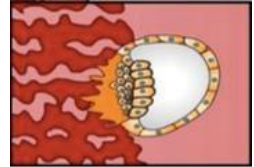


Fin 1^{ère} et 2^{ème} semaine de développement embryonnaire

Début de la nidation : apposition de l'œuf sur l'endomètre :

L'œuf va ensuite venir se nicher dans l'endomètre pour continuer à se développer.
Son accolement débute par le pôle embryonnaire grâce au trophoblaste.

La nidation doit répondre à un critère temporo-spatial pour être optimale :



- La zone spatiale : Il s'agit de la partie postéro-supérieure de l'utérus.
En revanche, il se peut que l'œuf ne se niche pas exactement au bon endroit, la plupart du temps sans conséquences.
Cependant, s'il s'implante au niveau du col de l'utérus, il peut engendrer de graves hémorragies en bouchant le col : on parle de placenta prævia.
- La fenêtre temporelle : La nidation doit se faire entre le 20^e et la 22^e jour du cycle menstruel de la femme, soit le 6^e jour de vie embryonnaire.

I. Nidation et formation du chorion

Elle commence à la fin de la 1 semaine, de J6 à J12-13

Elle est composée de 6 étapes qui peuvent se chevaucher : +++

1. Apposition / accolement sur l'épithélium endométrial
2. Adhérence / fixation sur l'épithélium endométrial
3. Intrusion / dissociation de l'épithélium endométrial
4. Invasion / colonisation du chorion de l'endomètre
5. Mise en place de la circulation utéro-lacunaire (= materno-foetale) / villosités primaires
6. Réaction déciduale des cellules du chorion de l'endomètre

1. Apposition / accolement

Cette étape se déroule à J6.

Pour ce faire, une coordination / coopération entre l'endomètre (= la muqueuse) et le blastocyste est primordiale.

Le dialogue moléculaire se fait avec un état d'activation du blastocyste et un état de réceptivité de l'endomètre.

Elle a lieu par le pôle embryonnaire du blastocyste.

État d'activation du blastocyste

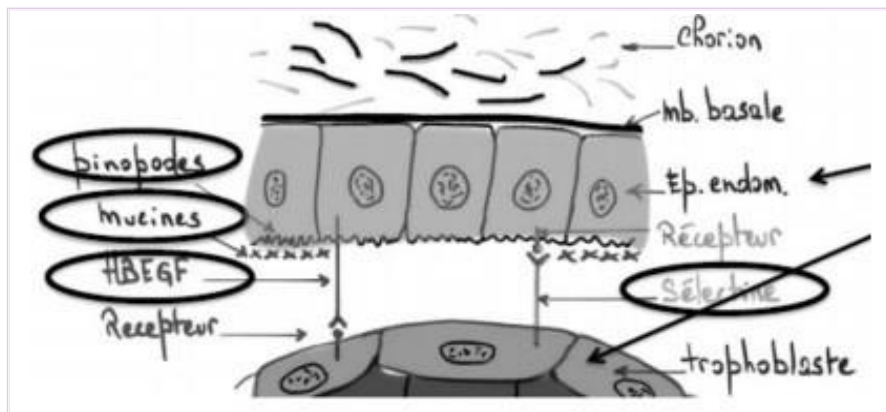
- Le blastocyste contient la moitié du génome paternel donc il y a un risque qu'il ne soit pas reconnu par l'organisme maternel, ou qu'il soit reconnu comme un organisme étranger.
- Mais le trophoblaste n'exprime peu voire pas du tout d'antigènes, on parle de faible antigénicité. Si le système lymphocytaire du blastocyste avait été mature, il aurait lui aussi pu attaquer l'organisme maternel, mais heureusement, l'immaturation du système embryonnaire ne permet pas cette défense.
- Cependant pour s'accrocher à la muqueuse, il va exprimer des molécules d'adhérence :

Les protéoglycanes, les métalloprotéinases et les sélectines.

État de réceptivité de l'endomètre

- Les cellules de l'endomètre commencent à exprimer, à leur pôle apical, des microvillosités = les **pinopodes** qui jouent un rôle très important pour l'apposition de l'œuf.
- Il y a également une **tolérance immunitaire** (en corrélation avec la faible antigénicité du blastocyste) : l'endomètre perd ses cellules lymphocytaires (notamment les **lymphocytes T**) pour que l'organisme maternel n'attaque pas l'œuf.
- Puis, une synthèse de **facteurs de croissance**, comme l'**EGF = HBEGF**, va aider l'embryon à se développer.

Comment ça fonctionne concrètement ?



- Les **pinopodes** vont aspirer le liquide intra-utérin, c'est l'**effet ventouse**, ça force le blastocyste à venir s'accoler à la muqueuse.
- Dans cette zone, on observe une diminution de la production des **mucines** (\approx mucus, des sucres)
- Puis une synthèse de **facteurs de croissance** (notamment l'EGF) = **ligands** sur l'endomètre avec leurs **récepteurs** sur le trophoblaste
- C'est ce qu'on appelle un complexe ligand-récepteur.
- Enfin, l'expression de molécules d'adhésion au niveau du trophoblaste : ici les **sélectines** (**ligands**) ; avec leurs **Rc** sur l'endomètre participe pour une apposition plus forte.

L'œuf entre alors en contact avec la paroi épithéliale et les pinopodes entrent en contact avec les villosités trophoblastiques \Rightarrow les deux vont alors s'intriquer pour former un système de fermeture en éclair = **en scratch**.

2. Adhérence / fixation

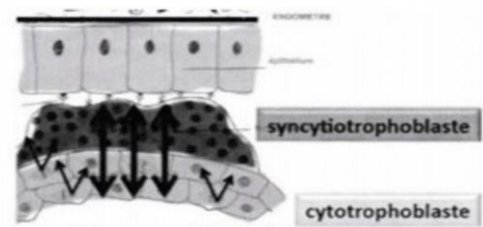
Cette étape se déroule à J6/7.

Le trophoblaste commence à proliférer au niveau du point d'adhérence.

Il devient le **cytotrophoblaste** (CT) (= tissu riche en mitoses).

Et donnera le **syncytiotrophoblaste** (STT), formé par division

nucléaire sans cytotéiérèse, c'est à dire qu'il y a une multiplication cellulaire importante où les noyaux vont se diviser mais pas le cytoplasme, ce qui donne à la fin un **syncytium** (= cellules géante) **multinucléé** !

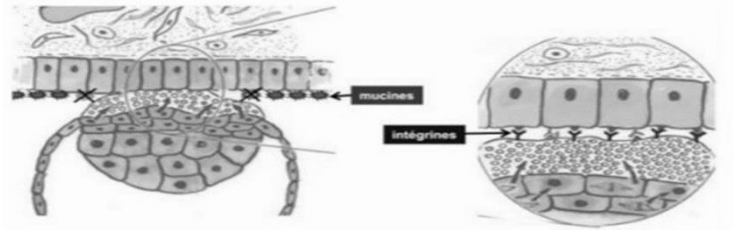


Le rôle du STT : cliver les mucines qui appartiennent au glycocalyx.

Le glycocalyx est un manteau constitué de sucres, situé à la face externe de la membrane cellulaire, il aura un rôle de protection de la cellule + un rôle d'antigénicité.

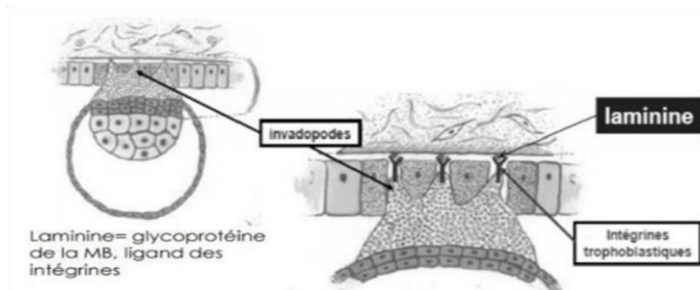
En clivant ces mucines, le STT démasque les molécules d'adhérence en dessous = les **intégrines**.
Elles sont des deux côtés : niveau épithélial (après résorption du glycocalyx) et au niveau trophoblastique.

Les intégrines interagissent les unes avec les autres pour une adhérence plus forte de l'œuf sur la muqueuse.



3. Intrusion / dissociation

Le STT entraîne l'**apoptose** des cellules épithéliales (= mort cellulaire programmée), ce qui l'érode, pour au final s'infiltrer entre les cellules de l'endomètre en émettant des prolongations cellulaires = les **invadopodes**.



Ils vont s'invaginer à travers les cellules de la muqueuse pour atteindre la **membrane basale**.

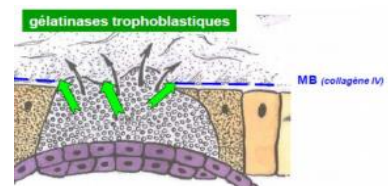
Et vont s'y fixer par une intégration moléculaire entre les **intégrines** trophoblastiques (sur les invadopodes)(Rc) et la **laminine** (= glycoprotéine de la membrane basale)(ligand).

4. Invasion / colonisation

Pour envahir / coloniser le chorion de l'endomètre il faudra :

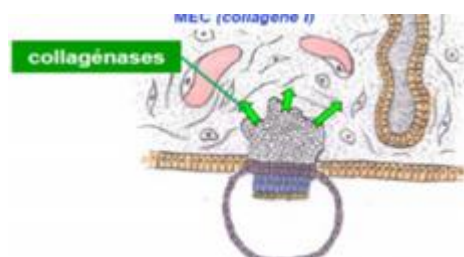
1^{ère} étape - Il faut détruire la **membrane basale** (à la base on y est accroché via les invadopodes du STT) par des enzymes = les **gélatinases** trophoblastiques.

↳ Elles digèrent les **collagène IV** (un des constituants de la membrane basale)



2^{ème} étape - L'œuf progresse dans le chorion et pour avancer, il utilise les **intégrines** trophoblastiques (Rc) qui reconnaissent la **fibronectine** (ligand) de la matrice extra-cellulaire (MEC).

↳ Cette liaison a une activité exponentielle et déclenche une cascade moléculaire ⇒ la colonisation se fait très rapidement. Des **collagénases**, sécrétées par le trophoblaste, vont également détruire le **collagène I** de la MEC

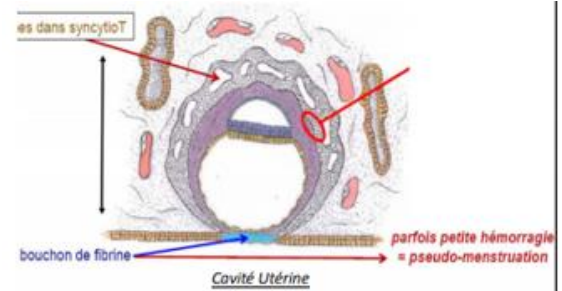


Vers J9/10, l'œuf est totalement implanté dans le chorion de l'endomètre.

↳ L'orifice par lequel il a pénétré dans la muqueuse va s'obturer par un bouchon fibrineux ⇒ c'est un processus de **coagulation** et de **cicatrisation**.

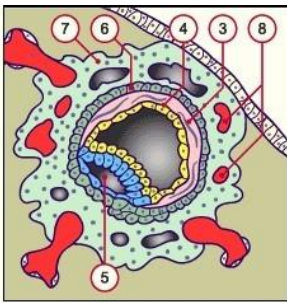
↳ Ce processus peut parfois entraîner de petites hémorragies = **pseudo-menstruations** (pourra causer un défaut dans la datation de la grossesse).

Après que l'œuf soit implanté, le STT continue à proliférer ⇒ il va commencer à se **creuser de lacunes** (précède la mise en place de la circulation utéro-lacunaire).



5. Mise en place de la circulation utéro-lacunaire – villosités primaires

Cette étape se déroule à J10/12.



Les cavités qui s'étaient créées vont confluer, s'agrandir et se rapprocher des **vaisseaux endométriaux**.

↳ La **stromélysine** (enzyme) trophoblastique va lyser la paroi des vaisseaux maternels, pour que les lacunes se gorgent de sang maternel = débute alors la circulation utéro-lacunaire.

6. Réaction déciduale des fibroblastes du chorion

Elle débute au début de la 2ème semaine. Mais c'est à la fin qu'elle sera le plus intense.

C'est la transformation de **type épithélioïde** des fibroblastes du stroma endométrial.

↳ A la base, ce sont des cellules fusiformes (= allongées), elles sont dans le stroma endométrial.

↳ Pendant la transition, ils deviennent **épithélioïdes** :

- ▶ ils s'arrondissent
- ▶ leur volume augmente
- ▶ il y aura une accumulation de glycogène et de lipides dans leur cytoplasme.

C'est au niveau de la zone d'implantation que cette réaction commence puis elle va s'étendre par la suite à tout le chorion de l'endomètre.

C'est rôle sont :

- ▶ **nutritif** : les cellules déciduoïdes gorgées de leurs éléments nutritifs sont abîmées au fur et à mesure de la progression du STT, pour au final libérer ce qu'elles contiennent. Ces métabolites (glycogène, lipides,...) et facteurs de croissance iront à l'embryon pour permettre sa croissance.
- ▶ **immunité maternelle** (protection de l'embryon)
- ▶ **régulation de la nidation** : elle contrôle l'invasion syncytiotrophoblastique.

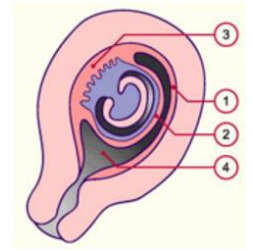
❖ L'immunité et la régulation se font via un **recrutement lymphocytaire**.

Donc cette réaction déciduale va aboutir à la transformation de l'ensemble du chorion et permettra la formation de tissu = les **caduques**.

UE2 : Embryologie

* Une caduque = C'est la muqueuse de l'endomètre ayant subi la **réaction déciduale**.
Elles portent des noms différents selon leur situation par rapport à l'embryon

- ▶ Caduque basale / basilaire : entre l'œuf et le myomètre utérin. (3)
- ▶ Caduque ovulaire / réfléchi : entre l'œuf et la cavité utérine. (2)
- ▶ Caduque pariétale : le reste. (1)



II. Formation du disque embryonnaire didermique (DED) et des cavités

Les étapes suivantes se déroulent en même temps que la nidation ! Il faut donc les **mettre en parallèle**.

Rappel = Le blastocyste, au début de la nidation, est formé en périphérie de **trophoblaste**, de **masse cellulaire interne** (MCI) au centre et du **blastocœle** *

Elle est composée de 6 étapes : +++

1. Formation du DED
2. Formation de la cavité amniotique
3. Formation de la membrane de Heuser / 1^{ère} poussée de l'hypoblaste
4. Formation du mésenchyme extra-embryonnaire (MEE)
5. 2^{ème} poussée de l'hypoblaste
6. Formation du coelome externe

1. Formation du disque embryonnaire didermique

Il dérive de la **MCI**.

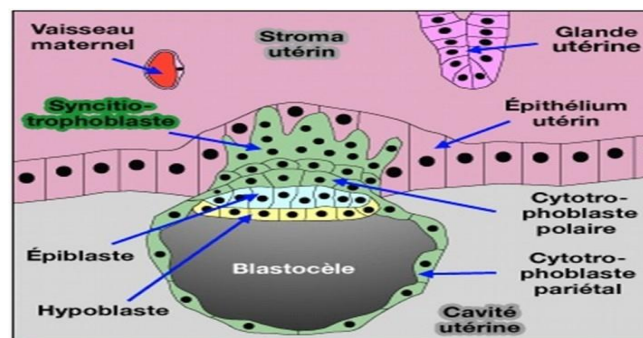
Cette étape se déroule à J8.

Au bord du blastocœle, une couche de cellules cubiques s'individualisent = **l'hypoblaste** ⇒ il ne donnera **AUCUN DÉRIVÉ DÉFINITIF** !

↳ C'est uniquement une étape intermédiaire, il finira par disparaître.

Les cellules qui sont restées au contact du trophoblaste sont cylindriques (plus hautes que larges) = **l'épiblaste primitif**.

↳ Il va contribuer à la formation des **tissus extra-embryonnaire**, SAUF les dérivés trophoblastiques, et donnera l'ensemble des **organes** à travers ses **3 feuillets** (revu plus tard).



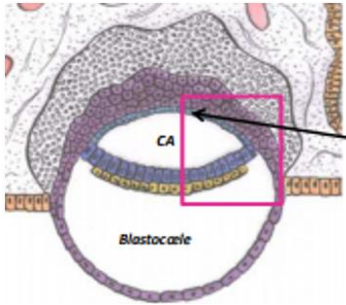
// Intrusion - dissociation

2. Formation de la cavité amniotique

La cavité amniotique va se former par **apoptose** ⇒ par mort cellulaire programmée de certaines **cellules du trophoblaste**.

Cela va laisser apparaître une cavité qui sépare l'épiblaste du CTT, et isole donc le DED.

Cette cavité amniotique est bordée, à la face interne du CTT, par des cellules pavimenteuses = les amnioblastes, d'origine épiblastique. (Montrées par la flèche)



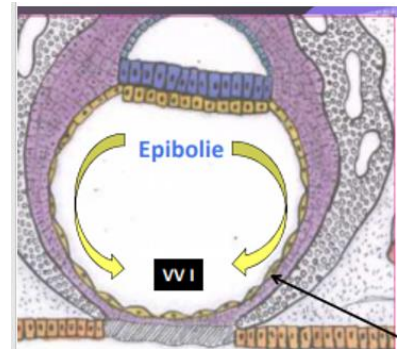
→ Comment est induite l'apoptose des cellules du CT?

Par un signal de mort programmée ⇒ c'est un **facteur de signalisation** = **BMP-4** (+++) envoyé par les cellules épiblastiques.

// Invasion – colonisation

3. Formation de la membrane de Heuser

- Cette étape se déroule à J9.
- Ce sont les **cellules hypoblastiques** qui vont proliférer et tapisser, sur sa **face interne**, le trophoblaste qui borde le blastocœle, cette couche cellulaire s'appelle la **membrane de Heuser** = **première poussée cellulaire de l'hypoblaste**. On parle d'épibolie.
- Bordé par de nouvelles cellules, le blastocœle devient la **vésicule vitelline primitive**.
 - ↳ Elle est limitée par la membrane de Heuser (en périphérie) et par l'hypoblaste (en haut). A ce stade l'œuf est totalement implanté.



4. Formation du mésenchyme extra-embryonnaire

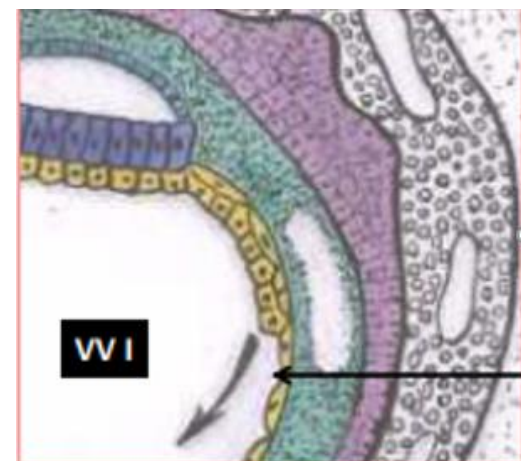
Cette étape se déroule à J10/11.

Le **MEE** dérive de l'épiblaste primitif ⇒ il a proliféré pour former une masse tissulaire autour de tout l'embryoblaste. Le MEE s'épaissit et vient s'interposer entre :

- ▶ la **membrane de Heuser** et le **CT**
- ▶ les **amnioblastes** et le **CT**

Ce MEE est un tissu réticulé, lâche et peu cellulaire.

- ↳ Il va se **creuser de lacunes** pour aboutir à la formation d'une seule **cavité**.



5. Deuxième poussée de l'hypoblaste

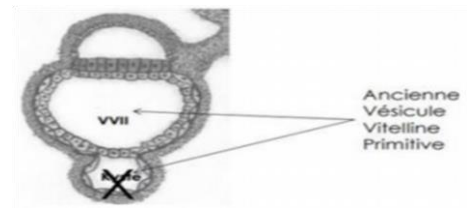
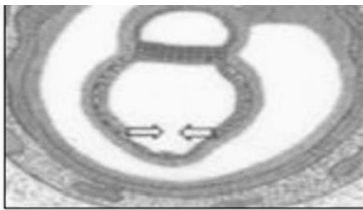
L'hypoblaste prolifère à nouveau : de nouvelles **cellules hypoblastiques** vont venir tapisser la membrane de Heuser **EN DEDANS**.

↳ La VVI devient la **vésicule vitelline secondaire (VVII)**.

Pendant qu'elle se forme, la VVII va exclure un fragment de vésicule = le **kyste exo-cœlomique**.

↳ C'est un reliquat de VVI qui ne donnera **AUCUN DÉRIVE DÉFINITIF**.

- ▶ La VVI + le kyste sont tapissés par la membrane de Heuser (= 1^{ère} poussée hypoblastique).
- ▶ La **VVII** est tapissée de cellules de la **2^{ème} poussée hypoblastique**.



6. Formation du cœlome externe

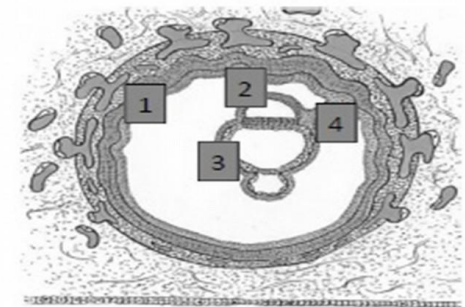
- Le MEE va se creuser de lacunes ⇒ elles vont confluer pour former une cavité unique = le **cœlome externe**.
- Il y a un seul endroit où le mésenchyme ne se creuse pas = le **pédicule embryonnaire** ⇒ dans lequel passeront les vaisseaux ombilicaux (futur cordon ombilical).
- La formation du cœlome externe va permettre de distinguer des **lames**, c'est à dire des couches de cellules de MEE, qui continuent de tapisser l'embryon.
- ↳ Ces lames sont regroupées en **feuillet interne** et **externe** :

1) Feuillet externe =

- ✓ **Lame choriale** (1) (en périphérie), elle tapisse le CT

2) Feuillet interne =

- ✓ Somatopleure extra-embryonnaire = lame amniotique (2)
- ✓ Splanchnopleure extra-embryonnaire = lame vitelline (3)



1- lame choriale 2- lame amniotique
3- lame vitelline 4- pédicule embryonnaire

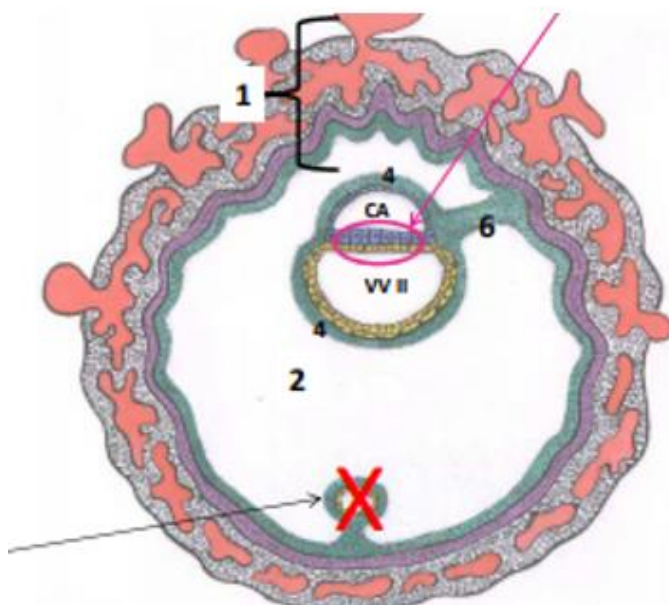
- ▶ **Pédicule embryonnaire** (4) = il joint les feuillets interne et externe.

La lame amniotique + la couche d'amnioblastes = **paroi** de la **cavité** amniotique = **amnios**.

On finit par distinguer la **sphère périphérique** (= sphère choriale = chorion) qui est constituée de STT avec ses lacunes gorgées de sang maternel, de CT et de la lame choriale.

Le feuillet externe est donc séparé des feuillets internes par le cœlome externe.

Récapitulatif final



1 – sphère choriale = chorion = sphère périphérique

2 – cœlome externe

3 - cavité amniotique

4 – lame amniotique et lame vitelline

5 – VV2

6 – Pédicule embryonnaire

7 – Flèche du haut = DED

8 – Flèche du bas = kyste exo-coelomique