

Le développement de l'embryon humain: 4^{ème} semaine

Avertissement : les images de ce cours ne sont pas celles de la prof, elles sont là pour vous aider à visualiser les différentes étapes et bien comprendre les différents processus embryologiques.

D'autre part les diapos de la prof sont disponibles sur l'hébergement en ligne de la faculté (didel).

Bon courage ^^

Quatrième semaine : il y a achèvement d'une transformation morphologique : la **délimitation** → transformation de l'embryon plan en embryon cylindrique. La délimitation commence dès la 3^{ème} semaine car sa cause principale est l'**induction chordale**. En effet la croissance n'est pas équivalente : elle est plus importante au niveau de la chorde (entre la membrane pharyngienne et le nœud de Hensen). Cette croissance non homogène entraîne la « fermeture » ventrale de l'anneau ombilical et donc un embryon en 3D.

- **Délimitation**

Conséquences morphologiques de la délimitation :

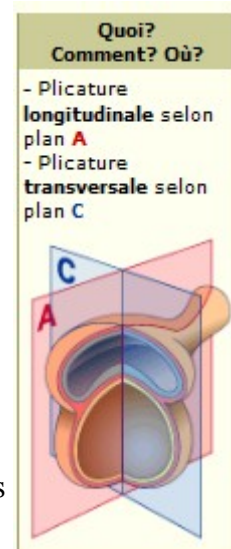
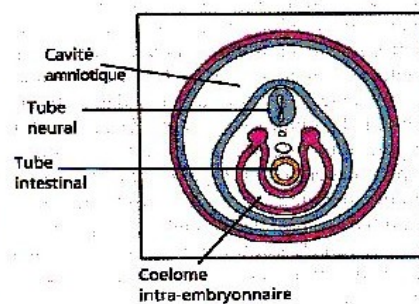
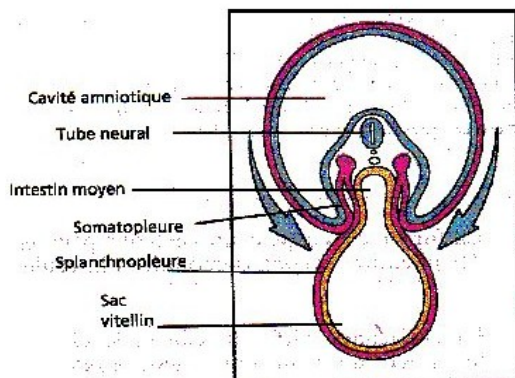
- Formation du **cordon ombilical** (« rassemblement ventral des annexes »)
- Enroulement de la **cavité amniotique** autour de l'embryon
- Formation des **parois ventrales et latérales** de l'embryon
- Formation de l'**intestin primitif** (isolement de la partie intra-embryonnaire de la vésicule vitelline)

Remarque : la délimitation est un phénomène complexe à comprendre sans sa visualisation. Aider vous de schémas +++

Elle comprend 2 plicatures :

- **longitudinale** (ou céphalo-caudale)
- **transversale**

- **Plicature transversale**



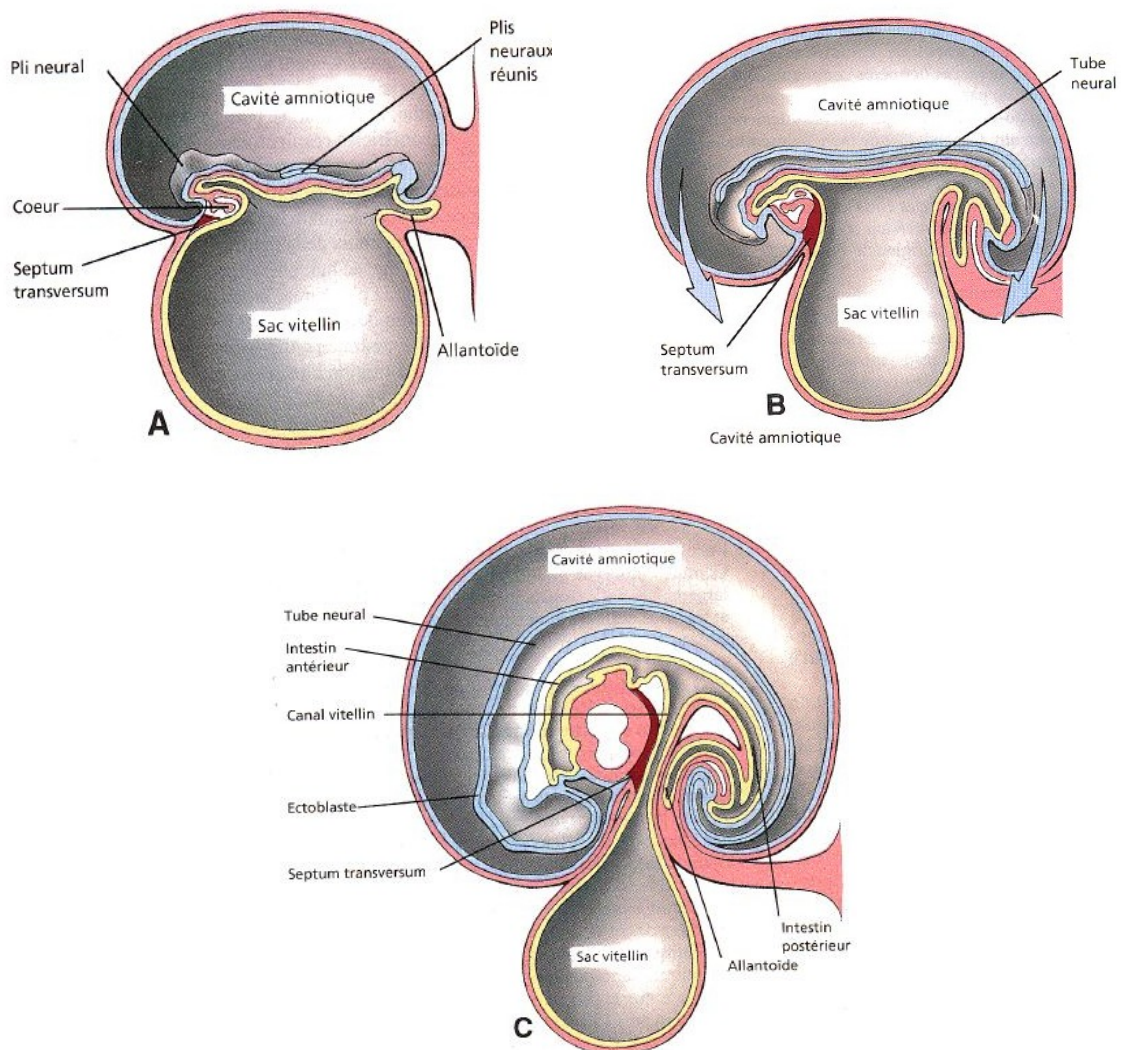
Il y a une incorporation d'un peu de la vésicule vitelline pour former l'intestin. La cavité amniotique s'enroule autour de l'embryon : il est dans la cavité amniotique. On a une croissance non homogène ce qui entraîne une plicature de l'embryon. En effet la structure bascule en position ventrale. Tous ce qui étaient en avant de la membrane pharyngienne à tourné de **180°**, il en est de même pour ce qui étaient en arrière de la membrane cloacale.

L'extrémité céphalique de l'embryon, qui est l'extrémité céphalique du tube neural, forme alors le **bourgeon frontal** (qui est formé d'épiderme de revêtement, du tube neural en arrière et d'un tissu de remplissage qui dérive principalement des crêtes neurales = l'**ectomésenchyme**).

L'extrémité caudale bascule également et forme donc le **bourgeon caudal**.

La région de la membrane pharyngienne donnera la bouche, la face. Or à ce stade la bouche se situe juste au dessus du cœur. Il y a donc l'apparition de bourrelets (ectomésenchyme revêtu d'épiderme) qui se placent entre la membrane pharyngienne et l'aire cardiaque pour former la base de la face et du cou : les **arcs branchiaux**. Ces derniers apparaissent et croissent de l'extrémité céphalique vers l'extrémité caudale, et du dos vers le ventre.

■ Plicature céphalo-caudale

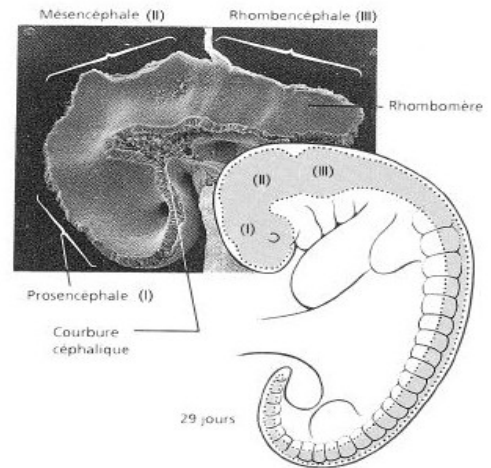


Tube neural

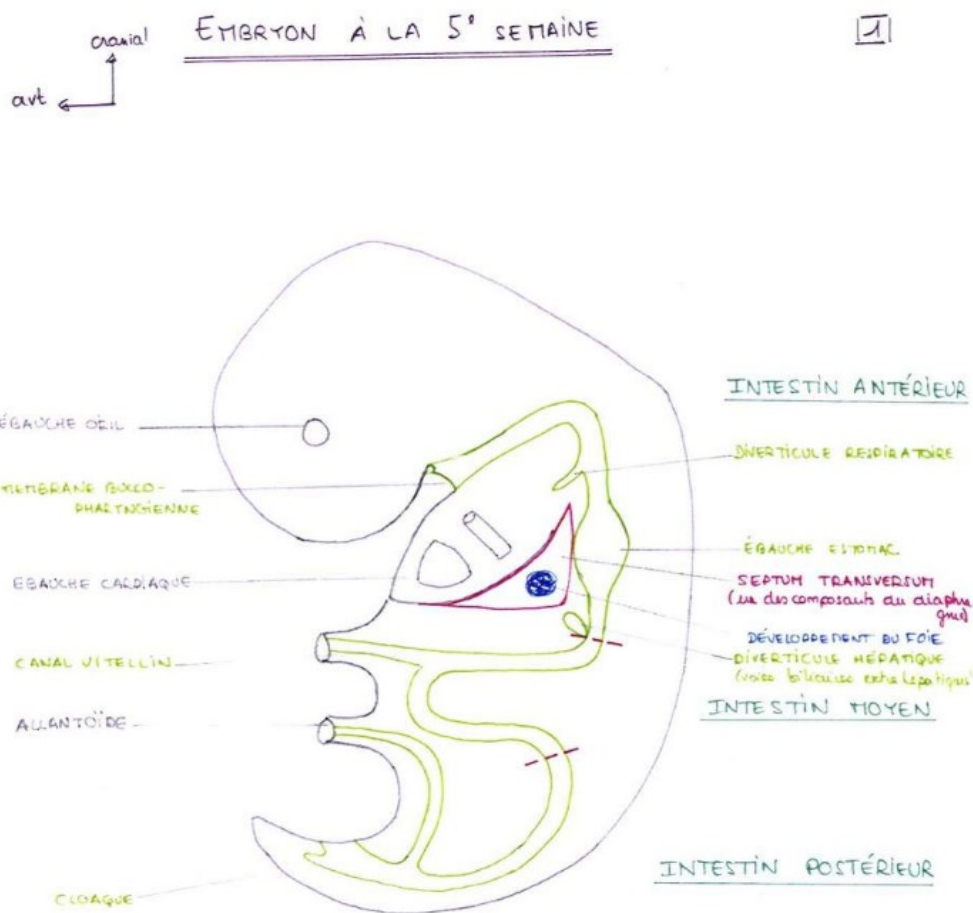
Le tube neural suit la courbure de l'embryon et se sépare en trois régions : d'avant en arrière le **prosencephale**, le **mésencéphale** et le **rhombencéphale**. Ce dernier est la partie la plus longue du futur cerveau.

Cette séparation se fait autour de deux points d'inflexion que sont la **courbe mésencéphalique** et la **courbe cervicale**.

L'embryon s'allonge et se recourbe entre la région de l'encéphale et de la moelle.



Intestin primitif, vésicule vitelline



Une partie de vésicule vitelline est enfermée dans l'embryon et forme l'**intestin primitif**.

A J18, à partir de la région toute caudale, il y a l'apparition d'un diverticule qui pousse dans le pédicule embryonnaire : l'**allantoïde**.

A J21 il y a disparition de la membrane pharyngienne d'où une communication entre la cavité amniotique et l'intestin primitif. On a donc la création d'une région commune avec l'extérieur de l'embryon : la **bouche primitive** ou **stomodeum** (région mixte, à la fois extra et intra-embryonnaire, future bouche et fosses nasales).

On peut résumer le devenir de la vésicule vitelline lors de la plicature céphalo-caudale :

Plicature céphalo-caudale → VV → intestin primitif (ant., moyen et post.) intra-embryonnaire
→ vésicule ombilicale et allantoïde extra-embryonnaire

On divise donc l'intestin en trois régions : l'intestin **antérieur**, **moyen** et **postérieur**.

L'intestin moyen constitue une anse sagittale centrée au niveau du **canal vitellin** ce dernier se poursuivant jusqu'à la **vésicule ombilicale**. L'intestin primitif reste donc temporairement en contact avec la vésicule ombilicale par le canal vitellin.

L'intestin postérieur est fermé en avant par la membrane cloacale (qui disparaît vers la fin du 2^{ème} mois), et forme avec l'allantoïde un carrefour : le **cloaque** (futures voies uro-génitales et digestives).

L'intestin primitif donnera le tube digestif, les glandes digestives (pancréas, foie) et les voies respiratoires.

Tube cardiaque, réseau vasculaire intra-embryonnaire

Avant la délimitation, l'aire cardiaque est en avant de la membrane pharyngienne et il y a continuité avec la somatopleure et splanchnopleure intra-embryonnaire et les lames latérales. La cavité péricardique puis les vaisseaux apparaissent en position ventral. Lors de la délimitation, avec le basculement de 180°, ce qui était ventral devient dorsal et inversement. On a donc le tube cardiaque en position dorsal par rapport à la cavité péricardique, et d'avant en arrière le tube cardiaque et le septum transversum, ce dernier constituant le **pôle veineux du cœur**.

Du fait de la délimitation, les aortes ont fait un 1^{er} anneau : le **1^{er} arc aortique** qui chemine dans le 1^{er} arc branchial.

En tout, il y a six arcs aortiques correspondant aux six arcs branchiaux.

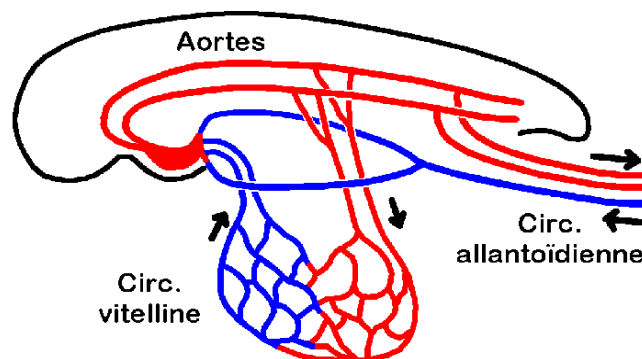
Les arcs aortiques proviennent des **aortes ventrales**, se terminent dans les **aortes dorsales**, et **naissent de la délimitation**.

Les autres artères suivent par croissance.

Ce réseau intra-embryonnaire va communiquer avec les réseaux extra-embryonnaires :

→ Chorioallantoïdien, vascularisé par les branches des aortes dorsales, est formé des **artères ombilicales**

→ Vitellin, composé des **artères vitellines** également issues des aortes dorsales



Les deux aortes symétriques vont fusionner pour former une aorte unique.

Il y a trois paires de veines :

- **Vitellines** (réseau vitellin)
- **Ombilicales** (réseau chorioallantoïdien)
- **Cardinales** (antérieures droite-gauche et postérieures droite-gauche) qui se rejoignent dans les **canaux de Cuvier** ou **veines cardinales communes**

Le pôle veineux, qui se situe dans le septum transversum, est, après la délimitation, postérieur au pôle artériel.

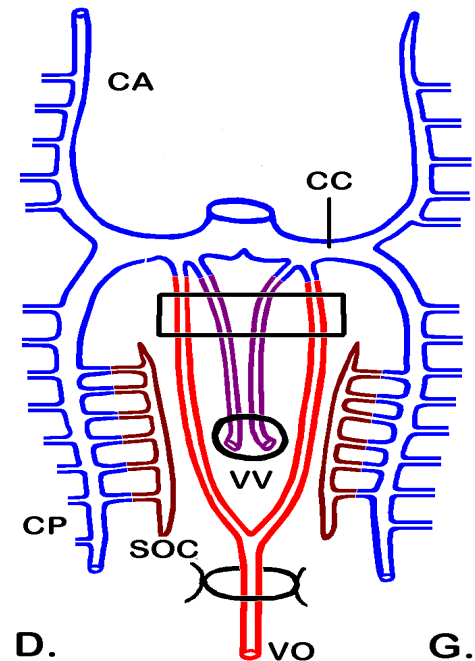
VV = veine vitelline

VO = veine ombilicale

CA = cardinale antérieure

CP = cardinale postérieure

CC = canal de Cuvier



Région abdominale sus ombilicale

La paroi antérieure de l'intestin prolifère pour former un organe hématopoïétique : le foie.

L'intestin primitif est situé dans la **cavité péritonéale** (issu de la fermeture du cœlome intra-embryonnaire). Il y est relié par des lames de tissus que sont le **mésos antérieur** et le **mésos postérieur** du tube digestif.

Le mésos antérieur est présent **seulement en région sus ombilicale** et rattache l'intestin primitif à la paroi antérieure de l'embryon.

Région abdominale ombilicale

Le canal ombilical est la seule annexe qui communique, à ce moment, avec l'E.

Il y a une perméabilité de la communication cœlome intra et extra-embryonnaire (jusqu'à la fin du 2^{ème} mois).

On trouve au niveau du cordon une **hernie physiologique** contenant des éléments intestinaux (une hernie étant une sortie d'un organe ou d'une partie d'un organe hors de la cavité qui le contient normalement).

L'intestin grêle, à la racine du cordon ombilical, migrera juste avant la fermeture de la cavité péritonéale pour regagner cette dernière.

Région abdominale sous ombilicale

Il n'y a **pas de mésos antérieur**, le tube digestif est simplement relié par le mésos postérieur (= mésentère postérieur).

Au niveau de la partie ventrale on trouve l'allantoïde et les deux artères ombilicales.

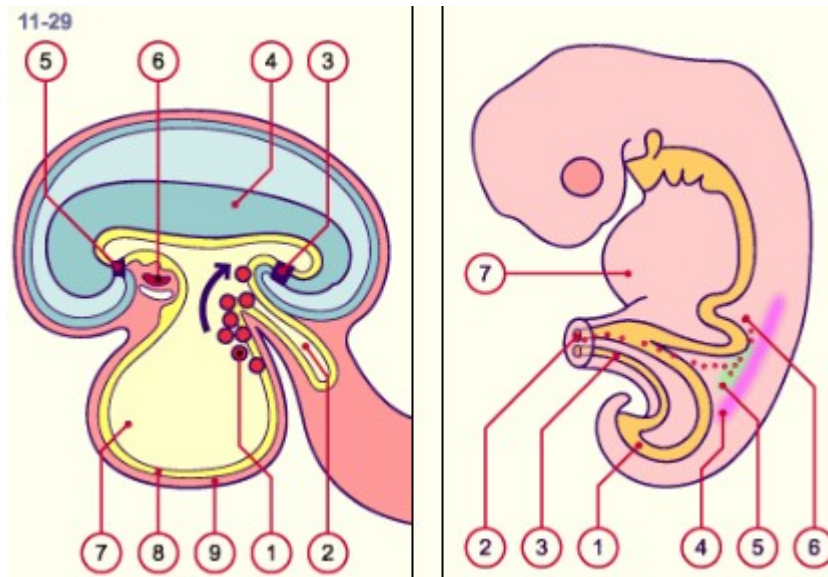
- 4^{ème} semaine

- *Gonocytes primordiaux*

Ce sont les futurs gamètes qui gagnent les futures gonades. Les cellules sont grandes, avec un cytoplasme important, un noyau rond et elles expriment la **phosphatase alcaline**.

Chez l'Homme, à J21, les cellules dérivent de l'**épiderme** et migrent à la partie caudale de l'embryon. Elles se logent alors dans la **splanchnopleure extra-embryonnaire** (lors de la gastrulation), à la **racine de la vésicule vitelline et du pédicule embryonnaire**. Quatre jours après, les gonocytes primordiaux migrent vers l'arrière, en passant par l'intestin primitif, le méso postérieur de l'intestin primitif et gagnent une région en avant des cordons néphrogènes : les **crêtes génitales**.

Pendant la migration, ils prolifèrent : 1000 arrivent aux crêtes génitales.



- 1 : gonocytes primordiaux
- 2 : allantoïde
- 3 : membrane cloacale
- 4 : épiblaste
- 5 : membrane pharyngienne
- 6 : ébauche cardiaque
- 7 : vésicule vitelline
- 8 : entoblaste
- 9 : mésoblaste

- 1 : intestin postérieur
- 2 : canal vitellin
- 3 : allantoïde
- 4 : crête urinaire
- 5 : crête génitale
- 6 : gonocytes primordiaux
- 7 : ébauche cardiaque

- Cœlome intra-embryonnaire

Il se compose des canaux pleuropéricardopéritonéaux qui communiquent sur l'extérieur.

Puis s'isole lors de la délimitation la cavité péricardique (dans le thorax), distinguant alors deux cavités pleurales et péritonéales.

Le foie se situe au dessus du septum transversum et la surface de ce dernier voit apparaître le diaphragme.

Les canaux disparaissent.

- Organisation segmentaire du corps

- Évolution des somites

Rappel sur le processus de métamérisation : transition mésenchymo-épithéliale : le mésoblaste de la lame para-axiale → phénotype épithélial + segmentation = somites : structures épithéliales, cellules reliées entre elles par une membrane basale.

La partie **ventro-médiane** du somite subit l'**induction chordale** : SHH induit deux facteurs de transcription : PAX 1 et PAX 9, ces derniers décident de l'avenir du somite.

La partie **dorsale** subit préférentiellement l'**induction de l'épiderme** → induit les facteurs de transcription PAX 3 et PAX 7 qui décideront de l'avenir de cette région.

Les gènes PAX font partie d'une famille de gènes (n = 9) qui codent pour des facteurs de transcription avec deux liaisons à l'ADN : 1 homéodomaine + 1 homéodomaine paired. Ils interviennent très précocement et sont très spécifiques de types de tissus.

Avec l'action des facteurs de transcription, il y a un clivage en trois régions différentes avec l'apparition d'une cavité.

Sous PAX 1 et PAX 9, les cellules changent d'état : transition épithélio-mésenchymateuse, les cellules migrent vers la corde et constituent le **sclérotome** (donnera les vertèbres, le rachis)

Dans la partie dorso-latérale, sous PAX 3 et PAX 7, les cellules restent, dans un premier temps, strictement épithéliales. Il y a formation d'une structure : le **dermamytome**, et secondairement le **myotome** (donnera les cellules musculaires).

Les cellules épithéliales restantes perdent leur configuration épithéliale pour devenir du tissu conjonctif et former le **dermatome** (donnera le derme).

Le myotome sera à l'origine de cellules musculaires qui formeront des muscles striés squelettiques. La migration des dernières cellules va permettre de former les muscles de la colonne vertébrale.

L'aorte envoie des petites artères qui séparent chaque somite : les **artères segmentaires**. Puis au niveau des sclérotomes, on a une évolution qui diffère selon la région.

En plein milieu du somite, on a un clivage : le trou est utilisé par les racines des nerfs rachidiens qui traversent donc le sclérotome et innervent le myotome ainsi qu'une partie du dermatome.

On a donc une **innervation étagée**, cette fonction étagée étant caractéristique de la moelle épinière.

Pour former une vertèbre, il faut quatre héli-sclérotomes : deux antérieurs (droite-gauche) et deux postérieurs de somites.

[Au final, les artères sont dans les vertèbres et les nerfs entre les vertèbres].

▪ Dermatomes

Conséquence de l'innervation étagée : chaque dermatome du somite devient un territoire cutané innervé par une **racine rachidienne particulière**.

Exemples : pour une sciatique (qui est le pincement d'une racine rachidienne coincée entre deux vertèbres), en fonction de la localisation de la douleur sur la peau, on peut savoir quel nerf est touché.

▪ Rôle des gènes HOX

Il se déroule un ensemble d'événements moléculaires qui permettent la segmentation. Les **gènes HOX** définissent la façon dont les cellules vont se différencier.

Ils ont été mis en évidence chez la drosophile. La famille des gènes HOX s'exprime très tôt, selon le principe de **chevauchement décalé** = chaque gène s'exprime dans une **partie précise** de la larve. Si on somme l'ensemble des gènes on aboutit à l'ensemble des événements de la segmentation.

Chaque cellule a donc une **identité HOX**, c'est-à-dire un code HOX qui définit l'**identité positionnelle** de la cellule, et donc son devenir au cours de la morphogenèse.

Il y a quelques différences entre la drosophile et l'Homme :

- ➔ Il existe pour l'Homme quatre complexes HOX sur quatre chromosomes différents (alors que la drosophile sur un seul chromosome). Ces complexes sont parfois incomplets, les gènes de la même couleur (diapo) s'expriment au même niveau : ce sont des gènes **paralogues** (cela permet une redondance de l'information)
- ➔ On a également chez l'Homme un chevauchement décalé dans l'espace, ainsi que dans le **temps** : les gènes antérieurs (1-2-3) s'expriment plus tôt que les gènes postérieurs. On a donc une information positionnelle et temporelle
- ➔ Enfin l'expression des gènes HOX est régulée par un **gradient d'acide rétinoïque** : si on modifie le gradient, on modifie la morphogenèse (exemple du Roaccutane® extrêmement tératogène car il modifie ce gradient)

Les gènes HOX s'expriment chez l'Homme dans tous les tissus (tube digestif, arcs branchiaux...).

Avec le chevauchement décalé, on aboutit à une segmentation de l'embryon qui reproduit exactement les mêmes événements de la segmentation proprement dite. Métamérie, branchiomérie, rhombomérie : les limites des segments coïncident avec les limites des gènes HOX.

- Après la 4^{ème} semaine

Le 2^{ème} mois, c'est la période embryonnaire où il se passe **le plus de chose** : la morphogenèse continue, début de l'organogenèse (qui continuera en période fœtale). C'est également une période **extrêmement sensible** aux facteurs exogènes pouvant avoir une action **tératogène**.

Enfin c'est la période de **l'expression des gènes**. Les fausses couches précoces (10 à 15% des grossesses) ont donc lieu à cette période s'il existe une anomalie dans le génome.

Au 2^{ème} mois, toute la morphologie externe est mise en place (membres, face). Seuls les organes génitaux ne sont pas en place, ils se différencieront au 3^{ème} mois, et l'hernie physiologique est toujours présente.

La période embryonnaire se termine à la fin du 2^{ème} mois, et laisse place à la période fœtale.

Au cours de la période fœtale, l'organogenèse se poursuit et la croissance du fœtus est importante (il passe de 5g (fin du 2^{ème} mois) à 3300g à terme).

C'est la période connue des médecins jusqu'à la fin de la grossesse.

On compte le temps différemment, avec pour origine la date des dernières règles (DDR) : on compte donc en semaines d'aménorrhées (SA), c'est-à-dire sans règles. Cela représente environ 2 semaines de plus par rapport aux semaines de développement.

Fin 3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois
16 SA	28 SA	42 SA

Le terme normal est à 39-42 SA.

On considère qu'un fœtus est viable à partir de la fin du 6^{ème} mois = moment où les poumons sont capables de ventiler. Cependant ils sont immatures, on parle alors de grande prématurité.

Après 36 SA les poumons sont assez matures, on ne parle alors plus de prématurité.

Enfin, il existe également des phases postnatales aux cours desquelles le cerveau et les poumons continuent de se développer.