

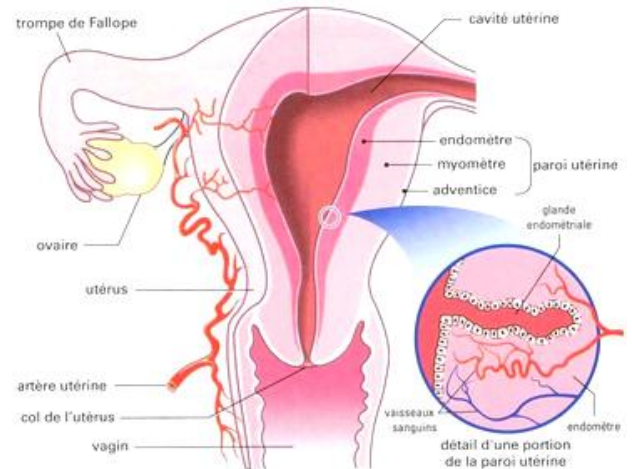
SEMAINE 2

La deuxième semaine correspond aux **stades 4 et 5** de Carnegie définis par la **nidation**, « implantation de l'œuf sur l'endomètre ». Le blastocyste, rapproché de la muqueuse utérine, connaîtra alors 3 étapes : **adhérence**, **fixation** et **migration**.

I. Modifications de l'organisme maternel

On retrouve de l'extérieur vers l'intérieur :

- L'adventice, couche de tissu **conjonctif**
- Le myomètre, **muscleux** et plus épais
- L'endomètre, **épithélium** de revêtement en couche unicellulaire qui entoure la
- Cavité utérine



En phase **sécrétrice/post-ovulatoire**, 2^{ème} partie du cycle menstruel, l'hyper développement et la maturation des glandes augmentent la surface de production dans un espace réduit, les contraignant à se contourner. Autour d'elles, les vaisseaux se spiralisent également pour aboutir à un **œdème chorionique**. La nidation s'effectuant entre J20 et J22, sa survenue entraîne la persistance du corps jaune, donc celle de l'endomètre qui prendra un aspect dentelé. Cette période correspond à l'apogée de la préparation de l'endomètre sur un plan endocrinien, **optimisant** la future connexion, notamment vasculaire, avec l'œuf. **Aucun signe de gestation n'est alors perceptible !**

L'évolution de l'œuf s'effectue alors **parallèlement**, avec des cinétiques toutefois différentes, à l'extérieur et à l'intérieur.

II. Evolution de l'œuf

A. La nidation

Récapitulatif du chemin parcouru par l'embryon :

- J0 : arrivée de l'ovule et fécondation
- J1/J2 : premières divisions
- J3 : de 4 à 16 **blastomères**
- J4 : entrée dans la cavité utérine et **embryoblaste**
- J5/J6 : rupture de la **zone pellucide** et apposition sur la muqueuse utérine

1) Apposition/accolement : J6

Vers **J6**, une fois sa zone pellucide lysée, le blastocyste rapproche son pôle **embryonnaire** de la **muqueuse endométriale**, qui comprend :

- **Epithélium** endométrial reposant sur une
- **Membrane basale**, couche conjonctive séparant

Les 7 étapes du processus de nidation sont :

1. **Apposition ou accolement : J6**
2. **Adhérence ou fixation : J6/J7**
3. **Dissociation ou intrusion : J6/J7**
4. **Invasion ou colonisation : J7/J9**
5. **Circulation utéro-lacunaire : J10/J12**
6. **Reconstitution de l'épithélium de l'endomètre : J12/J14**
7. **Réaction déciduale**

l'épithélium du

- **Chorion**, riche en vaisseaux et collagène mais aussi siège de circulation de cellules et du milieu intérieur

Les phénomènes **passifs induisent** les événements **actifs** de cette apposition :

PASSIFS : accrochage mécanique

Existence de **pinopodes**, microvillosités de l'endomètre

qui aspirent le liquide intra-utérin et amplifient la surface pour permettre l'adhérence du trophoblaste et ralentir l'œuf

Sous-production de mucines <u>endométrales</u>	créant un <u>vide</u> qui rapprochera et soudera les deux surfaces, évitant le glissement de l'œuf
ACTIFS : accrochage ligand/récepteur	
L'HBEGF <u>endométrial</u> (Heparin Binding EGF-like Growth Factor)	Aux récepteurs <u>trophoblastiques</u>
Les sélectines <u>trophoblastiques</u>	Aux récepteurs <u>endométraux</u>

Alors qu'on assiste à l'interdigitation des pinopodes avec les microvillosités trophoblastiques, sous l'épithélium, des vaisseaux **capillaires** se dilateront afin de former des lacs : les **capillaires sinusoides**

2) Adhérence/fixation : J6/J7

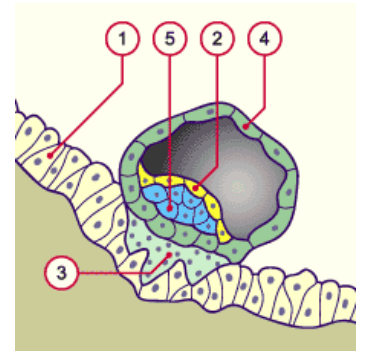
De chaque côté interviennent des complexes ligands/récepteurs : le défaut d'expression des intégrines serait à l'origine de 2/3 des stérilités inexplicables.

À **J6/J7**, une fois le contact épithélium/trophoblaste établi, les cellules trophoblastiques voient leur prolifération activée. On obtient le **cytotrophoblaste**, qui en se multipliant génère une cellule multinucléée nommée **syncytium** ou

syncytiotrophoblaste. Ce dernier possède une série de récepteurs endométriaux, notamment des intégrines permettant la fixation de l'œuf. Dessous, le trophoblaste prolifère pour donner une épaisse couche de cellules **cytotrophoblastiques**, qui sépare syncytium et embryoblaste. On oppose à ce pôle embryonnaire, incluant un embryoblaste au repos, un fin trophoblaste, en face et n'ayant pas proliféré dans cette zone..

3) Dissociation/intrusion : J6/J7

A **J6/J7**, l'**épithélium** endométrial est dissocié par le **syncytiotrophoblaste** qui s'infiltre entre ses cellules, en quête de récepteurs spécifiques sur la membrane basale. Afin de créer de l'espace et élargir son entrée, le syncytium induit l'apoptose des cellules **épithéliales** et continue à gagner en volume grâce au maintien de la prolifération du **cytotrophoblaste**. Lors de l'expansion syncytiotrophoblastique entre les cellules mortes interviennent des intégrines épithéliales et trophoblastiques. Une fois plaqué contre la membrane **basale**, le syncytiotrophoblaste -via ses récepteurs spécifiques- reconnaît la **laminine** de cette dernière et s'y fixe pour « monter ». La face interne de la membrane basale constitue une frontière contre laquelle se presse la face externe du **trophoblaste** (en la présence du syncytium, ainsi désigné car il appartient à l'ensemble trophoblastique).



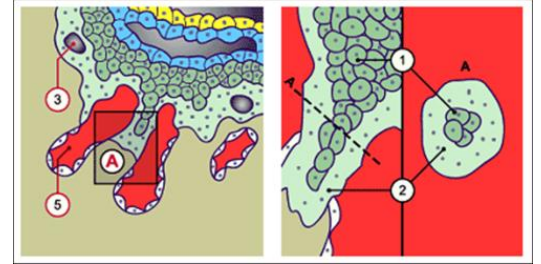
4) Invasion/colonisation : J7/J9

A **J7/J9**, d'autres intégrines trophoblastiques (du syncytium) reconnaîtront la **fibronectine** de la MEC/lame basale. Le complexe ligand-récepteur ainsi formé induira la sécrétion trophoblastique de **gélatinases** et **collagénases** autour du syncytiotrophoblaste, dissolvant la membrane basale et permettant à l'œuf de continuer son avancée. Il s'accroche ainsi au collagène du chorion puis dissoudra ces mêmes fibres afin d'agrandir son espace d'évolution.

A **J10**, l'œuf entier est entré dans le chorion de l'endomètre et son orifice de pénétration est obturé par un bouchon de fibrine. Le syncytium connaît à la fois une poursuite de sa **prolifération** et l'apparition de **lacunes**. Par ailleurs, on notera une expansion du **cytotrophoblaste** et du **syncytiotrophoblaste** telle qu'elle s'exerce au détriment du **trophoblaste** primitif, qui régresse progressivement.

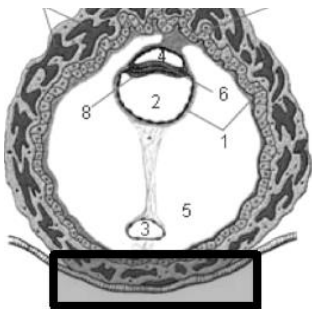
5) Circulation utéro-lacunaire/villosités primaires : J10/J12

Le syncytium poursuit son développement autour de l'œuf : s'y forment des lacunes, qui deviendront des lacs sanguins lors de la communication avec ceux des **capillaires sinusoides** du chorion. A **J10/J12** apparaissent les **villosités primaires**, expansions digitiformes de cytotrophoblaste dans le syncytiotrophoblaste à l'origine du placenta. En coupe **transversale** d'une villosité, on a un axe central de **cytotrophoblaste** recouvert extérieurement de **syncytiotrophoblaste**, comparé à un « gant couvrant un doigt ».



Les lacunes du syncytium et les vaisseaux chorioniques seront connectés grâce à la **stromélysine** sécrétée par le trophoblaste, détruisant les parois vasculaires et permettant ainsi la constitution de lacs communs. Cette 1^{ère} marque de circulation utéro-lacunaire est indispensable à la survie et au développement de l'œuf.

6) Reconstitution de l'épithélium de l'endomètre : J12/J14



Elle démarre par l'obturation de l'orifice de pénétration par un bouchon de **fibrine**, tandis que le syncytiotrophoblaste avec ses lacunes continue à proliférer et que les lacs s'élargissent.

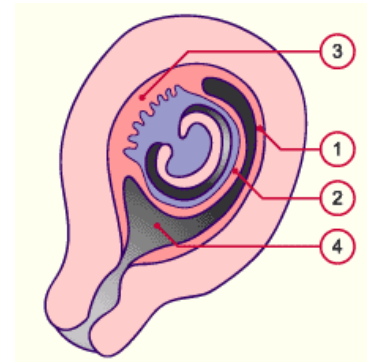
A J12/J14, on assiste à la **résorption** du bouchon fibrineux, parfois succédée d'une petite hémorragie nommée **pseudo-menstruation**. Pour reconstituer l'épithélium, il faudra premièrement rétablir la membrane basale, grâce à l'action de fibroblastes qui en refabriqueront le collagène. Des cellules **précurseurs** de l'endomètre devront ensuite proliférer au-dessus pour rétablir la continuité et

l'étanchéité de la couche épithéliale afin de protéger l'œuf en développement dans le chorion. L'œuf est alors **implanté** et **vascularisé**.

7) Réaction déciduale

L'œuf prenant du poids, le **chorion** -jusqu'alors inadapté- doit s'adapter à cette nouvelle traction. Il se dote donc de **renforts conjonctifs** pour créer une architecture lui permettant de se protéger, protéger la muqueuse et protéger l'œuf. La réaction déciduale des cellules du chorion de l'endomètre survient dès le début de la 2^{ème} semaine : elles augmentent de **volume** et se chargent en **glycogène** et **lipides** pour solidifier l'accrochage de l'œuf.

Elle débute à la zone d'implantation pour se généraliser à tout le reste de l'endomètre. On en définit 3 zones, les **caduques**



- **Basilaire**, 3 entre œuf et myomètre, recueille l'essentiel des échanges et tractions, elle est la **plus épaisse**
- **Ovulaire**, 2 entre œuf et épithélium
- **Pariétale**, 1 concerne tout le reste de l'endomètre, régule les tensions en répartissant les forces

B. Formation du Disque Embryonnaire Didermique et des cavités

Elle comprend 6 étapes :

1. **Disque embryonnaire didermique** : J8
2. **Cavité amniotique** : J8
3. **Membrane de Heuser et vésicule vitelline primitive** : J9
4. **Mésenchyme extra-embryonnaire** : J10
5. **Vésicule vitelline secondaire** : J10/J11
6. **Cœlome externe** : J10/J14

1) Formation du DED : Disque Embryonnaire Didermique : J8

Aux alentours de **J8**, l'embryoblaste/masse cellulaire interne se divise en 2 populations de cellules,

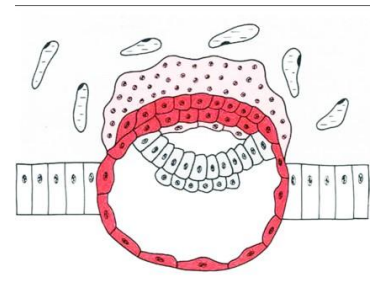
séparées par une lame basale :

- **Hypoblaste** : en bordure du blastocœle, individualisation d'une couche de cellules cubiques qui ne donne **aucun** dérivé définitif.
- **Epiblaste** : cellules restantes aboutissant à couche de cellules prismatiques. Apparu lors de cette phase de pré-gastrulation, l'épiblaste donnera les tissus extra-embryonnaires (trophoblaste excepté) et les 3 feuillets fondamentaux de la gastrulation -qui aboutiront à tous les tissus et organes. Il est source de tout le développement de l'individu et est **pluripotent**.

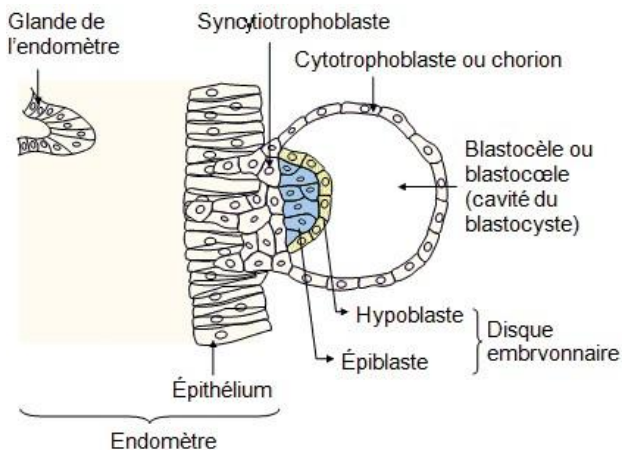
La 2^{ème} semaine est celle de la **pré-gastrulation** : le disque embryonnaire didermique ainsi constitué deviendra plus tard, lors de la **gastrulation**, tridermique. Par ailleurs, le pôle **anté-embryonnaire**, demeuré à l'état de blastocyste entouré de trophoblaste n'est pas encore différencié. Son évolution sera induite par la progression de celle du pôle **embryonnaire**.

2) Création de la cavité amniotique : J8

A J8, les cellules **épiblastiques** jouxtant les cellules **cytotrophoblastiques** -encore en prolifération- leur enverront un signal de mort cellulaire/apoptose via le facteur de signalisation **BMP-4** (Bone Morphogenetic Protein 4), créant ainsi une cavité qui sera individualisée par rapport au cytotrophoblaste et à l'épiblaste. Ce dernier induit la production de cellules, les **amnioblastes**, apparaissant à la face interne du cytotrophoblaste, qui viendront tapisser la face interne de la cavité précitée. Elle deviendra alors la **cavité amniotique/amnios**, incluant une voûte d'amnioblastes et un plancher épiblastique. L'épiblaste primitif se sépare donc du cytotrophoblaste à cause des amnioblastes, d'origine épiblastique.



3) Apparition de la membrane de Heuser/1^{ère} poussée hypoblastique: J9



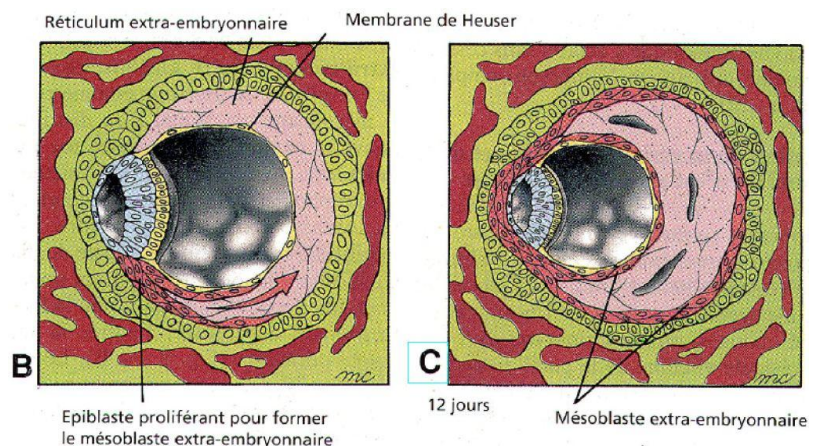
A l'opposé, le blastocœle sera tapissé, lors d'une 1^{ère} **poussée hypoblastique**, par la **membrane de Heuser**, recouvrant donc le cytotrophoblaste. Elle délimite par ce mécanisme, nommé **épibolie**, la **vésicule vitelline primitive**, issue du blastocœle original.

Lors d'une 1^{ère} **poussée épiblastique**, des cellules épiblastiques vont s'immiscer entre le cytotrophoblaste – entourant désormais l'embryon qui est intégralement rentré dans le chorion- et la membrane de Heuser pour former le **réticulum extra embryonnaire**. Ce tissu mésenchymateux très lâche permettra le passage d'autres cellules et, en grandissant, isole de plus en plus la vésicule vitelline primitive du cytotrophoblaste.

4) Formation du MEE : Mésenchyme Extra Embryonnaire : J10

A l'issue de la 2^{ème} **poussée épiblastique**, la portion périphérique du filet du réticulum va se remplir de nouvelles cellules épiblastiques qui y constitueront le **mésenchyme extra-embryonnaire**. Ce dernier se condensera en 2 lames :

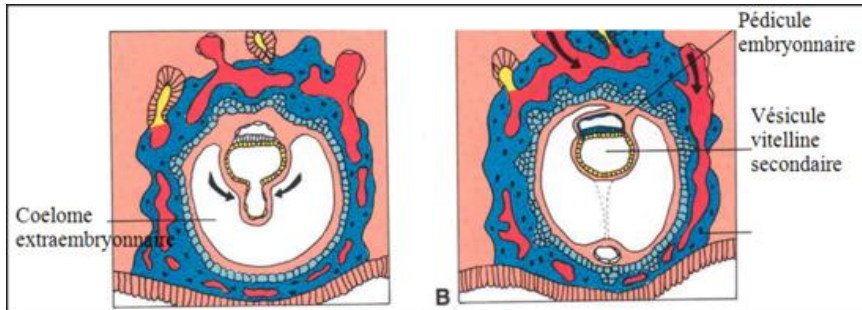
- **Externe** : sur la face interne du cytotrophoblaste



- Interne : entourant directement l'embryon, subdivisée en deux régions
 - Autour des **amnioblastes**, en haut
 - Autour de la membrane de **Heuser**, en bas

Contrairement au réticulum, le **mésenchyme** extra entoure également la cavité **amniotique** : tout l'œuf est désormais entouré de tissu extra-embryonnaire, donc **individualisé**.

5) Création de la vésicule vitelline secondaire/2^{ème} poussée hypoblastique : J10/J11

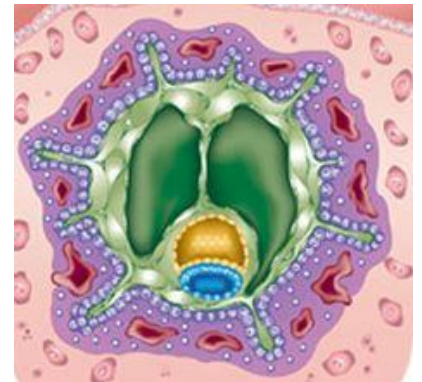


A J10/J11, les **lacunes** apparues dans le **réticulum** –entouré de mésenchyme extra-embryonnaire- fusionneront pour former une immense cavité, nommée **coelome externe/extra-embryonnaire**. Le tissu **mésenchymateux** recouvre alors la face interne du **cytotrophoblaste** et la face externe de l'œuf, entourant la confluence de part et d'autre.

A J12/J13, la cavité réticulaire enserre, étrangle jusqu'à couper en deux la cavité **vitelline primitive** tapissée par la membrane de Heuser. De cet étranglement résulte

- en bas des reliquats fibro-kystiques, les **kystes exo-coelomiques** rejetés et dégénérés. Leur face interne ne sera donc couverte que par la membrane de Heuser.
- en haut la vésicule vitelline restante, sera tapissée intérieurement -sur la face interne, doublant la membrane de Heuser- par une 2^{ème} **poussée hypoblastique/2^{ème} poussée de la membrane de Heuser** et deviendra ainsi la **vésicule vitelline secondaire**.

MAJ SDR → Les cellules des deux poussées hypoblastiques appartenant au même type cellulaire, la seconde phase est en fait une **amplification** de leur développement. Les cellules de la seconde poussée de la membrane de Heuser **tapissent** les précédentes : ainsi la seconde poussée hypoblastique **rigidifie** la partie supérieure de la vésicule, qui demeure.

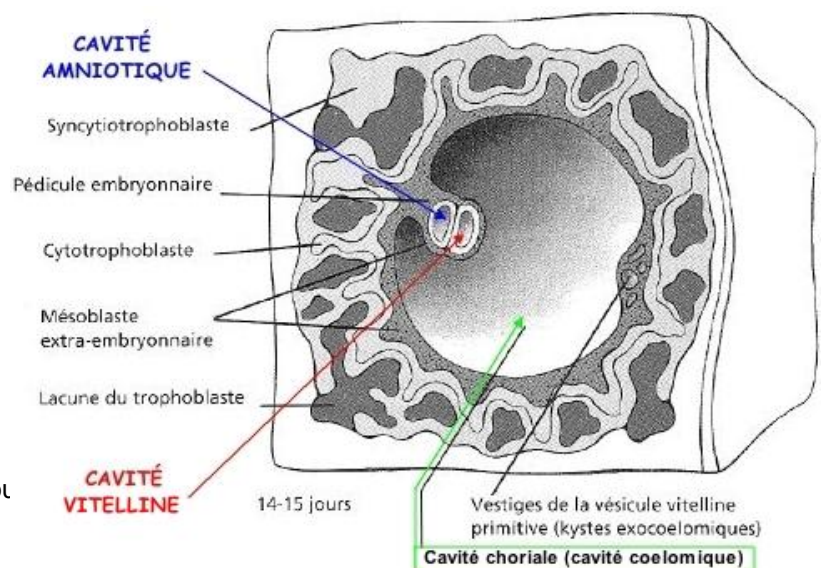


6) Apparition du coelome externe : J10/J14

Tandis que le mésenchyme extra-embryonnaire envahit les bords du réticulum, au centre de ce dernier apparaissent des lacunes. Leur taille augmentant, elles confluent les unes vers les autres pour fusionner en un **coelome externe** bordé de mésenchyme extra-embryonnaire. L'œuf ainsi individualisé se trouve comme en apesanteur, à environ J12

On peut finalement individualiser 4 lames, régions du mésenchyme:

- La lame chorale : sur la face interne du cytotrophoblaste
- La somatopleure extra embryonnaire/ lame amniotique: sur la face externe de la cavité amniotique
- La splanchnopleure extra embryonnaire/ lame vitelline : sur la face externe de la vésicule vitelline secondaire
- Le pédicule embryonnaire : lien entre la lame chorale et la somatopleure extra-embryonnaire –dont il est le prolongement, c'est au travers de ce pédicule que passeront les vaisseaux sanguins connectant les réseaux vasculaires intra-embryonnaire et le placenta



III. Pathologie de la 2^{ème} semaine

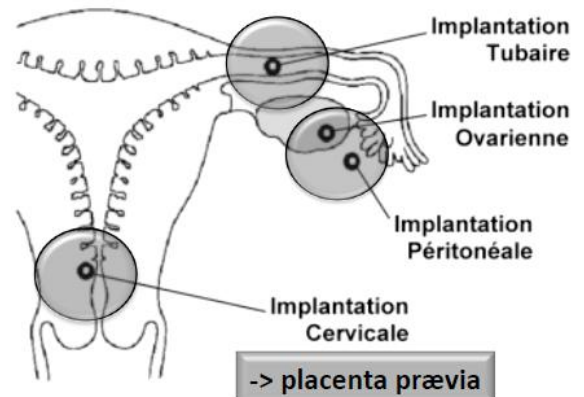
A. Echecs d'implantation

Ils sont issus de problèmes de l'endomètre ou de l'œuf par **défaut de dialogue moléculaire** entre la couche superficielle de l'endomètre et la face externe du trophoblaste

B. Nidation ectopique

La nidation ne s'effectue pas à l'endroit escompté (partie postéro-supérieure de l'utérus) mais de façon

- Intra utérine : dans la **trompe** (grossesse tubaire) ou dans le **col** (grossesse cervicale/**placenta prævia**)
- Extra-utérine : près du **péritoine**



IV. Stades 4 & 5

STADE 4 → 7 à 9 jours : 0.1 à 0.2 mm

6 signes spécifiques :

1. Syncytiotrophoblaste + Cytotrophoblaste
2. Epiblaste + Hypoblaste = DED
3. Cellules amniotiques
4. Apparition de la **Membrane de Heuser**
5. Apparition de la **Vésicule Vitelline Primitive**
6. Mise en place du **réticulum**

De l'implantation jusqu'à son terme

STADE 5 → 9 à 13 jours : 0.1 à 0.2 mm

4 signes spécifiques :

1. **Seconde poussée** de la **Membrane de Heuser**
2. **Mésoblaste extra-embryonnaire**
3. Mise en place de la **cavité choriale** limitée par la **splanchnopleure** et **somatopleure** extra-embryonnaire
4. Apparition des **villosités primaires**

De la fin de la mise en place du réticulum à l'apparition du pédicule embryonnaire