rapidly and by day 50 of gestation the six divisions of the adult CNS are apparent in the fetus. (B)

The organization of the CNS (brain and spinal cord) is presented in the table and color coded to match the divisions shown in the adult brain (sagittal section) (C).

- Le **TÉLENCEPHALE** est la vésicule qui se développe le plus, donne naissance à tous **les hémisphères cérébraux (cortex)**. En regard du télencéphale, on trouve **2 ventricules latéraux**
- Le **DIENCÉPHALE** est présent **en regard du 3ème ventricule**. Sa paroi donne naissance à 2 structures : le **thalamus** et **l'hypothalamus** et à partir de cette paroi, se formeront les vésicules optiques qui donneront naissance aux **structures de l'oeil dont la rétine** (=dérivés neurectoblastique).
- Le **MÉSENCEPHALE**: **aqueduc de sylvius**

Et en regard du 4ème ventricule :

- Le **MÉTENCÉPHALE** donne naissance au **cervelet** et à la **protubérance**
- Le **MYÉLENCEPHALE** donne naissance au **bulbe rachidien**

3) Théories de la neurulation

Deux théories se sont succédées pour expliquer la transformation de l'ectoblaste en neurectoblaste :

- par **induction**
- par défaut

A) Induction neurale – théorie classique

La **plaqué préchordale** et la **chorde dorsale** joueraient un rôle important, agiraient sur l'**ectoblaste médio-dorsal** pour le transformer en **neurectoblaste** à l'origine du système nerveux.

A cela, 2 explications :

- **théorie de l'induction verticale** : la **PLAQUE PRECHORDALE** et **CHORDE DORSALE** sécrètent des facteurs
- **théorie de l'induction planaire** : LE **NŒUD PRIMITIF** secrète des facteurs qui se propagent tout le long de l'ectoblaste médio-dorsal (onde moléculaire)

B) Neuralisation par défaut – théorie moderne

Chez les amphibiens, au niveau du feuillet le plus superficiel, si on découpe une partie du feuillet ectoblastique et qu'on l'isole des autres feuillets en culture. On observe que ces cellules ectoblastiques SPONTANÉMENT se transforment en neurectoblaste puis cellules neurales in vitro ! => Auto-neuralisation

C) Réconciliation des deux théories

- *Région apicale de Blatula d'Amphibien (ectoblaste) isolé dans un puits avec le facteur BMP4 => l'ectoblaste devient de l'épiderme.*

=> Donc la transformation de l'ectoblaste en épiderme est lié à **un facteur actif qu'est BMP4 = mol épidermisante**. Il se fixe sur des récepteurs membranaires.

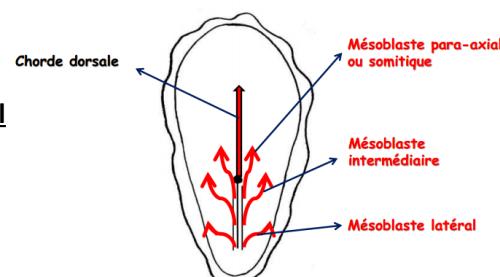
Expérimentalement, on mute ces récepteurs à BMP4 pr les rendre non fonctionnels => pas de formation d'épiderme ce qui montre que BMP4 est bien impliqué dans la formation de l'épiderme => et l'ectoblaste devient du neurectoblaste (par défaut)

- *On peut penser qu'il n'y a pas de récepteurs à BMP4 sur les cellules ectoblastiques médio-dorsales, MAIS non il y a bien des récepteurs à BMP4 sur ces cellules médio-dorsales.*

EXPLICATION FINALE =>

- **Réconciliation** : Le **nœud primitif** et l'**ensemble de la chorde dorsale** sécrètent des **mol** qui se lient à **BMP4** et qui vont l'empêcher d'agir et de se fixer sur l'**ectoblaste médio-dorsale**. Ces **mol** inhibent l'**induction épidermique**.
- **Les cellules ectoblastiques adoptent par défaut le phénomène Neural** à moins qu'on leur dise de faire autre chose (**BMP4 => épiderme**)

Migration des cellules mésoblastiques à partir du nœud primitif et de la ligne primitive



PHASE SOMITIQUE

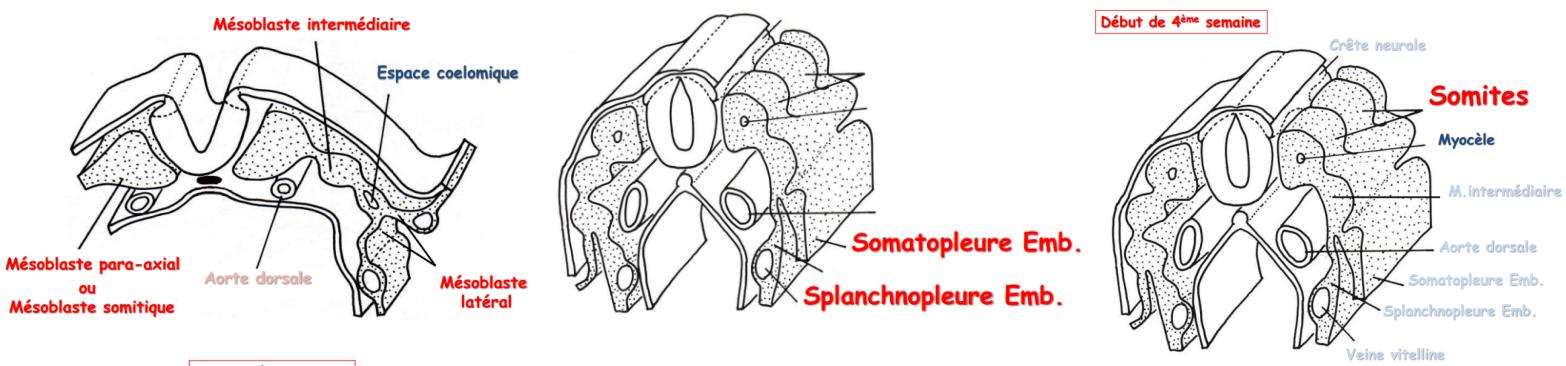
(concomitante à la neurulation => retour au 20ème J)

A) Formation et destinée des somites

On trouve 3 cordons de mésoblaste :

- **Le mésoblaste para axial ou somitique** duquel se forme les somites
- **Le mésoblaste intermédiaire**
- **Le mésoblaste latéral** : il se creuse de petites cavités appelées **espaces coelomiques**. Elles vont confluer pour aboutir au clivage du mésoblaste latéral en deux cavités séparées par une lame : **le coelum intra embryonnaire** => On assiste au **clivage** du mésoblaste latéral en deux feuillets que l'on appelle :
 - **la somatopleure embryonnaire (feuillet le plus dorsal),**
 - **la splanchnopleure embryonnaire (feuillet ventral)** qui recouvre l'entoblaste.

Ces feuillets sont en continuité avec le somato et splanchno extra embryonnaire (voir plus loin).



- Les somites dérivent du mésoblaste para-axial, rapidement segmentation régulière progressive du mésoblaste para-axial ou somitique dans le sens cranio-caudal, qui permet l'individualisation des somites.
- Au niveau des somites, il y a une cavité centrale remplie de liquide : le **myocèle**.
- les somites sont des **massifs cellulaires distincts**.
- La première paire de somites apparaît de la **région cervicale** et se prolonge dans le sens cranio-caudal => 42 à 44 paires de somites à la fin de la 5ème semaine.

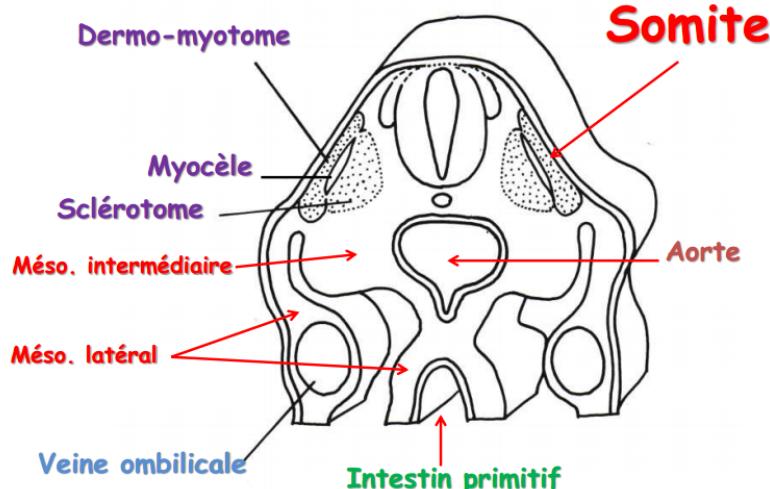
L'âge de l'embryon peut être estimé en fonction du nbr de somites du 20 au 35ème jour, ensuite ces structures sont remaniées et ne permettent plus cette détermination.

B) Evolution des somites

A la fin de la 4ème semaine (28-30ème J) :

- l'embryon devient **cylindrique**, car les bords de l'embryon basculent.
- Le feuillet entoblastique finit par s'enrouler et donne naissance à **l'intestin primitif (puis tube digestif)**.
- De part et d'autre du vaisseau central, **2 cordons de mésoblaste intermédiaire**
- Le mésoblaste latéral avec la splanchnopleure contre l'intestin primitif et le somatopleure.
- le **myocèle** s'allonge et définit **2 territoires** au niveau des somites :
 - **région ventro-médian** : le **sclérotome**
 - **région dorso-latéral (sous l'ectoblaste)** : le **dermo-myotome**

Fin de 4ème semaine



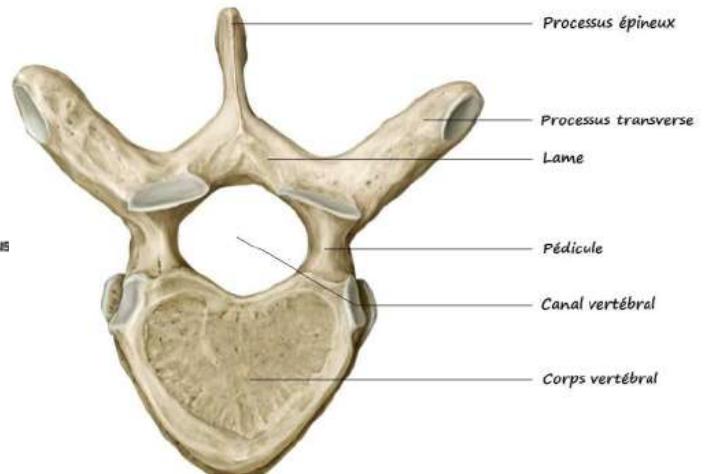
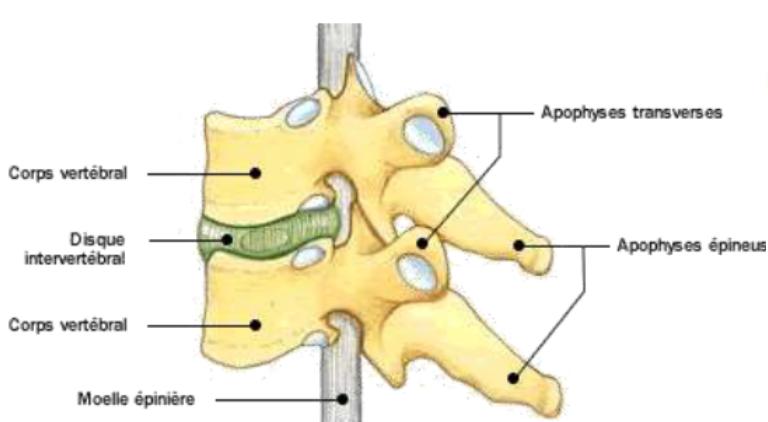
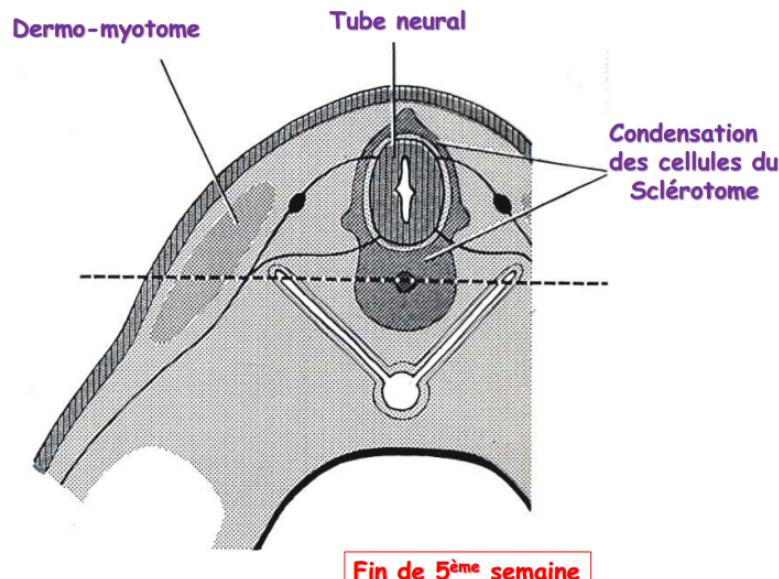
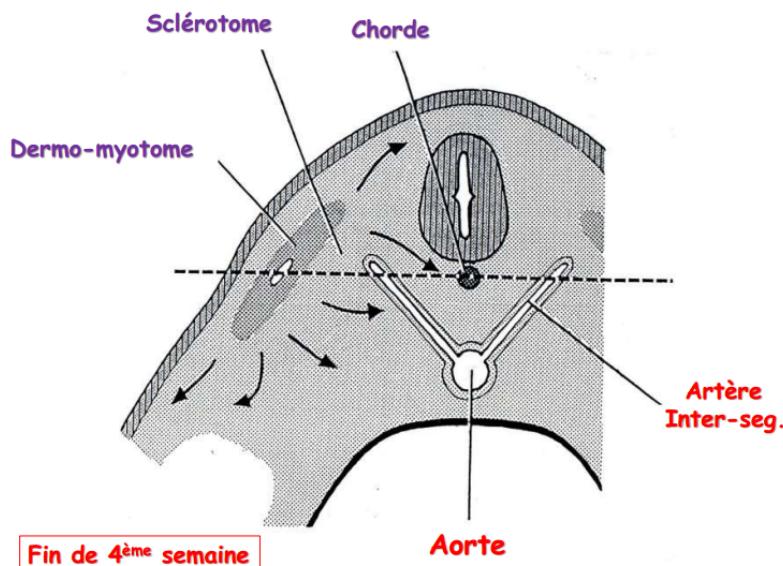
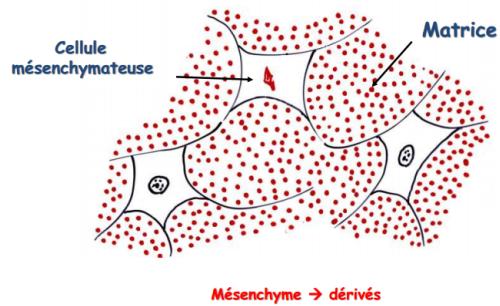
1) Région médio-ventrale ou Sclerotome

- Le tissu devient du **mésenchyme** qui donnera naissance à tous les dérivés de mésenchyme.

Les cellules mésenchymateuses vont migrer et **donneront naissance aux différentes structures d'origine mésenchymateuse (TConj, TO, TM...)**.

- Certaines cellules du sclerotome vont migrer en direction du tube neural et la chorde dorsale et se **condenser autour de ces 2 structures :**

- Autour du **tube neural**, elles vont former des **arcs postérieur vertébraux** par condensation (*délimite le canal vertébral: moelle épinière*)
- Autour de la **chorde dorsale**, elles vont former des **corps vertébraux** par condensation.



Coupe frontal de la vertèbre qui passe par la chorde dorsale

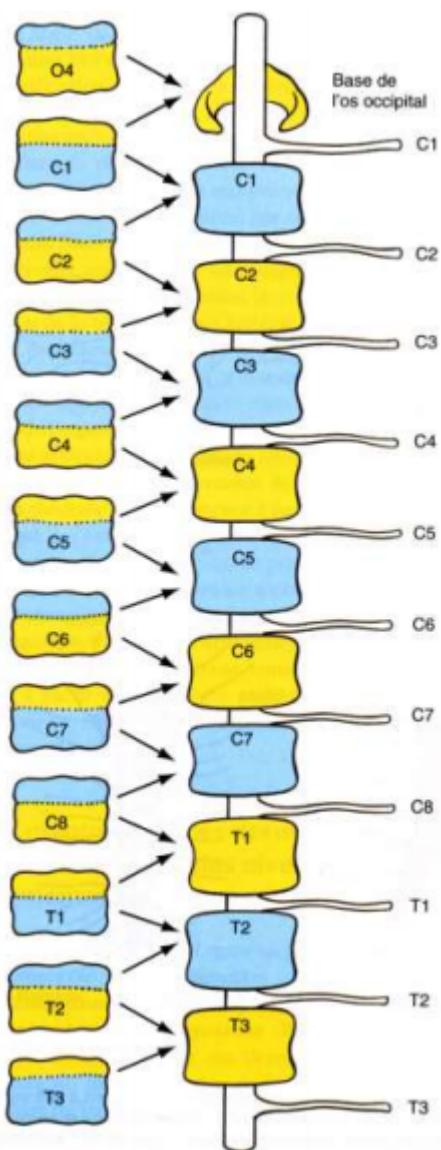
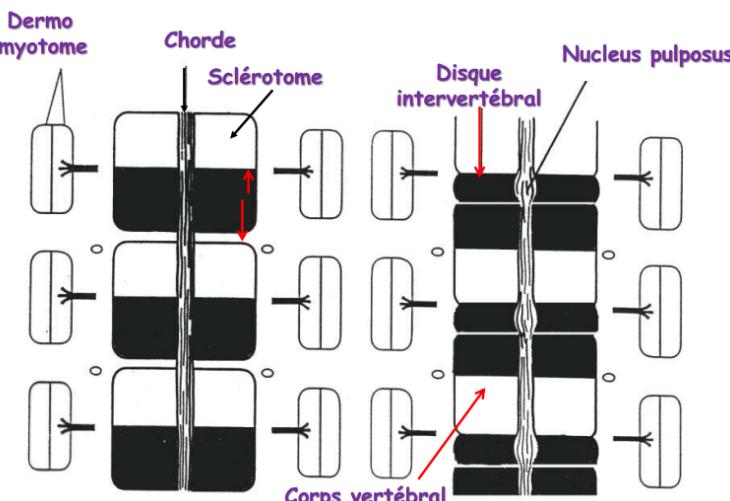
- Remaniements des cellules du sclerotome autour de la chorde dorsale. **2 territoires :**

- *En blanc* : réseau de **cellules à mailles lâches**
- *en noir* : réseau de **cellules à mailles serrées**

- **Un plan de clivage** apparaît au nv du réseau de cellules à maille serrées. A partir d'un même sclerotome, la partie inférieure à maille serrée « tombe » et fusionne avec la partie supérieure du réseau à maille lâche du sclerotome situé en dessous, formant ainsi tous **les corps vertébraux**

Le disque intervertébral dérive lui, de la partie supérieure du réseau à mailles serrées qui reste après clivage (=> 2ème plan de clivage)

=> Chaque vertèbre est formée par **la contribution de 4 sclerotomes adjacents** sur toute la longueur de la colonne vertébrale.



4 paires de somites occipitaux ...partie occipitale du crâne

8 paires de somites cervicaux ...7 vertèbres cervicales

12 paires de somites thoraciques ...12 vertèbres dorsales

5 paires de somites lombaires ...5 vertèbres lombaires

5 paires de somites sacrés ...Sacrum

8 à 10 paires de somites coccygiens ...3 ...Coccyx

8 paires de somites cervicaux forme 7 vertèbres cervicales seulement, car décalage au nv de la première qui participe à la formation de la base de l'os occipital

- Les **nerfs rachidiens** sortent de la **moelle épinière** en regard de ce sclerotome, à la jonction claire-sombre. Pour qu'ils puissent sortir ils doivent passer entre deux vertèbres adjacentes. Ils sont destinés à des cellules issues du **dermo-myotome** (cellules participant à la formation du muscle strié squelettique).

- Une **vertèbre** est une **structure inter-segmentaire**. La **crête neurale** participe à la formation des **ganglions rachidiens**. Les **neurones moteurs** émettent des **axons** qui sortent de la moelle épinière.

- La **chorde dorsale** est incorporée dans les **corps intervertébraux** (au centres des vertèbres et des disques) à l'intérieur des disques sous la forme de **nucleus pulposus** ; elle va donc dégénérer et disparaître.

=> Il y a une possibilité que les chordes persistent entraînant l'apparition de **chordome** (tumeur bénigne).

Comment se forment les vertèbres ?

Les cellules du sclerotome forment soit le corps vertébral, soit l'arc vertébral en réponse à des **substances inductrices** :

- sécrétées par la Chorde => Corps vertébrale
- sécrétées par le Tube Neural => Arc vertébral

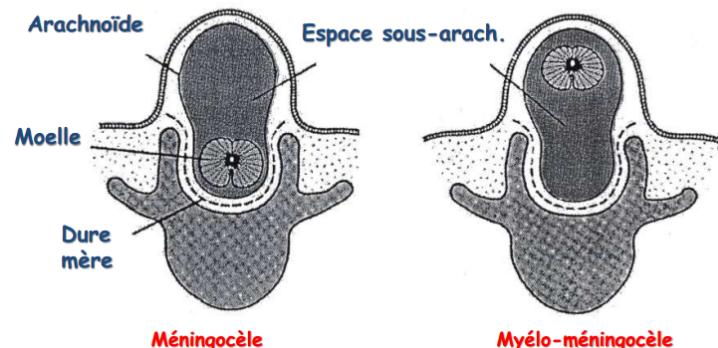
- La formation et fermeture du tube neural conditionne la formation de l'arc postérieur de la vertèbre. Si absence de fermeture du tube Neural => les arcs vertébraux postérieurs ne fusionnent pas en arrière, le canal vertébral reste ouvert => épine postérieure bifide = **SPINA BIFIDA**

=> Dans ce cas, il y a des malformations associées au nv de la moelle épinière. Le contenu du canal vertébral fait saillie dans un sac ou cèle et forme :

- un méningocèle (poche méningée) ou plus grave
- un myéoloméningocèle (poche avec structure nerveuse et méningées)

Si absence de fermeture du neuroport cranial => anencéphalie = pas viable

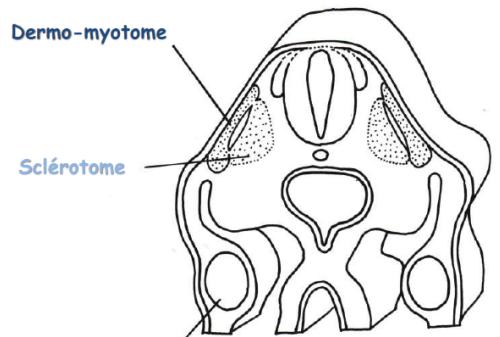
Spina bifida



2) Région dorso-latérale ou Dermo-Myotome

Les cellules vont donner naissance à différentes cellules :

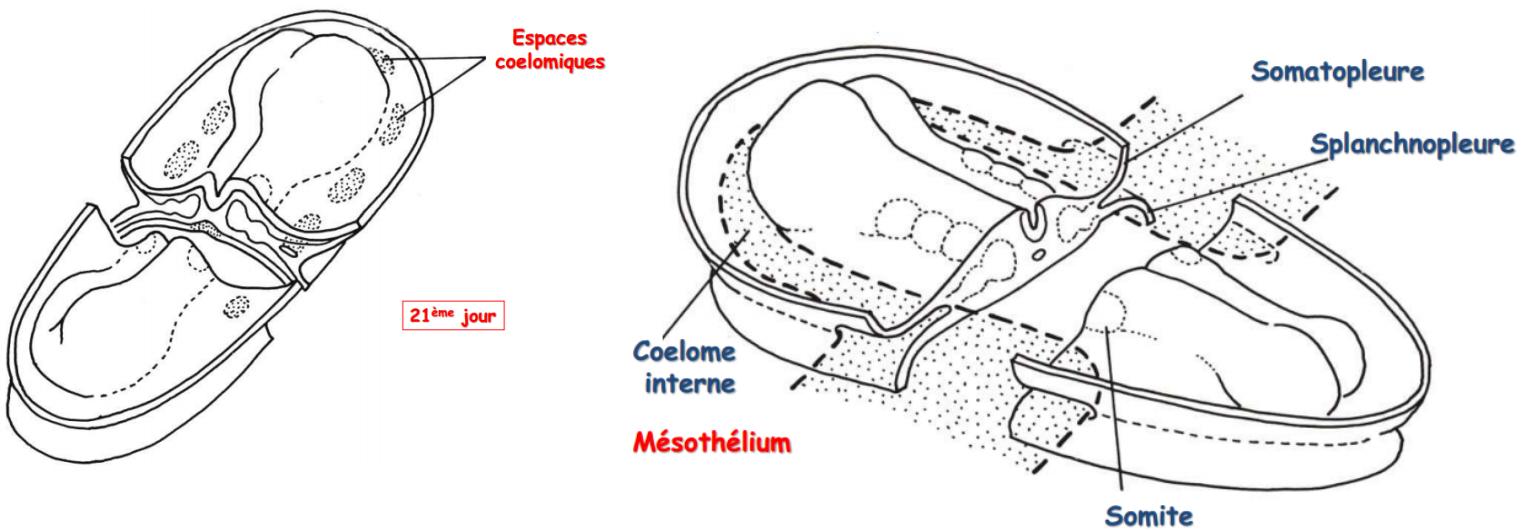
- Le myotome dérive des cellules mésenchymateuse et est à l'origine des **muscles striés squelettiques** (tronc et membres, pas face)
- Le dermatome dérive des cellules mésenchymateuse sous l'épiderme et est à l'origine du **tissu conjonctif cutané** = le **derme**



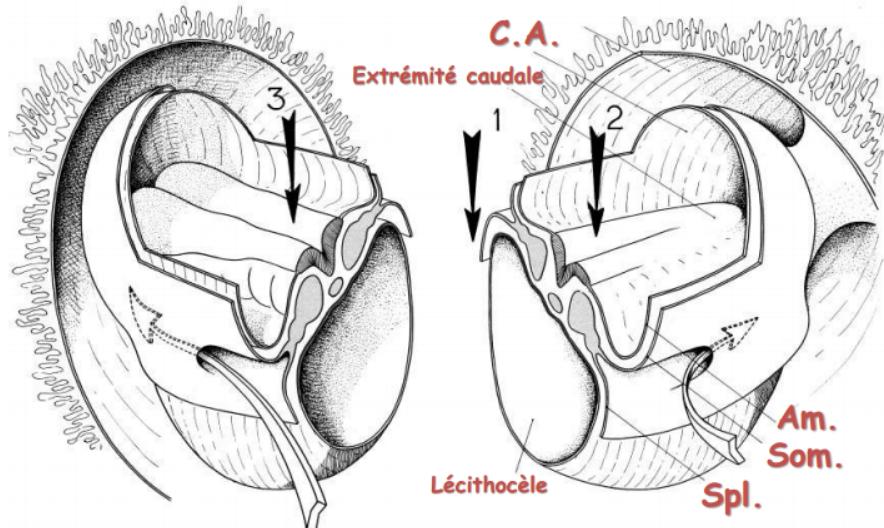
COELOME INTERNE

Le **coelome interne** se développe au niveau du **mésoblaste latéral**. La cavité de **l'espace coelomique** à l'intérieur du **mésoblaste latéral**, au **21^{ème} jour**, fusionne pour former le **coelome intra embryonnaire**. Le coelome interne a une forme de **fer à cheval** dont la **courbure** est située au niveau de l'**extrémité crâniale** en avant de l'embryon, au **22^{ème}-23^{ème} jour**.

22^{ème} - 23^{ème} jour



Il clive le **mésoblaste latéral** en deux lames, le **somatopleure** embryonnaire qui tapisse l'**ectoblaste** et le **splanchnopleure** embryonnaire qui tapisse l'**entoblaste**. On retrouve du **cœlome interne** entre ces deux plaques. La **vésicule vitelline** est en continuité avec le **splanchnopleure intra embryonnaire**. Le **cœlome intra-embryonnaire** est en **communication** avec le **cœlome extra-embryonnaire**. Les **bords du disque embryonnaire** basculent **ventralement** et donne une forme **cylindrique** à l'embryon à la **4ème semaine**.



- Le **cœlome interne** est à l'origine de **trois cavités séreuses** de l'organisme (cavités closes bordées par les séreuses), la **plèvre**, le **péritoine** et le **péricarde** tapissées d'un **mésothélium**.

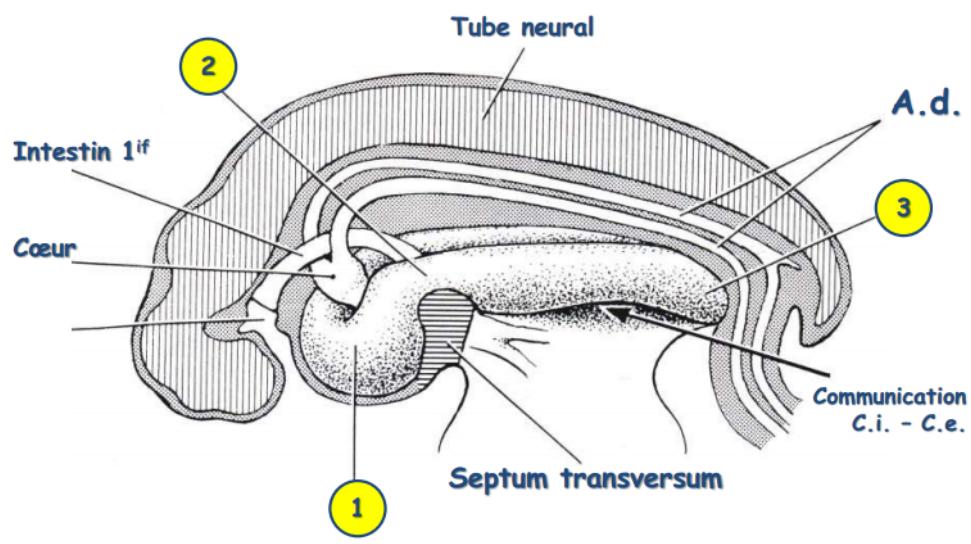
Milieu de la 4ème semaine :

- Le **cloisonnement** du cœlome interne entraîne donc l'apparition de la première cavité séreuse, la **cavité péricardique**. La portion courbe du fer à cheval (1) distribué autour du cœur forme la **cavité péricardique**.

- Les deux conduits (2) reliant la cavité péricardique à la future cavité péritonéale forment les **canaux péricardo-péritonéal** à l'origine de la **cavité pleurale**.

- En (3), Les **extrémités** des branches du fer à cheval sont à l'origine de la **cavité péritonéale**.

Ces 3 cavités finiront par s'individualiser. Et les deux canaux péricardo-péritonéal deviendront les cavités pleurales.



- 1 - Cavité péricardique
- 2 - Canal péricardo-péritonéal gauche
- 3 - Cavité péritonéale

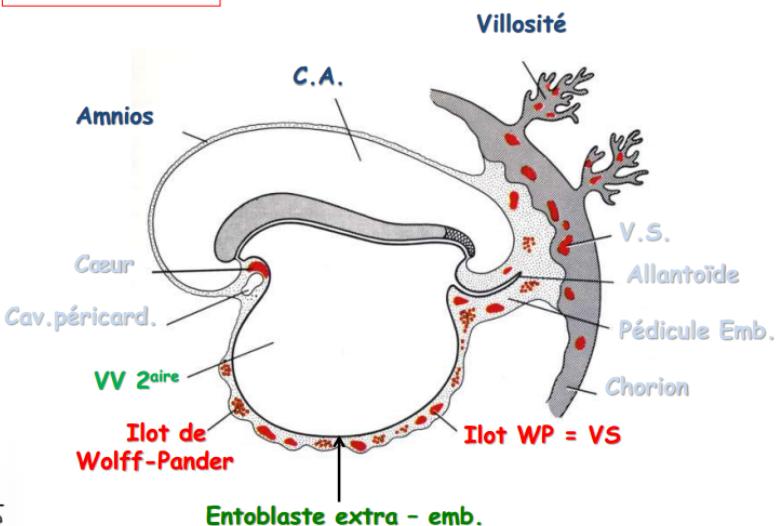
FORMATION DES VAISSEAUX ET CELLULES SANGUINES

Les vaisseaux et les cellules sanguines sont formées à partir d'un **territoire mésobastique**.

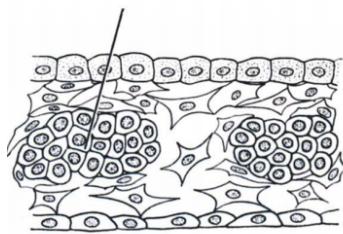
Les premiers vaisseaux et cellules sanguines se forment initialement au niveau d'un **territoire extra embryonnaire**, dès la **3^{ème} semaine**. Ils apparaissent au niveau de la **splanchnopleure extra embryonnaire** sous la forme **d'ilots de Wolff – Pander** (= ou **ilot vasculo-sanguin** : VS).

Ensuite, la formation se déroule au niveau du **pédicule embryonnaire** dans un territoire extra embryonnaire.

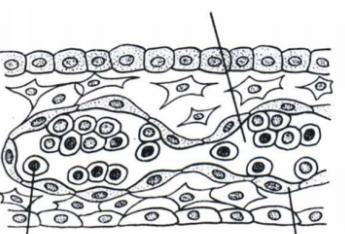
3^{ème} semaine



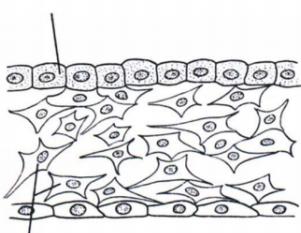
Ilôt vasculo-sanguin (WP)



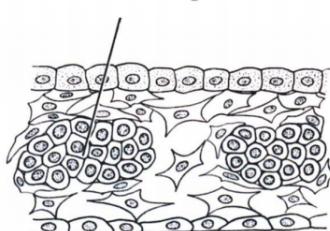
Lumière vasculaire



Entoblaste extra-emb.



Ilot vasculo-sanguin (WP)



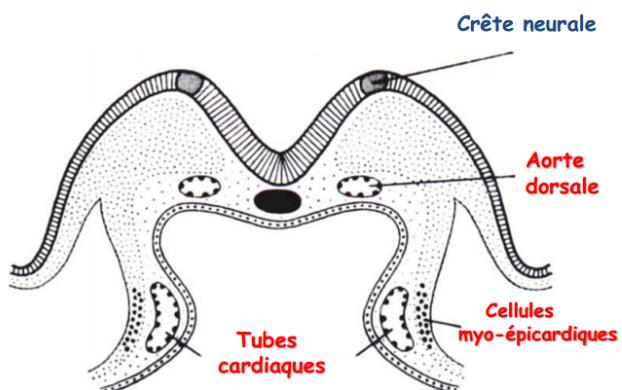
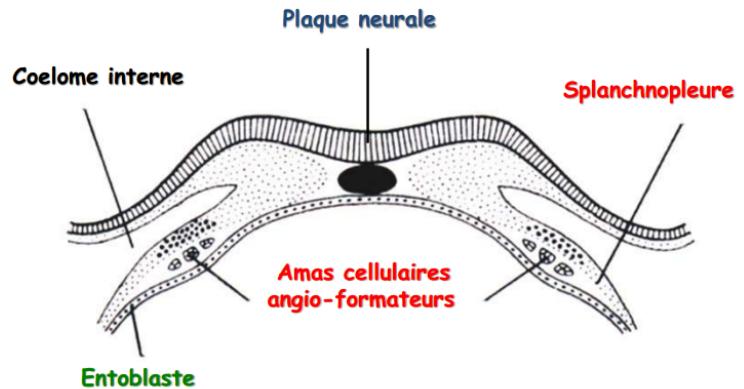
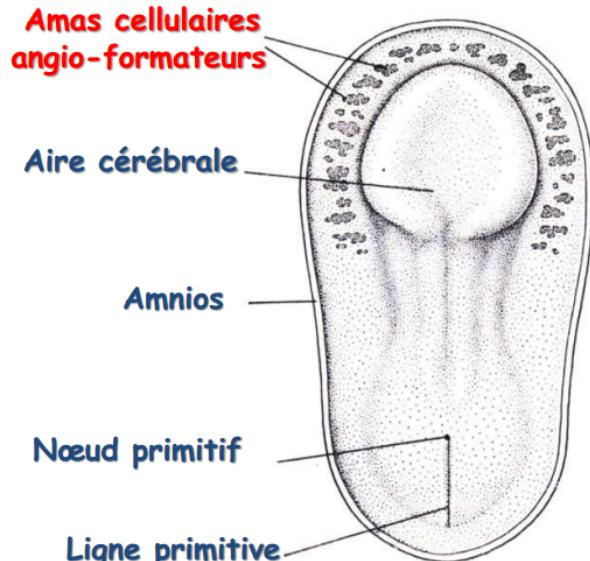
Les **îlots VS** sont à l'origine d'une **différenciation**, les cellules s'aplatissent et s'organisent pour former un **épithélium pavimenteux simple** se disposant autour d'une lumière centrale, **l'endothélium**. Les cellules situées au centre de ces îlots se différencient en **cellules sanguines**, elles apparaissent au niveau du **territoire extra embryonnaire** et correspondent à des **globules rouges nucléés**. => origine commune aux cellules vasculaires endothéliales, et aux cellules sanguines

La première hématopoïèse nommée **hématopoïèse extra embryonnaire** donne naissance aux différentes cellules sanguines : **globules rouges** et **globules blancs**. Le **précurseur commun** aux cellules **endothéliales** et **sanguines** se situe au niveau du **pédicule embryonnaire**.

- Cette formation de vaisseaux et de cellules sanguines est à l'origine de la **circulation vitelline** et de la **circulation ombilicale**.

On retrouve la présence de formation de vaisseaux dans le **mésoblaste intra embryonnaire**.

Les premiers vaisseaux embryonnaires apparaissent dans le **mésoblaste** situé au niveau de l'**extrémité céphalique** vers la fin de la 3ème sem. La **condensation** des cellules mésoblastiques au niveau céphalique forme des **amas cellulaires angio-formateurs**. Seulement des vaisseaux y sont formés.

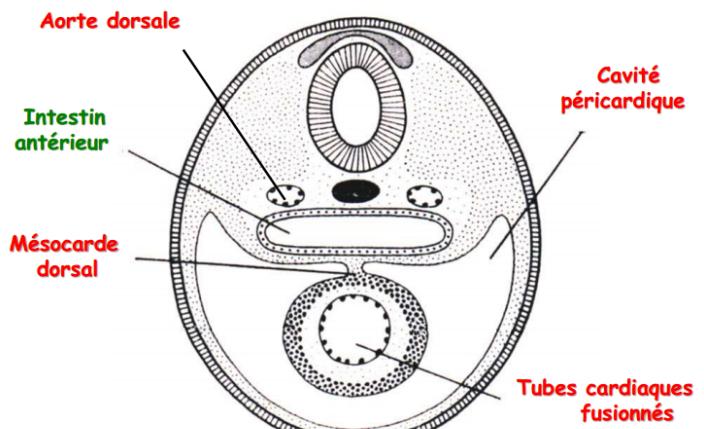
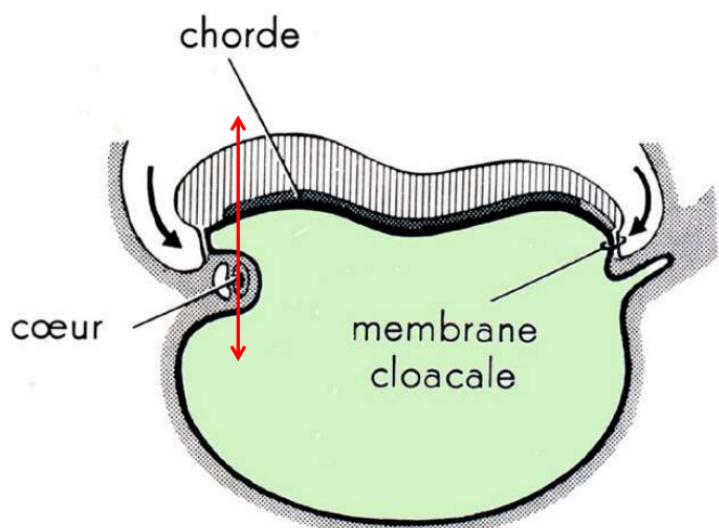
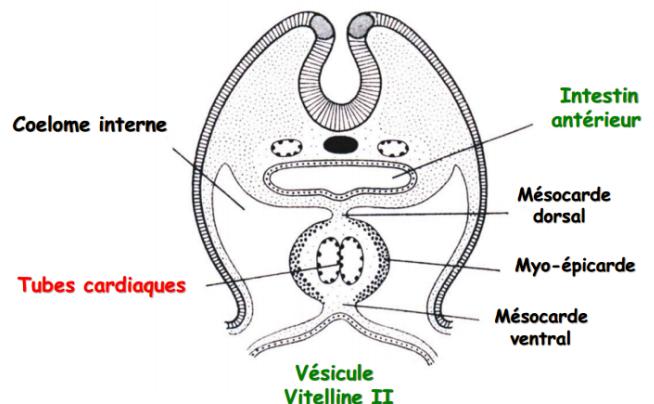


Lors de la **4ème semaine**, on observe la **délimitation**. Les **bords** vont **basculer ventralement** et deux cavités bordées par des cellules endothéliales vont préfigurer **deux tubes cardiaques**.

La paroi cardiaque (muscle) se condense autour de la cavité cardiaque.

Les **deux tubes cardiaques** finissent par **fusionner** à la **fin de la 4ème semaine** pour former un **tube cardiaque unique** entouré par une paroi d'origine mésoblastique qui forme le **myocarde** et qui entraîne la **disparition du mésocharde ventral**. Le cœur reste relié par le **mésocharde dorsal**.

Le cœur se recloisonne pour former un nouveau **cloisonnement de tubes cardiaques** et ainsi faire apparaître les **4 cavités définitives**.

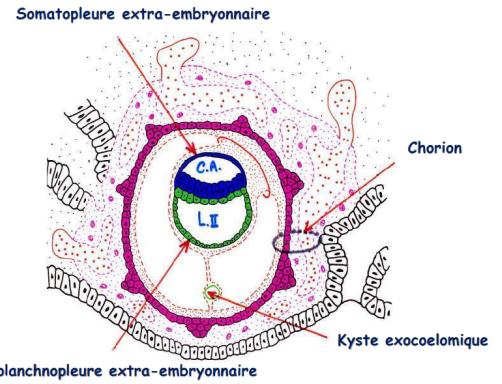


PLACENTA

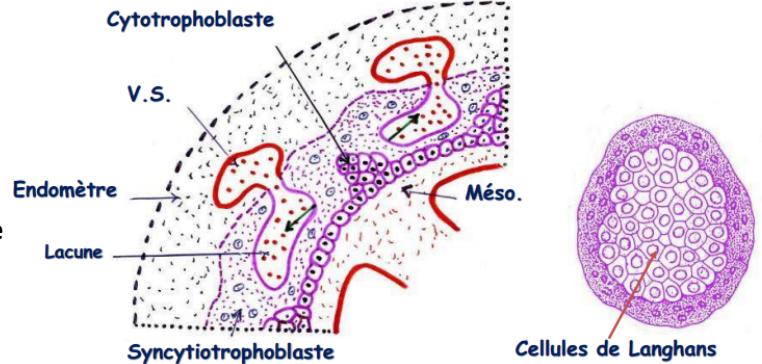
Formation des villosités trophoblastiques

En fin de 2ème sem, à partir de la sphère choriale (=chorion) => apparition des villosités trophoblastiques à l'origine du placenta. Le placenta évolue selon trois stades :

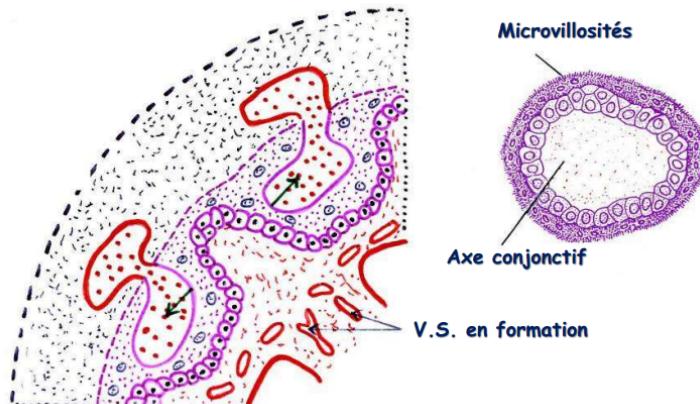
- **Stade de villosité primaire (12ème jour)** : Marqué par une prolifération de cellules cytотrophoblastiques qui forment des petits amas qui refoulent le syncytiotrophoblaste. Dès l'axe de la villosité primaire, on a une prolifération de **cellules cytотrophoblastiques** (=cellules de Langhans) qui repoussent le syncytiotrophoblaste. En périphérie, on trouve du syncytiotrophoblaste et tout autour on trouve du sang maternel. **Stade de villosité non fonctionnel**



Villosité Primaire : 12ème jour



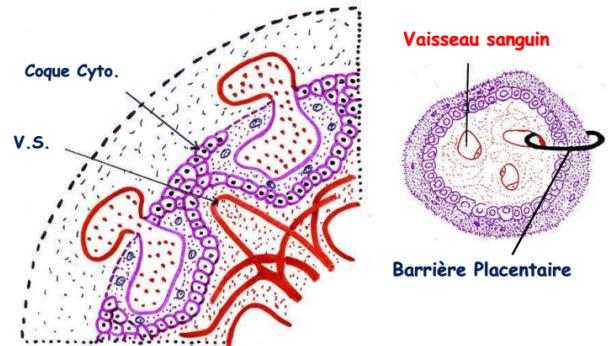
Villosité Secondaire : 15ème jour



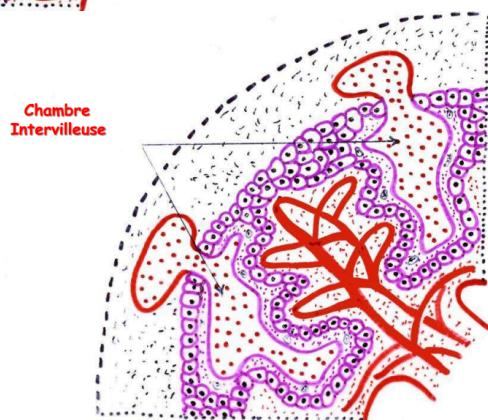
- Stade villosité tertiaire (18-19ème jour):**

Ce stade se déroule au niveau de l'**axe des vaisseaux sanguins** véhiculant du sang embryonnaire et ensuite du sang fœtal. Ces vaisseaux sanguins sont entourés par du **mésoblaste** et du **tissu conjonctif** et tout autour par du **cytotrophoblaste** et du **SCt**. Ces vaisseaux envahissent l'axe de la villosité tertiaire et permettent ainsi la **circulation ombilicale**.

Villosité Tertiaire : 18-19ème jour

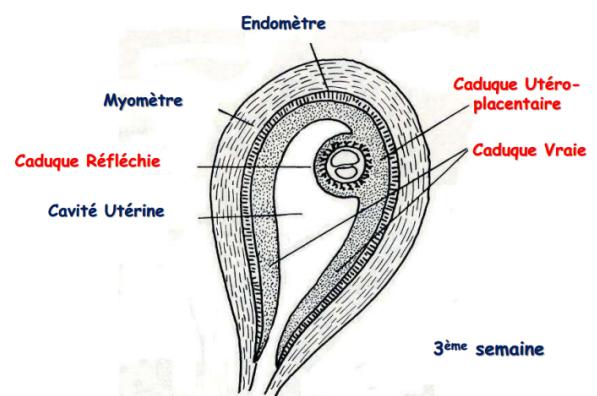
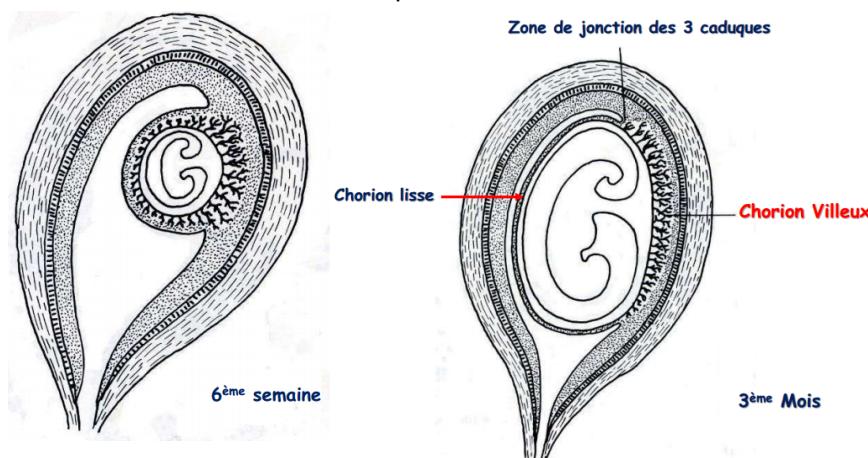


Ces villosités sont **fonctionnelles** et peuvent assurer les échanges entre la circulation maternelle et la circulation fœtale sans qu'il y ait de mélanges entre les deux circulations. Pour cela, il y a interposition de la **barrière placentaire** qui est constituée par du **SCt**, du **cytotrophoblaste**, du **mésoblaste extra embryonnaire** et par la **paroi des vaisseaux sanguins**. Parallèlement à la formation des **vilosités tertiaires** on assiste à une prolifération **cytotrophoblastique** au sommet des villosités ce qui va former une **coque cytotrophoblastique** qui s'interpose entre l'endomètre et le **SCt**. Le sang maternel circule dans la **chambre intervilleuse**.

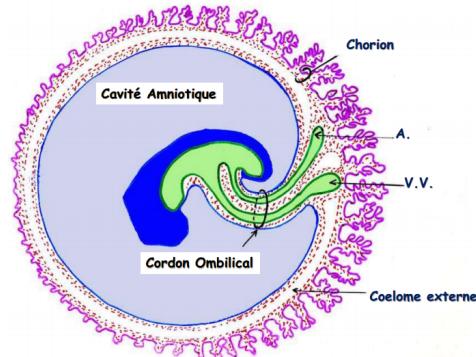


Les Caduques utérines :

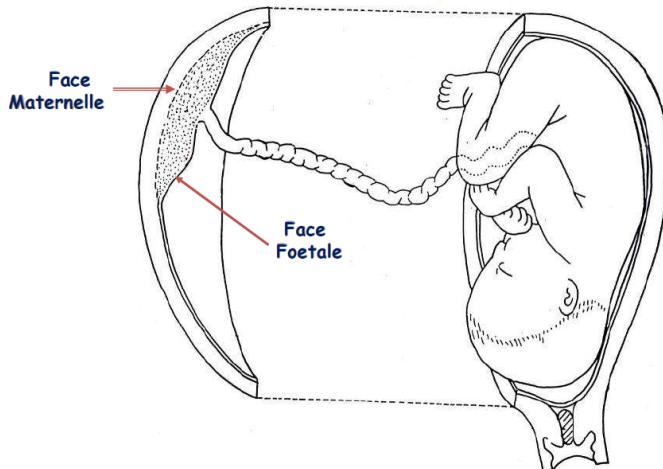
Elles correspondent à l'**endomètre** après la **réaction déciduale**. A la **6ème semaine**, des villosités placentaires se développent en regard de la **caduque placentaire** et de la **caduque ovulaire**, sur toute la circonférence de la sphère choriale.



L'œuf augmente de volume et progressivement, vers le **3ème mois**, seules vont persister les villosités en regard de la **caduque utero placentaire**. Les villosités formées en regard de la **caduque ovulaire** vont involuer et vont finir par disparaître. Cela permet la **fusion de la caduque ovulaire et de la caduque pariétale**. On observe donc un développement d'un **chorion villeux** au niveau des **vilosités placentaires** et d'un **chorion lisse**, dépourvu de villosités.



Structure du placenta à terme

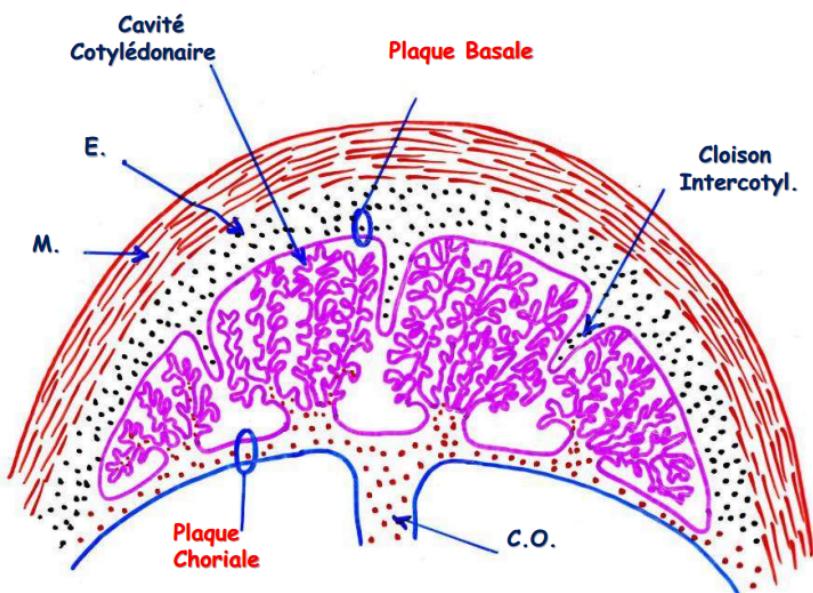
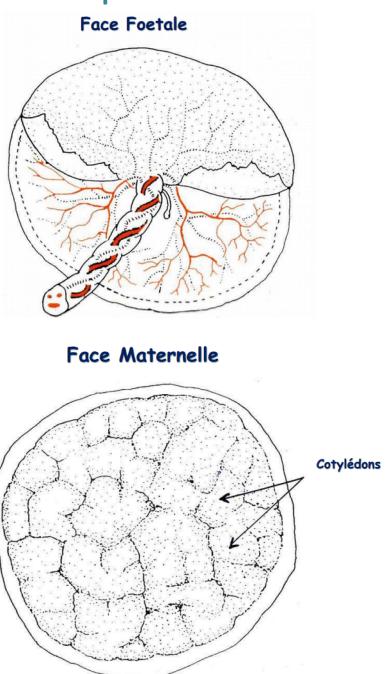


Le **placenta à terme**, à la forme d'une galette d'environ **20 cm de diamètre** et de **2 à 3 cm d'épaisseur**.

Il comprend deux faces :

- **Une face fœtale**, en regard du **cordon ombilical**. Du côté du fœtus, avec un **aspect lisse** car tapissé par l'amnios et présentant des ramifications des **vaisseaux ombilicaux** (visualisation par transparence) qui vont pénétrer perpendiculairement dans l'axe des villosités.
- **Une face maternelle**, à l'**interface** avec la **caduque utero placentaire** (**aspect rugueux**). Cette face est subdivisée en plusieurs **cotylédon**s (entre 20 et 30), ils correspondent à du placenta unitaire (unité vasculaire) irrigué par une branche des artères ombilicales. Face maternelle : elle est divisée en territoires appelés cotylédon séparés par des cloisons intercotylédonnaires.

Les **tronds villositaires** se ramifient et sur le versant de la face maternelle, ils sont séparés par des **cloisons intercotylédonnaires incomplètes**.

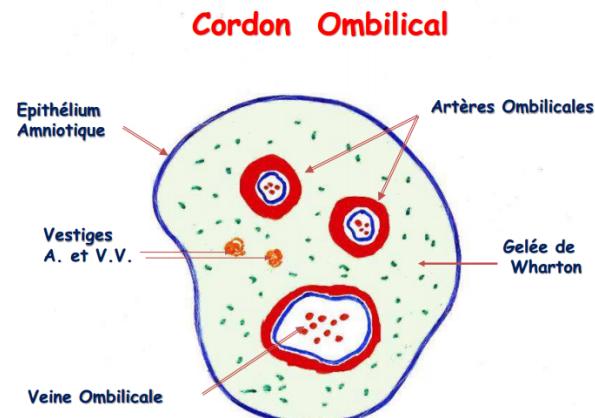


*Placenta plus évolué : en pointillé noir => caduque utérine. Face fœtale du placenta correspond à la **plaque choriale** et la face maternelle correspond à la **plaque basale**. Chaque cotylédon contient un tronc villositaire unique qui se ramifie, chaque cotylédon correspond à un placenta unitaire. Ils sont séparés par des cloisons intercotylédonnaires.*

Le Cordon ombilical :

Il mesure **50 cm de long et 2cm de diamètre** et est toujours constitué de **deux artères ombilicales** et **une veine ombilicale** entourés par de la **gelée de Wharton** (tissu riche du mésenchyme embryonnaire). Les artères amènent le sang vers le placenta (pauvre en O₂). La veine ramène le sang du placenta vers le fœtus (riche en O₂). En périphérie, il est entouré par de l'**amnios** en surface.

Si l'on réalise une coupure à proximité du fœtus, on pourra observer des **vestiges** de la **vésicule vitelline secondaire** et de l'**allantoïde**.



L'évolution des villosités placentaires :

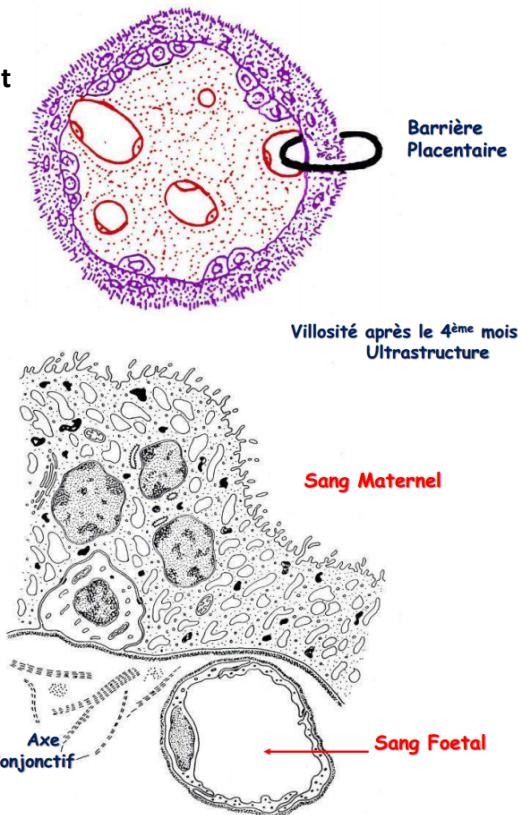
- Les villosités, après le **4ème mois**, évoluent vers une plus grande fonctionnalité, elles permettent l'**amincissement de la barrière placentaire**.

- Les **capillaires** (vaisseaux sanguins) de l'axe de la villosité se **rapprochent** de la périphérie de celle-ci.
- Il y a une **raréfaction des cellules cytotrophoblastiques** permettant aux vaisseaux de se rapprocher du SCt. Au niveau du SCt les noyaux se regroupent et forment ainsi des **plages nucléées** et des **plages** uniquement formées de **cytoplasme**.

On peut ainsi observer des ramifications de cellules cytotrophobastiques de manière discontinue.

Cet **amincissement** permet des **échanges facilités** entre les parois très minces.

Au cours du dvpt placentaire, les villosités tendent vers fonctionnalité plus grande. La barrière placentaire va s'amincir. La couronne de cellules cytotrophoblastiques devient discontinue. Autour on retrouve le syncytiotrophoblaste avec ses microvillosités. Les vaisseaux de l'axe ont tendance à se rapprocher de la périphérie, du syncytio => Barrière placentaire amincie avec seulement paroi des cellules endothéliales et syncytio => favorise les échanges

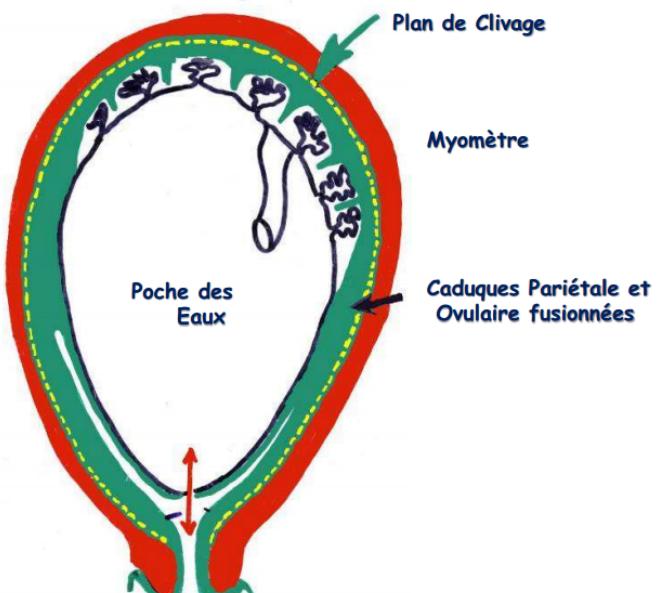


Après l'accouchement :

- Après l'accouchement, décollement du placenta et des caduques utérines => La **délivrance**.

Le cordon ombilical, le placenta, les membranes (paroi de l'amnios et une partie de la caduque) se décollent lors de la délivrance.

- On doit toujours réaliser une **examen** du placenta pour s'assurer qu'il soit entier et **bien décollé**. S'il reste des fragments de placenta, cela peut entraîner une **hémorragie de la délivrance**.



GROSSESSES GÉMELLAIRES

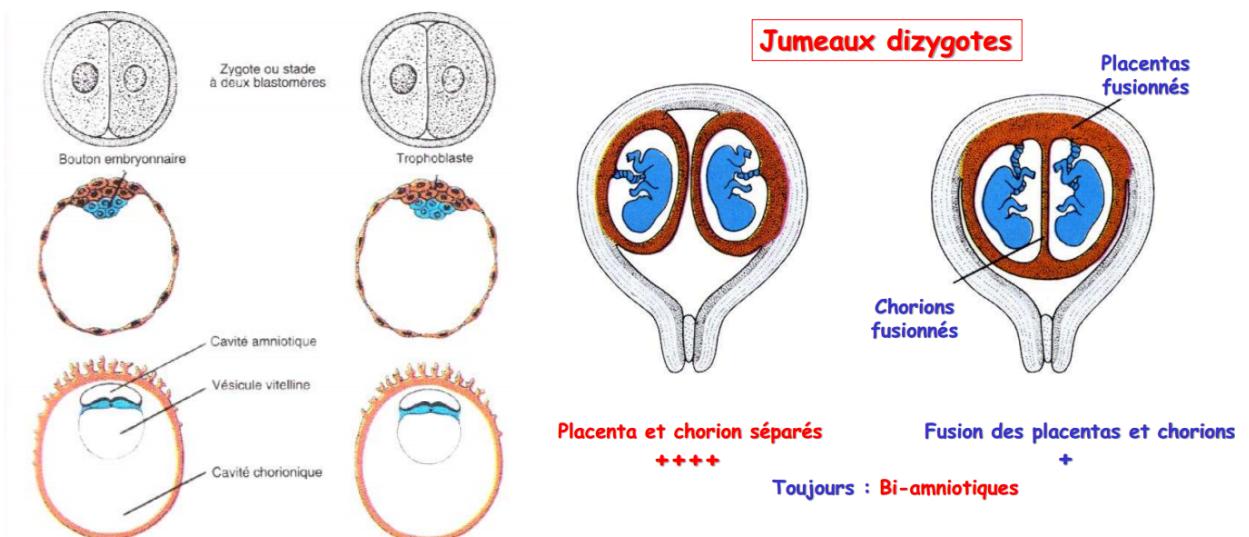
La **gestation** est principalement **unique** dans l'espèce humaine.

Mais parfois on peut observer la présence de **grossesses multiples** ; le plus souvent des **grossesses gémellaires** : environ **1% des grossesses**.

Les **jumeaux dizygotes** (deux œufs implantés) à **faux jumeaux**

Les **jumeaux monozygotes** (un seul œuf segmenté) à **vrais jumeaux**

A) Jumeaux dizygotes :



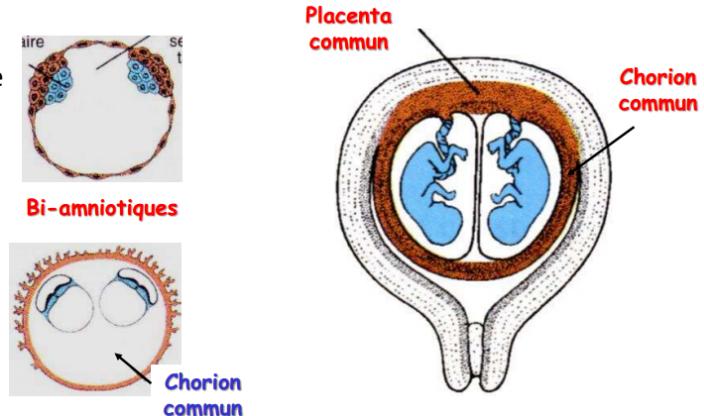
Ce sont les **faux jumeaux**. Ils correspondent à **70% des grossesses gémellaires**, soit 0,7% des naissances. Cela se produit lors d'une **double ovulation sur un même cycle**. C'est-à-dire que deux ovocytes ont été fécondés par deux spermatozoïdes différents. Ces jumeaux sont de **constitutions génétiques différentes**. Ils présentent un **placenta et un chorion séparés**. L'**implantation** a lieu dans deux **territoires éloignés** au niveau de l'utérus. Parfois l'**implantation** à lieu *côte à côte*, pouvant entraîner des *chevauchements* et donc le **fusionnement du placenta et du chorion** (rare). Les jumeaux dizygotes sont toujours **diamniotiques**, ils présentent deux cavités amniotiques différentes.

B) Jumeaux Monozygotes :

Ce sont les **vrais jumeaux**. Ils correspondent à **30% des grossesses gémellaires**, soit 0,3% des naissances. Ils résultent du clivage du zygote à **des stades différents du développement** durant les deux premières semaines.

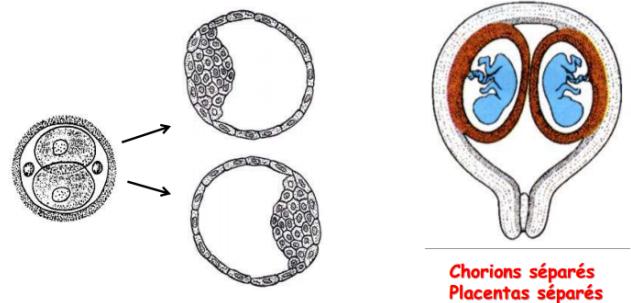
1) Clivage au stade masse cellulaire interne (MCI) :

Majorité des cas. A ce stade, le **blastocyste** est formé d'une **couronne périphérique trophoblastique**. Seule la **MCI** se **clive** à la fin de la **première semaine**, mais la couronne reste commune. On obtient alors des jumeaux possédant un **chorion et un placenta commun**. Ce sont toujours des jumeaux **diamniotiques**, le clivage ayant lieu avant la formation de la cavité amniotique.



2) Clivage au stade de 2 blastomères :

C'est un **clivage très précoce**. Cela donne naissance à **deux blastocystes** qui arrivent dans la cavité utérine et tout se déroule comme chez les jumeaux dizygotes. Les blastocystes vont **s'implanter dans deux endroits distincts** et ils possèdent donc **deux chorions séparés et deux placentas séparés**. Ils possèdent cependant le même patrimoine génétique. Ils sont **biamniotiques**.

3) Clivage tardif au stade de disque embryonnaire :

- Rare

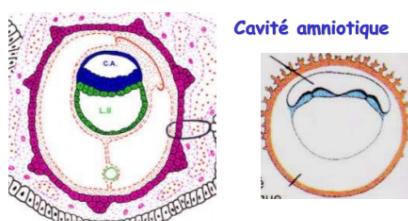
- Ce clivage se déroule vers la fin de la **2^{ème} semaine**. A ce stade, la **cavité amniotique** et la **vésicule vitelline** sont déjà **implantées**. Le **disque embryonnaire** se clive alors en deux. Ils présentent donc **un placenta et un chorion commun**. Et ils possèdent également la même cavité amniotique, ils sont donc **monoamniotiques**. Il y a donc de forts risques d'emmêlement des cordons ombilicaux, pouvant entraîner un arrêt circulatoire et la mort d'un ou des deux fœtus.

3 - Clivage disque embryonnaire (fin 2^{ème} semaine)

- * Rare

- * **Cordons ombilicaux parfois emmêlés**

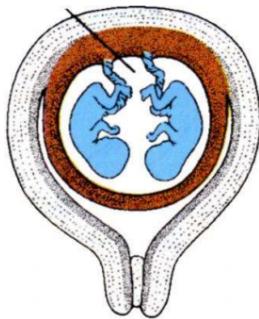
- * **Arrêt circulatoire et mort d'un ou des deux fœtus**



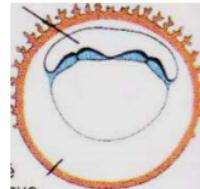
Monoamniotiques

Chorion et Placenta communs

Cavité amniotique commune

4) Clivage incomplet du disque embryonnaire : siamois / jumeaux accolés**4 - Clivage incomplet du disque embryonnaire**

Jumeaux accolés ou siamois



DÉLIMITATION DE L'EMBRYON

La délimitation de l'embryon se déroule lors de la **4^{ème} semaine du développement**. Elle se réalise par une **inflexion ventrale**, qui donne la **forme cylindrique de l'embryon**, dans des plans **longitudinaux et transversaux**. Elle se caractérise par une **modification de forme**, on observe une croissance différentielle entre le territoire dorsal et ventral et une plicature au niveau de la circonférence : plane à cylindrique.

- Différents facteurs sont responsables de la croissance différentielle entre la région dorsale et la région ventrale.

- La **plicature** se fait principalement sur le **pourtour du disque embryonnaire**, et provient d'une **croissance différentielle** des structures embryonnaires et extra-embryonnaires.

I) Inflexion longitudinale (coupe sagittale)

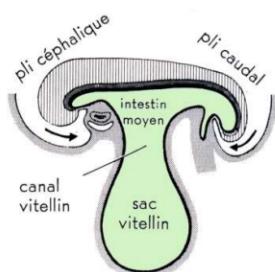
L'inflexion longitudinale correspond à une **inflexion ventrale** des bords du disque embryonnaire (**bascule : 180°**).

Le **septum transversum** est à l'origine du **diaphragme**.

L'ébauche cardiaque et le **septum transversum** basculent en **position ventrale** et viennent se positionner au niveau de leur emplacement définitif.

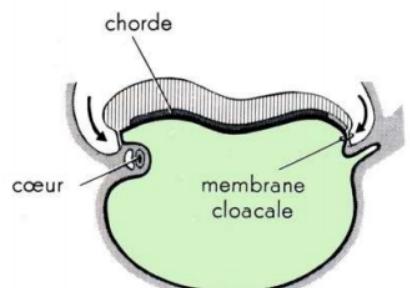
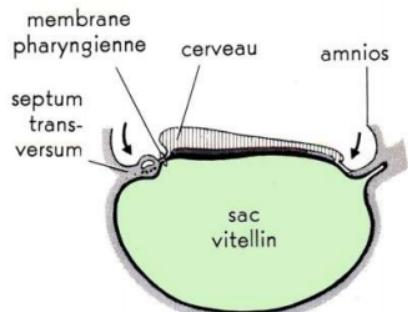
En avant de la membrane pharyngienne, formation du cœur. Le territoire mésoblastique situé en avant du cœur : territoire le plus cranial => Septum trans-versum (à l'origine du diaphragme).

Mouvement d'inflexion ventrale depuis les bords de l'embryon. (En bas début 4^{ème} sem)



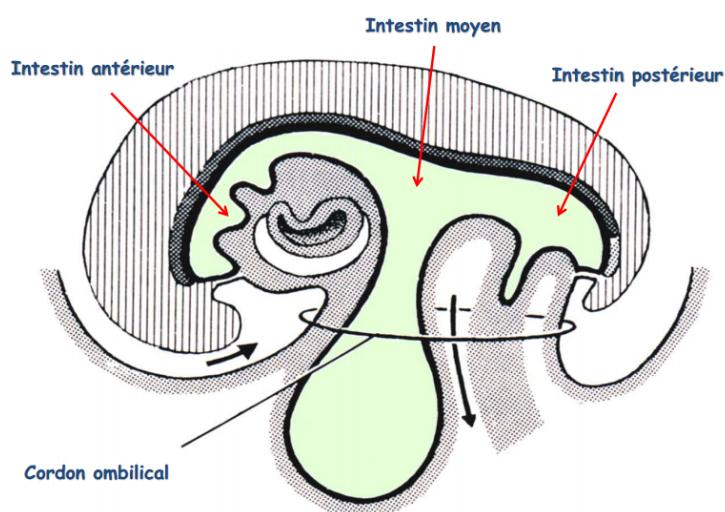
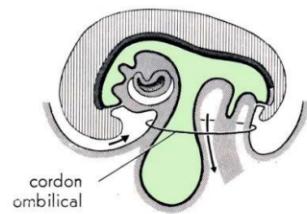
La principale force responsable de la plicature embryonnaire résulte d'une **croissance différentielle des territoires embryonnaires et extra-embryonnaires**.

Le **disque embryonnaire** et l'**amnios** s'accroissent et la **VV2** reste **stable**.



Au terme de la délimitation, vers **fin 4^{ème} semaine**, on observe la formation du **cordon ombilical** qui englobe le **pédicule embryonnaire** et le **canal vitellin** et qui est bordé extérieurement par l'**amnios**.

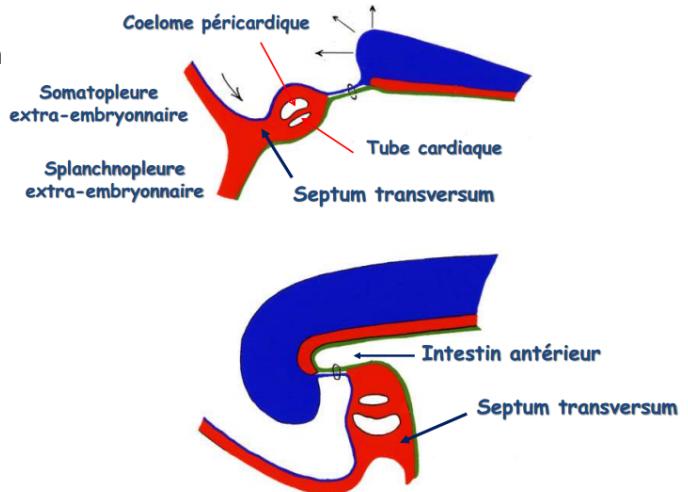
Une **partie de la vésicule vitelline** (le toit) se retrouve **incorporée** au sein de l'**embryon** et constitue l'**intestin primitif** bordé par de l'**entoblaste**.



A) Inflexion céphalique :

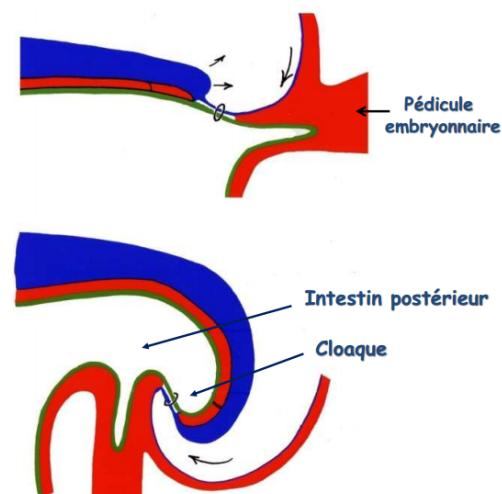
Début 4ème à fin 4ème semaine :

- On peut voir au niveau des extrémités la présence de la **membrane pharyngienne**.
- Les **premiers vaisseaux sanguins** (ébauche cardiaque) se situent **en avant** de la **membrane pharyngienne**.
- **Avant la délimitation**, la **membrane pharyngienne** est en **position caudale** par rapport à l'ébauche cardiaque et au **septum transversum**.
- **Après l'inflexion**, l'ébauche cardiaque et le **septum transversum** se placent **caudalement** par rapport à la **membrane pharyngienne**, donc la **membrane pharyngienne** devient **craniale**.
- La **cavité amniotique** continue à se développer.
- Le basculement de la **membrane pharyngienne** permet **l'individualisation de l'intestin primitif antérieur**.



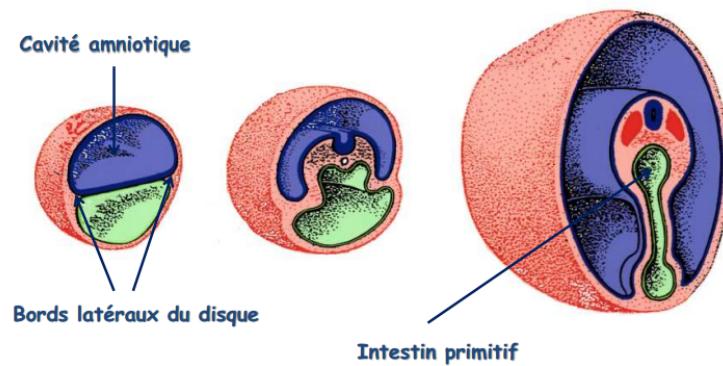
B) Inflexion caudale :

- L'inflexion caudale correspond à un **basculement de 180°** au niveau de l'**extrémité caudale**.
- **Avant la délimitation**, la **membrane cloacale** est en **position craniale** par rapport au **processus allantoïde** et en **position caudale** par rapport à la **portion mésoblastique**.
- Le **cloaque** correspond à l'**extrémité caudale** de l'**intestin postérieur**, obstruée par la **membrane cloacale**. Cette dernière devient **craniale** au **territoire mésoblastiques** et **caudale** au **processus allantoïde**.
- **A la fin de la délimitation**, le **pédicule embryonnaire** et l'**allantoïde** se placent en **position craniale** par rapport à la **membrane pharyngienne**.



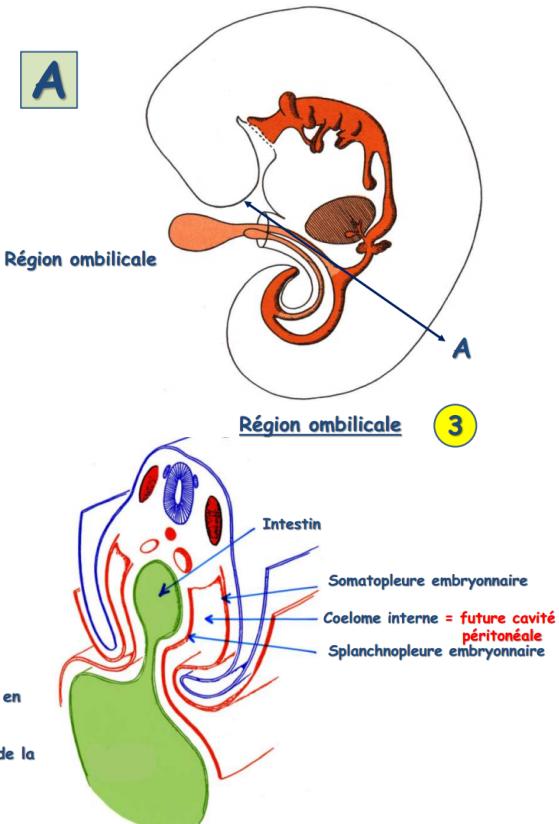
II) Inflexion transversale

- Les **bords latéraux basculent** jusqu'à la fermeture complète sauf au niveau du cordon ombilical qui reste toujours lié à la vésicule vitelline, cela permet **l'individualisation de l'intestin primitif**.
- **Avant la délimitation**, l'**embryon** plan se situe entre la **cavité amniotique** et la **VV2**. Durant la **délimitation**, les **bords basculent ventralement** et le **coelome interne** est bordé par des **bords latéraux** qui basculent en **position ventrale**, c'est **l'intégration de la VV2**.
- **A la fin de la délimitation**, on peut observer la formation de **l'intestin primitif** qui correspond à **l'intestin moyen** et le **coelome interne** qui formera la **future cavité péritonéale**.



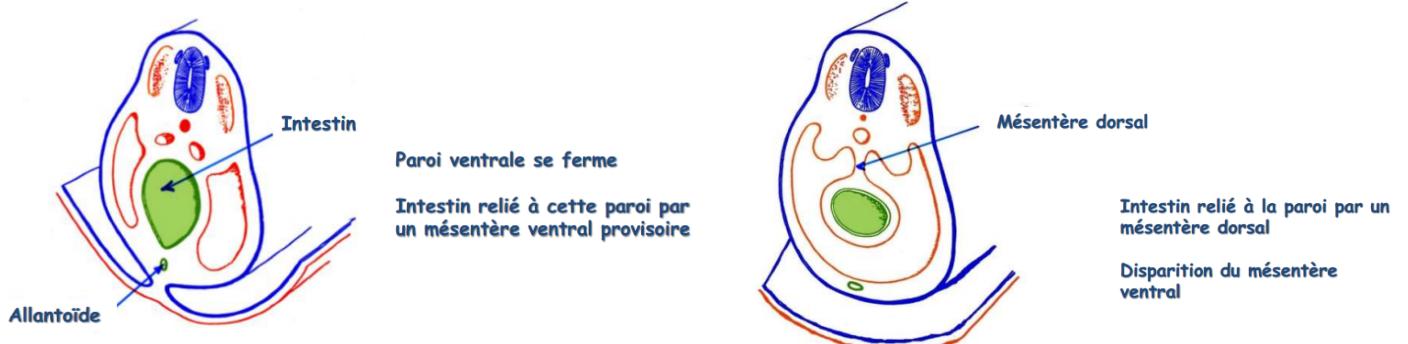
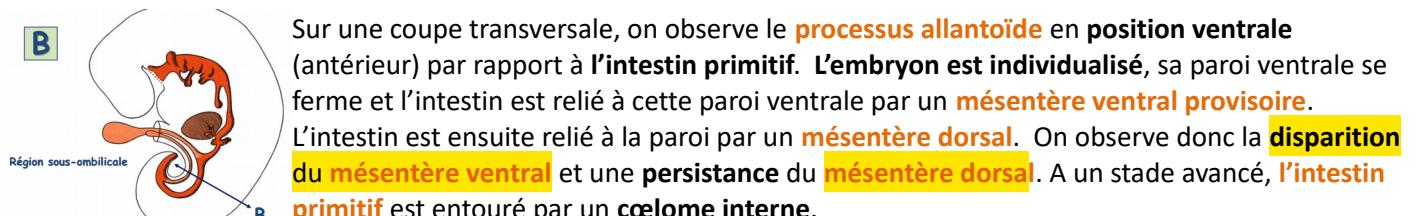
A) La région ombilicale :

- Le **canal vitellin** participe à la formation du **cordon ombilical**.
- Sur une coupe transversale, on peut voir que la **gouttière neurale** se creuse puis se referme pour former le **tube neural**.
- Le **cœlome interne** (ou intra-embryonnaire) sépare le somatopleure et le splanchnopleure et communique avec le **cœlome extra-embryonnaire**.
- La **paroi embryonnaire** est formée par l'**ectoblaste** et la **somatopleure intra-embryonnaire** qui double l'ectoblaste à l'intérieur et se continue par de la **somatopleure extra-embryonnaire**.



- La **paroi de l'intestin primitif** est doublée par de la **splanchnopleure intra-embryonnaire** qui est séparée de la somatopleure par le **cœlome intra-embryonnaire**.
- Il y a donc une **communication** entre le **cœlome intra et extra-embryonnaire** ; ainsi qu'une **communication** entre le **sac vitellin** et l'**intestin primitif**.

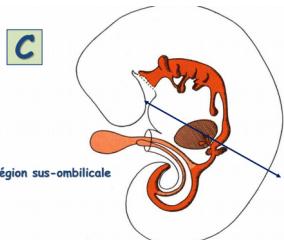
B) La région sous ombilicale :



Mésentère = territoire conjonctivo vasculaire qui amène les vaisseaux (de l'aorte) à l'intestin

Cavité => cavité péritonéale résultant de la fusion du fer à cheval (coelome interne).

C) La région sus-ombilicale :



- Cette région donne naissance aux **ébauches pancréatiques** (dorsale) et **hépatiques** (ventrale). La **paroi ventrale** se ferme complètement.
- **L'ébauche hépatique** bourgeonne largement et comble une partie du coelome qui devient alors la **cavité péritonéale** et envahit le **mésentère ventral**.
- L'ébauche pancréatique naît de la **prolifération entoblastique** la plus dorsale.
- **L'intestin primitif antérieur** est entouré par du **coelome intra-embryonnaire**.

Il n'y a pas de communication entre le coelome interne et externe.

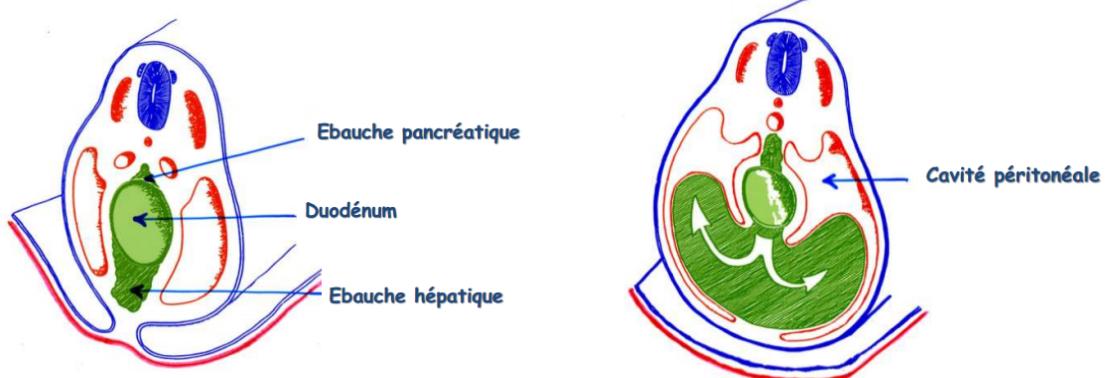
- Le **duodénum** est doublé par de la **splanchnopleure interne**.
- Le **processus allantoïde** est **non visible**.
- **L'entoblaste duodénal ventral** s'étendra et finira par entrer totalement en contact avec le **futur péritoine**.
- La formation du **tube neural** peut être observée sur des **coupes transversales ombilicales, sous-ombilicales ou sus-ombilicale**. La région sus-ombilicale devient cylindrique.

Région sus-ombilicale

1

Région sus-ombilicale

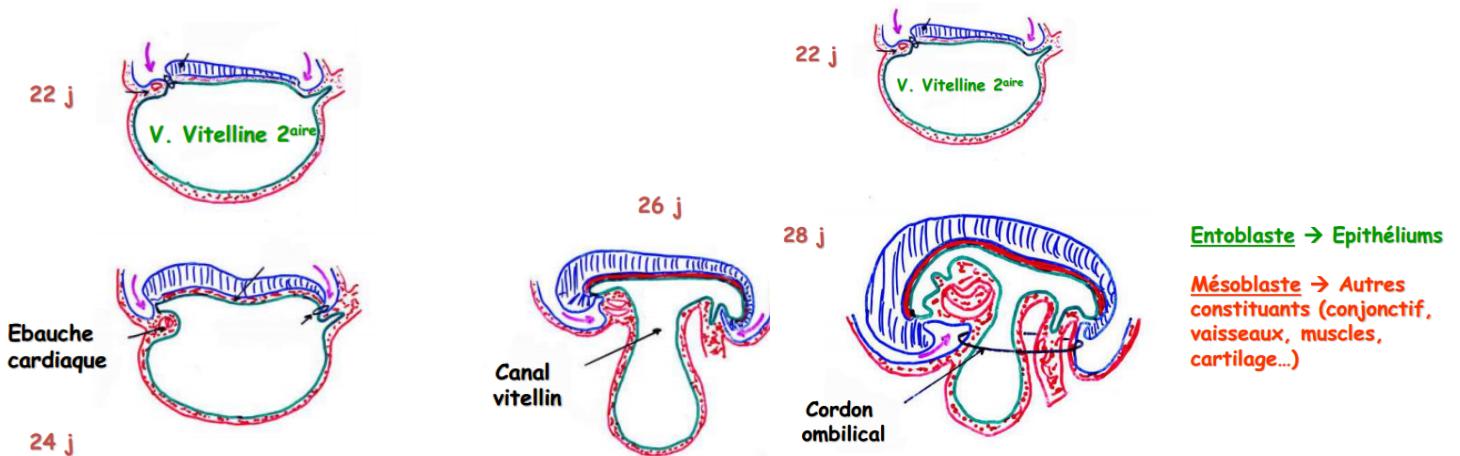
2



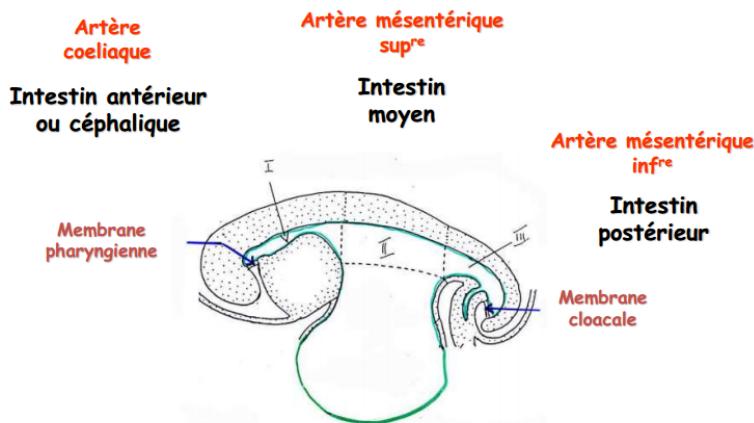
Les dérivés de l'intestin primitif

- à l'origine de l'appareil digestif et appareil respiratoire.

L'intestin primitif se forme au cours de la délimitation de l'embryon



- L'entoblaste sera à l'origine des épithéliums du tube digestif et respiratoire.
- Le mésoblaste va donner naissance aux autres constituants (conjonctif, vaisseaux, muscles, cartilage,...).



Chacun des territoires va donner naissance à différentes structures et cette division correspond à une **vascularisation** propre :

- Intestin antérieur => **artère cœliaque**
- Intestin moyen => **artère mésentérique supérieure**
- Intestin postérieur => **artère mésentérique inférieure**

I) Les dérivés de l'intestin antérieur

- Donne naissance à l'appareil respiratoire : **cavité buccale/Larynx + pharynx, trachée+bronches, œsophage, poumons, estomac.**
=> **La limite est la moitié supérieure du Duodénum.**
- Deux glandes se forment : **le foie+vésicules et voies biliaires, pancréas.**

Formation du foie :

Apparaît sous la forme d'une **ébauche hépatique** au cours de la **4ème semaine** : (*coupe sus ombilicale*)

- L'entoblaste de la paroi du duodénum prolifère ventralement au contact du mésoblaste (proche du septum transversum) pour donner **l'ébauche hépatique**.
- L'ébauche hépatique subit un dvpt très rapide. Le foie se dveloppe très rapidement car il assure une fonction pendant la vie embryonnaire : **fct hématopoïétique**.
- **L'hématopoïèse hépatique débute à la 6ème sem** : c'est la seconde hématopoïèse qui prend le relais de la 1ère.

(Rappel : la première hématopoïèse est l'hématopoïèse extra embryonnaire avec les îlots VS contenant les globules rouges nucléés).

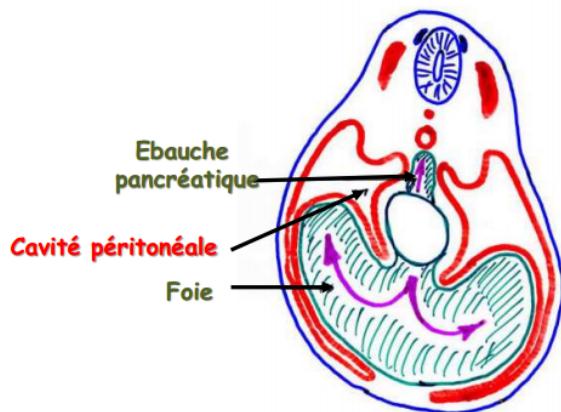
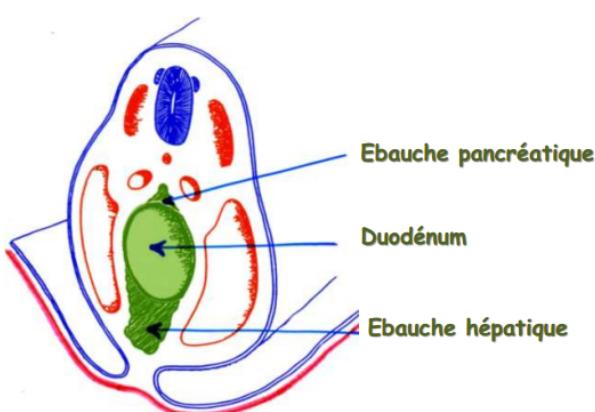
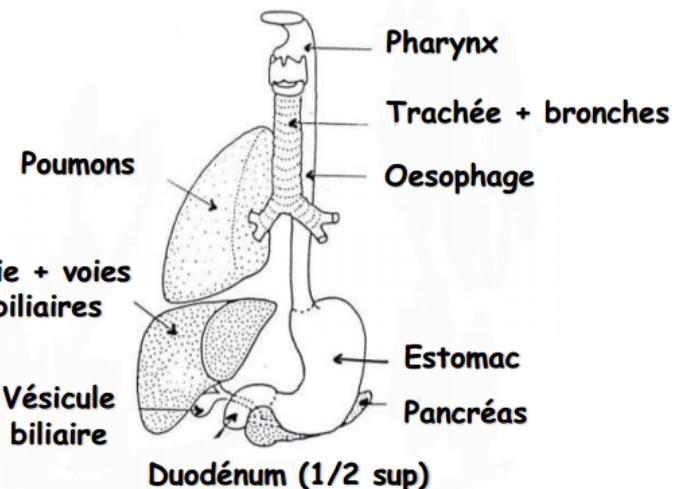
- Le foie est une glande formée par des hépatocytes d'origine ectoblastique mais l'hématopoïèse dérive de cellules d'origine mésoblastique. Cette hématopoïèse hépatique continue jusqu'à la prise du relais par l'hématopoïèse de la moelle osseuse (médullaire).

1 - Foie

Ebauche hépatique: 4ème sem

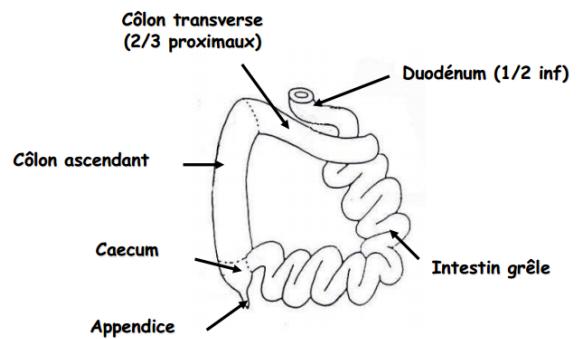
- **Le foie c'est => 10 % du poids du fœtus à la 9ème sem**

Cavité buccale Larynx

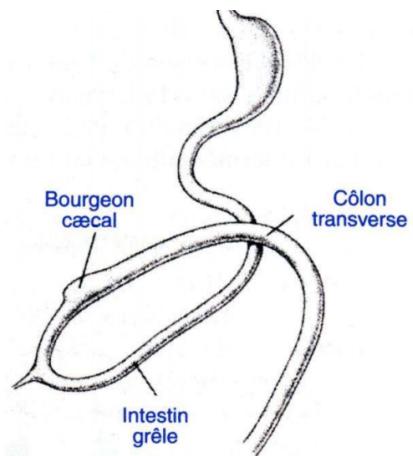
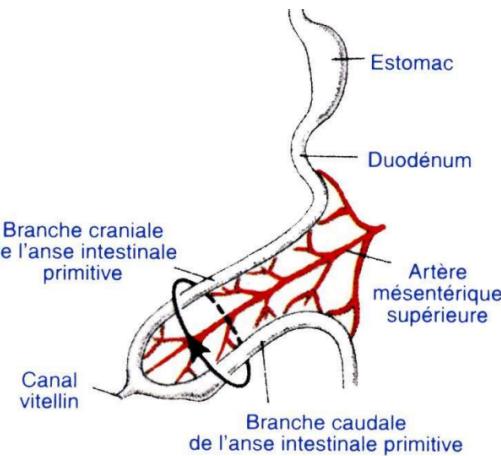
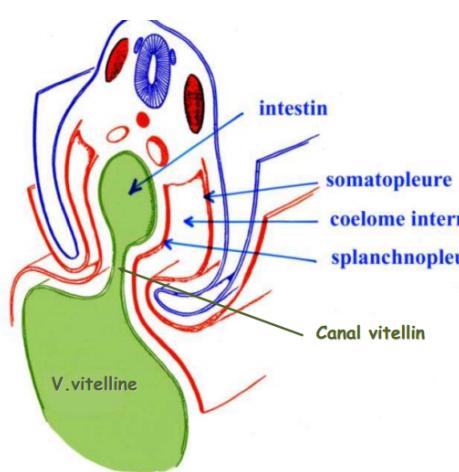


II) Les dérivés de l'intestin moyen

- Commence avec la **moitié inférieure du duodénum**. Dérive ensuite l'**intestin grêle** puis de la partie proximale du colon apparaît la **cæcum** et un diverticule : **l'appendice**. Le côlon forme un cadre : le côlon ascendant et le côlon transverse.



En regard de l'ombilique :



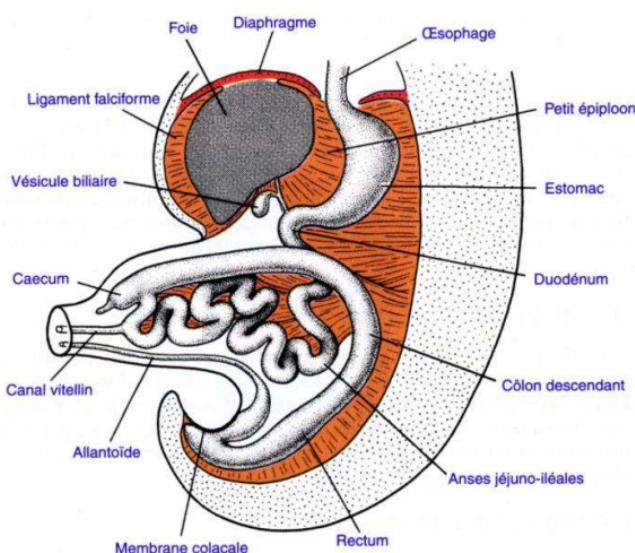
- Caractérisé initialement par une **branche intestinale en forme de U** dont le sommet est formé par le **canal vitellin vascularisé par l'artère mésentérique supérieure**. On distingue une **branche craniale**, et une **branche caudale** qui va du canal vitellin.

- Ces deux branches vont s'allonger mais aussi, phénomène de **rotation dans le sens antihoraire** qui amène la branche caudale au dessus de la branche craniale (rotation à 180°).

- **La branche craniale** va s'allonger, décrire des **singuinités** et être à l'origine de **la majeure partie de l'intestin grêle**.
- **La branche caudale** sera à l'origine de **la portion terminale du grêle**, et une dilatation qui porte le **bourgeon cœcal** ; Elle va s'élargir en restant rectiligne et va donner naissance à la partie proximale du colon.

- **Particularité de l'intestin moyen** : pendant les 1^{er} stades, il se développe en partie au niveau du cordon ombilical, on dit qu'il faut « hernie » au niveau du cordon ombilical => **hernie ombilicale physiologique**. Lié au fait que la cavité est étroite. **L'hernie ombilicale reste physiologique jusqu'à la fin du 3ème mois.**

Hernie ombilicale physiologique

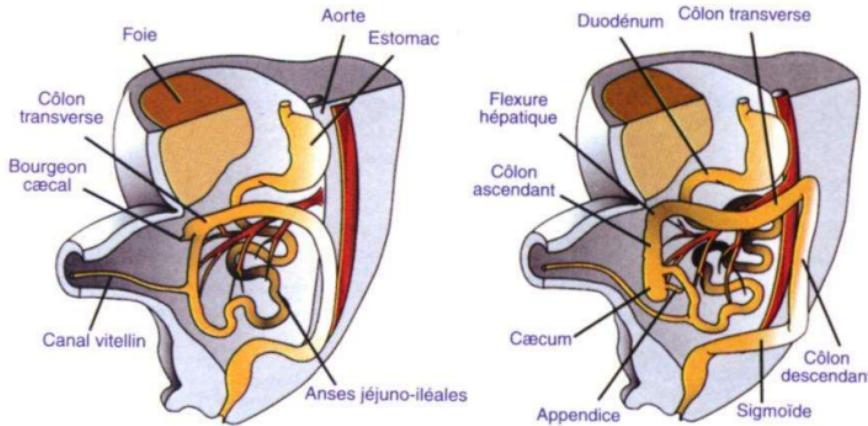


En fin du 3ème mois, il y a une **réintégration de l'intestin moyen** au sein de la cavité abdominale (*Elle se développe et il y a alors assez de place pour accueillir l'intestin moyen*) => **hernie ombilicale disparaît**.

- **Le bourgeon cœcal** est la partie qui réintègre la l'intestin moyen en dernier.

- Le cœcum et l'appendice se placent **en position sous hépatique**. Après réintégration, le bourgeon cœcal migre caudalement en entraînant une partie du colon, pour s'établir au niveau de la **fosse iliaque droite (sa position définitive)**. Lors de cette migration, se forme le colon descendant.

=> **Chez certains, cette migration n'a pas lieu et le cœcum (bourgeon cœcal) reste en position sous hépatique.**



Omphalocèle : hernie, l'intestin moyen a continué à se développer au niveau de l'hernie physiologique qui est donc devenue pathologique car non résorbée.

- **Le canal vitellin** finira par disparaître avec la VVII au cours du développement => Cependant, celui-ci persiste chez 2 à 4 % des individus sous la forme d'un petit diverticule en doigt de gant => **diverticule de Meckel** (appendice supplémentaire). Pas de conséquences cliniques sauf **inflammatoires** (comparable à l'appendicite aiguë). Ce n'est pas si rare que ça.

III) Les dérivés de l'intestin postérieur (caudale)

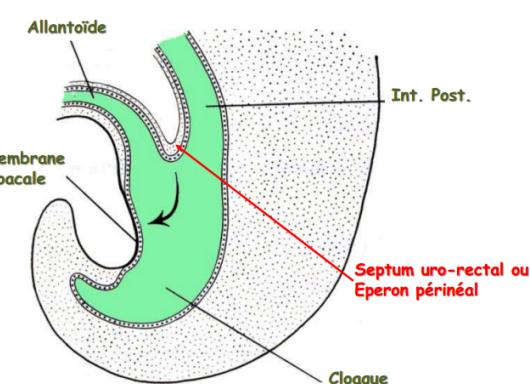
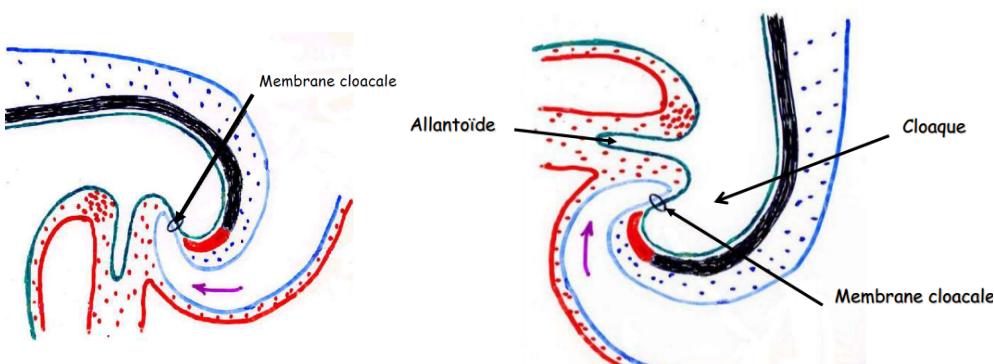
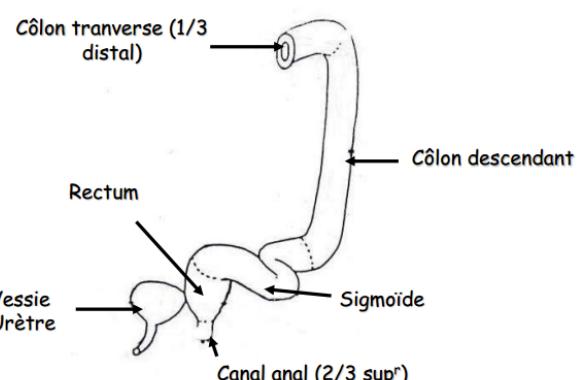
- Partie terminale du tube digestif.

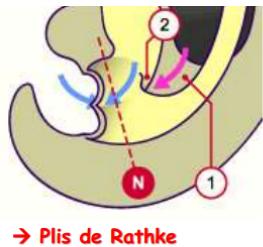
- Démarrer au tiers distal du **colon transverse**, forme le **colon descendant**, le **sigmoïde**, le **rectum** et les =>**les 2/3 supérieurs du canal anal**.

- La **vessie** et l'**urètre** dérivent aussi de l'intestin postérieur.

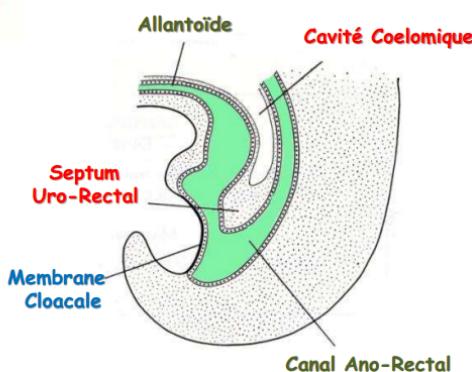
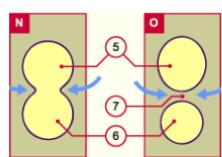
- Marqué par **le cloisonnement du cloaque**.

Lié à la migration en direction caudale d'un **bourrelet mésenchymateux**, qui se forme dans l'angle situé entre l'**allantoïde** et l'**intestin postérieur**.



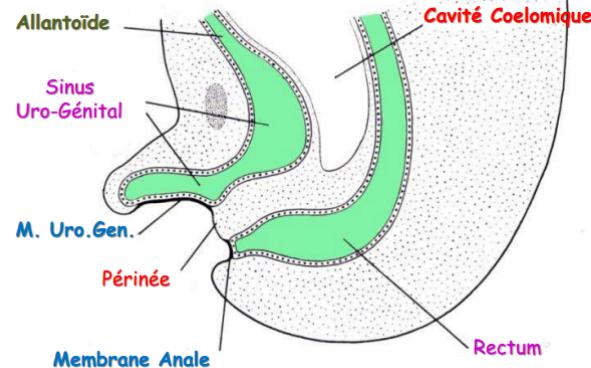
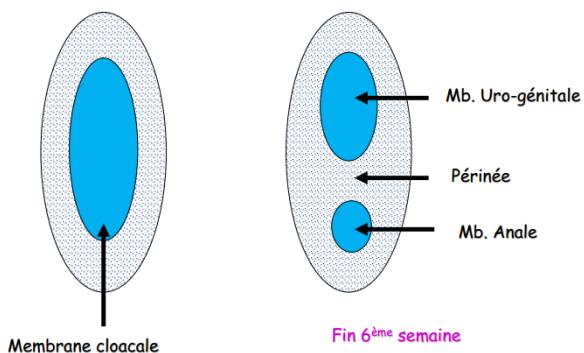


→ Plis de Rathke



Ils finiront par cloisonner le claque en deux territoires : un territoire postérieur (canal ano-rectal), et un territoire antérieur (sinus uro-génital)

- Le cloisonnement se termine en fin de 6ème semaine. Le mésenchyme qui sépare ces deux territoires est le **mésenchyme du périnée**. La membrane cloacale est subdivisée en deux membranes : **membrane uro-génitale** et **membrane anale**(=portion terminale du tube digestif).

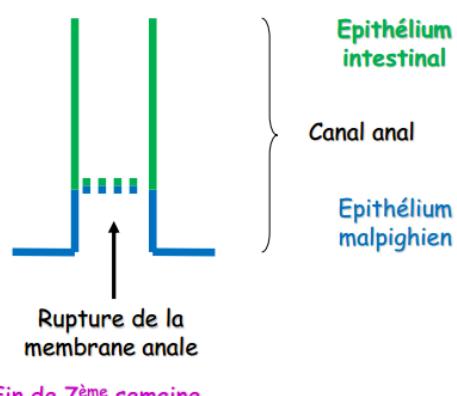
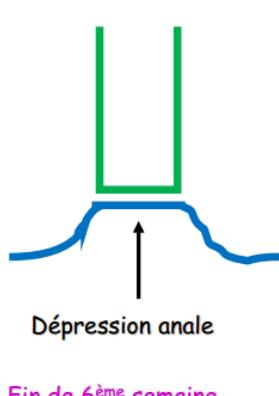


Membrane Anale

Formation du canal anal :

- Mb anale recouverte d'ectoblaste sur le versant externe, et entoblaste sur le versant interne.
- Dépression anale qui surélève l'ectoblaste => En fin de 7ème sem, rupture de la membrane anale qui donne naissance au canal anal.

Ainsi, on comprend aisément pourquoi les 2/3 supérieurs sont d'origine entoblastique (=> dérive de l'intestin postérieur, épithélium intestinal), et le 1/3 inférieur est d'origine ectoblastique (=> épithélium malpighien).

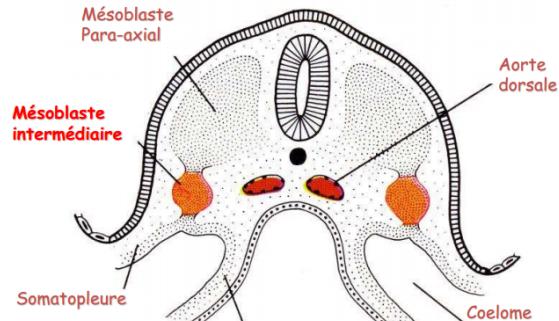


Développement de l'appareil uro-génital

I) L'appareil urinaire

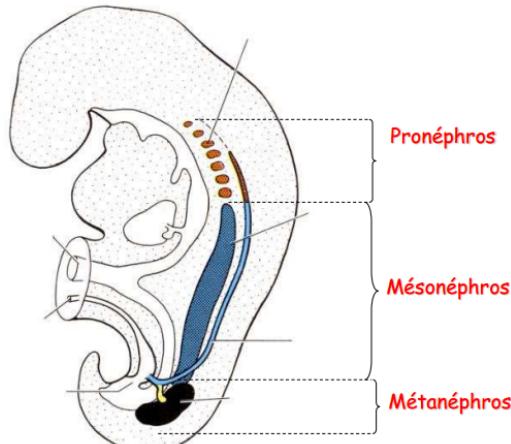
- L'appareil urinaire est formé par un territoire mésoblastique, le mésoblaste intermédiaire.
- Ce mésoblaste intermédiaire se différencie en **2 cordons néphrogènes** des deux cotés de l'embryon.
- Les **cordons néphrogènes** sont à l'origine des trois systèmes rénaux de l'embryon :

- Le **Pronéphros**, il se développe à partir de l'**extrémité crâniale** du mésoblaste intermédiaire
- Le **Mésonéphros**, il se développe à partir de la **portion moyenne** du mésoblaste intermédiaire
- Le **Métanéphros**, il se développe à partir de la **partie la plus caudale** du mésoblaste et persiste sous la forme de **reins définitifs**



Ces trois systèmes rénaux se succèdent dans l'espace selon une **séquence crâneo-caudale** et dans le temps.

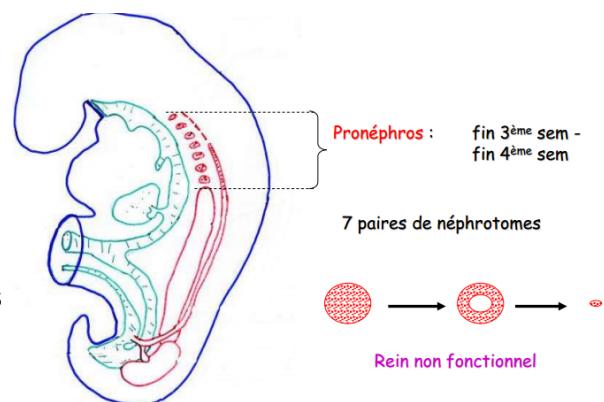
3 systèmes se forment mais il n'en persistera qu'un : le métanéphros.



- Le **sinus uro-génital** donne naissance à la fois la **future vessie** et le **futur urètre** et est **d'origine entoblastique**.

A) Le Pronéphros

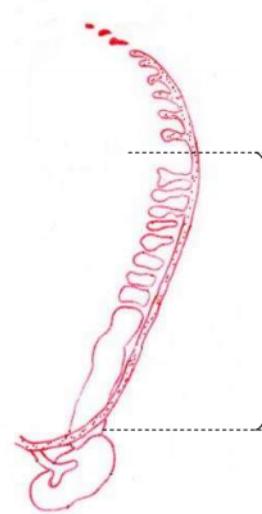
- Il se différencie à partir de l'**extrémité crâniale** du mésoblaste intermédiaire.
- => Il apparaît en fin de **3^{ème} semaine** et disparaît en fin de **4^{ème} semaine**, il est donc très éphémère.
- Il se forme de **7 paires de néphrotomes**, qui est un **rein segmenté** se différenciant sous la forme de condensations mésenchymateuses **se creusant d'une lumière** afin de former une petite vésicule qui disparaîtra par la suite.
- Lorsque les derniers néphrotomes apparaissent, les premiers ont déjà involué, donc jamais présent simultanément.



- Ce pronéphros est **non fonctionnel** dans l'espèce humaine, il ne produit pas d'urine. Il correspond au **rein vestigial** que l'on retrouve chez les **poissons primitifs**.

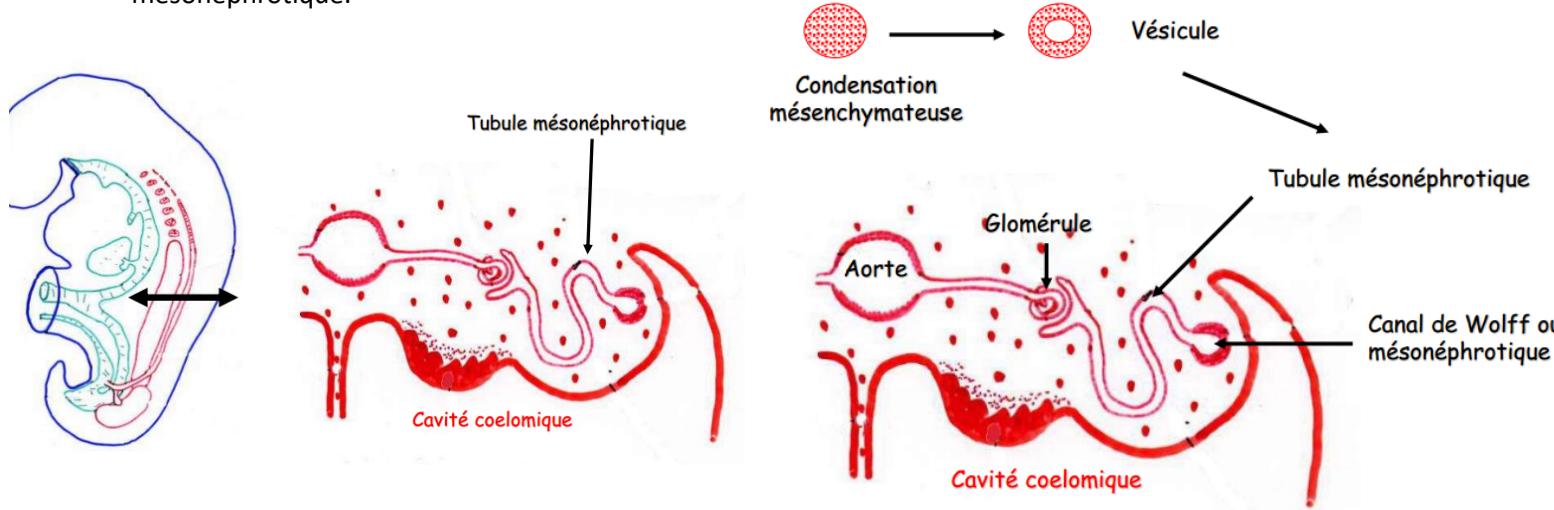
B) Le Mésonéphros :

- Le mésonéphros est **totalement fonctionnel**. Il se forme à partir de la **partie moyenne** du mésoblaste intermédiaire.



Mésonéphros : **4^{ème} sem - 10^{ème} sem**
40 paires de **tubules mésonéphrotiques**
Séquence crâneo-caudale

- Il apparaît à la 4^{ème} semaine, est fonctionnel à la 6^{ème} semaine et disparaît à la 10^{ème} semaine.
- C'est un **rein segmenté** dans sa partie crâniale et **non segmenté** dans sa partie caudale.
- Il se différencie en **40 paires de tubules mésonéphrotiques** selon une séquence **cranio-caudal**, mais il n'y a jamais les 40 paires de tubules présents en même temps. Quand les derniers apparaissent, les premiers disparaissent ; on n'en trouve jamais + de 20-25 paires en même temps.
- MAIS l'aspect est **identique** à la fois à la partie segmentée et non segmentée.
- Les **tubules mésonéphrotiques** se forment à partir de **condensations mésenchymateuses** se creusant d'une **lumière** afin de former une petite vésicule, puis qui **s'allonge** pour donner le tubule mésonéphrotique.



On retrouve des **vestiges du mésonéphros** au niveau de l'appareil génital masculin.

Il possède **2 extrémités** :

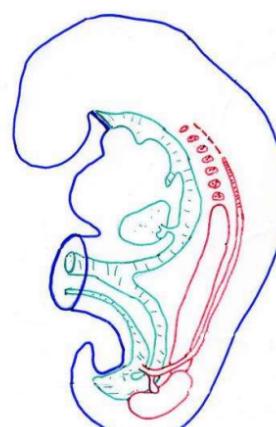
- Une extrémité médiane qui s'invagine en **cupule** et qui vient coiffer un amas vasculaire issu d'une branche de l'aorte : **le glomérule**.
- Une extrémité latérale qui vient s'ouvrir dans un **canal collecteur d'urine** : le canal de Wolff ou le canal mésonéphrotique qui va ainsi constituer le **rein fonctionnel**.

Les canaux de Wolff :

- Ils correspondent à une **condensation mésenchymateuse** au niveau de la **partie latérale** du mésonéphros, ils forment une paire de cordons pleins vers la 4^{ème} semaine. Ces structures pleines s'allongent dans le sens **cranio-caudal**.
- Leur **extrémité caudale** vient au contact de la **face postérieure du sinus urogénital** et donne naissance à la **future vessie d'origine entoblastique**. En effet, dès qu'ils touchent le sinus, ils se creusent d'une lumière et le **processus de canalisation** progresse alors en **direction crâniale** cette fois !!!

- Ce sont des **collecteurs d'urine temporaire** en **direction du sinus urogénital**.

Formation des canaux de Wolff:
4^{ème} semaine



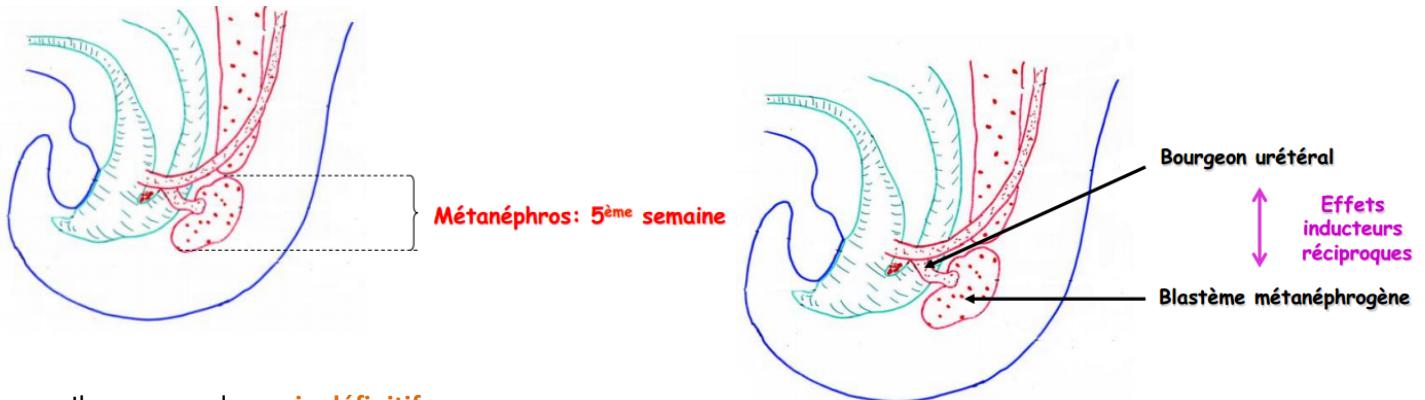
- 2 - Extrémité caudale au contact de la face postérieure du SUG
- 3 - Se creusent d'une lumière et le processus de canalisation progresse en direction crâniale

Collectent l'urine --> SUG

Rein fonctionnel:
6^{ème} - 10^{ème} sem

C'est un rein fonctionnel qui produit de l'urine de la 6ème à la 10ème semaine . Il disparaît à la 10ème sem.

C) Le Métanéphros ou rein définitif :

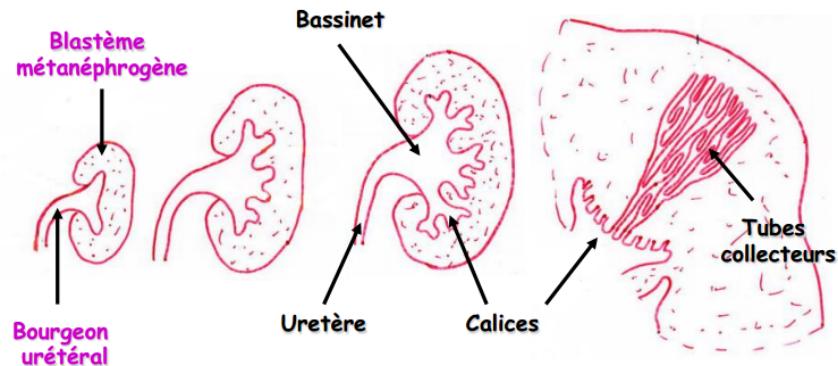


- Il correspond au **rein définitif**.
 - Il est **commence son dvpt** à la **5^{ème} semaine** et est **fonctionnel** à partir de la **10^{ème} semaine**.
Il se différencie à partir du territoire le plus caudal du mésoblaste intermédiaire.
 - C'est un **rein non segmenté**.
 - Sa formation nécessite l'intervention du :
 - o **blastème métanéphrogène** : partie caudale du mésoblaste intermédiaire
 - o **bourgeon urétéral** : nait de la partie caudale du canal de Wolff sous la forme d'une **digitation** (avant que le canal ne s'abouche dans le sinus) et il doit venir au contact du **blastème métanéphrogène** afin de d'avoir des **l'effet inducteur réciproque l'un sur l'autre**
- S'il n'y a pas de contact, on observe une (**agénésie rénale**.)

=> Le bourgeon urétéral :

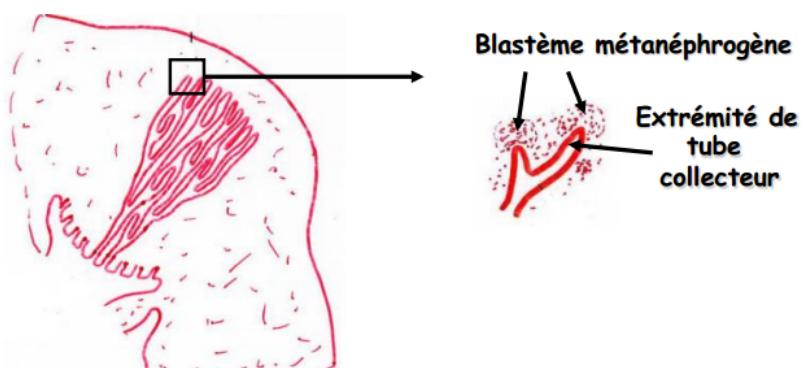
C'est un **diverticule** qui nait de la **portion terminale du canal de Wolff** avant son abouchement dans le sinus urogénital, à partir de son extrémité caudale.

- Il est à l'origine des **voies excrétrices du rein définitif**.
- Il subit une série de **divisions dichotomiques** (de deux en deux) au sein du **blastème métanéphrogène** faisant apparaître les différentes structures au sein des voies excrétrices : **uretère, bassinet, calices** et enfin des **tubes collecteurs**.



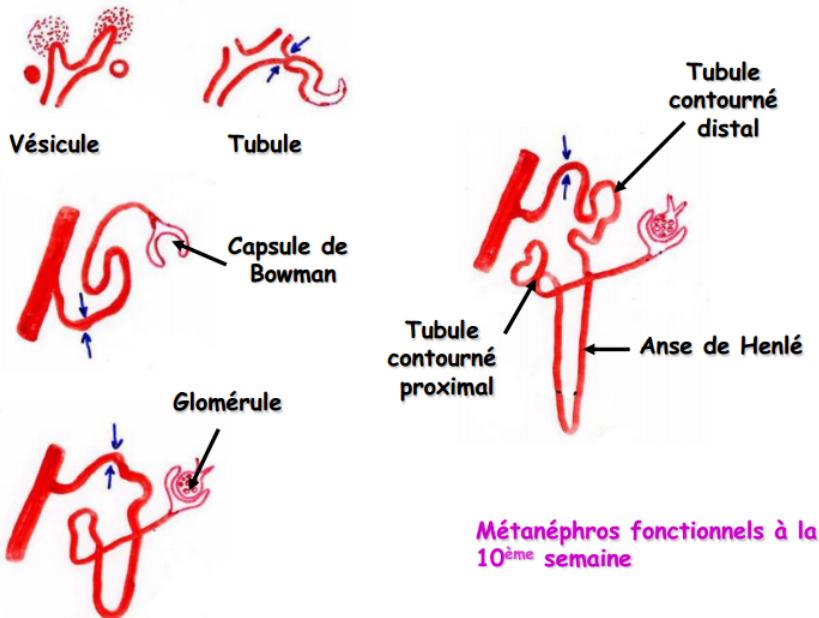
=> Le blastème métanéphrogène :

Il est issu du mésoblaste intermédiaire dans sa **partie la plus caudale**.
Il est à l'origine du **système sécréteur du rein définitif** (tts les structures qui produisent l'urine).
Se forme au nv du blastème métanéphrogène qui est au contact des extrémités des tubes collecteurs.



- Au niveau du **blastème métanéphrogène**, on assiste à la formation d'une **condensation mésenchymateuse** qui se creuse d'une lumière afin de former une vésicule qui s'allonge pour former un **tubule** qui lui même continue de s'allonger et forme des **sinuosités**.

- L'**extrémité distal** (à l'opposé du tube collecteur) du tubule s'invagine en **cupule** afin de former la **capsule de Bowman** qui vient coiffer le **glomérule** comportant un **lacis vasculaire** provenant des branches de **l'aorte**.



Métanéphros fonctionnels à la 10^{ème} semaine

- Le tubule continue de s'allonger, et juste après la Capsule de Bowman, on trouve le **tubule contourné proximal**. On retrouve ensuite la **anse de Henlé**, en forme de U.

Et enfin le **tubule contourné distal**, qui vient au contact des **tubes collecteurs**, les deux ayant des **extrémités borgnes**.

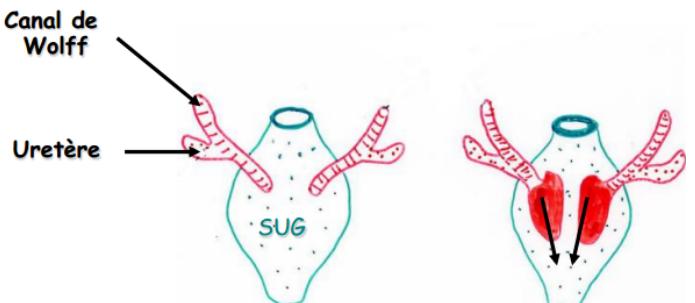
- A la **10^{ème} semaine** les reins deviennent **fonctionnels** et on assiste à la **communication** des lumières du **tube collecteur** et du **tubule contourné distal** grâce à la **perméabilisation** de l'extrémité de ces tubules.
=> Le Métanéphros prend alors le relais du mésonéphros.

- L'urine va être évacuée dans les **uretères** qui sont issus d'une digitation de **l'extrémité caudale des canaux de Wolff**, avant qu'ils ne s'abouchent dans le SUG.

Incorporation des canaux de Wolff à la face postérieure du SUG (exstrophie)

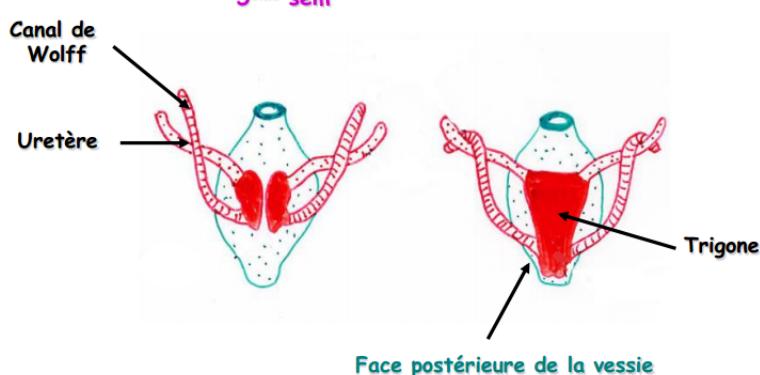
- Initialement, les **uretères** s'ouvrent dans les **canaux de Wolff** qui viennent s'aboucher au niveau de la **face postérieure du SUG**.

- **Après la 5^{ème} semaine**, les **canaux de Wolff** migrent caudalement le long de la **face postérieure du SUG**. Lors de la migration, il y a **incorporation de la paroi des canaux de Wolff** le long de la paroi de la **face postérieure du SUG**, selon un phénomène de glissement ou **d'exstrophie**, qui correspond à **l'éversion d'un organe creux**.



- Lors de leur migration, ils **entraînent** avec eux les **uretères** (nés de la partie terminale des canaux de Wolff) et viennent s'aboucher à la **face postéro-inférieure de la vessie (ancien SUG)**, entraînant l'apparition du **trigone vésical** d'origine **mésoblastique**.

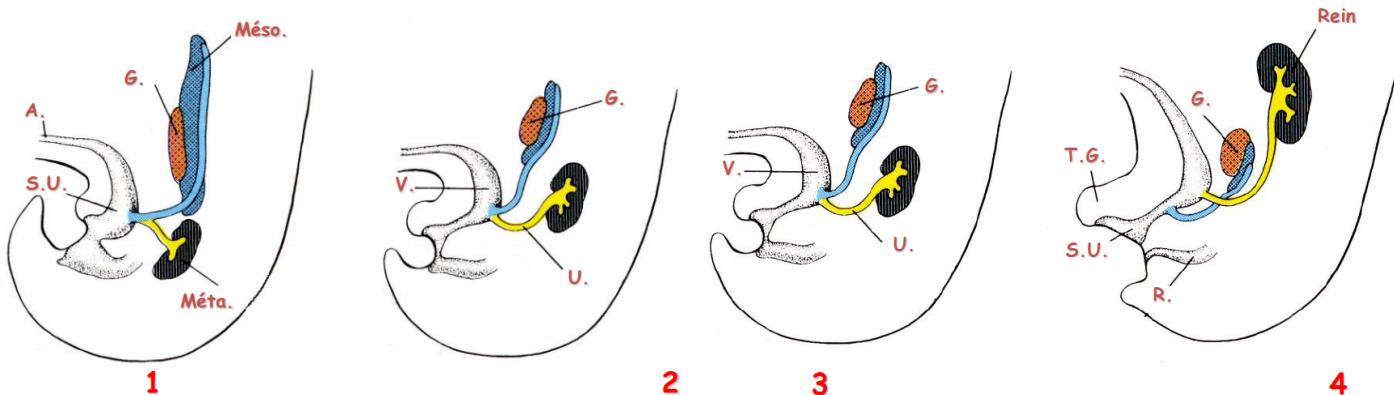
La muqueuse du trigone vésical sera recouverte **secondairement** par de l'**entoblaste** de la vessie. Souvent, phénomène de **métaplasie** au niveau du trigone (épithélium différent du reste).



Face postérieure de la vessie

L'ascension du rein:

- Le **métanéphros** se développe au niveau du **territoire sacré** de l'embryon, or les **reins définitifs** sont en **position lombaire**.
 - On assiste donc à une ascension des reins qui se positionnent en pos lombaire et les **uretères** s'allongent au fur et à mesure de l'ascension du rein.
- A la fin de cette ascension, **l'uretère** se positionne **au-dessus du canal de Wolff**.



Rôle du rein fœtal :

- Produire de l'urine et assurer le **renouvellement et l'entretien du liquide amniotique**.
- Le rein va produire de l'urine qui sera déversée dans le liquide amniotique. Le liquide amniotique va filtrer cette urine.

Mais c'est le placenta qui épure les déchets du sang

- Une **agénésie fœtale unilatérale** est caractérisée par une **hypertrophie du rein opposé**, il n'y a donc **pas de conséquence** car le rein restant compense les éléments pouvant être déficitaires.
- Le **syndrome de Potter** est caractérisé par une **agénésie fœtale bilatérale (oligohydramnios)**, c'est-à-dire une **absence de développement des reins** dû à une **production de liquide amniotique insuffisante**. Le foetus est donc confiné dans un espace étroit ne permettant pas son développement normal. Cela engendrera notamment des **déformations au niveau des membres** et de la **face** ainsi qu'à une **hypoplasie de la cage thoracique et pulmonaire**.

La formation de l'appareil génital est liée à celle de l'appareil urinaire.

II) Formation de l'appareil génital

L'appareil génital comprend 3 grands territoires :

- Les **glandes génitales** = les gonades (testicules et ovaires)
- Les **voies génitales**
- Les **organes génitaux externes (OGE)**

- **Jusqu'à la 7^{ème} semaine** de développement, le dvpt de l'appareil génital est identique quelque soit le sexe de l'embryon, c'est le **stade indifférencié**.

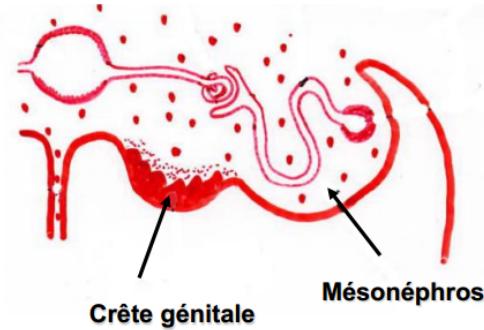
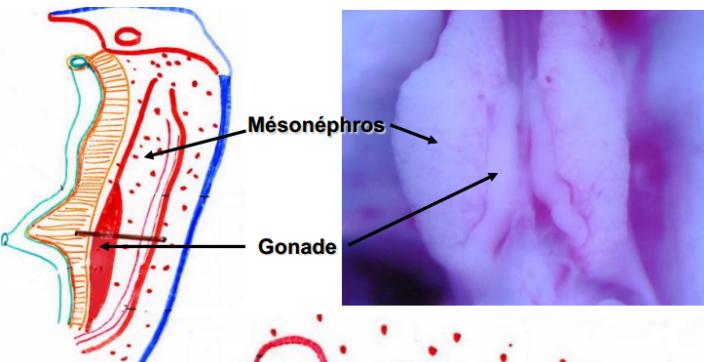
- La **différenciation sexuelle** a lieu **après la 7^{ème} semaine** de développement.

A) Stade indifférencié

1) La Gonade indifférenciée (5ème sem)

- Elle se forme à la **5^{ème} semaine** de développement.
- Elle apparaît sur la **face antéro-interne du mésonéphros** qui est un territoire **mésoblastique**.
- Elle correspond à une **formation allongée cylindrique** de gr^d axe cranio-caudal.
- Elle a un **aspect identique dans les deux sexes**.

- Elle se développe à partir d'un **épaississement en profondeur de l'épithélium cœlomique** qui prolifère et qui forme la **crête génitale**.



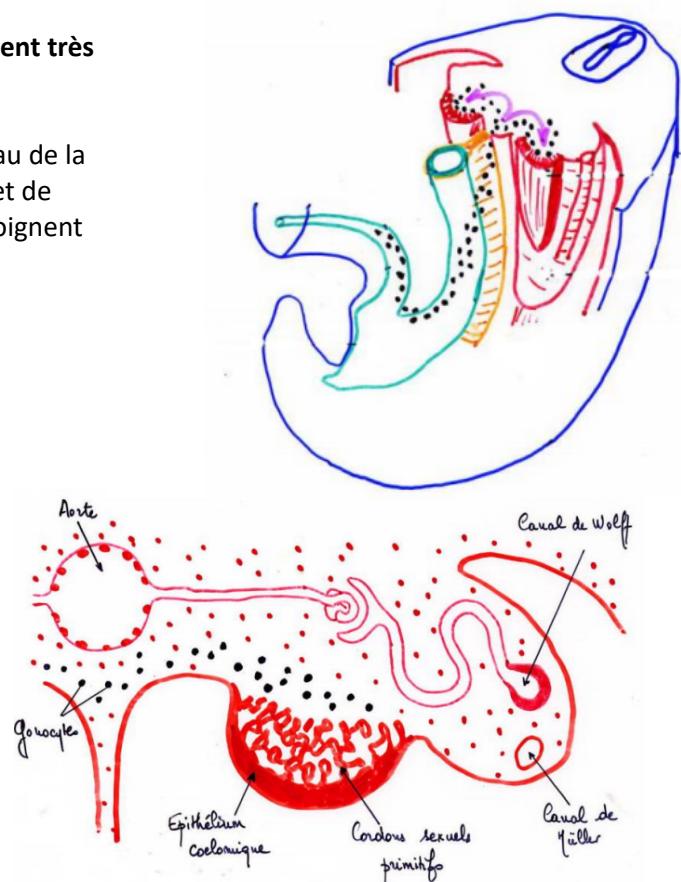
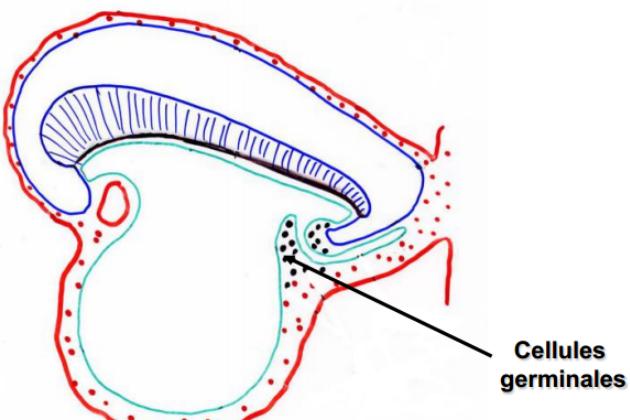
Les cellules germinales primordiales :

Les cellules germinales arrivent dans la gonade au cours de la 6^{ème} semaine

- Il n'y a **pas de cellules germinales** présentes dans la gonade **avant la 6^{ème} semaine** de développement.

Cependant, les **cellules germinales primordiales** se différencient très **tôt**, mais sont seulement observées à la **4^{ème} semaine** dans le territoire entoblastique qui borde la **VII** et l'**allantoïde**.

- Ensuite ces cellules germinales **migrent** pour arriver au niveau de la **gonade** au cours de la **6^{ème} semaine**, elles suivent alors le trajet de l'allantoïde puis migrent le long de l'**intestin postérieur** et rejoignent les **crêtes génitales** (les **gonades**).



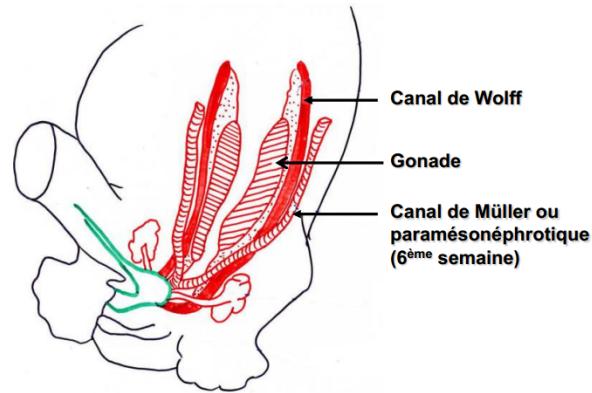
Avant leur arrivée, Les **épithéliums cœlomiques** prolifèrent en profondeur et forment les **cordons sexuels primitifs**, les cellules germinales primordiales viennent se loger contre les cellules de ces cordons sexuels primitifs.

- Chez le **garçon**, les cellules des cordons sexuels primitifs formeront les **cellules de Sertoli**
- Chez la **fille**, ces cordons formeront les **cellules folliculaires** entourant les ovocytes.

2) Les voies génitales :

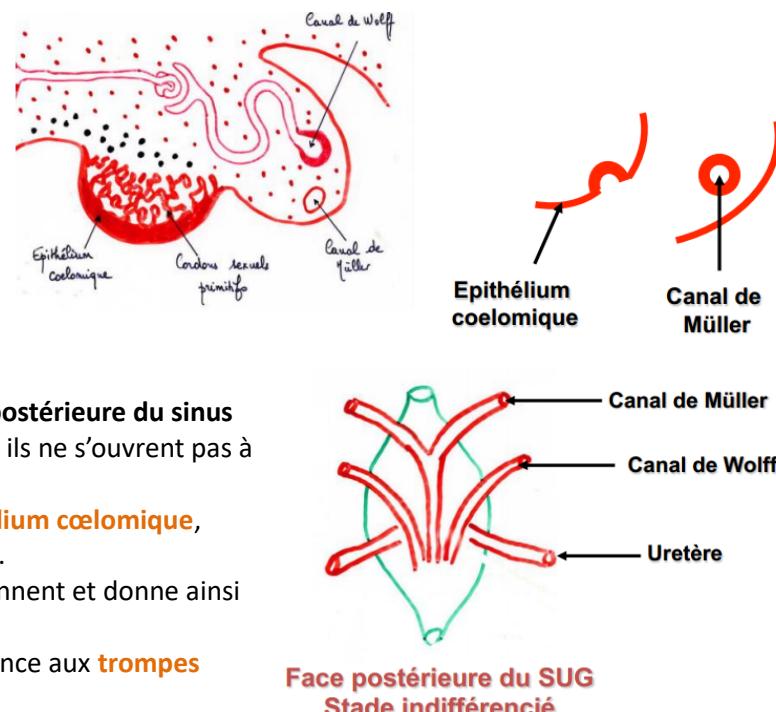
A la **6^{ème} semaine** de développement, l'embryon possède deux paires de voies génitales :

- Les **canaux de Wolff ou mésonéphrotiques** qui conduisent l'**urine du rein à la vessie** tant que le mésonéphros est présent, et constituent par la suite les **voies sexuelles si le fœtus est masculin.**
- Les **canaux de Müller ou paramésonéphrotiques**. L'extrémité crâniale est ouverte en trompette dans la cavité cœlomique. Les 2 extrémités caudales se rejoignent avant de venir s'accorder à la **face postérieure du Sinus Uro Génital**. Ils persistent chez la fille pour former les **trompes, l'utérus, et une partie du vagin.**



Les canaux de Müller :

- Ils se forment à la **6^{ème} semaine**.
- Ils sont situés en avant des canaux de Wolff, en regard de la **face antéro-latérale** du mésonéphros.
- Ils possèdent une **extrémité crâniale** ouverte en trompette dans la **cavité cœlomique**. **Ils se forment par invagination de l'épithélium cœlomique.**
- Ils viennent en **contact** l'un de l'autre au niveau de leur **extrémité caudale** qui finira par **fusionner**. Cette même **extrémité caudale** vient au contact de la **face postérieure du sinus urogénital** (SUG), mais il n'y a **pas de communication**, ils ne s'ouvrent pas à l'intérieur contrairement aux canaux de Wolff.
- Ils se forment à partir d'une **invagination de l'épithélium cœlomique**, donnant ainsi naissance à une **paire de cordons creux**.
 - La **partie médiale** des canaux de Müller fusionnent et donne ainsi **l'utérus**.
 - La **partie crâniale** de ces canaux donne naissance aux **trompes** ouvertes dans la cavité cœlomique.



Face postérieure du SUG
Stade indifférencié

- =>Les **canaux de Müller** persistent chez la **fille** et les **canaux de Wolff** disparaissent.
=> Les **canaux de Müller** disparaissent chez le **garçon** et ce sont les **canaux de Wolff** qui persistent. Quelques **tubules mésonéphrotiques** vont également persister et donneront les **canaux efférents**.

*Rem : L'involution de l'une ou de l'autre des structures n'a lieu qu'à partir de la **7^{ème} semaine**.*

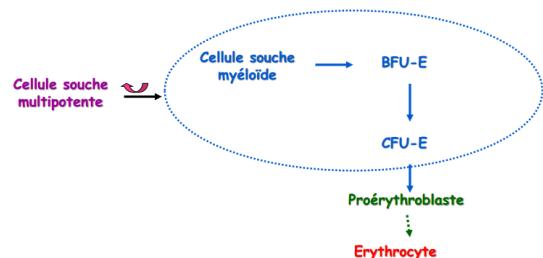
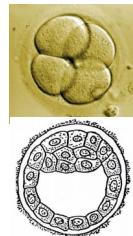
LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES(CSEh)

Définition des CSEh

- Cel avec **capacité de prolifération in vitro illimitée**
- Peuvent se différencier en tous les tissus de l'organisme => Cellules dites pluripotentes

Différents types de cellules souches humaines (maturité croissance) :

- **CS totipotentes** : Dans l'embryon jusqu'à 4 à 8 cellules, elles peuvent conduire au développement complet d'un être humain. Les plus immatures.
- **CS pluripotentes (=embryonnaires)** : Dans l'embryon de 5-6 jours, préimplantatoire, au niveau de la **masse cellulaire interne**. Peuvent conduire au développement des 3 feuillets de l'embryon.
- **CS multipotentes (CS Adultes)** : Capables de donner naissance à **un nombre limité de types cellulaires**. Ex : *Les cellules souches hématopoïétiques peuvent donner naissance aux 3 lignées sanguines (leucocytes, hématies, thrombocyte).*
- **CS déterminées ou progéniteurs** : Capables de donner naissance à un seul type cellulaire identique à lui même. Ex : *CFU-E ne donne naissance qu'aux cellules de la lignée erythroblastique (déjà engagé dans la différenciation).*



Le recueil des CS embryonnaires implique la destruction de l'embryon => Manipulations étroitement encadrées par les **lois de bioéthique ET l'agence de biomédecine**.

Problèmes éthiques liés aux CSEh

Dérivent d'un embryon humain:

- Implique la destruction de l'embryon
- Loi de bioéthique en France 2004 : possibilité de travailler sur des lignées de CSEh importées
- Autorisation de créer des lignées en France délivrée à quelques chercheurs en 2007
- Révision de la loi en 2011 puis en 2013:

Agence de biomédecine

- *la pertinence scientifique du projet de recherche est établie ;
- *la recherche s'inscrit dans une finalité médicale ;
- *la recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou CSE
- *le projet de recherche et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les **principes éthiques** relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

Quel type d'embryon ?

- Embryons **conçus in vitro** dans la cadre de l'AMP (Assistance Médicale à la procréation) mais qui ne font plus l'objet d'un projet parental (congelés, embryons surnuméraires).
- Consentement écrit du couple clairement informé (délai de 3 mois)

Protocoles de recherche

- Autorisés par l'agence de biomédecine

Culture des CSEh

Il faut utiliser un support sur lequel cultiver les CSEh :

- Un **support** :

- Fibroblastes murins (=souris) ou **humains**
- Matrice de synthèse (relativement cher)
- Protéines de la basale : coût++

- Un **milieu de culture adapté** :

- Sérum de Veau foetal (SVF) : permet de faire pousser les cellules, mais abandonné car trop variable (la qualité du sérum dépend du veau qui a subi le prélèvement, donc variabilité du sérum)
- KO-SR (knock out serum replacement)
 - + FGF2 et IGF2

=> Nécessité de **standardiser** les conditions de culture

Culture prolongée des CSEh

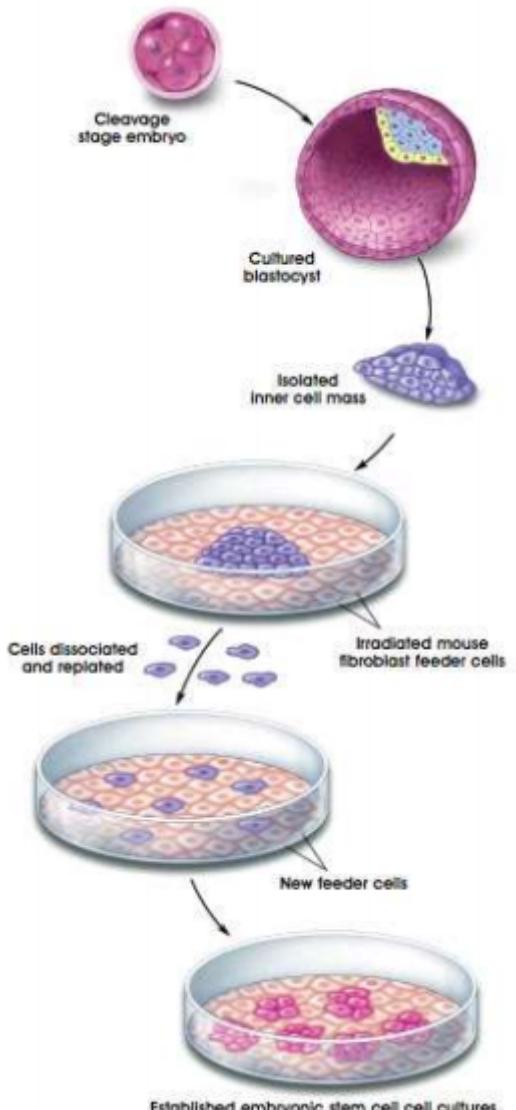
- Éviter la **différenciation précoce spontanée** pour conserver la pluripotence

- Changement quotidien du milieu de culture
- Dissociation des colonies avant qu'elles n'arrivent à confluence (les colonies doivent rester isolées, ne pas entrer en contact)
 - => Possibilité de les cultiver 2 à 3 ans (150 passages = 150 transferts de milieu)

- Risques de la culture prolongée augmentent avec le temps :

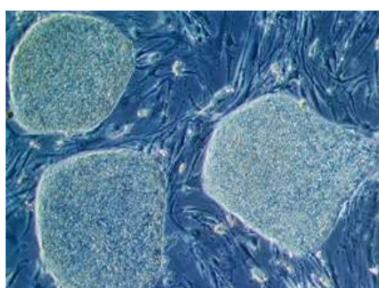
- Modification du phénotype et de la capacité de différenciation
- Anomalies du caryotype (trisomies 12 ou 17) => CS inutilisables en thérapeutique

En général, on évite donc une culture prolongée des CSEh (1 an max).



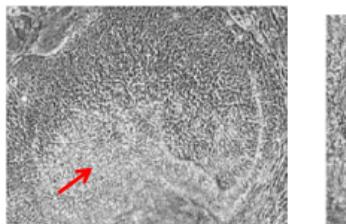
Colonies de cellules indifférenciées: bordures nettes - Les CSEh sont des cellules de petites tailles présentes dans des colonies.

- Ces **colonies** ont des **bordures nettes**.

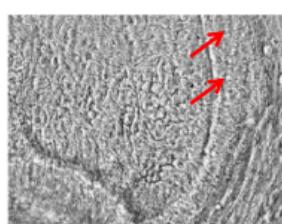


Différenciation des CSEh

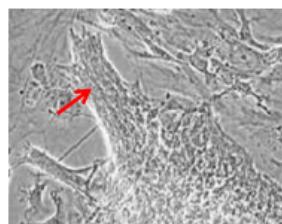
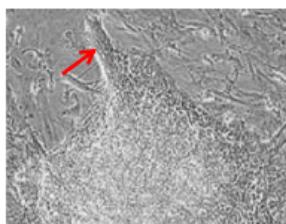
- Le but final des CSEh est de pouvoir **contrôler leur différenciation** pour obtenir toutes les cellules que l'on veut (cellules nerveuse, musculaire, sanguine, épithéliale,...).
- Quand les colonies se différencient, il existe des **modif morphologiques en culture des colonies**.



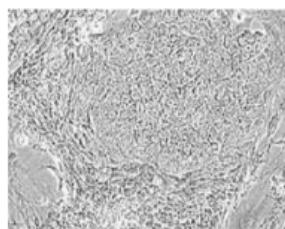
Aplatissement et migration des cellules du centre de la colonie. Les cellules du bord s'empilent.



Des prolongements "dendritiques" s'étendent à partir des bords de la colonie.



Les colonies de CSEh n'ont plus de bordure nette. Les cellules des bords augmentent de taille et s'échappent de la colonie.



Caractérisation des CSEh

Avant d'utiliser les CSEh, il faut s'assurer que les cellules obtenues sont bien **pluripotentes**, cad qu'elles sont bien des cellules souches embryonnaires humaines. Pour cela, on va vérifier qu'elles **peuvent bien donner naissance aux trois feuillets embryonnaires** en les caractérisant à la fois *in vitro* et *in vivo*.

In vitro

- Cultivées en l'abs de facteurs nécessaires au maintien de leur état indifférencié et en condition **non adhérentes**, les CSEh donnent normalement naissance à des **corps embryoides**.
=> Ces corps embryoides sont observés uniquement en culture.

Corps embryoides:

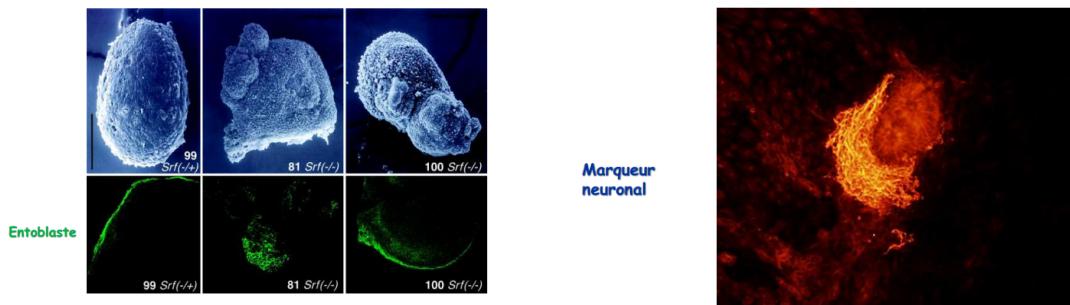
- Colonies sphériques de CSEh,
- Observées uniquement en culture,
- Contiennent les 3 feuillets:
entoblaste, mésoblaste et ectoblaste.



Formation de corps embryoides :

- support plastique
- sans FGF
- avec SVF

Les corps embryoïdes contiennent normalement **les 3 feuillets embryonnaires** (entoblaste, mésoblaste, ectoblaste). On va donc vérifier qu'on a bien obtenu les 3 feuillets de l'embryon dans le corps embryoïde. Pour cela, on utilise **des marqueurs avec immunofluorescence (anticorps monoclonaux)** spécifiques des 3 feuillets de l'embryon qui montreront bien la formation des 3 feuillets :



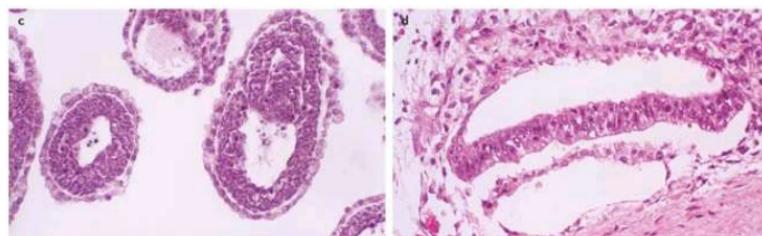
In vivo :

- On va injecter les CSEh à une **souris immunodéficiente** (pour ne pas qu'elle les rejette). Normalement, on doit observer la formation sur la souris de tumeurs : **TERATOME** (bénin), ou **TERATOCARCINOME** (malin) qui contiennent un mélange des tissus issus des **3 feuillets** embryonnaires (os, cartilage, peau, intestin,...)

Pourquoi cultiver des CSEh ?

- Étude des **mécanismes moléculaires mis en jeu lors du développement humain normal** : impossible in utero

- Les facteurs moléculaires qui interviennent dans embryogenèse, se retrouvent aussi dans **l'oncogénèse** et au niveau des **tumeurs embryonnaires**. Ainsi, comprendre les CSEh permet de mieux comprendre ces deux domaines aussi.



c | Corps embryoïdes après injection intra-péritonéale de cellules de **carcinome embryonnaire murin**. Les structures contiennent 2 couches cellulaires et ressemblent aux embryons de souris post-implantatoires

d | Corps embryoïde humain dans un **teratocarcinome testiculaire**; il ressemble à un embryon humain précoce

- Thérapie cellulaire

- Nombre illimité de cellules différencierées spécialisées
- peu d'immunogénicité *in vivo* (donc traitement immunorépresseur léger)
- se différencient *in vitro* en cellules hépatiques, pancréatiques, cardiaques, neuronales...
 - Diabète de type I
 - Infarctus du myocarde
 - Parkinson (neurones dopaminergiques)

MAIS énorme risque : si au milieu des cellules différencierées injectées persiste une seule cellule souche indifférenciée, celle-ci va induire une tumeur chez l'homme : **TERATOME**,...

Alternative aux CSEh ?

- **CS adultes**

- multipotentes (ou déterminées?)
- pas de problème éthique
- pas d'immunogénérité *in vivo* (si prélevées chez le même individu)
- bien connues pour le système hématopoïétique, la peau, la glande mammaire

Limites:

- nombre de cellules
- vieillissement avec l'individu

- **iPS : induced pluripotent stem cells**

- issues de tissus différenciés
- reprogrammation forcée vers un statut embryonnaire par (transfection de gènes ou culture avec protéines recombinantes : Oct4, Sox2, KLF4, c-myc)
- pas de problème éthique
- pas d'immunogénérité *in vivo*
- Culture comparable à celle des cellules CSEh

Limites:

- gènes de dédifférenciation: risque carcinogène +++

Limites iPS : il faut être sûr qu'au cours du phénomène de différenciation, les gènes de dédifférenciation sont bien inactivés définitivement, pour ne pas induire des tumeurs.