

# Embryologie

# Sommaire

<b>1 Généralités</b>	<b>3</b>
1.1 Définitions	3
1.2 Préliminaires à la fécondation	3
1.3 Chronologie	3
<b>2 Migration des spermatozoïdes à travers les voies génitales féminines</b>	<b>4</b>
2.1 Spermatozoïde	4
2.2 Utérus	4
2.3 Cycle	6
2.4 Etapes du parcours de l'ovule	7
2.5 Etapes du parcours des spermatozoïdes	7
<b>3 Anomalies de la fécondation</b>	<b>13</b>
3.1 Triploïdie	13
3.2 Chimère chromosomique	13
3.3 Androgenèse et môle hydatiforme complète	13
3.4 Parthénogenèse et kyste dermoïde de l'ovaire (ou tératome ovarien)	13
<b>4 Embryogenèse</b>	<b>14</b>
4.1 Calendrier	14
4.2 Conséquences physiologiques de la fécondation	15
4.3 Androgenèse et parthénogenèse expérimentales chez la souris	16
4.4 Gène soumis à l'empreinte parentale	17
4.5 Nature et base moléculaire de l'empreinte parentale	17
4.6 Méthylation de l'ADN	18
4.7 Schéma	19
4.8 Segmentation	19
4.9 Cellules souches	21
4.10 Blastulation	22
4.11 Migration transtubaire	23
4.12 Etapes	23
4.13 Eclosion	23
4.14 Nidation	24
4.15 Activation du génome	24
4.16 Comportement du blastocyste lors de la nidation	24
4.17 Apposition et adhésion	25
4.18 Comportement de l'endomètre lors de la nidation	26
4.19 Stroma utérin	28
4.20 Cycle utérin	30
4.21 Prégastrulation	32
<b>5 Genèse du tronc</b>	<b>33</b>
Genèse du système urinaire	33
Genèse du système génital	33
<b>6 Genèse du système nerveux central</b>	<b>34</b>
<b>7 Genèse des membres</b>	<b>35</b>
7.1 Genèse des nerfs	35
<b>8 Organogenèse</b>	<b>36</b>
8.1 Ostéogenèse	36
8.2 Genèse des sens	37
8.3 Genèse des épithéliums	37

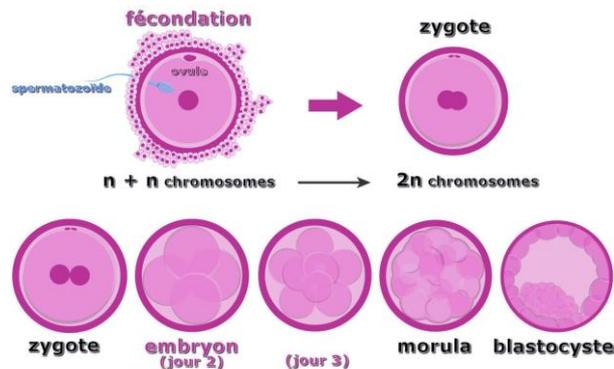
# 1 Généralités

L'**embryologie** est l'étude de la croissance de l'**embryon** durant la gestation.

## 1.1 Définitions

L'**embryon**<sup>(1)</sup> est l'organisme en développement de la 1<sup>re</sup> division du **zygote** jusque les principaux **organes**. Il dure 8 semaines, soit 2 mois.

Le **foetus**<sup>(2)</sup> est l'organisme en développement du 3<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> mois.



Le **zygote** est l'embryon unicellulaire. Il provient de la fusion interne<sup>(3)</sup> de 2 gamètes<sup>(4)</sup> (spermatozoïde et ovocyte).

## 1.2 Préliminaires à la fécondation

Au niveau des spermatozoïdes :

- insémination ;
- migration et survie dans les voies génitales féminines ;
- capacitation.

Au niveau de l'ovocyte :

- ovulation ;
- collecte ;
- migration tubaire.

## 1.3 Chronologie

L'**âge gestationnel** débute le **1<sup>er</sup> jour des dernières menstruations**.

Il s'exprime en **semaines d'aménorrhée**<sup>(2)</sup> (SA).

L'**âge réel de l'embryon et du foetus** débute à la **fécondation**, 14 jours après le début des dernières règles. Il s'exprime en **semaines de grossesse** (SG). Il n'est jamais précisément connu, sauf en cas de fécondation in vitro (FIV).

L'**âge réel de l'individu** débute à la **naissance**.

$$\text{age reel de l'individu} = SG + 38 = SA + 40 \text{ en [semaines]}$$

(1) émbrouon, qui pousse dans

(2) fetus, nouveau-né

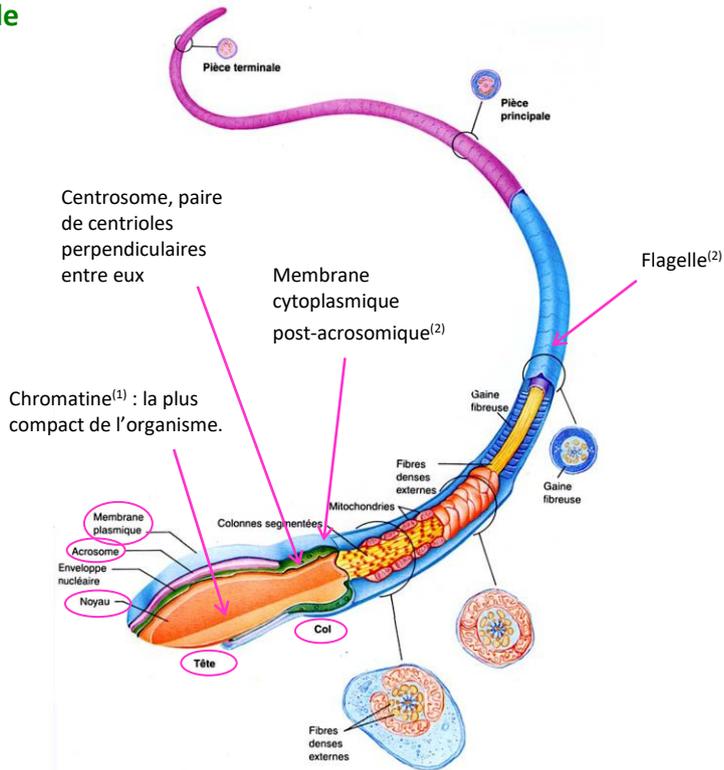
(1) La fécondation est externe chez les amphibiens et interne chez les mammifères, reptiles et oiseaux.

(4) gamétès, époux

(2) a, absence mèn, mois rheo, couler Absence de règles.

## 2 Migration des spermatozoïdes à travers les voies génitales féminines

### 2.1 Spermatozoïde



(1) Substance contenue dans le noyau d'une cellule. La chromatine est la structure au sein de laquelle l'ADN se trouve empaqueté et compacté dans le volume limité du noyau des cellules eucaryotes.

(2) *ákros*, du bout, extrême *sôma*, corps

(3) *flagellum*, fouet, lanière

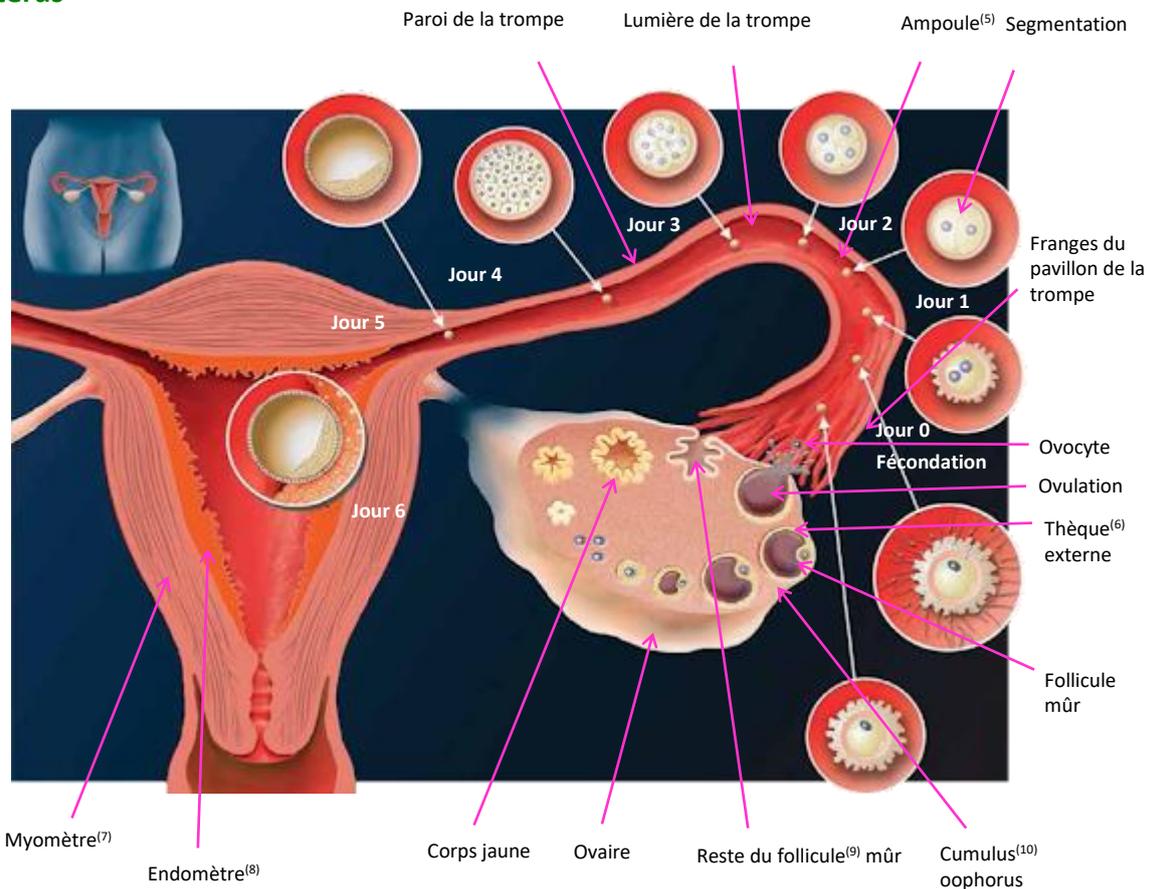
Les flagelles sont longs, les cils vibratoires sont courts.

(4) *spermato*, graine animée *zôo*eidês, semblable à un animal

Le **spermatozoïde**<sup>(4)</sup> est dit actif lorsqu'il peut se mouvoir et hyperactif (ou hypermobile) après sa maturation.

A la sortie du testicule, les spermatozoïdes ne sont pas féconds. La maturation est une première étape vers l'acquisition de la fécondance, elle a lieu dans l'épididyme.

### 2.2 Utérus



(5) *ampulla*, petit flacon, fiole

(6) *thêkê*, étui, boîte, caisse

(7) *myo*, muscle *matrix*, matrice

Le myomètre est le muscle de l'utérus, composé de cellules musculaires lisses et de fibrocytes.

(9) Paroi utérine externe.

(10) *folliculus*, petite bourse

(11) *cumulo*, entasser

Il n'y a pas de communication anatomique directe entre l'ovaire et la lumière de la trompe. La trompe communique avec la cavité péritonéale.

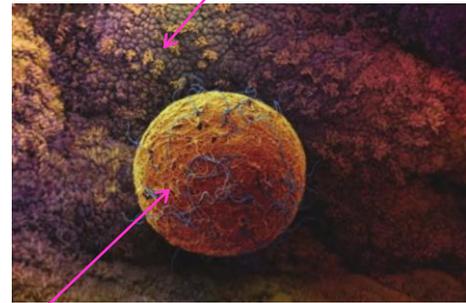
Franges du pavillon de la trompe de Fallope<sup>(1)</sup>

Ovocyte entouré des cellules folliculeuses du cumulus oophorus



Lumière de la trompe de Fallope

Cils vibratiles des cellules ciliaires



Surface de l'épithélium tubaire

Zone pellucide

(1) Découvert par Gabriel Fallope, médecin italien.

**2.3 Cycle**

Jour du cycle sexuel	J0 à J5	J5 à J14	J14	J14 à J28
<b>Ovaire</b>	<b>Phase folliculaire</b> Maturation de plusieurs follicules Production d'œstrogènes	<b>Phase ovulatoire</b> 1 follicule parvient à maturité Sa rupture entraîne la libération d'un ovule		<b>Phase lutéale<sup>(1)</sup></b> Formation du corps jaune Production d'œstrogènes et de progestérone
<b>Paroi utérine externe (endomètre)</b>	<b>Règles</b> Destruction si non fécondation	<b>Phase proliférative</b> Développement		<b>Phase sécrétoire</b> Sécrétion de mucus riche en sucres
<b>LH (hormone lutéinisante)</b>		Le <b>pic de LH déclenche l'ovulation</b> stimule la <b>sécrétion d'œstrogènes par les cellules folliculaires</b> <b>sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune en phase lutéale.</b>		
<b>FSH (hormone de stimulation folliculaire)</b>	stimule la <b>croissance des cellules du follicule</b> <b>sécrétion d'œstrogènes</b> par celles-ci			
<b>Courbes</b>	<p>Le graphique illustre les variations des hormones FSH, ŒSTROGÈNE, PROGESTÉRONE et LH. FSH présente un pic précoce. ŒSTROGÈNE et LH ont des pics synchrones au moment de l'ovulation. PROGESTÉRONE présente un pic plus tardif, durant la phase lutéale.</p>			
<b>Cycle ovarien</b>	<p>Le diagramme illustre les étapes du cycle ovarien : 1 Primary Follicle, 2 Growing Follicle, 3 Developing Follicle, 4 Mature Follicle, 5 Ruptured Follicle, 6 Early Corpus Luteum, 7 Corpus Luteum, 8 Corpus Albicans. Les phases sont regroupées en Follicular phase, Ovulation et Luteal phase.</p>			
<b>Structure de la glaire cervicale</b>				

## 2.4 Etapes du parcours de l'ovule

Les étapes sont :

- **ovulation** : l'ovocyte est bloqué en **métaphase II**, est entouré de **cumulus oophorus**, et est poussé à la **surface de l'ovaire** par la contraction des myofibroblastes de la **thèque externe**. Les franges du pavillon deviennent turgescentes<sup>(1)</sup> pour coiffer l'ovaire.
- **traversée du pavillon** : l'ovocyte avance grâce :
  - aux cellules du cumulus oophorus ;
  - aux contractions péristaltiques<sup>(2)</sup> des muscles lisses de la trompe ;
  - aux battements des cils vibratiles de l'épithélium tubaire.

Il peut survivre 10 h sans fécondation.

## 2.5 Etapes du parcours des spermatozoïdes

Les différents freins du parcours des spermatozoïdes a pour but d'éviter la **polyspermie**<sup>(3)</sup>.

Les étapes sont :

- **insémination** : dans le vagin au voisinage du col de l'utérus. Liquéfaction du liquide séminal (plasma séminal) en quelques minutes sous l'action du **PSA**<sup>(4)</sup>. **100 millions de spermatozoïdes** ;
- **capacitation** : c'est la **maturation des spermatozoïdes** qui se déroule intégralement dans les voies génitales féminines, ils deviennent fécond. Le spermatozoïde doit sortir du liquide séminal. Dure 2h. Il y a **modification de la composition membranaire** (perte de cholestérol et détachement de protéines, fluidité membranaire) et **mobilité** ;
- **traversée du col de l'utérus** (ou canal cervical) : les **glandes cervicales** sécrètent la **glaiare cervicale**<sup>(5)</sup>. C'est un gel aqueux formé de longues chaînes glycoprotéiques. Ce qui diminue le risque de polyspermie. **1 millions de spermatozoïdes** ;
- 30 min après l'insémination, les spermatozoïdes sont détruits par le pH acide du vagin (pH 5) qui a été brièvement tamponnée par le plasma séminal (pH 7,2 à 8 neutre à légèrement alcalin).
- **traversée de l'utérus** : le **myomètre** se contracte<sup>(6)</sup> et aide les spermatozoïdes à avancer. **10000 spermatozoïdes**.
- 24 h après l'insémination, la cavité utérine est envahie par des macrophages<sup>(7)</sup> qui phagocytent<sup>(7)</sup> les spermatozoïdes morts.
- **traversée des trompes utérines**<sup>(8)</sup> : les spermatozoïdes sont immobilisés dans l'**isthme tubaire**. Ils sont libérés par **vague successive**. Dans l'ampoule, ils peuvent circuler de nouveau. Ils peuvent survivre 3 à 4 jours. **100 spermatozoïdes**.

(1) Qui est devenu gonflé par l'apport de sang veineux.

(2) péri, autour stéllô, amener

(3) Pénétration de plusieurs spermatozoïdes dans l'ovule.

(4) Antigène Prostatique Spécifique, protéase. protéo, protéine ase, enzyme

(5) Sous action de l'estradiol, l'œstrogène majeur circulant ou de progestérone.

Pathologie : la glaiare cervicale peut contenir des anticorps anti-spermatozoïdes fabriqués par le système immunitaire de la femme. Le passage du col devient impossible, c'est la stérilité.

(6) En période pré-ovulatoire sous influence des œstrogènes.

(7) makrôs, grand phágos, mangeur

Grosses cellules immunitaires qui mangent des agents pathogènes.

(8) La résection, cad la coupe, de l'isthme de la trompe augmente la fréquence de la polyspermie.

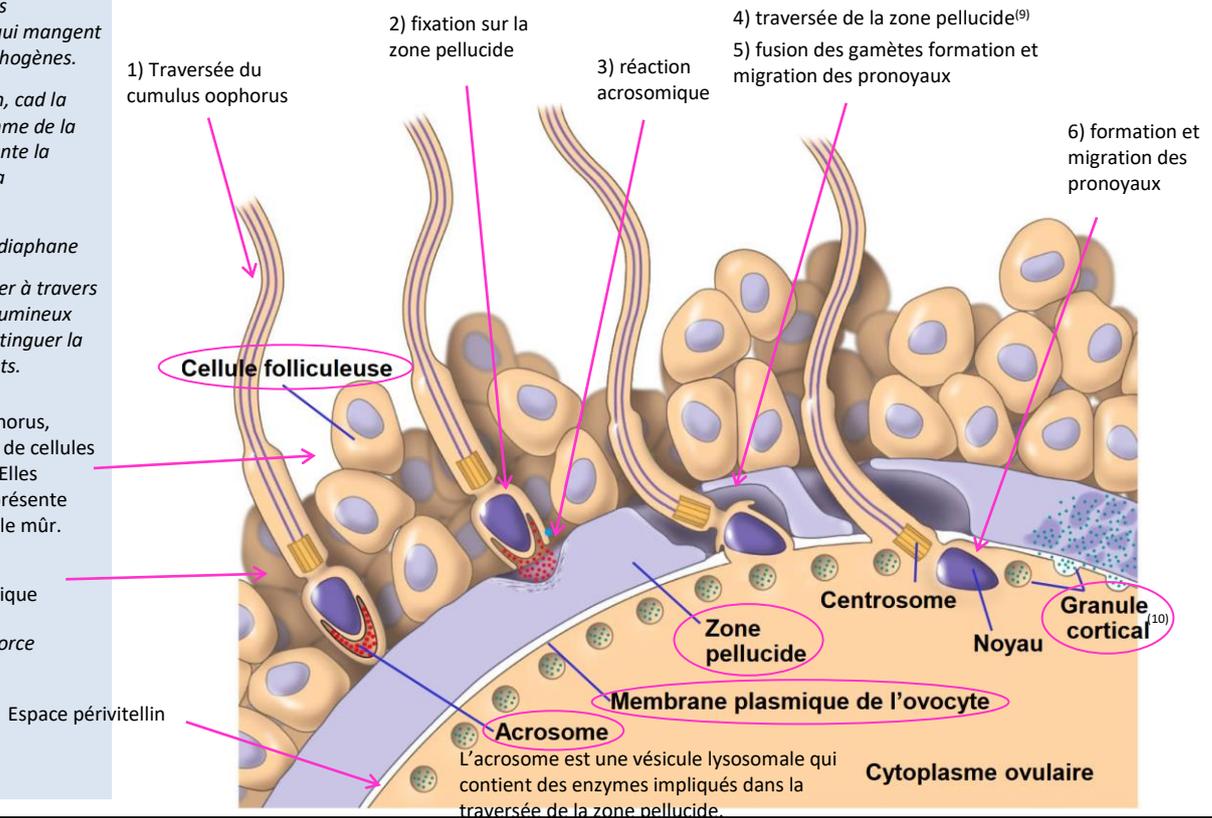
(9) pellucidus, diaphane

Qui laisse passer à travers soi les rayons lumineux sans laisser distinguer la forme des objets.

Cumulus oophorus, accumulation de cellules folliculeuses. Elles étaient déjà présente dans le follicule mûr.

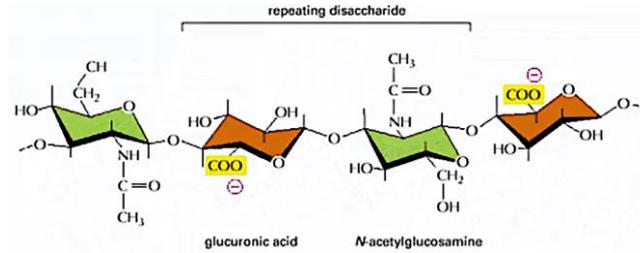
Acide hyaluronique

(10) Cortex, écorce

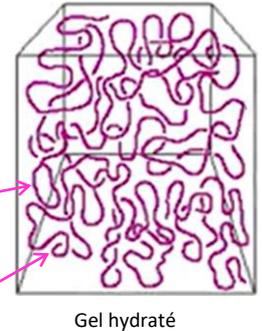


Puis **fécondation** : elle a lieu dans l'ampoule. 1 seul spermatozoïde rentre. 30h :

– **1) traversée du cumulus oophorus ;**



L'**acide hyaluronique**, présent entre les cellules folliculeuses, est un polysaccharide<sup>(1)</sup> linéaire, formé de plusieurs milliers d'unités disaccharides répétées. Il n'est pas lié de façon covalente à une protéine. Il a une forte densité de charges négatives et donc retient l'eau. Il est dégradé par une **hyaluronidase** liée à la membrane cytoplasmique de la tête des **spermatozoïdes capités**.



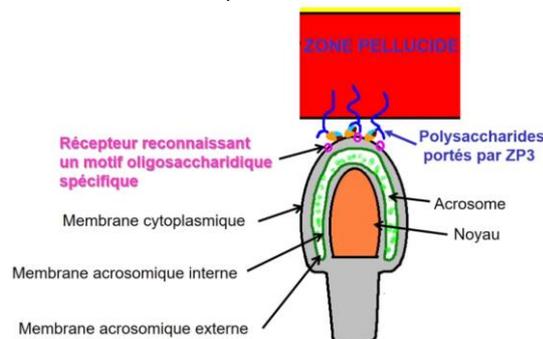
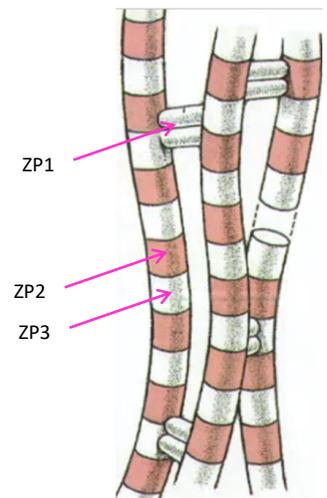
– **2) fixation sur la zone pellucide** : c'est une matrice extracellulaire de **nature glycoprotéique**. Elle est synthétisée par l'ovocyte durant l'ovogenèse. Elle contient aussi de l'**acide hyaluronique**. Elle est peu adhérent.

Elle se compose de filaments où alternent des glycoprotéines<sup>(2)</sup>, **ZP2** et **ZP3**, liés par **ZP1**.

Elle entoure :

- l'ovocyte depuis le follicule secondaire ;
- l'embryon, jusqu'au stade du blastocyste.

Les **spermatozoïdes capités** reconnaissent spécifiquement la **zone pellucide** de la même espèce.



La **zone pellucide** a un rôle de **protection** contre :

- l'exposition prématurée à l'environnement tubo-utérin ;
- contre les **implantations prématurées tubaires**<sup>(3)</sup>.

– **3) réaction acrosomique**<sup>(4)</sup> : le spermatozoïde se fixe sur la zone pellucide. Il y a fusion de la membrane plasmique ant et de la membrane acrosomique externe du spermatozoïde. Ce qui permet :

- l'exocytose du contenu de l'acrosome ;
- l'exposition de la membrane interne de l'acrosome.

La ZP3 permet la formation de la zone pellucide.

– **4) traversée de la zone pellucide** : est possible par :

- l'hypermobilité des spermatozoïdes ;
- par les enzymes contenus dans l'acrosome :
  - protéase : acrosine<sup>(5)</sup>... ;
  - glucosidases : hyaluronidase...



(1) Glucide complexe.

(2) Il y en a 4 : ZP1, ZP2, ZP3, ZP4.

oligos, peu abondant saccharum, sucre

Les oligosaccharides sont des molécules composées d'une association de 2 à 20 sucres simples.

(3) Qui engendrerait une grossesse extra-utérine. Cette maladie est potentiellement mortelle et conduit à une fausse couche.

(4) Les 2 étapes suivantes sont impossibles sans ZP3.

(5) L'acrosine facilite la traversée mais n'est pas indispensable.

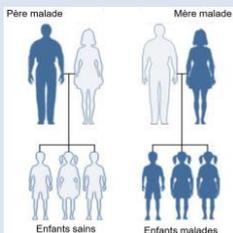
(1) vitellus, jaune d'œuf

L'espace périvitellin est l'espace contenant le globule polaire, compris entre la zone pellucide et la membrane plasmique de l'ovocyte.

(2) Cette fusion n'est pas spécifique à une espèce mais fait intervenir des réactions moléculaires spécifiques.

(3) Ce qui empêche la polyspermie.

(4) Les mitochondries présentes dans l'ovocyte fécondé proviennent donc uniquement de la mère. Les mitochondries ont leur propre ADN (circulaire, bicaténaire, 37 gènes). On peut donc remonter les lignés maternelles. Une maladie due à un gène mitochondrial muté est transmis à tous les descendants.



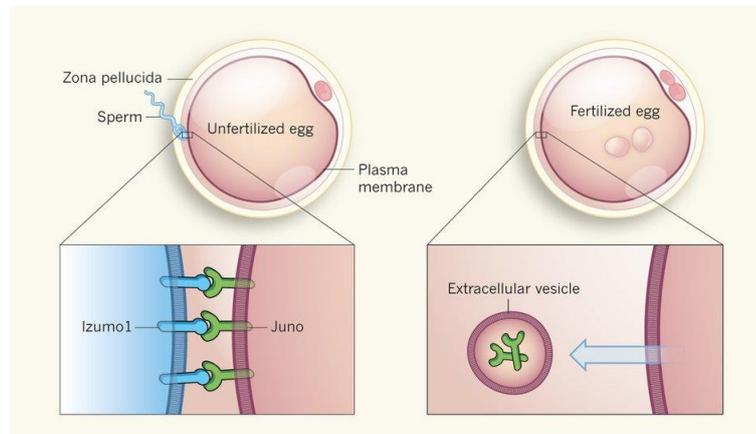
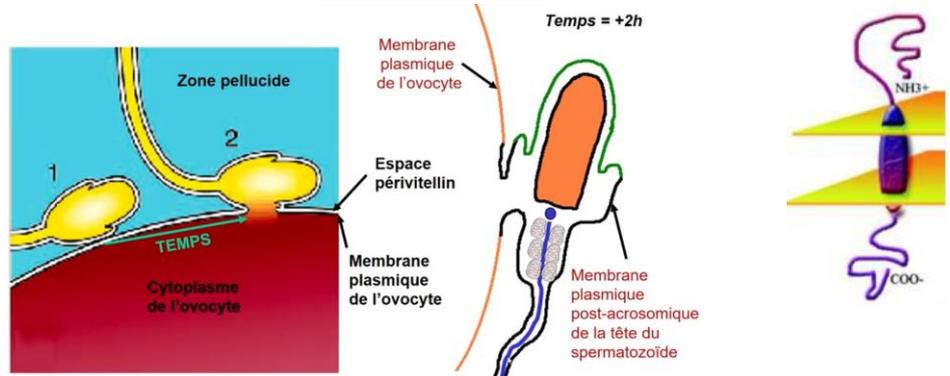
(5) L'ubiquitination (ou ubiquitylation) est une modification post-traductionnelle biochimique nécessitant plusieurs étapes pour aboutir in fine à la fixation covalente d'une ou de plusieurs protéines d'ubiquitine sur une ou plusieurs lysines (la lysine est une aa) acceptrices de la protéine substrat.

L'ubiquitine est une petite protéine (76 aa) dont la liaison covalente à d'autres protéines induit (généralement) leur dégradation au niveau du protéasome.

(6) Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multiprotéiques.

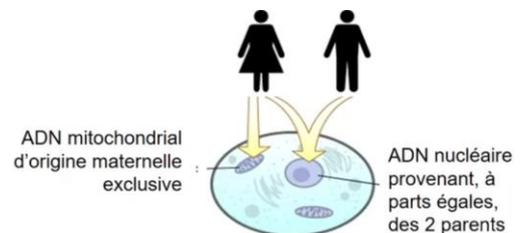
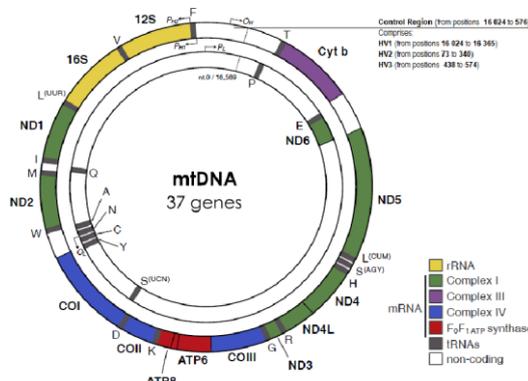
– 5) fusion des gamètes : il y a fusion des 2 membranes, le spermatozoïde rentre ensuite dans l'espace périvitellin<sup>(1)</sup>. Il y a fusion<sup>(2)</sup> des gamètes grâce à l'interaction de 2 protéines membranaires :

- izumo1 : protéine transmembranaire portée par la membrane plasmique du spermatozoïde ;
- juno : protéine portée par la membrane plasmique de l'ovocyte. C'est le récepteur de izumo1.



L'ovocyte expulse une vésicule avec les protéines juno<sup>(3)</sup>. Les mitochondries spermatisques sont détruites<sup>(4)</sup> suite à un processus d'ubiquitylation<sup>(5)</sup>. Les sites ubiquitylés des membranes mitochondriales sont :

- mis en place au cours de la spermatogénèse ;
- masqués au cours du transit épидидymaire ;
- découverts lors de l'entrée du spermatozoïde fécondant dans le cytoplasme ovocytaire ;
- il y a destruction des mitochondries paternelles par le **protéasome**<sup>(6)</sup> ovocytaire ;

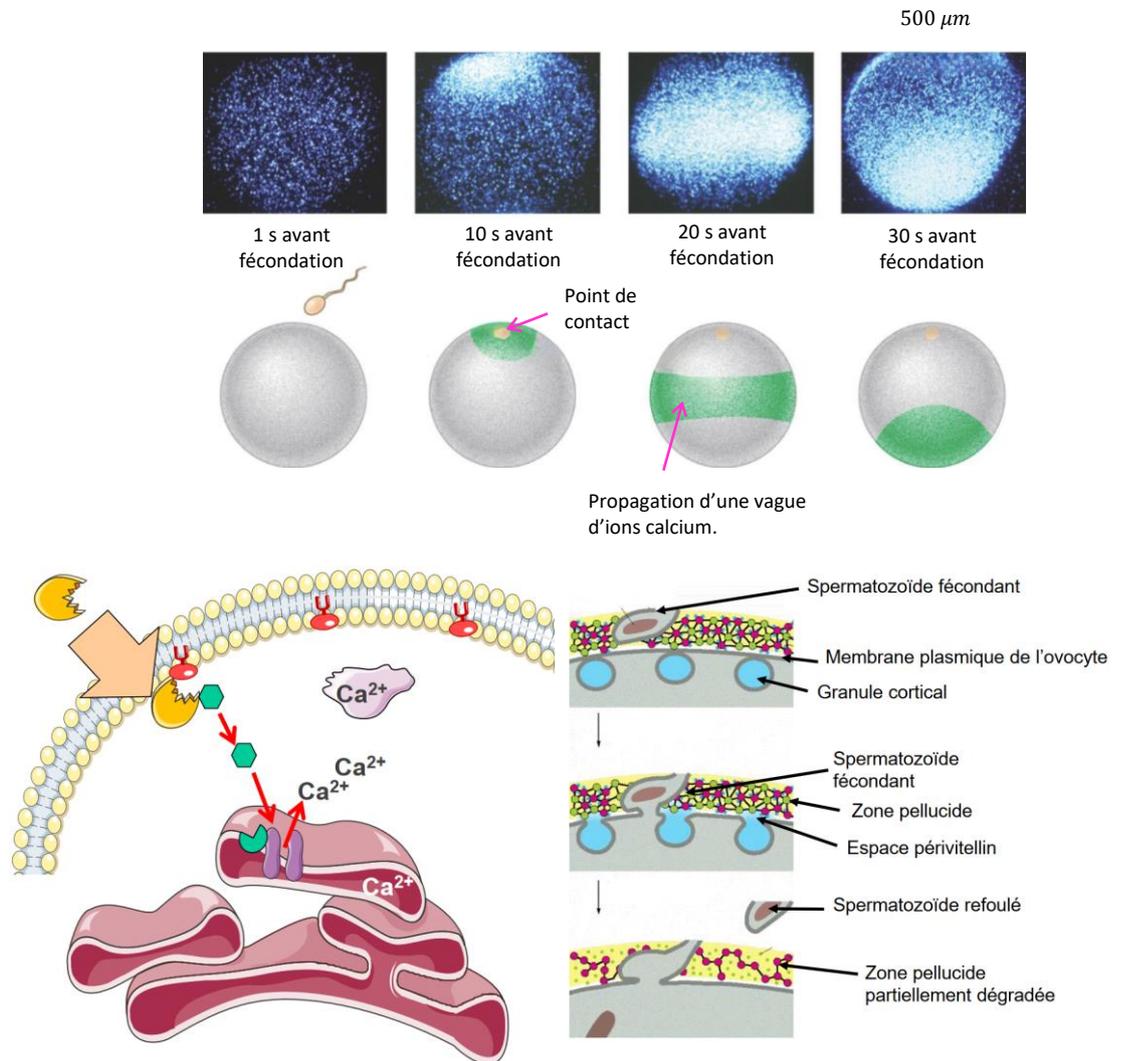


– 6) **activation de l'ovocyte** : a pour but :

- provoquer le réveil du métabolisme ovocytaire ;
- s'opposer à la polyspermie.

Comporte, dans l'ordre chronologique :

- une mobilisation du calcium intracellulaire : stocké dans le réticulum endoplasmique lisse (REL).  $Ca^{2+}$  est indispensable pour l'activation de l'ovocyte.



(1) Un phospholipase est une enzyme qui hydrolyse un phospholipide. Un phospholipide est un lipide contenant un groupe acide phosphorique.

(2) Un phosphatidylinositol est un phospholipide, constituant des membranes cellulaires. Il se trouve préférentiellement sur la face interne de la bicouche lipidique.

(3) L'inositol  $C_6H_{12}O_6$  est une molécule organique cyclique.

(4) Calmoduline est une protéine modulée par le calcium.

(5) Les protéine-kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un ATP sur OH des aa.

(6) Relatif au cortex.

(7) En complément de la perte de Juno.

(8) ontos, être Développement embryonnaire.

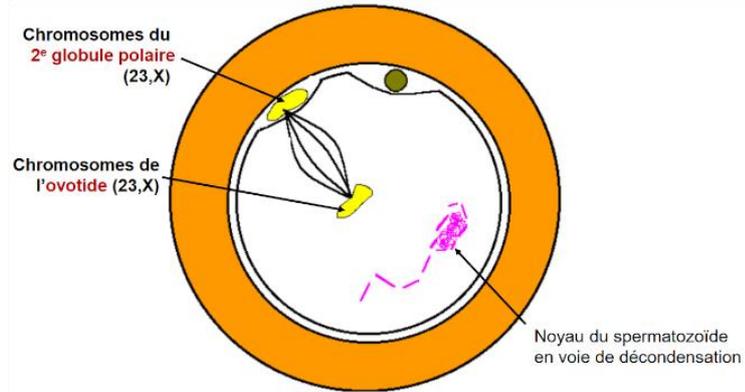
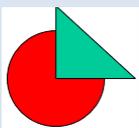
- introduction de la phospholipase<sup>(1)</sup> C (PLC) spécifique du spermatozoïde (PLC zeta) 🍷 ;
- hydrolyse du phosphatidylinositol diphosphate membranaire<sup>(2)</sup> (PIP2) 🍷 ;
- libération d'inositol<sup>(3)</sup> triphosphate (IP3) 🍷 ;
- liaison de l'IP3 à ses récepteurs 🍷 ;
- ouverture des canaux calciques du REL 🍷 ;
- augmentation du signal calcique cytosolique  $Ca^{2+}$  ;
- modification structurale de la calmoduline<sup>(4)</sup> ;
- activation de protéines kinases<sup>(5)</sup> ;
- cascade de phosphorylations protéiques.
- **exocytose des granules corticaux**<sup>(6)</sup> : Il libère un contenu lysosomal qui dégrade la zone pellucide. Elle est imperméabilisée et ne peut plus fixer de nouveaux spermatozoïdes<sup>(7)</sup> ;
- déclenchement de l'ontogenèse<sup>(8)</sup> ;
- l'achèvement de la 2<sup>e</sup> division de la méiose.

Un globule polaire, ou un polocyte, est une petite cellule haploïde issue de la méiose inégale de l'ovocyte, ne contenant que très peu de cytoplasme, et qui finit généralement décomposé.

(1) Qui est une réserve.

(2) La sécurine inhibait une protéase, la séparase, au sein d'un complexe sécurine-séparase. La séparase dégrade les cohésines qui maintenaient la cohésion des chromatides sœurs.

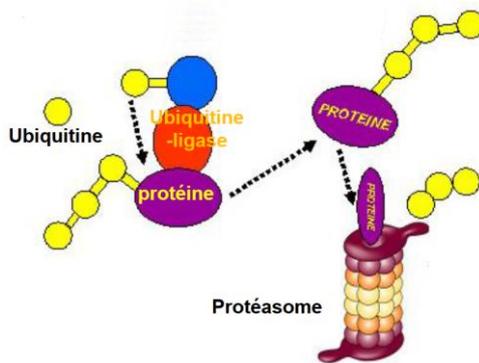
(3) Le MPF (facteur de maturation, facteur de la mitose) est un hétérodimère formé :  
 - d'une sous-unité catalytique, protéine kinase, la Cdk1 (cad protéine kinase-cycline dépendante 1);  
 - d'une sous-unité régulatrice, la cycline B.



- élimination de 23 chromosomes ;
- conservation de la masse cytoplasmique<sup>(1)</sup> dans l'ovocyte (appelé aussi ovotide à ce stade de sa maturation).

Cette méiose est activée par :

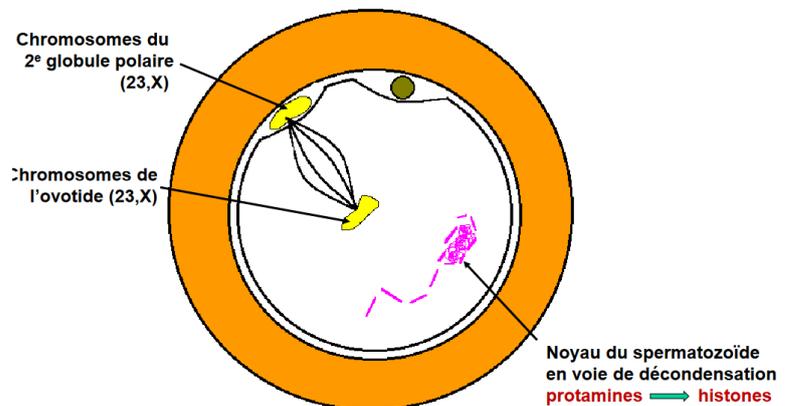
- élévation du calcium dans le cytosol ;
- activation du complexe APC (Anaphase Promoting Complex) Complexe multiprotéique ayant une activité ubiquitine-ligase, qui entraîne :
  - ubiquitinylation de la sécurine<sup>(2)</sup> ;
  - dégradation de la sécurine par les enzymes du protéasome ;
  - activation de la séparase ;
  - dégradation des cohésines ;
  - la séparation des chromatides est le passage de la métaphase à l'anaphase.



et

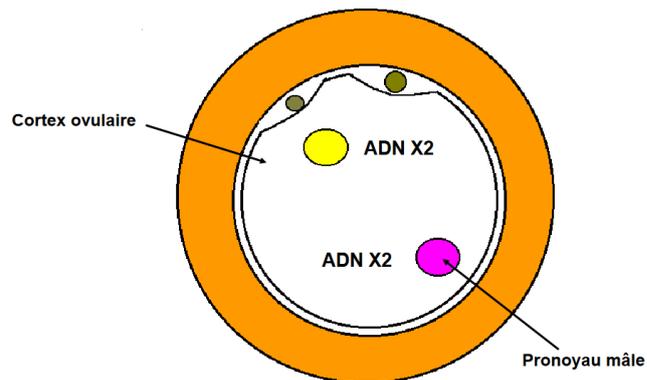
- ubiquitinylation de la cycline B ;
- dégradation de la cycline B par les enzymes du protéasome ;
- inactivation du complexe MPF<sup>(3)</sup> (cad complexe Cdk1/cycline B) ;
- sortie de la mitose.

– 7) formation et migration des pronoyaux :



Une membrane nucléaire se reconstitue.

6 h :



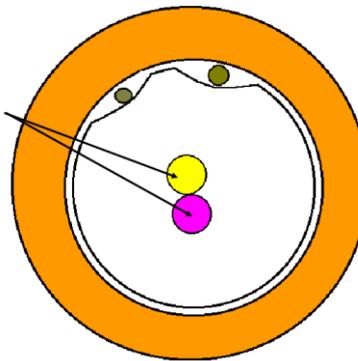
L'évolution des pronuclei est synchrone et débute dans le **cortex ovulaire**.

La réplication de l'ADN **nécessaire à la 1ère division de segmentation** a lieu simultanément dans les 2 pronoyaux, avant leur migration vers le centre de l'ovotide.

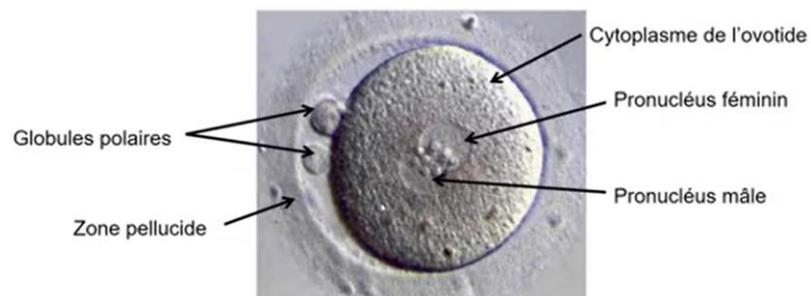
12 h :

Prophases :

- condensation de 23 chromosomes ;
- disparition des enveloppes nucléaires.

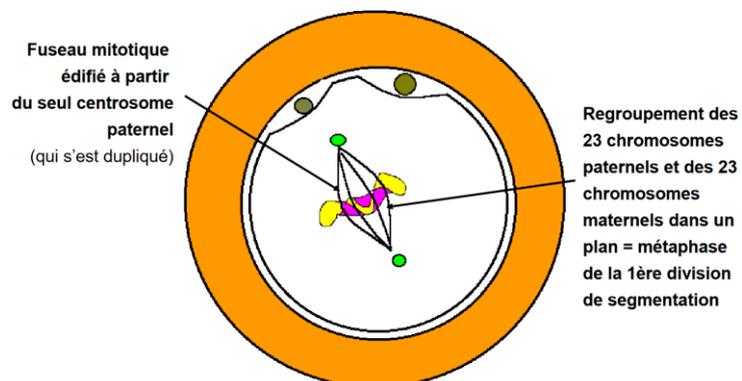


- 8) caryogamie (contact des pronoyaux) :



- 9) début de la première division de segmentation :

30h :



L'ovocyte fécondé, le zygote, en métaphase de première division de segmentation. C'est le temps 0 du développement embryonnaire.

### 3 Anomalies de la fécondation

#### 3.1 Triploïdie

(1) La ploïdie est le nombre d'exemplaires de jeux complets des chromosomes.

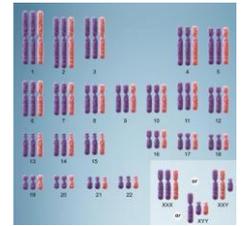
(2) Quand 2 spermatozoïdes rentrent simultanément.

(3) Anomalie de la méiose, le 2<sup>e</sup> globule polaire n'a pas été expulsé.

(4) Ils représentent 15% des avortements spontanés cause chromosomique.

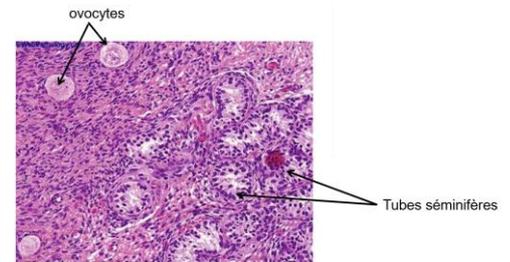
(5) Par exemple les hermaphrodites vrai, des adultes qui ont un pénis et un vagin.

L'embryon possède chaque **chromosome en 3 exemplaires**, on parle de **triploïdie**<sup>(1)</sup>. Causé par une **dispermie**<sup>(2)</sup> ou une **digynie**<sup>(3)</sup>. Il n'est **pas viable** et avorte<sup>(4)</sup> spontanément.



#### Chimère chromosomique

**Double fécondation de l'ovotide et de son globule polaire**<sup>(5)</sup>. Coexistence chez l'embryon de 2 populations cellulaires de caryotypes différents, dérivant chacune d'un zygote différent. Il est **viable**.



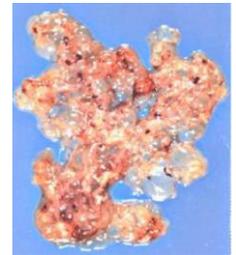
Histologie de la gonade d'un hermaphrodite vrai

#### Androgenèse et môle hydatiforme complète

Phénomène de développement à partir du **seul noyau mâle**. En l'absence d'une régulation le zygote sera haploïde. Il n'est **pas viable**.

L'androgenèse<sup>(6)</sup> conduit à la formation d'une tumeur trophoblastique<sup>(7)</sup> ne comportant ni amnios<sup>(8)</sup>, ni formations embryonnaires, la môle hydatiforme<sup>(9)</sup> complète.

Caryotype : généralement (46, XX) et ADN uniquement paternel.



Môle hydatiforme complète

#### 3.2 Parthénogenèse et kyste dermoïde de l'ovaire (ou tératome ovarien)

Phénomène de développement sans fécondation préalable, à partir du **seul noyau féminin**.

L'auto-activation de l'ovocyte dans un follicule mûr aboutit à une tumeur ovarienne. Un kyste<sup>(10)</sup> dermoïde peut contenir des tissus différenciés (dents, poils...) provenant de chacun des 3 feuillet primitifs de l'embryon.

Caryotype : (46, XX) ; ADN uniquement maternel.



Kyste dermoïde

#### 3.3

(6) andro, homme  
(7) Tumeur placentaire.  
(8) Annexe embryonnaire enveloppant l'embryon de certains vertébrés.  
(9) Qui est en forme de poche. hudatis, cloque remplie d'eau

(10) kústis, sac

## 4 Embryogenèse

### 4.1 Calendrier

On distingue 2 périodes :

- **embryonnaire** : 1<sup>re</sup>-8<sup>e</sup> semaine ;
- **foetale** : 8<sup>e</sup> -38<sup>e</sup> semaine.

(1) L'embryon s'accroche à la paroi utérine.

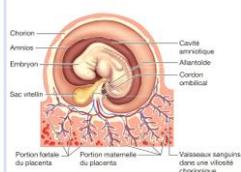
(2) endo : en-dessous

ecto : à l'extérieur

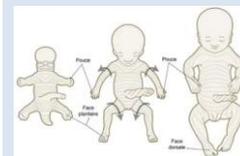
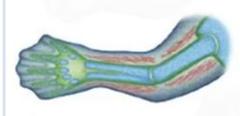
blaste : formation

(3) Annexe embryonnaire enveloppant l'embryon.

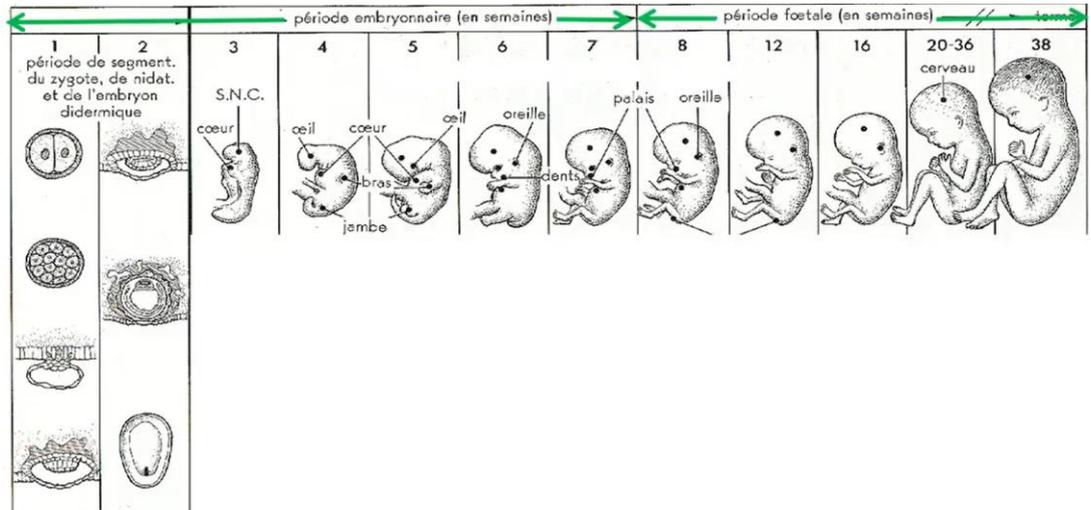
amnion, bassin



(4) C'est donc de ce niveau que viennent les nerfs des bras.



Segmentation de l'embryon	1 <sup>er</sup> jour	Fécondation
	6 <sup>e</sup> jour	Nidation <sup>(1)</sup> , prégastrulation
	7 <sup>e</sup> jour	Décomposition : <b>endoblaste</b> <sup>(2)</sup> (tube digestif, voies respiratoires) et <b>ectoblaste</b> (épiderme, ongle, dent, tissu nerveux, membrane œuf).
Prégastrulation : épiblaste	2 <sup>e</sup> semaine	Œuf 0,4mm, amios <sup>(3)</sup> L'embryon se compose de l' <b>ectoderme</b> , <b>mésoderme</b> et <b>endoderme</b>
Gastrulation : feuillet embryonnaires	3 <sup>e</sup> semaine	<b>Embryon 1 mm</b> , mésoblaste, <b>ébauche contraction cardiaque</b> , <b>optique</b> , audition
Neurulation système nerveux	4 <sup>e</sup> semaine	Embryon 4 mm, ébauche <b>membres supérieurs</b> (bourgeons sur la face latérale, 6 derniers métamères cervicaux et 2 premiers métamères thoraciques <sup>(4)</sup> ), <b>membres inférieurs</b> (bourgeons sur la face latérale, 4 derniers métamères lombaires et 2 premiers métamères sacrés), début <b>organogenèse</b> : reins, foie, vésicule biliaire, intestin, <b>tube neural</b> , <b>système nerveux</b> , olfaction, <b>circulation</b> ,
Formation des parois corporelles		
Organogenèse : organes	5 <sup>e</sup> semaine	Embryon 7 mm, cavité cardiaque, hématie, thyroïde, parathyroïdes, thymus, estomac, trachée, nerfs, ganglions, <b>cerveau primitif</b> , cordon ombilical, les myoblastes se répartissent contingent dorsal (muscles extenseurs)/ventral (muscles fléchisseurs) L'utérus a la taille d'une mandarine
	6 <sup>e</sup> semaine	Embryon 17 mm, <b>face</b> , gonades indifférenciées, 4 cavités cardiaques, 2 hémisphères cérébraux, pancréas, début <b>ostéogenèse</b>
	7 <sup>e</sup> semaine	Embryon 27 mm, <b>bouche</b> , différenciation sexuelle, 110 os, bronches, moëlle épinière, <b>cartilage squelettique</b> (chondroblaste), début <b>myogenèse</b> , <b>apoptose</b> : <b>cavités articulaires</b> , <b>sillons palette</b> : <b>doigts</b> , <b>orteils</b>
	8 <sup>e</sup> semaine	Embryon 3 cm 11 g, <b>yeux</b> , paupières, oreilles, os des membres, vertèbres, langue, lèvres, larynx, rectum, coude, genou, <b>rotation des membres</b> : ±90° du segment moyen/proximal (membre sup rotation lat, membre inf rotation med)
Histogenèse : tissu Croissance des organes.	3 <sup>e</sup> mois	<b>Fœtus 10 cm 45 g</b> , <b>fœtus</b> , <b>mouvements actifs</b> , ongles, poils, visage humain, cordes vocales. Echographie : <b>le sexe de l'enfant peut être connu</b> L'utérus a la taille d'un pamplemousse
	4 <sup>e</sup> mois	Fœtus 15 cm 200 g, cheveux, ossification du squelette, la peau est fine, l'activité cardiaque est audible (140 pulsations/min), les reins fonctionnent et le fœtus urine dans le liquide amniotique L'utérus a la taille d'une noix de coco
	5 <sup>e</sup> mois	Fœtus 25cm 500g, la circulation sanguine atteint tout le corps, propre anticorps, empreintes digitales, circonvolution cérébrales, le fœtus avale des litres de liquide amniotique/jour Echographie : <b>mouvements respiratoires de la cage thoracique</b> L'utérus a la taille d'un melon
	6 <sup>e</sup> mois	<b>Fœtus 31 cm 1,1 kg</b> , le fœtus suce son pouce, il dort 18-20h/jour sinon il gigote, <b>visage terminé</b> L'utérus a la taille d'une pastèque
	7 <sup>e</sup> mois	Fœtus 40 cm 1,7 kg, le corps de l'enfant se couvre de vernix caseosa (enduit gras protecteur), les yeux s'ouvrent, il entend les bruits, nerfs
	8 <sup>e</sup> mois	Fœtus 50 cm 2,5 kg, la mère a des envies pressantes d'uriner
	9 <sup>e</sup> mois	Fœtus 50 cm 3,3 kg, le fœtus est prêt pour l'accouchement, contractions utérines

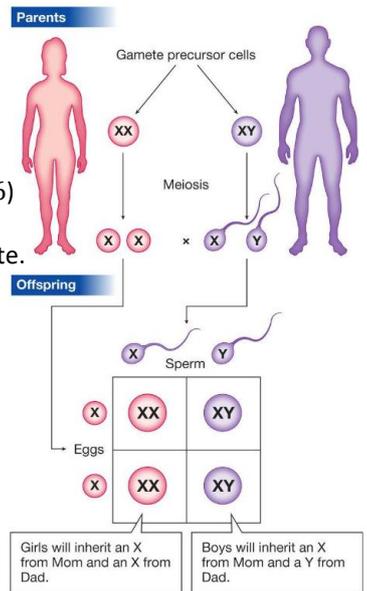


### 4.2 Conséquences physiologiques de la fécondation

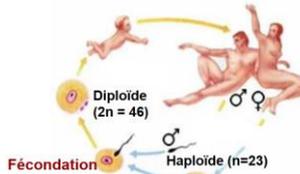
Lé fécondation entraîne :

- **Rétablissement du nombre diploïde de chromosomes :**
  - o Spermatozoïde : haploïde ( $n = 23$ )
  - o Ovocyte mature<sup>(1)</sup> : haploïde ( $n = 23$ )
- **Brassage des caractères héréditaires de l'espèce :**

Le zygote possède une combinaison de gènes inédite.
- **Détermination du sexe génétique :**
  - o Mâle hétérogamétique :
    - androspermatozoïde : ( $23, Y$ ) ;
    - gynospematozoïde : ( $23, X$ ).
  - o Femelle homogamétique : ( $23, X$ ).

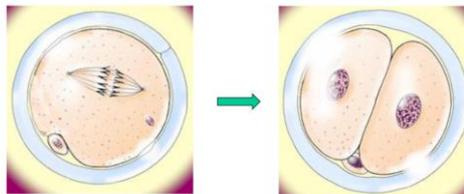


(1) Ovotide.



(2) ontos, être Développement de l'individu.

- **Déclenchement de l'ontogenèse<sup>(2)</sup> :**



Activation de l'ovocyte 1<sup>re</sup> division de segmentation

- **Transmission de l'empreinte génomique parentale :**

La majorité des gènes est exprimé à partir de 2 allèles. Nous avons dans chaque cellule 2 copies de chaque **gène autosomique** : l'une héritée de notre mère et l'autre de notre père.

- o Pour la plupart ( $\approx 99\%$ ) des gènes, les deux copies s'expriment de la même manière ;
- o Pour un petit nombre de gènes ( $\approx 1\%$ ), une seule des 2 copies est exprimée, l'autre est réprimée (inactive), **selon son origine parentale.**

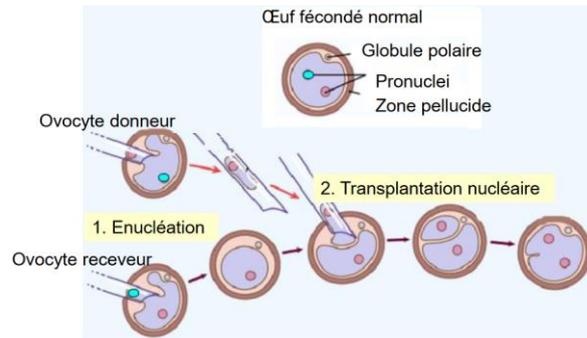
Les gènes qui, au fil des générations, conservent la mémoire de leur origine parentale possèdent une **empreinte génomique parentale**, marque épigénétique, attestant de leur origine paternelle ou maternelle.



Représentation schématique des 2 allèles d'un gène. Ceux-ci occupent les mêmes sites (loci) sur les 2 chromosomes

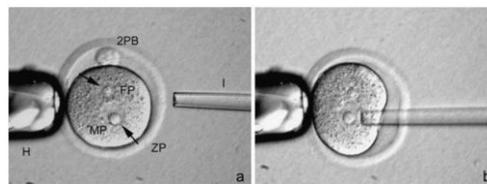
### 4.3 Androgénèse et parthénogénèse expérimentales chez la souris

Etude de cas :



Il est possible de fabriquer par **transplantation de noyaux** chez la souris des embryons comportant un génome diploïde totalement **uniparental** et comprenant :

- soit 2 pronoyaux mâles (embryons androgénétiques) ;
- soit 2 pronoyaux femelles (embryons parthénogénétiques).

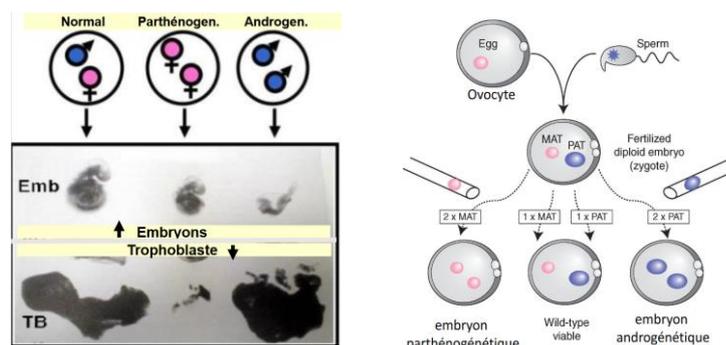


Étapes :

- on prélève des œufs fécondés dans l'oviducte ;
- on enlève, à l'aide d'une micropipette, soit le pronoyau mâle, soit le pronoyau femelle ;
- on le remplace par un pronoyau du sexe opposé ;
- on implante les embryons androgénétiques ou parthénogénétiques, au stade de quelques blastomères, dans l'utérus d'une femelle hormonale préparée (femelle pseudo-gestante).

On obtient :

- zygote androgénétique : produit du trophoblaste, peu de tissu embryonnaire ;
- zygote parthénogénétique: produit un embryon, très peu de trophoblaste.



Les produits des conceptions parthénogénétiques et androgénétiques sont létaux in utero.

La présence simultanée des génomes maternel et paternel est indispensable au développement de l'embryon, car ces génomes ne sont pas équivalents, mais complémentaires.

#### Phénotypes des conceptions uniparentales chez l'Homme

Les **conceptions androgénétiques** se développent comme des môles hydatiformes complètes, composées de villosités placentaires, mais sans tissus embryonnaires.

(1) *parthénos, vierge, jeune fille*  
 La parthénogenèse est la division à partir d'un gamète femelle non fécondé.  
 (2) *tératos, monstre ome, désigne une tumeur*

Les **conceptions parthénogénétiques**<sup>(1)</sup> donnent des kystes dermoïdes de l'ovaire (tératomes<sup>(2)</sup> ovariens), composés de tissus bien différenciés, mais désorganisés, sans structures placentaires.

#### Bilan

- 2 jeux de chromosomes **paternels** favorisent le **développement du placenta** ;
- 2 jeux de chromosomes **maternels** favorisent le **développement des tissus embryonnaires** /différenciés.

La présence simultanée des génomes maternel et paternel est indispensable au développement harmonieux de l'embryon, car ces génomes ne sont pas équivalents, mais complémentaires: un génome de chaque sexe est indispensable à une descendance viable.

A retenir : l'expression bi-allélique d'un gène soumis à empreinte peut avoir des conséquences dramatiques sur le développement embryonnaire.

#### 4.4 Gène soumis à l'empreinte parentale

La non-équivalence des génomes parentaux repose sur l'existence de **gènes autosomiques soumis à une empreinte parentale**.

Lorsqu'un gène est soumis à empreinte, **un seul de ses allèles est exprimé** (l'un de ses allèles est réprimé) expression monoallélique normale du gène à partir, soit de l'allèle paternel, soit de l'allèle maternel.

Les gènes porteurs d'une empreinte paternelle (/maternelle) sont physiologiquement inactifs sur le chromosome (sur l'allèle) d'origine paternel (/maternel).

Les gènes soumis à empreinte sont en petit nombre (~ 200 des 20000-25000 gènes du génome humain).

Exemple :

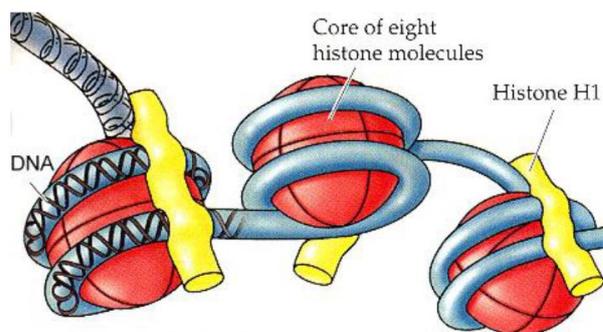
Le syndrome de Beckwith-Wiedemann résulte d'une expression bi-allélique du gène Igf2.

#### 4.5 Nature et base moléculaire de l'empreinte parentale

(1) *L'épigénétique est le processus moléculaire permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne change pas la séquence de l'ADN.*

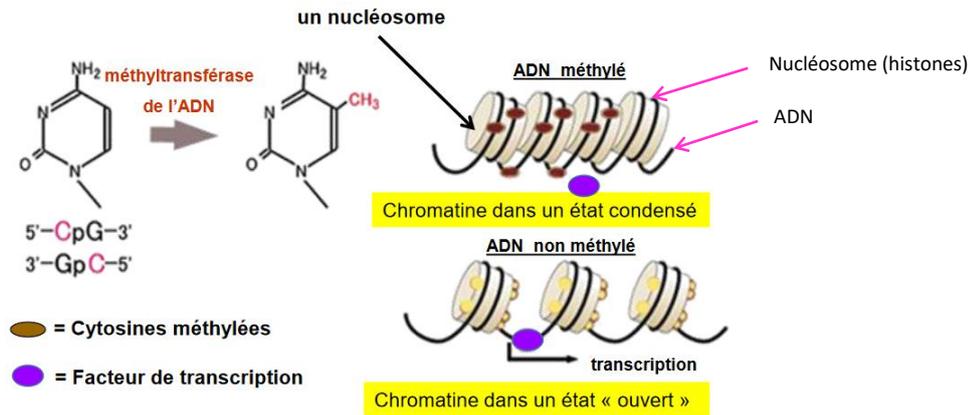
(2) *Dans le noyau, la chromatine est la structure au sein de laquelle l'ADN se trouve empaqueté. Soit une modification de l'ADN (ex : méthylation sur des cytosines) Soit une modification post-traductionnelle d'histones (ex : acétylation, méthylation, phosphorylation).*

L'empreinte parentale repose sur une **modification épigénétique**<sup>(1)</sup> de la **chromatine**<sup>(1)</sup> qui **modifie l'expression des gènes, sans changer dans la séquence des nucléotides de l'ADN**. Elle se transmet éventuellement d'une génération de cellule à la suivante.



La chromatine est l'association d'ADN et d'histones.

## 4.6 Méthylation de l'ADN



La méthylation de l'ADN s'effectue sur des résidus Cytosine (C) précédant un résidu Guanine (G) localisés dans des régions denses en CpG (îlots CpG).

La modification épigénétique en rapport avec l'empreinte parentale est la **méthylation<sup>(1)</sup> de l'ADN** :

- concerne les cytosines dans des doublets (dinucléotides) CpG ;
- catalysée par des **méthyltransférases de l'ADN** ;
- induit une **compaction des nucléosomes**, empêchant l'accès des facteurs de transcription aux promoteurs des gènes et aboutissant à une **répression transcriptionnelle**.

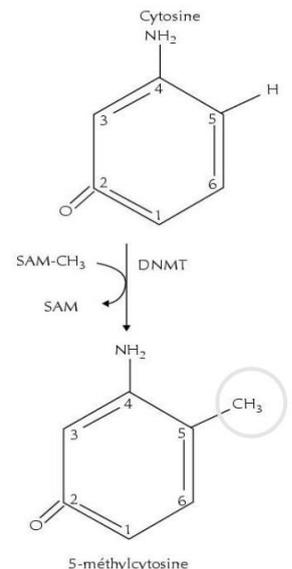
**La méthylation de la région promotrice est généralement associée à une répression transcriptionnelle.**

En règle générale, les promoteurs des gènes soumis à empreinte contiennent des îlots CpG qui sont :

- **fortement méthylés sur l'allèle qui est inactif** ;
- **faiblement méthylés sur l'allèle qui est actif**.

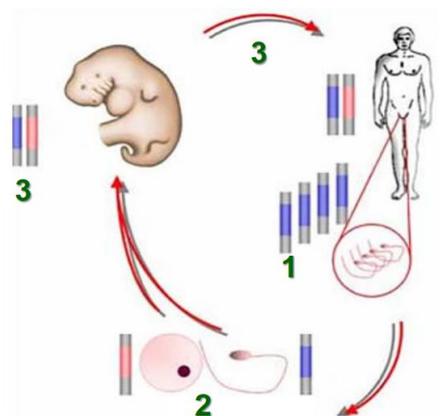
Les **méthyltransférases de l'ADN** (DNMT<sup>(2)</sup>), catalysent le transfert d'un groupement méthyl sur des résidus cytosines produisant de la **5-méthylcytosine**.

Lors de la réplication de l'ADN, la **méthyltransférase 1 de l'ADN**, (DNMT1) recopie sur le brin néo-synthétisé le **profil de méthylation** lu sur le brin matrice transmission stable de la méthylation de l'ADN au cours des divisions des cellules somatiques.



L'empreinte parentale est :

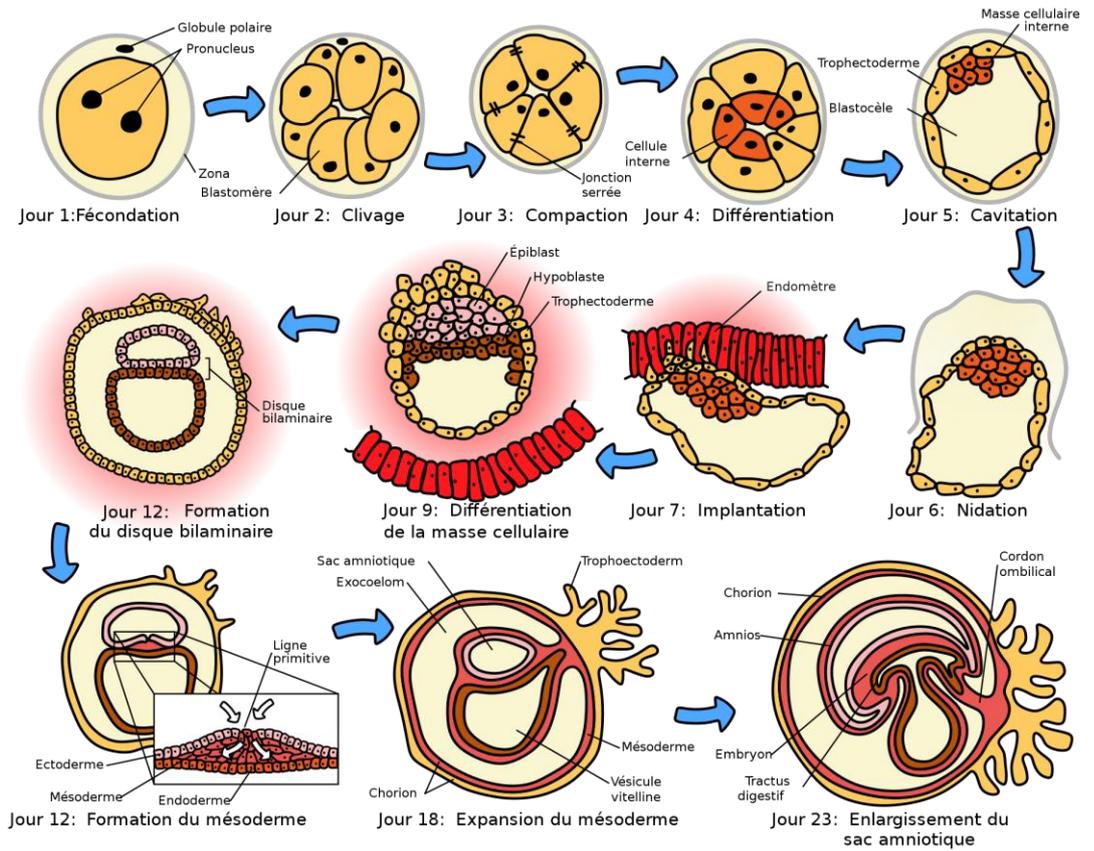
- mise en place au cours de la formation des gamètes (gamétogenèse) ;
- **héritée par le zygote à la fécondation** : le zygote, résultant de la fusion des gamètes, possède :
  - un allèle transmis par le père avec un **profil de méthylation paternel** ;
  - un allèle transmis par la mère avec un **profil de méthylation maternel**.
- transmise de façon stable lors des mitoses somatiques, tout au long de la vie de l'individu.



(1) La méthylation est l'addition d'un groupe méthyle.

(2) DNAMéthylTransferase.

**4.7 Schéma**



**4.8 Segmentation**

La segmentation ou clivage est la transformation du zygote en embryon pluricellulaire par des divisions cellulaires, sans augmentation du volume.

Elle se déroulent durant la **première semaine** de développement dans les cavités tubaires puis utérines. Elle correspond à la **période préimplantatoire** ou **période de vie libre de l'embryon**. Les mitoses de segmentation génèrent des cellules de plus en plus petites. Il y a augmentation du rapport volume noyau/volume cytoplasme.  $G_1$  est courte, 12 à 24h.

On appelle les **blastomères**, les **cellules des premières divisions**.

Le nombre de blastomères sert à évaluer l'âge du jeune embryon. La segmentation est holoblastique<sup>(2)</sup>, tout le cytoplasme initialement présent dans l'ovocyte fécondé sera divisé.

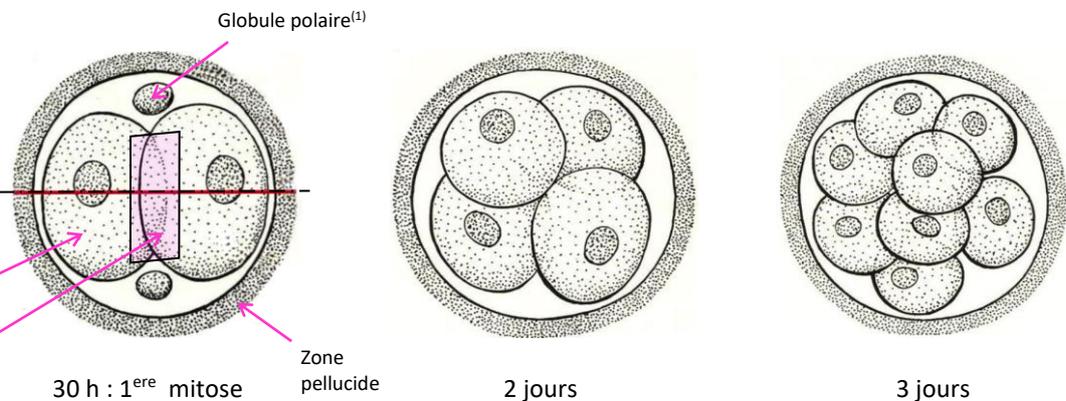
(1) Un globule polaire, ou un polocyte, est une petite cellule haploïde issue de la méiose inégale de l'ovocyte, ne contenant que très peu de cytoplasme, et qui finit généralement décomposé.

(2) hólos, entier

Se dit des œufs à segmentation totale.

Axe du 1<sup>er</sup> fuseau

Blastomère  
Plan de clivage



- **2 blastomères** : une cellule est plus grande que l'autre et se divise en premier ;
- **3 blastomères** : les mitoses sont asynchrones ;
- **8 blastomères** : **morula**<sup>(3)</sup>. Les blastomères sont sphériques et peu adhérents les uns aux autres.
- **16 blastomères** : **compaction de la morula** : les cellules externes :

(3) Petite mûre

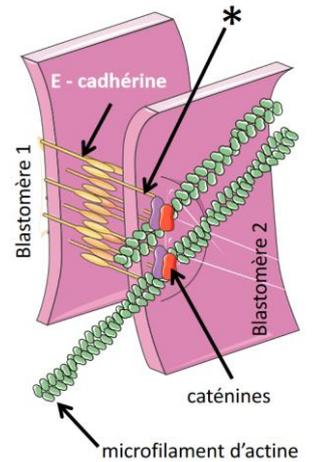
- s'aplatissent ;
- adhèrent fortement entre elles ;
- se **polarisent** : orientation du cytosquelette par rapport aux axes, développement de microvillosités et d'endosomes sur la partie de la membrane plasmique au contact de la zone pellucide, apparition de jonctions serrées (jonctions étanches) au niveau de leurs faces latérales ;
- Acquièrent donc les caractéristiques structurales de **cellules épithéliales**.

La compaction résulte de la redistribution de la **E-cadhérine** : répartie à la surface des cellules jusqu'au début du stade 8 blastomères, elle se relocalise ensuite au niveau des contacts cellulaires.

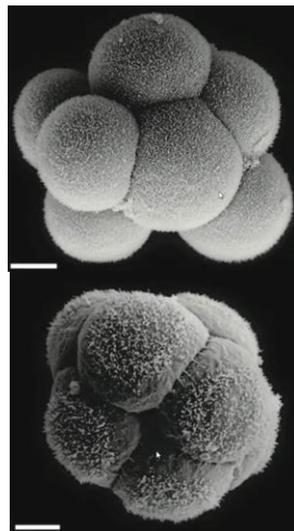
L'**E-cadhérine** est une glycoprotéine transmembranaire.

Les molécules de E-cadhérine :

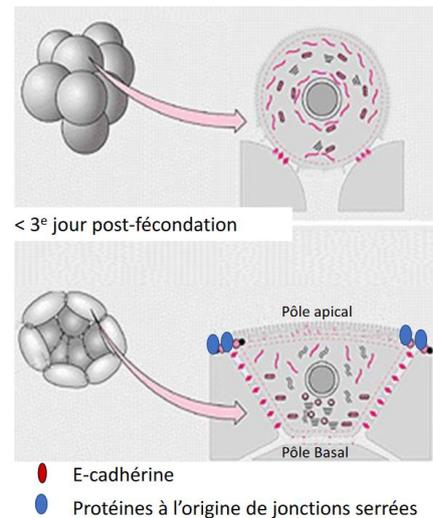
- unissent les membranes par des interactions **homophiliques** (E-cadhérine - E-cadhérine) ;
- n'interagissent entre elles qu'en présence d'ions  $Ca^{2+}$  (qui provoquent une modification de la conformation des molécules) ;
- **leurs domaines intracellulaires\*** se lient à des **caténines** qui, à leur tour, se lient aux microfilaments d'**actine**.



La **redistribution** de la E-cadhérine permet aux blastomères externes de **changer de forme** et de se **polariser**.



8 cellules non-compactées et compactées



### 4.9 Cellules souches

(1) totus, tout potens, puissant totipotent, qui a toutes les potentialités  
 Les cellules perdent leur potence lorsque des gènes maîtres s'expriment et induisent progressivement leur différenciation.

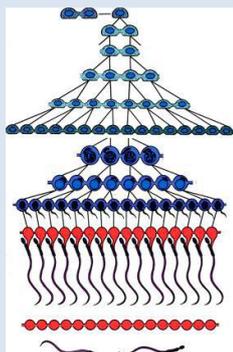
Les cellules peuvent donner n'importe quelle cellule du corps humain, mais elles ne sont pas toutes équivalentes.

(2) Elles sont terminalement différenciées.

Les potentialités d'une cellule sont ses devenir possibles.

(3) 200 types distincts morphologiquement.

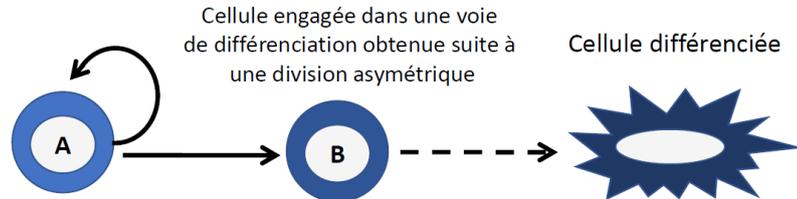
(4) Donc pas de placentas.



Jusqu'à 8 blastomères, les cellules sont des **cellules souches totipotentes**<sup>(1)</sup>. La compaction est la 1<sup>re</sup> individualisation de 2 lignages cellulaires fonctionnellement distincts.

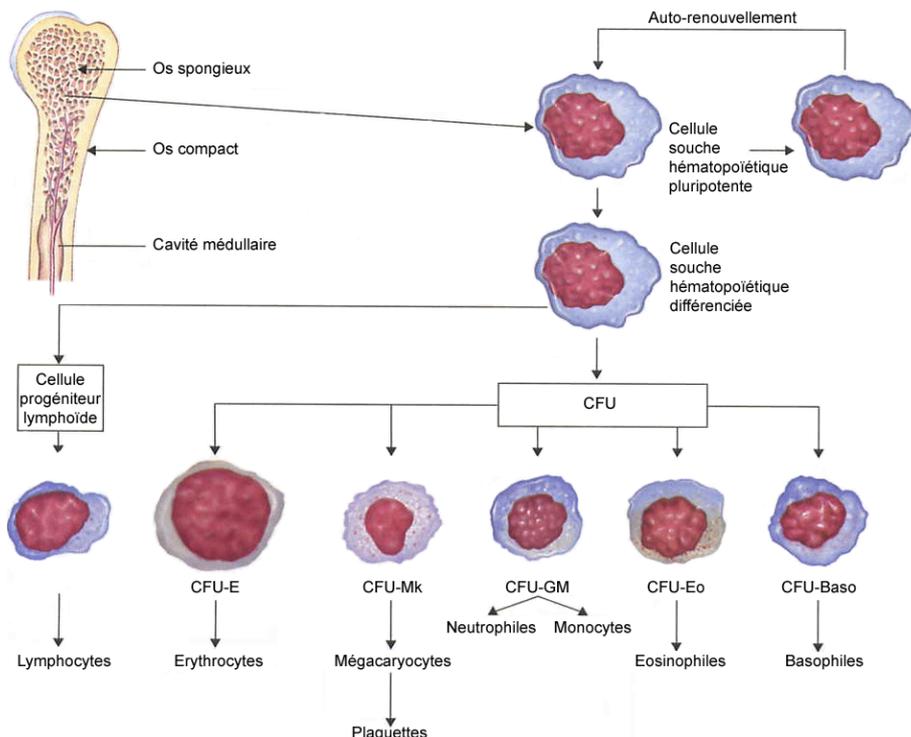
Une cellule souche est une cellule indifférenciée, capable de donner par division asymétrique :

- un **alter ego indifférencié (A)** : assurant son **auto-renouvellement** ;
- un **descendant (B)** : engagé dans 1 (ou plusieurs) **voie de différenciation, cellules spécialisées, matures**<sup>(2)</sup>.

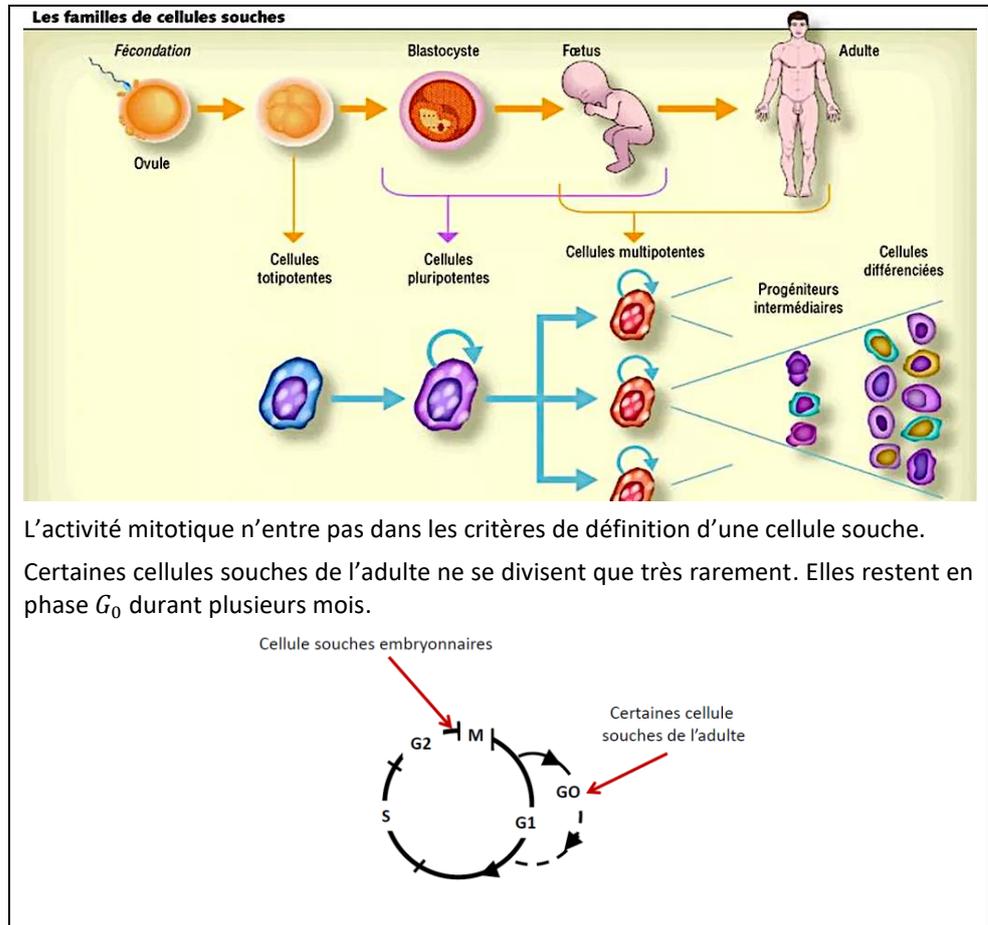


Il y a 4 types de cellules souches, par ordre décroissant de potentialité :

- **totipotentes** : les cellules de la morula avant l'étape de compaction participent à la formation de tous les tissus embryonnaires et à celle du placenta. (ex : chacun des 4 premiers blastomères peut être à l'origine d'un blastocyste et donc d'un individu complet) ;
- **pluripotentes** : sont aptes à donner naissance aux cellules des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme et endoderme). Elles fabriquent tous les types cellulaires présents dans un organisme adulte<sup>(3)</sup>. Mais sont incapables de donner naissance à un être vivant structuré, car elles ne forment pas de trophoblaste<sup>(4)</sup> (ex : les cellules de la MCI et l'épiblaste) ;
- **multipotentes** : donnent naissance à plusieurs types de cellules différenciées (ex : 3 feuillets embryonnaires, cellules souches de la moelle osseuse qui produisent globules rouges, globules blancs et plaquettes sanguines) ;



- **unipotentes** : produisent un seul type de cellule différenciée (ex : les spermatogonies).



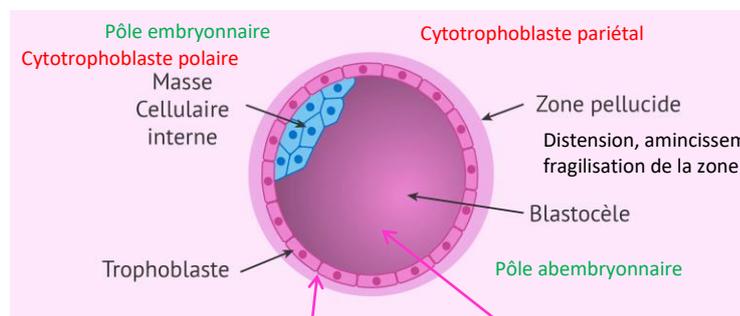
**4.10 Blastulation**

On appelle **blastulation**, la transformation de la **morula** en **blastula** (ou blastocyste) au cours de la segmentation par apparition de la **cavité de segmentation**, le **blastocèle**.



Au 5<sup>e</sup> jour, Le zygote se décompose :

- **trophoblaste**<sup>(1)</sup> : les blastomères externes fortement adhérent entre eux, épithélium simple, entoure le blastocèle, moteur de la nidation, 2/3 de la masse ;
- **embryoblaste** : les blastomères internes<sup>(2)</sup>, est suspendue dans le blastocèle, 1/3 de la masse.



Jonctions étanches, dès 3-4 jours, dispositif anti-reflux.

Pompe sodium potassium, pompe le liquide utérin. Expression de la Na/K ATPase, à 5 jours.

150  $\mu$ m, 100 cellules

La pression à l'intérieur est plus importante qu'à l'extérieur.

(1) trophê, nourriture, croissance

blastôs, bourgeon

(2) On parle aussi de masse cellulaire interne (MCI), ou bouton embryonnaire. C'est l'embryon proprement dit.

### 4.11 Migration transtubaire

(1) On conseille aux femmes enceintes d'arrêter de fumer, sinon elles s'exposent à un risque de grosses extra utérine.

(2) Ce symbole ⊥ veut dire inhiber.



Epithélium simple, cylindrique de révolution, cilié de la trompe de Fallope.

La migration transtubaire de l'embryon est sous contrôle hormonale :

- le **follicule mûr** secrète des œstrogènes : **œstradiol** ;
- le **corps jaune** secrète des progestatifs : **progestérone**.

La sécrétion de progestérone par le corps jaune est nécessaire :

- pour **bloquer les contractions** antagonistes des cellules musculaires lisses de la trompe ;
- pour **préparer la muqueuse utérine** (endomètre) à la nidation.

La migration est discontinue par arrêt à la jonction ampoule-isthme.

L'embryon ne doit pas arriver trop tôt sinon la muqueuse ne sera pas prête.

- **32 blastomères** : la morula arrive dans l'utérus, elle a mis 4 jours pour faire 10 cm.

L'embryon synthétise peu de nouveaux constituants cytoplasmiques, mais des quantités importantes de **matériel nucléaire** (ADN et histones) et **membranaire**.

L'embryon humain, issu d'un **ovocyte alcithe**<sup>(3)</sup>, ne se survit pas grâce à ses propres réserves cytoplasmiques, mais à partir des **sécrétions des cellules tubaires**.

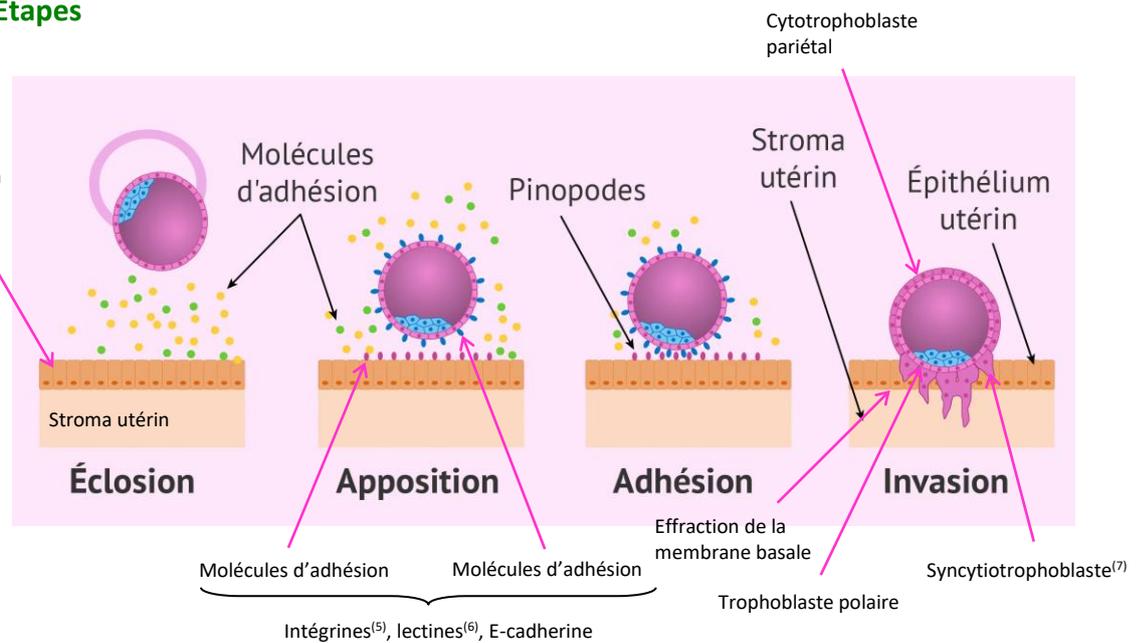
Après son arrivée dans l'utérus, l'embryon reste libre dans la cavité utérine pendant 48 h.

Il est nourri à partir des sécrétions des glandes de l'endomètre. La qualité de ces sécrétions est contrôlée par la progestérone<sup>(4)</sup>.

(3) a, sans lékithos, jaune d'œuf  
Se dit des œufs très pauvres en réserves nutritives, contrairement aux poules par ex.

### 4.12 Etapes

(4) En l'absence d'un corps jaune fonctionnel l'embryon peut mourir avant la nidation.



(5) Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires.

(6) Les lectines sont des protéines qui se lient spécifiquement et de façon réversible à certains glucides.

(7) syn, ensemble

(8) Une enzyme qui va digérer les protéines de la zone pellucide et qui va créer une brèche pour l'écllosion.

### 4.13 Ecllosion

Le blastocyste se dégage de sa zone pellucide par forage enzymatique d'un orifice. L'enzyme **strypsine**<sup>(8)</sup> est sécrétée par le trophoblaste.

#### 4.14 Nidation

Avant l'éclosion, la présence de la zone pellucide constitue un moyen efficace pour empêcher les nidations tubaires.

La **nidation** consiste pour l'embryon à s'implanter dans la muqueuse utérine.

La **nidation** est l'adhésion du blastocyste à l'épithélium utérin et l'invasion de l'endomètre.

On peut avoir des nidations ectopiques<sup>(1)</sup> : ovariennes, péritonéale, tubaire, cervicale.

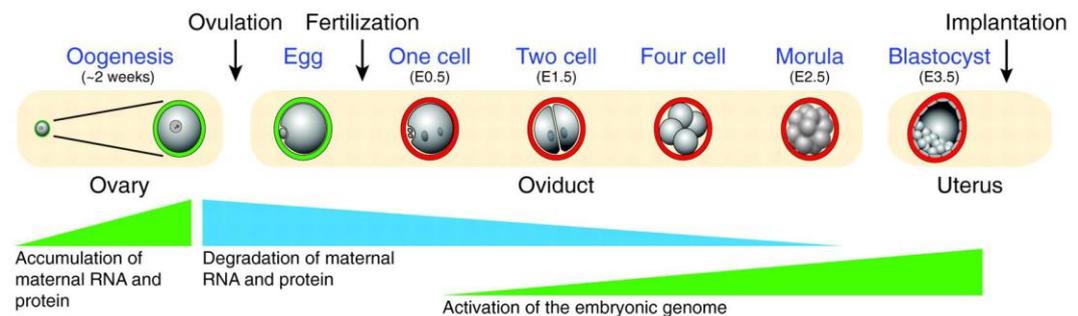
(1) *ecto, en dehors  
topos, lieu*

*Qui n'est pas à sa place  
habituelle.*

#### 4.15 Activation du génome

Les **ARNm** (et les protéines) maternels, accumulés au cours de la croissance de l'ovocyte, permettent la survie jusqu'au stade **4 blastomères**.

**Dans les conditions physiologiques**, la transcription (activation) du génome de l'embryon humain débute au stade 4 blastomères (ou légèrement avant).



Invasion de l'endomètre par l'embryon.

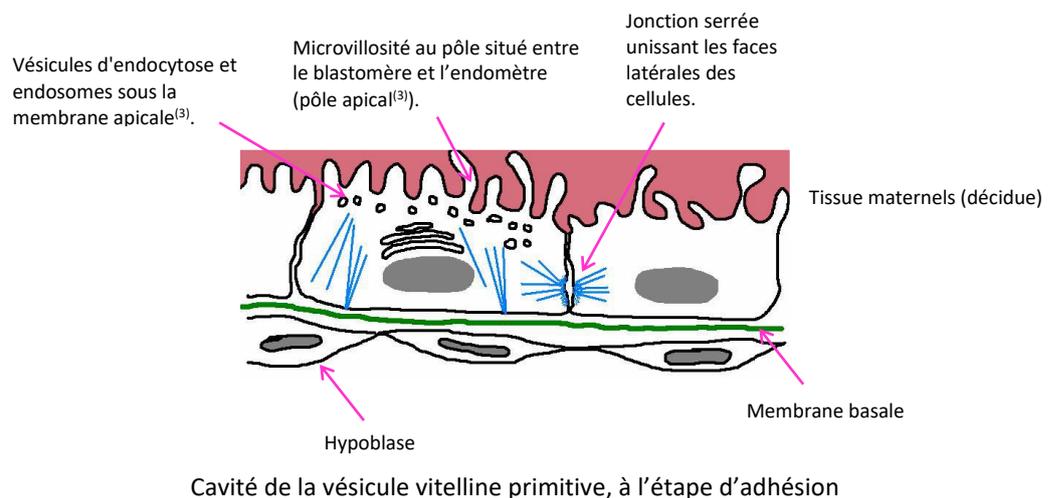
#### 4.16 Comportement du blastocyste lors de la nidation

##### Composition

Il y a une polarisation cellulaire, une régionalisation :

- **cytotrophoblaste polaire** : cuboïde, au contact de la MCI, il devient **syncytial**<sup>(2)</sup> au moment de l'implantation ;
- **cytotrophoblaste pariétal** : pavimenteux (aplati), entourant le blastocèle.

(2) *syn, ensemble  
kytos, cellule  
syncytium, cellule  
comprenant plusieurs  
noyaux*  
(3) *apex, sommet*



##### Fonctions

Le trophoblaste a des rôles :

- **protecteur** : isole le milieu interne embryonnaire. Les jonctions serrées rendent l'épithélium entourant la MCI étanche ;
- **dans l'éclosion du blastocyste** :
  - en augmentant le volume du blastocèle ;
  - par sécrétion de strypsine.

(1) Les vésicules d'endocytose permettent la pénétration de substances de petites tailles à l'intérieur de la cellule. On peut donc se nourrir du milieu extérieur.

(2) di, deux méros, partie

Hétérodimérique : une protéine constituée de deux sous-unités dissemblables.

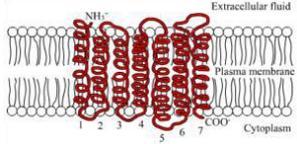
Homodimérique une protéine constituée de deux sous-unités identiques.

(3) Sans cette sécrétion, c'est la fin de la période embryonnaire, la dégénérescence du corps jaune en corpus albicans (corps blanc).

(4) Relatif à un cycle.

(5) Relatif à la grossesse.

(6) Qui porte des villosités.

- **nutritionnel** vis à vis du jeune embryon :
  - microvillosités : augmentent la surface d'échange ;
  - vésicules d'endocytose<sup>(1)</sup>, endosomes : échange avec le milieu extérieur.
- **endocrine par sa sécrétion d'hCG** (Gonadotrophine Chorionique humaine) :
  - glycoprotéine hétérodimérique<sup>(2)</sup> (1 sous-unité  $\alpha$ , une  $\beta$ ) :  $\alpha$  est commune avec celle de FSH, LH et TSH (hormone thyroïdostimulante),  $\beta$  est responsable de la spécificité fonctionnelle ;
  - **analogue fonctionnel de la LH** (hormone lutéinisante) : hCG et LH se lient au même récepteur **LHR** (à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G). 
  - sécrétée par le trophoblaste avant le début de l'implantation (5<sup>e</sup> jour post-fécondation) ;
  - apparaît dans le sang maternel dès le début de l'implantation (7-9<sup>e</sup> jour post-fécondation) ;
  - son dosage (urinaire ou sanguin) permet le **diagnostic biologique de grossesse** ;
  - **hCG prend le relai de la LH**<sup>(3)</sup> et permet le maintien du **corps jaune cyclique**<sup>(4)</sup> qui devient un **corps jaune gravidique**<sup>(5)</sup> qui soutient le développement embryonnaire.
- **dans la tolérance immunologique de la grossesse.** Les cellules embryonnaires expriment des protéines d'origine paternelle, étrangères à l'organisme maternel et antigéniques. L'organisme maternel devrait reconnaître ces protéines étrangères et rejeter l'embryon, mais un phénomène de tolérance est mis en place.
- **participation à la placentation : trophoblaste des villosités compose la barrière placentaire. C'est le trophoblaste extravilleux**<sup>(6)</sup> ;
- **dans l'adhésion à l'épithélium utérin et dans l'invasion de l'endomètre.**

#### 4.17 Apposition et adhésion

Le blastocyste roule jusqu'à ce que le pôle embryonnaire **adhère** à l'endomètre, c'est la fin de la période de **vie libre** de l'embryon et le début de la **nidation**.

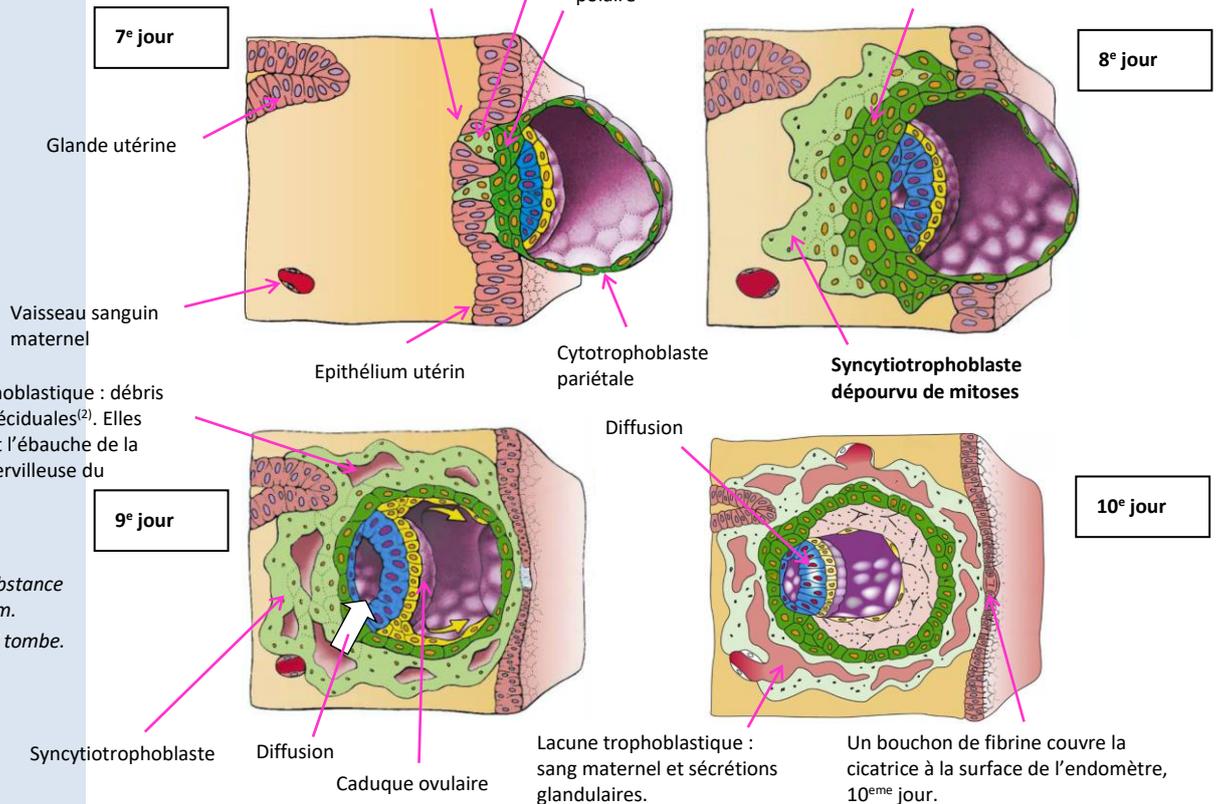
L'**implantation** du blastocyste se fait au 6<sup>e</sup> jour en 2 étapes :

- **adhésion** à l'épithélium utérin : par contact du pôle embryonnaire du blastocyste, dont les cellules expriment des molécules d'**adhésion**, avec l'épithélium utérin :
  - les cellules du **cytotrophoblaste polaire** prolifèrent et fusionnent donner le **syncytiotrophoblaste** ;
  - les cellules du **cytotrophoblaste pariétal** gardent intactes leurs membranes cytoplasmiques.

## – invasion de l'endomètre :

Cellules du cytotrophoblaste polaire :

- incorporent la thymidine tritiée<sup>(1)</sup> ;
- se divisent ;
- **fusionnent** entre elles.



Lacune trophoblastique : débris de cellules déciduales<sup>(2)</sup>. Elles représentent l'ébauche de la chambre intervilleuse du placenta.

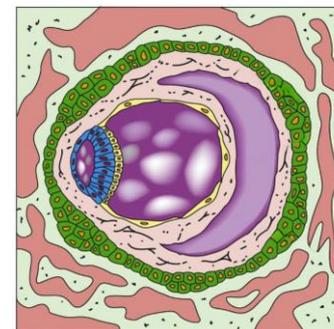
(1) Se dit d'une substance marquée au tritium.

(2) Relatif à ce qui tombe.

(3) caducus, tombant

L'endomètre rétablit sa continuité, 13<sup>e</sup> jour : formation de l'ébauche de la **caduque**<sup>(3)</sup> **ovulaire** (ou **réfléchie**).

La nutrition de cet embryon est assurée par la **diffusion** du glucose et de l'oxygène à partir du sang maternel.



#### 4.18 Comportement de l'endomètre lors de la nidation

L'**endomètre**<sup>(4)</sup> est composé de l'**épithélium de revêtement** de la cavité utérine et d'un **stroma**<sup>(5)</sup> **utérin**<sup>(6)</sup> sous-jacent.

Ils sont séparés par une lame basale :

- **épithélium de revêtement** : de type prismatique simple, avec des cellules ciliées et des cellules glandulaires qui forment des glandes tubuleuses ;
- **stroma**, chorion<sup>(7)</sup> : est le tissu conjonctif lâche :
  - très vascularisé par des **artérioles spiralées** ;
  - contient les **glandes tubuleuses**, qui sont des invaginations de l'épithélium de revêtement.

(4) Ou muqueuse utérine.

(5) strôma, ce

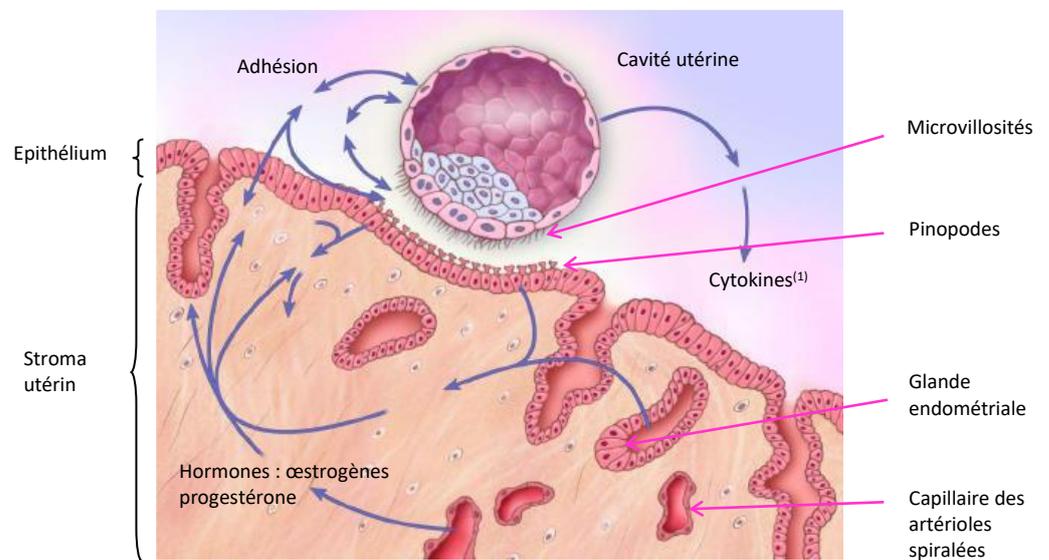
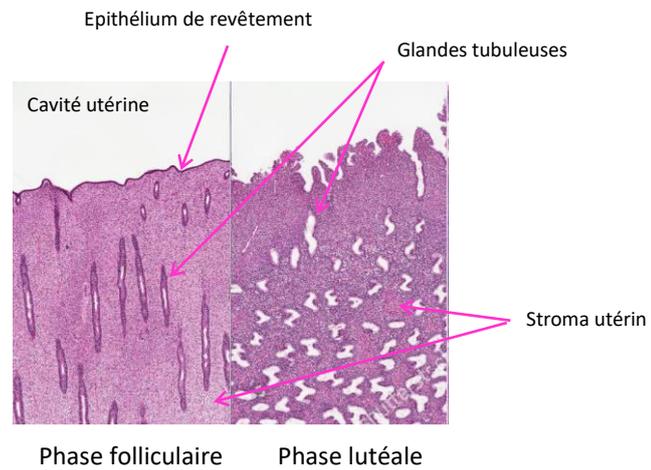
qu'on étend

Comme un tapis.

C'est le support, un tissu conjonctif.

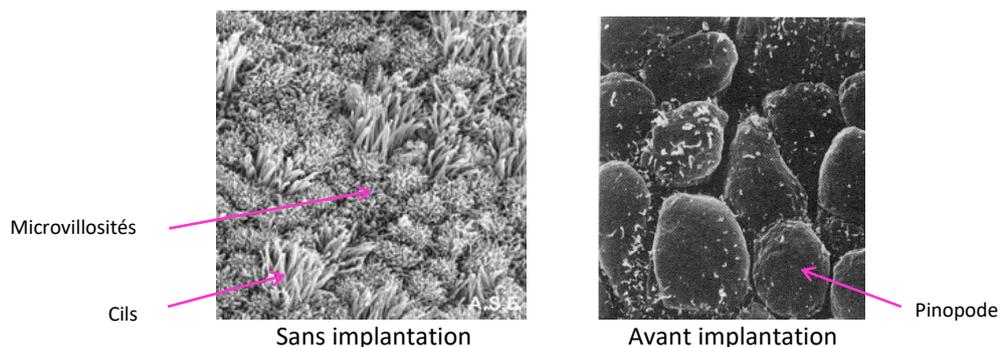
(6) Ou chorion utérin ou tissu conjonctif utérin.

(7) khôrein, contenir, renfermer



Interactions entre blastocyste et endomètre)

L'embryon ne peut pas s'implanter dans l'endomètre, excepté au cours d'une brève période : la **fenêtre d'implantation**. Elle correspond à la **période de réceptivité de la muqueuse utérine**. Elle survient pendant la **phase lutéale** du 6<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour après l'ovulation. Avant l'endomètre n'est pas réceptif, après il devient **réfractaire** : l'environnement utérin est devenu hostile pour la survie du blastocyste

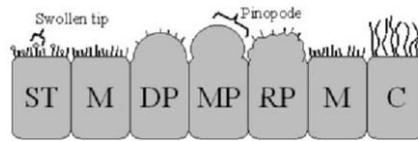


Surface de l'épithélium utérin

(1) kínisi, mouvement

(1) *pinus, pin*La fenêtre d'implantation coïncide avec l'apparition de **pinopodes**<sup>(1)</sup> :

- induits par progestérone ;
- absorbent du liquide utérin.



Paradoxalement, l'implantation peut se produire sur n'importe quel autre tissu du corps humain.

Exemple :

Les grossesses abdominales, péritonéale, 1% des GEU, 1/10000, sont parfois menées jusqu'au terme normal de la gestation.



## 4.19 Stroma utérin

### Réaction déciduale

On appelle **réaction déciduale**<sup>(2)</sup> la transformation de l'endomètre lutéal pour le rendre apte à l'implantation du blastocyste puis au développement de l'embryon.

La décidualisation est déclenchée par des signaux en provenance de l'embryon en cours de nidation. Il y a :

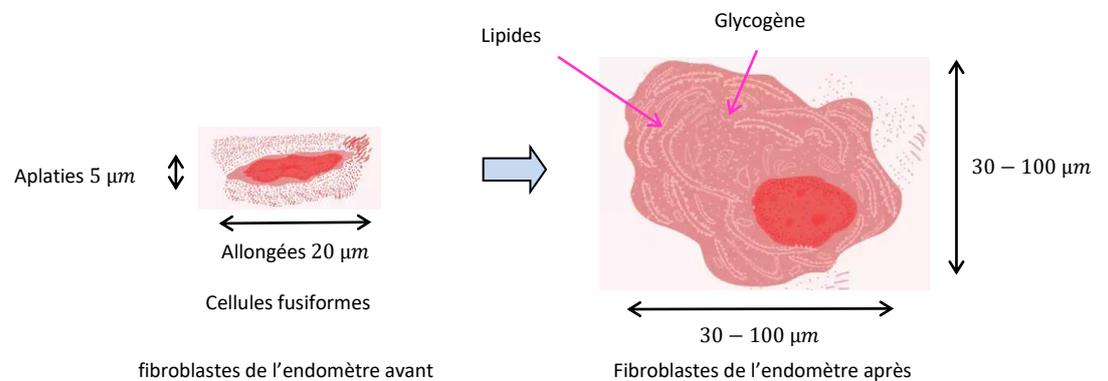
- **œdème**<sup>(3)</sup> du stroma de l'endomètre par augmentation de la perméabilité des capillaires ;
- transformation **épithélioïde**<sup>(4)</sup> des fibroblastes du stroma.
  - induite par progestérone ;
  - transitoire : caduque ou décidue, éliminée avec le placenta au moment de la délivrance.

(2) *deciduus, tombant*

(3) *oïdéma, gonflement*  
L'œdème est un gonflement des tissus mous dû à une augmentation du liquide interstitiel, majoritairement de l'eau.



(4) Se dit de cellules ayant une parenté morphologique avec les cellules épithéliales.

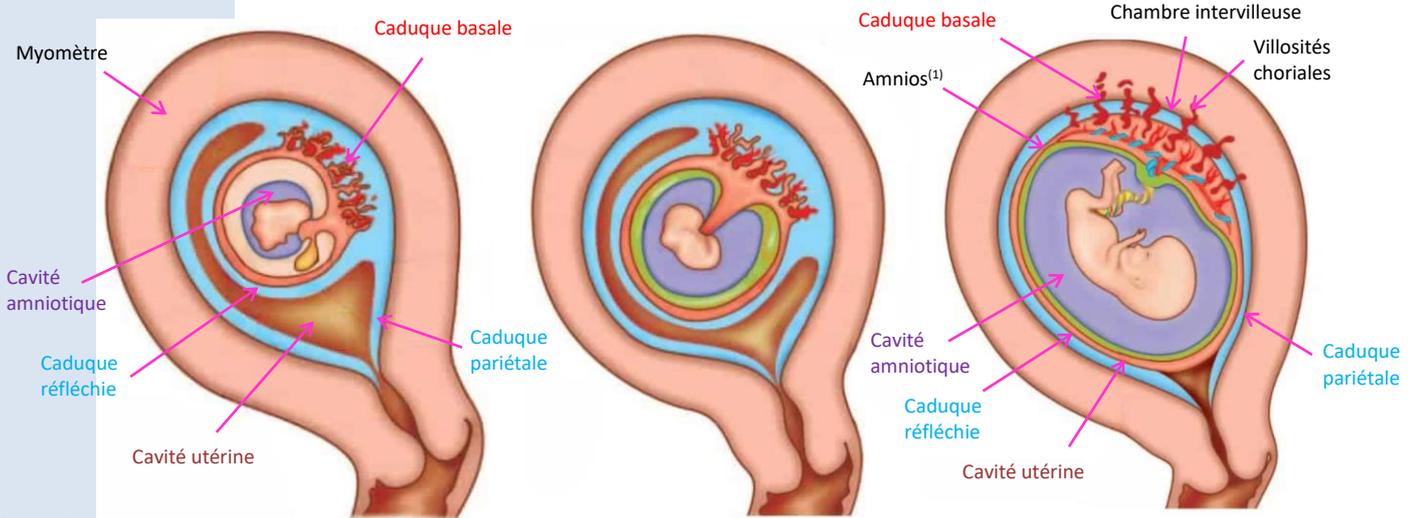


#### Transformations déciduales nidatoires du stroma endométrial

On appelle **caduque** la partie de l'endomètre transformée suite à la réaction déciduale et qui est éliminée avec le placenta au moment de la délivrance, 10 – 15 min après l'accouchement.

On distingue :

- **caduque basale** ou inter-utéro-placentaire : entre l'embryon et le myomètre, participe au placenta ;
- **caduque ovulaire** ou réfléchi : autour de l'embryon ;
- **caduque pariétale** : borde le reste de la cavité utérine, sauf col.



- (1) amnion, bassin la plus interne des enveloppes du fœtus.
- (2) Faire disparaître.
- (3) Tissue Inhibitors of Matrix metallo Proteinases Inhibiteurs de métalloprotéinases matricielles.
- (4) Les cellules cancéreuses détruisent les structures voisines.
- (5) Se dit du placenta dont les villosités trempent dans des lacs sanguins utérins.
- (6) Les MMP constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles.
- (7) Une endopeptidase, ou une (endo)protéinase, est une forme de protéase, une peptidase à l'intérieur qui rompt les liaisons l'intérieur de la chaîne protéique.
- (8) La collagénase est une enzyme capable de rompre les liaisons peptidiques du collagène.
- (9) La gélatinase est une enzyme responsable de l'hydrolyse de la gélatine, du collagène et de certains peptides.
- (10) La Stromélysine est une enzyme responsable de la dégradation et du remodelage de la Matrice Extra-Cellulaire.
- (11) Due au cytotrophoblaste extra-villoux.

Caduque à 1 mois

Caduque à 2 mois

Caduques à 3 mois

Au cours du 3<sup>e</sup> mois, la croissance du fœtus amène la caduque ovulaire au contact de la caduque pariétale. La fusion des deux caduques oblitère<sup>(2)</sup> la cavité utérine.

La réaction déciduale entraîne :

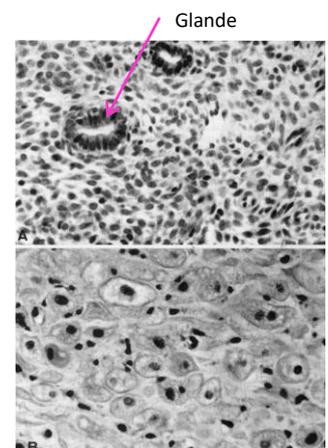
- réserve nutritive pour l'embryon jeune
- régulation négative de l'invasion de l'endomètre par sécrétion de TIMP<sup>(3)</sup>.

Le trophoblaste se comporte comme un tissu cancéreux<sup>(4)</sup>. La placentation hémochoriale<sup>(5)</sup> imite le comportement des tumeurs invasives.

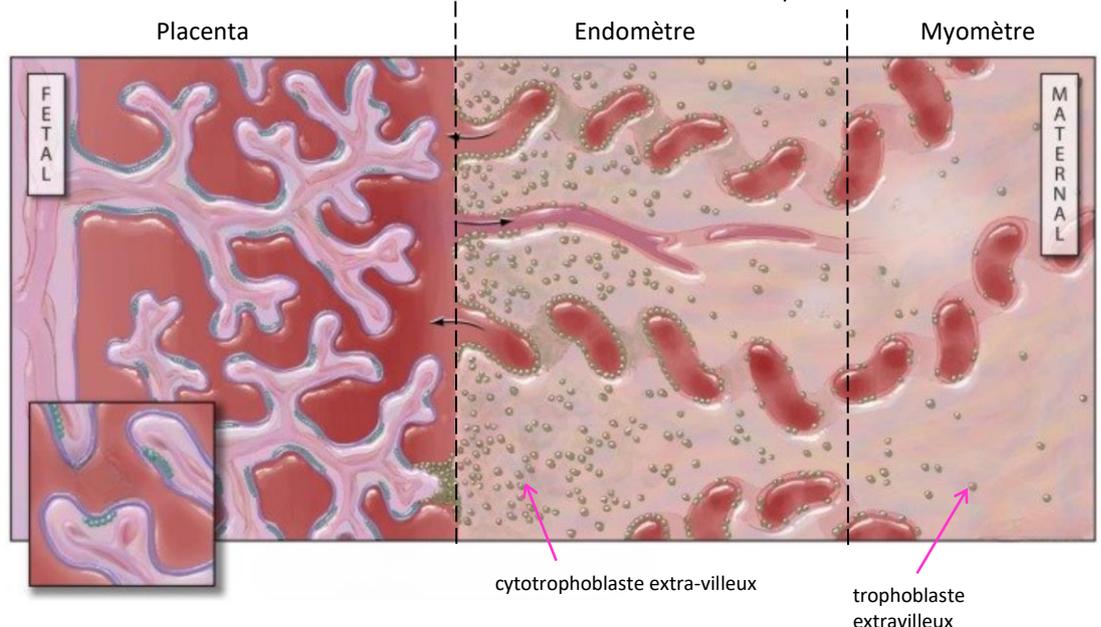
Le syncytiotrophoblaste sécrète des enzymes, les **métalloprotéases matricielles**<sup>(6)</sup> (MMP). Ce sont des endopeptidases<sup>(7)</sup> dépendantes du Zn (possèdent un ion Zn<sup>2+</sup> dans leur site catalytique). Elles sont capables de dégrader des molécules de la matrice extracellulaire.

Exemple :

Collagénases<sup>(8)</sup>, gélatinases<sup>(9)</sup>, stromélysines<sup>(10)</sup>



Fibroblastes de l'endomètre avant et après la transformation déciduale



**L'invasion est contrôlée par l'endomètre décidualisé.**

L'invasion ne s'arrête pas avec la nidation.

L'invasion trophoblastique<sup>(11)</sup> se poursuit jusqu'au tiers interne du myomètre et ne s'arrête qu'à 5 mois.

**La décidualisation est sous contrôle hormonal exclusif.**

## Mécanisme

Chez la femme, une décidualisation partielle (**pré-décidualisation**) :

- se produit à chaque cycle ovarien, durant la phase lutéale ;
- est partiellement responsable, en l'absence de grossesse, de la menstruation (desquamation<sup>(1)</sup> des cellules superficielles de l'endomètre, avec saignement).

A chaque cycle ovarien, en l'absence de progestérone, il y a dégénérescence du corps jaune cyclique, qui entraîne :

- **chute des taux de progestérone** dans le plasma ;

et au niveau des tissus cibles :

- vasoconstriction<sup>(2)</sup> des artérioles spiralées de l'endomètre provoque une ischémie<sup>(3)</sup>. Puis une nécrose des cellules déciduales et des glandes endométriales ;
- **menstruation**<sup>(4)</sup> : hémorragie de privation par carence en progestérone.

(1) Élimination des couches superficielles de l'épiderme sous forme de petites lamelles, les squames.

Squama, écaille

(2) Diminution du diamètre des vaisseaux sanguins.

(3) iskhô, tenir haïma, sang

Diminution de l'apport sanguin artériel à un organe.

(4) menstrua, mois

(5) Ou cycle de l'endomètre ou cycle menstruel.

## 4.20 Cycle utérin

L'implantation dépend d'une séquence hormonale : le **cycle ovarien tient sous son contrôle le cycle utérin**<sup>(5)</sup>.

La **cycle ovarien dure 28 jours**.

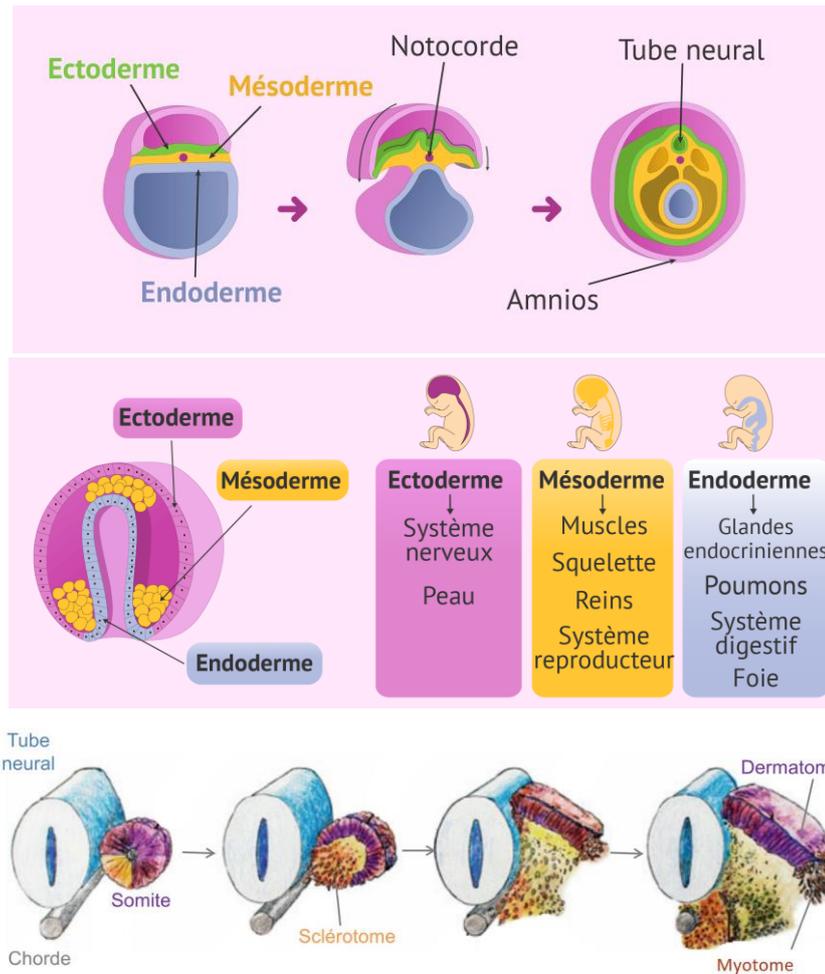
Jour du cycle ovarien	J0 à J4	J5 à J14	J14	J14 à J28
<b>Ovaire</b> (1) luteus, jaune Propre à la lutéine, hormone sécrétée par le corps jaune de l'ovaire des mammifères qui modifie le tractus génital afin de le rendre apte à la nidation.	<b>Phase folliculaire</b> Maturation de plusieurs follicules Production		<b>Phase ovulatoire</b> 1 follicule parvient à maturité Sa rupture entraîne la libération d'un ovule	<b>Phase lutéale</b> <sup>(1)</sup> Formation du corps jaune Production d'œstrogènes et de <b>progestérone sous le contrôle de la LH hypophysaire</b> Il s'ensuit : <ul style="list-style-type: none"> <li>– une sécrétion importante des glandes endométriales (glycogène, glycoprotéines) ;</li> <li>– un début de transformation déciduale des fibroblastes.</li> </ul>
<b>Phases de l'endomètre</b>	<b>Phase menstruelle</b> Règles, destruction si non fécondation	<b>Phase proliférative</b> Développement		<b>Phase sécrétoire</b> Sécrétion de mucus riche en sucres Eventuellement nidation
<b>LH (hormone lutéinisante)</b>		Le <b>pic de LH déclenche l'ovulation</b> stimule la <b>sécrétion d'œstrogènes par les cellules folliculaires</b> <b>sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune en phase lutéale.</b>		
<b>FSH (hormone de stimulation folliculaire)</b>	La synthèse de quantités croissantes d' <b>œstradiol</b> par <b>les follicules ovariens en croissance</b> (stimulés par <b>FSH</b> ) induit la prolifération : <ul style="list-style-type: none"> <li>– des cellules épithéliales glandulaires ;</li> <li>– des fibroblastes du stroma ;</li> </ul> des cellules des vaisseaux de l'endomètre : les artérioles de l'endomètre s'allongent et deviennent spiralées.			

<p><b>Gonadotrophine (sang)</b> <b>Hormone stéroïdes (sang)</b></p>	
<p><b>Cycle ovarien</b></p>	
<p><b>Cycle utérin de l'endomètre</b></p>	
<p><b>Structure de la glaire cervicale</b></p>	

**En cas de nidation**

Le corps jaune est maintenu et devient un **corps jaune gravidique**. La sécrétion de progestérone se poursuit. La phase sécrétoire de l'endomètre se prolonge et il y a nidation au 6<sup>e</sup> jour.

## 4.21 Prégastrulation



**Tube neural** : système nerveux primitif

**Chorde** : colonne vertébrale

**Sclérotome** : os, articulations, ligaments

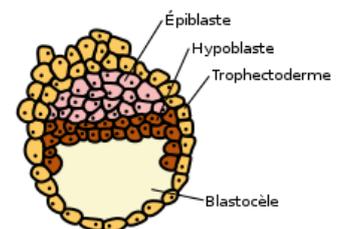
**Mésenchyme** (tissu conjonctif embryonnaire) puis fibroblastes, chondroblastes, et ostéoblastes

**Dermatome** : derme

**Myotome** : muscles

L'embryon comporte 3 tissus morphologiquement distincts :

- **épiblaste** ;
- **trophectoderme** ;
- **hypoblaste**.



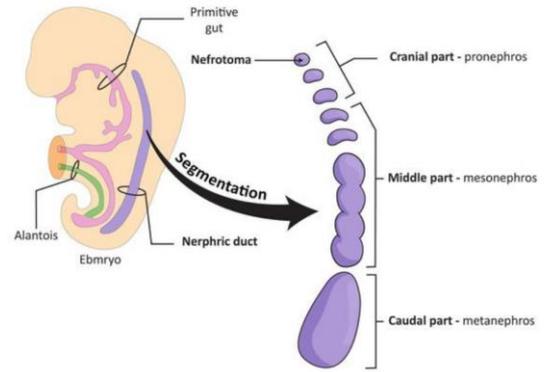
## 5 Genèse du tronc

### Genèse du système urinaire

L'appareil urinaire et génital ont une origine embryologique commune.

Les reins se développent selon une **séquence cranio-caudale**. Classiquement trois parties se développent selon une suite temporelle :

- **pronéphros** : 1ère ébauche ;
- **mésonephros** : 2ème ébauche, à l'origine des gonades (testicules et ovaires) ;
- **métanéphros** : 3ème ébauche à l'origine des reins.

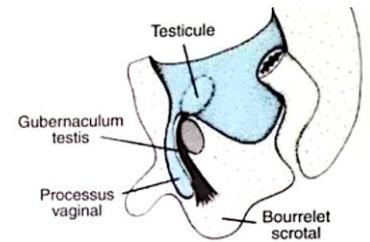


### Genèse du système génital

Le système génital a une situation extra-cœlome<sup>(1)</sup>.

Une **migration**<sup>(2)</sup> des testicules survient au cours du développement par l'intermédiaire du **gubernaculum testis**, qui est une cloison fibreuse qui va tracter le testicule vers le bas et l'attacher à la paroi du scrotum. Son résidu est le ligament scrotal.

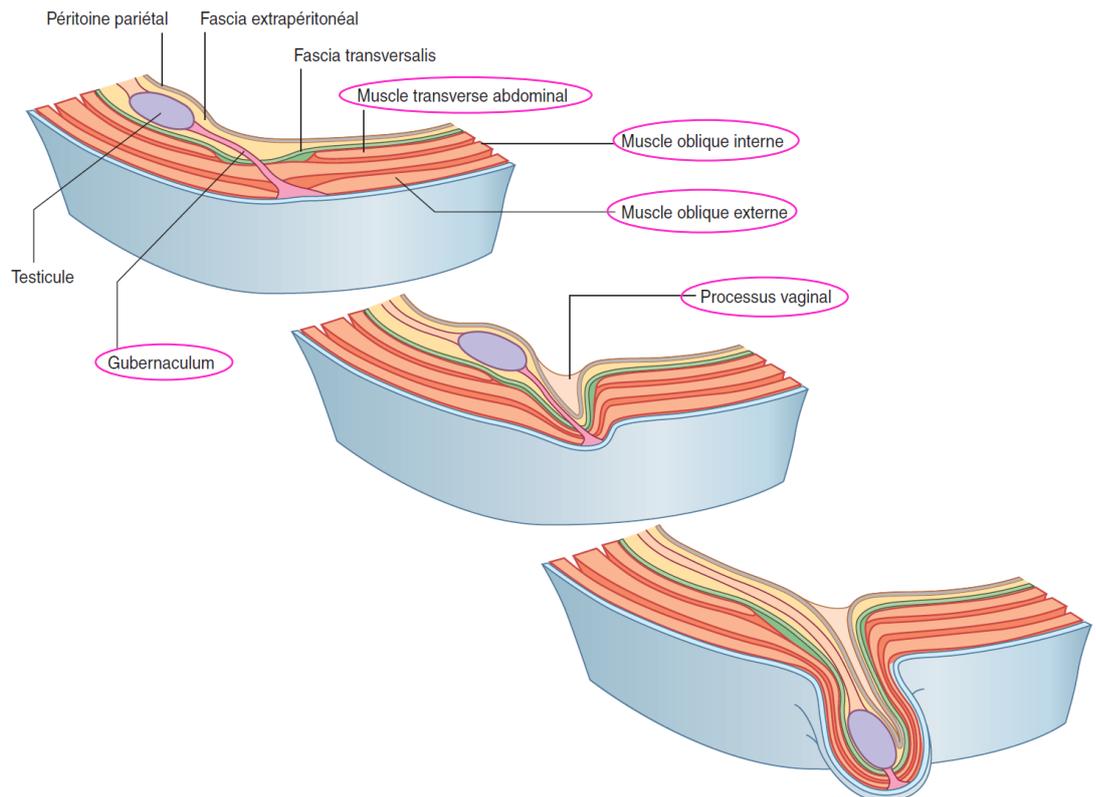
Cette migration s'accompagne d'une vascularisation par une collatérale de l'aorte abdominale L2 et d'une séreuse testiculaire (la membrane vaginale).



(1) Le cœlome est la cavité générale cœlomique, dont le mésoderme est la membrane.

(2) Cette migration peut être interrompue et engendrer une localisation ectopique (qui n'est pas à sa place habituelle) testiculaire et une stérilité car la spermatogénèse a besoin de 32°C. ecto, en dehors. topos, lieu.

(3) gubernaculum, gouvernail testis, testicule



## 6 Genèse du système nerveux central

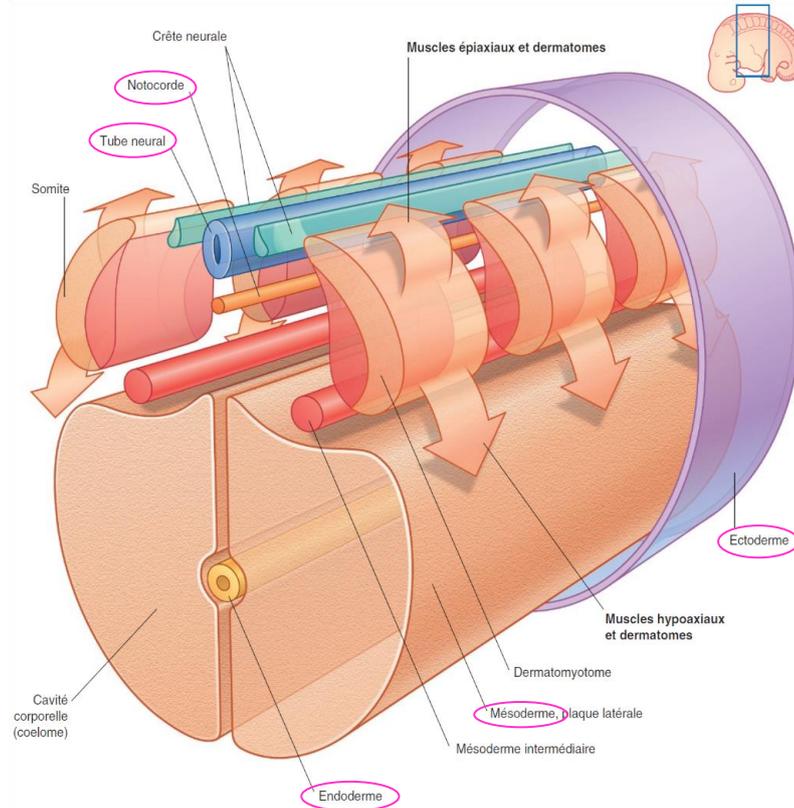
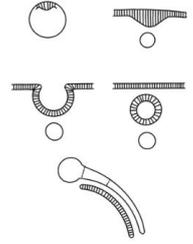
(1) Relatif aux nerfs et au système nerveux.

(2) noton chordé, corde dorsale.

Le **système nerveux central SNC** concerne l'organisation des vésicules cérébrales embryonnaires.

Le SNC est d'origine ectodermique à partir de la **lame neurale**<sup>(1)</sup> primitive, et se présente aux premiers stades de sa morphogénèse par un **tube neural**.

La **notocorde**<sup>(1)</sup> est l'axe de développement du squelette axial. Le système neurologique suit cet axe de développement avec un épaissement du neuroectoderme puis une invagination à la face dorsale.



(2) Appelé aussi le syrinx. Qui donne en pathologie le syringomyélie par dilatation de ce canal qui comprime la MS.

Elle constitue un tube neural qui forme un canal neural<sup>(2)</sup> qui persiste chez l'adulte :

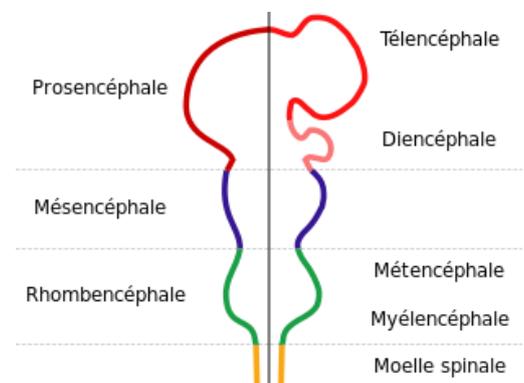
- **canal épendymaire** : au niveau de la moelle spinal ;
- **cavités ventriculaires** : au niveau de l'encéphale.

Les parois du tube neural se composent de plusieurs couches :

- **couche marginale** : forme la substance blanche ;
- **couche palliale** : forme principalement la substance grise ;
- **couche épendymaire** : tapisse les cavités ventriculaires.

Au niveau de l'encéphale se trouvent 3 vésicules :

- **proencéphale**<sup>(3)</sup> : donne le télencéphale<sup>(4)</sup> et le diencéphale<sup>(5)</sup> ;
- **mésencéphale**<sup>(6)</sup> : reste la vésicule mésencéphalique ;
- **rhombencéphale**<sup>(7)</sup> : donne le métencéphale<sup>(8)</sup> (pont et cervelet) et myélocéphale<sup>(9)</sup> (moelle allongée).



(3) pro, avant.

(4) telos, fin.

(5) di, double.

(6) méso, milieu.

(7) rhombos, losange.

(8) méta, au-delà, après.

(9) muelos, moelle.

L'**encéphale** est une masse multilobée dérivant de la transformation des **5 vésicules cérébrales embryonnaires primitives** :

Encéphale	Divisions embryologiques		Divisions anatomiques
	Prosencéphale	<b>Télocéphale</b>	<b>Diencéphale</b>
Mésencéphale	<b>Mésencéphale</b>		
Rhombencéphale	<b>Métencéphale</b>	Protubérance annulaire ou pont	Tronc cérébral sup
		Cervelet	Cervelet
	<b>Myélocéphale</b>	Moelle allongée ou bulbe	Tronc cérébral inf
Moelle spinale			Moelle spinale

(1) La pathologie de *syringomyélie* est la dilatation de ce canal au niveau de la moelle spinale.

Chez l'adulte le SNC conserve les traces de cette disposition tubulaire car il est parcouru par une cavité : le canal central (syrinx<sup>(1)</sup>). Celui-ci se dilate au niveau de l'encéphale et donne naissance aux ventricules.

La moelle spinale est contenue dans le canal vertébral, elle se présente sous la forme d'une tige cylindrique de révolution étendue de C1 (atlas) à L2. Expliqué par la croissance entre l'étui osseux et la MS qui arrête sa croissance avant.

Jusqu'au 3<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine, la MS occupe la longueur du canal vertébral, puis celui-ci croît davantage entraînant un décalage entre les segments médullaires et les vertèbres.

(2) Fils.

Le cône se prolonge par le filum terminal, vestige embryonnaire de la portion sacrococcygienne de la MS embryonnaire, atteignant le coccyx.

## 7 Genèse des membres

### 7.1 Genèse des nerfs

(2) *plecto, tresser*

On appelle **plexus**<sup>(2)</sup>, une **zone d'échange de fibres nerveuses** issues de plusieurs racines.

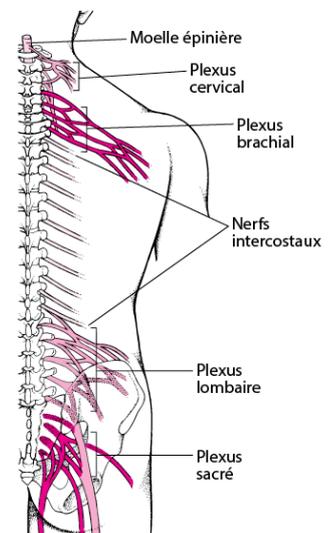
On appelle **dermatome** le **territoire innervé** par un nerf rachidien.

Chaque nerf à une partie moteur (commande) et sensitif (mesure).

Au début ils sont dans un plan frontal. Puis le trajet des nerfs dépend des rotations embryonnaires des membres et de leur croissance inégale.

Exemple :

Le nerf radial a une trajectoire antérieur puis postérieur.



## 8 Organogenèse

### 8.1 Ostéogenèse

L'**ostéogenèse** est la formation des **os**.

La **chondrogenèse** est la formation du **cartilage**.

(1) *ecto, en dehors*  
*méso, milieu*  
*endo, dans*  
*derme, peau*

Les **os** dérivent du **mésoderme**<sup>(1)</sup>.

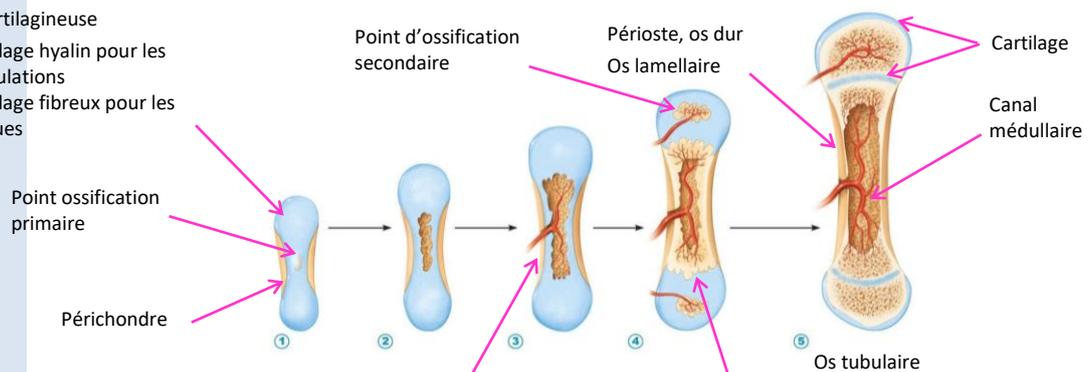
Le mésoderme engendre des somites qui engendrent le métamère des adultes (vertèbres...).

Les **os tubulaires** ont une formation indirecte, il se forme une **matrice cartilagineuse**.

La plupart des os passent par une ostéogenèse **indirecte** (sauf clavicule et calvaria).

Matrice cartilagineuse

- Cartilage hyalin pour les articulations
- Cartilage fibreux pour les disques



Tissu conjonctif **mésenchymateux** = ostéogenèse desmale/ossification directe

**Cartilage hyalin** = ostéogenèse chondrale/ossification indirecte

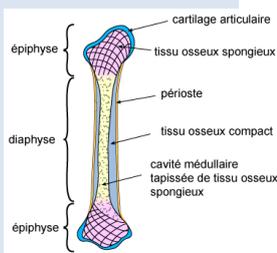
Ossification **périchondrale** = croissance d'apposition en épaisseur

Ossification **enchondrale** = croissance interstitielle en longueur

Os fibreux immature

Modification par contraintes

Os lamellaire



(2) *claste, résorption*

(3) *blaste, formation*

Pénétration vasculaire : L'**artère** arrive dans le cartilage et provoque l'**ossification**, elle deviendra l'artère nourricière de l'os.

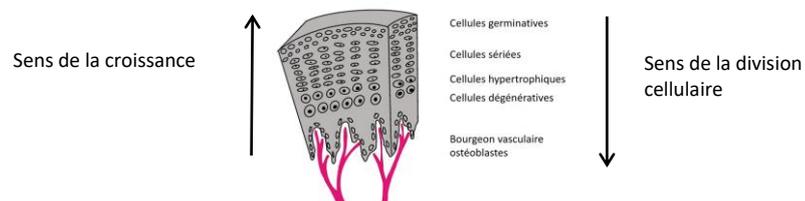
- **Ostéoclaste**<sup>(2)</sup> : dégénérescence des cellules cartilagineuses ;

- **Ostéoblaste**<sup>(3)</sup> : formation d'un os jeune.

On a une croissance par éloignement des épiphyses.

La croissance s'arrête par épuisement des cellules germinatives.

Ostéoblaste : Le sens de la croissance est opposée au sens de la division cellulaire.



La virole périchondrale transmet les actions mécaniques entre l'épiphyse et la diaphyse.

(1) Prêt du genou loin du coude.

Le fémur distal à une croissance longitudinale supérieure au fémur proximal.

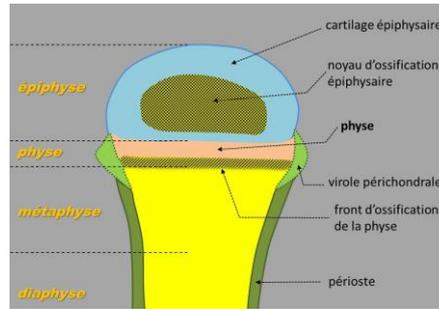
Le tibia distal à une croissance longitudinale supérieure au tibia proximal.

Cela sert pour calculer les potentiels de croissance chez l'enfant et les fractures.

(2) Les placodes sont des sous-domaines ectodermiques qui génèrent des cellules sensorielles spécialisées.

(3) hyalus verre

Qui appartient à l'humeur vitrée.



Les os long ont une croissance asymétrique.

L'épiphyse fertile<sup>(1)</sup> est le cartilage qui donne le plus de croissance longitudinale.

Les articulations se forment embryologiquement :

- par **division** : souvent, une **interligne** se forme à l'intérieur d'une structure osseuse (ex : épaule, la fente articulaire se forme par apoptose) ;
- par **extension** : rarement, 2 os se rapprochent. Au **contact** se forme une **bourse synoviale**, puis une **cavité articulaire**. (ex : temporo-mandibulaire, sterno-claviculaire, sacro-iliaque). Elles possèdent des disques articulaires sauf l'articulation sacro-iliaque.

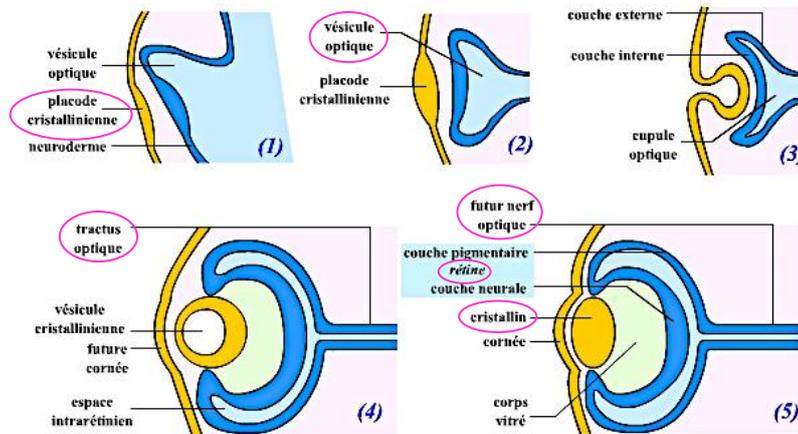
### Genèse des sens

L'épaississement épiblastique donne le placode<sup>(2)</sup> puis les prolongement du système nerveux (nerf sensoriel).

La vision et l'odorat sont des projections du SNC et non des véritables nerf.

Le mésenchyme adjacent se différencie et donne l'appareil protecteur de l'organe des sens et les formations annexes.

### Genèse de l'œil



Le canal hyaloïdien<sup>(3)</sup> est le vestige embryonnaire de l'artère hyaloïdienne.

### Genèse du nez

Les bébés naissent avec une cavité nasale formée mais pas les sinus. Ils se développent avec le développement de la face. Ils respirent par le nez.

### 8.3 Genèse des épithéliums

Les épithéliums dérivent de tous les feuilletts :

- ectoblaste : épiderme ;
- mésoblaste : épithélium de l'appareil urinaire, génital ;
- entoblaste : épithélium de l'appareils digestif, respiratoire.

Les glandes ont la même origine que l'épithéliums auquel elles sont associés.

