

# Le développement de l'embryon humain: 3<sup>ème</sup> 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 ^^

**Rappel de Nomenclature**

**Au stade didermique:**

- le feuillet embryonnaire dorsal est appelé épiblaste.
- le feuillet embryonnaire ventral est appelé hypoblaste.

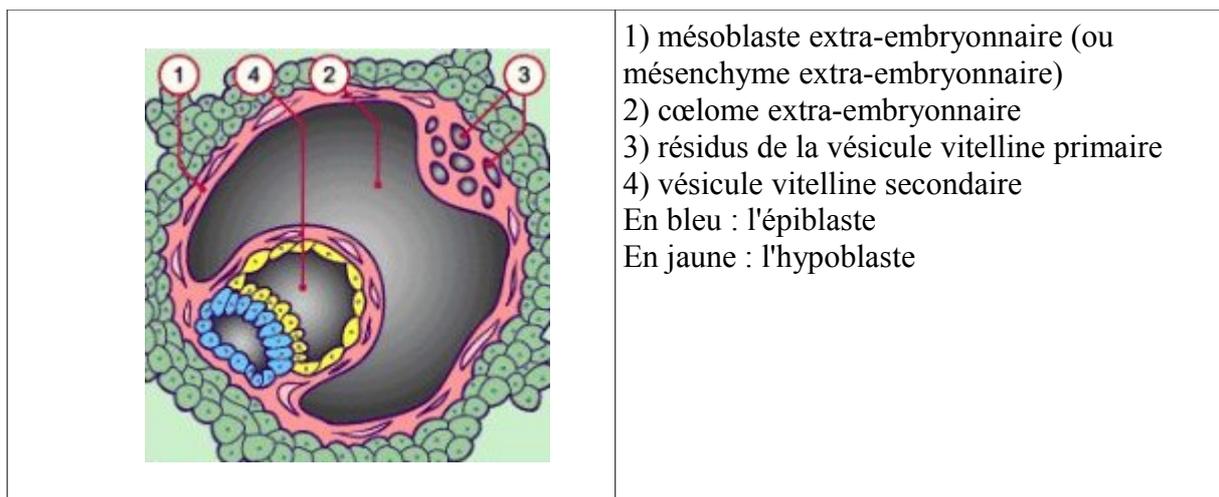
**Au stade tridermique, dès la mise en place du mésoblaste la nature des feuillets change.**

- Le feuillet dorsal devient l'ectoblaste.
- Le feuillet intermédiaire (3<sup>e</sup> feuillet) est appelé le mésoblaste.
- Le feuillet ventral devient l'entoblaste.

**En résumé**

- Les cellules de l'**épiblaste** donnent l'ectoblaste, mésoblaste (ou chordo-mésoblaste) et l'entoblaste intra-embryonnaire
- Les cellules de l'**hypoblaste** donnent l'entoblaste extraembryonnaire (celui de la vésicule vitelline et de l'allantoïde).

## • L'œuf à J14



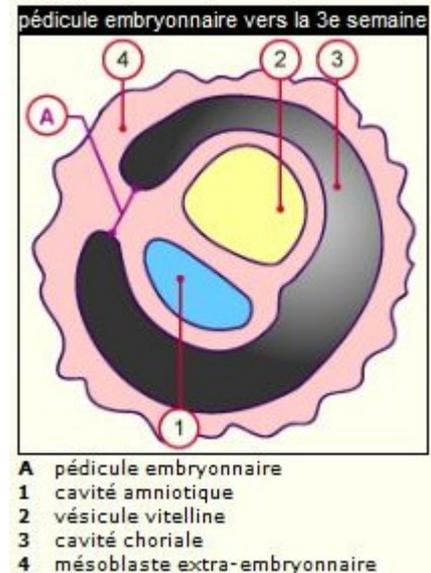
L'œuf fait 2 mm de diamètre et se situe à la surface de l'endomètre mais est complètement enfoui.

Il est entouré du **placenta** qui sépare l'intérieur de l'œuf et l'endomètre, le tout ayant la forme d'une sphère. A l'intérieur de l'œuf on trouve une grande cavité : le **cœlome extra-embryonnaire** (= CEE), tapissé d'un tissu mésenchymateux (= tissu conjonctif lâche) : le **mésenchyme extra-embryonnaire** (= pariétal).

Image de la « perle dans l'huître » : on a une boule accrochée par un pont mésenchymateux : le **pédicule embryonnaire** (entre le cytotrophoblaste et la cavité amniotique).

L'**anneau ombilical** est le « périmètre » du disque embryonnaire (à ce stade)

(**Anneau ombilical = jonction entre l'ectoblaste et la paroi de la cavité amniotique (= CA) +++**).



Le disque embryonnaire est didermique : 2 feuilletts

→ l'**épiblaste** en continuité avec l'**épithélium amniotique** (ce dernier délimitant la **cavité amniotique**)

→ l'**hypoblaste** (= endoblaste) qui délimite la **vésicule vitelline II'**

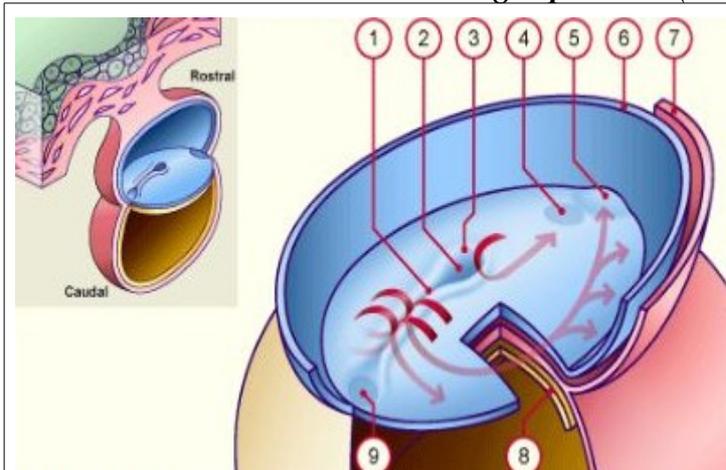
Le disque définit une **polarité dorso-ventral**.

En bordure de la CA on parle de **somatopleure extra-embryonnaire**, et en périphérie de la VV II' de **splanchnopleure extra-embryonnaire** tous deux étant des tissus mésenchymateux lâche dérivant du mésoderme extra-embryonnaire (= Ee).

- **La gastrulation (3<sup>ème</sup> semaine)**

Elle permet, à partir du 1<sup>er</sup> feuillet, la formation du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> feuillet : l'**entoblaste** et le **mésoblaste** dont on distingue le mésoblaste latéral, qui est un TC de remplissage, et le mésoblaste inducteur (la **chorde**).

#### *Ligne primitive (vue dorsale)*



- 1) sillon primitif
- 2) dépression primitive
- 3) Nœud primitif = nœud de Hensen
- 4) Membrane pharygienne
- 5) Aire cardiaque
- 6) Bord sectionné de l'amnios
- 7) Mésoblaste
- 8) Entoblaste

1+2+3 = ligne primitive

Les flèches rouges représentent la migration des cellules épiblastiques

A J15, il y a une prolifération épithéliale (cellules de l'épiblaste) avec expression de mlc d'adhérence : L-CAM et N-CAM. Les cellules migrent à la partie postérieure de l'embryon (= E) ce qui entraîne la formation d'une crête et donc l'apparition d'un axe de symétrie et d'une **extrémité céphalique et caudale**.

Les cellules perdent leurs CAM et elles se dissocient donc quand elles se font face. Elles sécrètent également sous l'épithélium l'**acide hyaluronique** qui fixe l'eau, d'où un appel d'eau : les cellules sont diluées dans l'eau et il y a migration en profondeur : c'est le début du mécanisme de gastrulation.

Les cellules forment une ligne : la **ligne primitive**, avec à l'extrémité antérieure le **nœud de Hensen**, elles plongent et repoussent dans un premier temps l'hypoblaste sur le côté et vont constituer l'**entoblaste**.

Puis, des cellules vont venir occuper l'espace entre épiblaste et entoblaste pour formeront le **mésoblaste**.

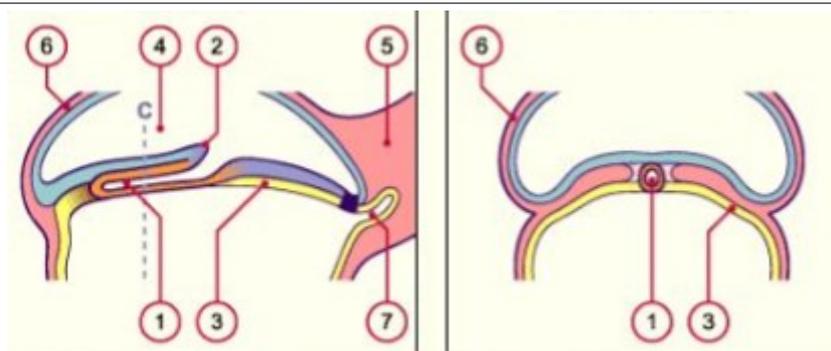
Les cellules se répartissent sur toute la surface de l'E sauf à deux niveaux (où on a donc de l'épithélium – l'épiblaste – collé à l'entoblaste) :

- membrane avant : la **membrane pharyngienne** avec en avant de celle-ci l'**aire cardiaque** (= AC)
- membrane arrière : la **membrane cloacale** avec en arrière l'**aire caudale** (+ petite)

A J22, les cellules arrivent jusqu'à l'anneau ombilical → établissement d'une **continuité** entre le mésoblaste et le mésenchyme Ee (continuité des feuilletts +++ en embryo). A la fin de la gastrulation, épiblaste = **ectoblaste**.

### ▪ Formation de la chorde

Les cellules de la chorde prolifèrent (mésoblaste chordal), formant un canal : **canal chordal**, dont la lumière est commune avec la CA.

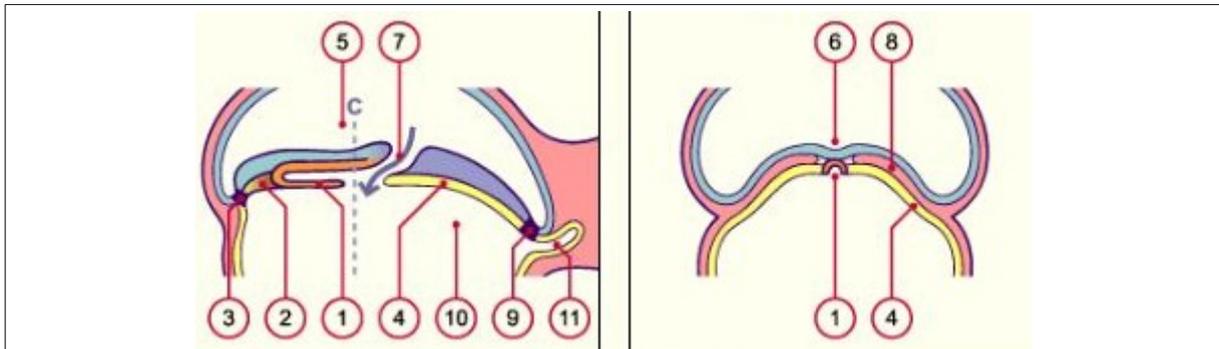


*Le premier schéma représente la formation du canal chordal par invagination des cellules épiblastiques en provenance du nœud de Hensen.*

*Le deuxième schéma est une coupe selon l'axe C du premier schéma.*

- 1) canal chordal
- 2) nœud de Hensen
- 3) entoblaste
- 4) cavité amniotique
- 5) pédicule embryonnaire
- 6) mésoblaste extra-embryonnaire
- 7) allantoïde

Puis au contact de l'entoblaste, le canal s'ouvre sur la VV et s'incorpore à l'entoblaste pour former la **plaque chordale**. La CA communique alors avec la VV, on parle de **canal neurentérique** – qui est provisoire – dès l'ouverture de la plaque chordale à sa fermeture.

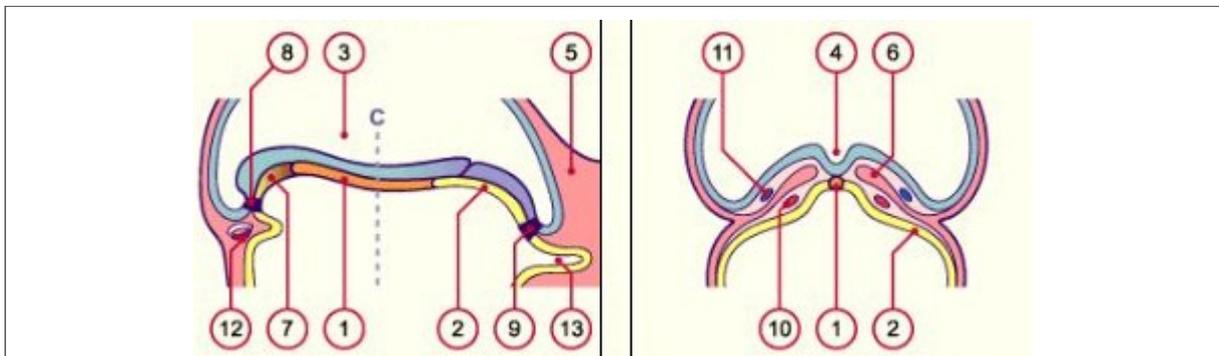


Sur le premier schéma : le canal chordal qui épousait le toit de la vésicule vitelline, s'est détaché de l'entoblaste. Au niveau du nœud de Hensen, l'extrémité caudale du canal chordal ouvre une communication transitoire par le canal neurentérique entre la vésicule vitelline et la cavité amniotique.

Le deuxième schéma est une coupe selon C.

- |                           |                                  |                        |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 1) canal chordal fusionné | 5) cavité amniotique             | 9) membrane cloacale   |
| 2) plaque pré-chordale    | 6) gouttière neurale             | 10) vésicule vitelline |
| 3) membrane pharyngienne  | 7) canal neurentérique           | 11) allantoïde         |
| 4) entoblaste             | 8) mésoblaste intra-embryonnaire |                        |

Au stade plaque chordale, il y a **clivage** avec l'entoblaste, et le mésoblaste chordal s'isole à nouveau : on obtient un tube plein : la **chorde** ( J22 ).



Premier schéma : alors qu'il était en continuité avec l'entoblaste et constituait la plaque chordale, le tissu chordal va se détacher de l'entoblaste et former un cordon plein, la **chorde** (J22), située au sein du mésoblaste, entre l'ectoblaste et l'entoblaste.

Le deuxième schéma est une coupe selon C.

- |                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| 1) Chorde                        | 10) Aortes             |
| 2) Entoblaste                    | 11) Veines ombilicales |
| 3) Cavité amniotique             | 12) Ébauche cardiaque  |
| 4) Tube neural                   | 13) Allantoïde         |
| 5) Pédicule embryonnaire         |                        |
| 6) Mésoblaste intra-embryonnaire |                        |
| 7) Plaque pré-chordale           |                        |
| 8) Membrane pharyngienne         |                        |
| 9) Membrane cloacale             |                        |

En même temps, la **plaque préchordale** se forme : elle correspond à la partie antérieure de la corde qui s'isole lors de l'incorporation du mésoblaste chordal à l'entoblaste. C'est donc une masse mésoblastique en avant de la corde qui a un rôle fondamental pour l'induction de la **tête**. La corde induit les tissus du reste de l'E.

## ▪ Induction chordale

### Morphogénèse

Passage de l'E de plan à 3D = délimitation ( chap. suivant ), rôle majeur de la corde : les tissus en dehors de la corde se développent moins vite. L'induction chordale n'est pas homogène, elle se fait selon des **gradients** : **céphalo-caudal** et **dorso-ventral**.

### Le nœud de Hensen

Il se situe à l'extrémité caudale de la corde et est une clef pour l'induction pendant la gastrulation et est responsable de la différenciation de beaucoup de choses. Avec, entre autres des facteurs de différenciation (**Wnt**), de croissance (**nodal** - indispensable à la formation du mésoblaste, **brachyury**) et le ligand majeur de l'induction chordale : **SHH**, ainsi que **chordin** et **noggin** – indispensables pour l'induction du SNC.

C'est également à ce niveau que va être instaurée une **latéralité D-G** : les cellules du nœud de Hensen sont collées autour du nœud avec des **cils** qui battent pour **orienter le liquide à l'intérieur du nœud**. Il y a alors un gros flux qui va à gauche : **flux de morphogène**, ce dernier induit l'expression de différents gènes à droite ( gène SHH non exprimé ) et à gauche ( expression SHH +++ ) → cela induit donc à partir de la lèvre gauche l'expression de gènes caractéristiques du côté gauche : il y a donc une asymétrie moléculaire D-G.

(A J25 on a le situs viscéral = position des viscères. Les anomalies (= hétérotaxie) – comme par ex la pointe du cœur à droite – découlent souvent de dysfonctionnement des cils).

### La corde et la plaque préchordale

**L'induction neurale** : c'est l'induction primitive du mésoblaste chordal (qui s'étend du nœud de Hensen à la mb pharyngienne en avant soit la **ligne médiane** de l'E), avec comme ligands **noggin** et **chordin** qui diffusent le long de la ligne médiane de l'E. Il y a induction du **neurectoblaste** = différenciation du tissu du SN.

Le feuillet supérieur du disque embryonnaire, l'ectoblaste, qui est à la surface de tout l'E, sécrète un facteur de croissance de la famille des TGF  $\beta$  : **BMP 4**.

Chaque cellule de l'ectoblaste possède des récepteurs à BMP 4 : voie autocrine sur les récepteurs et différenciation en épithélium malpighien qui deviendra l'épiderme.

Sur la ligne médiane, noggin et chordin sont capables de se fixer sur le récepteur de BMP 4 ce qui **inhibe l'induction vers l'épiderme** de l'ectoblaste et donc l'ectoblaste se transforme en neurectoblaste : c'est donc un tissu qui se **différencie par défaut** .

La plaque de neurectoblaste forme la **plaque neurale**, et subit l'action inductrice de la corde et de la plaque préchordale ce qui entraîne la croissance de la plaque neurale.

L'induction chordale se fait selon 2 gradients : **céphalo(+++)-caudal** et dorso-ventral. Le premier gradient explique la forme de la plaque (plus développée en région céphalique), tout comme l'induction du ligand **SHH** : il intervient à l'extrémité céphalique de la PN pour donner une **structure paire** ( les futurs deux hémisphères cérébraux). Si il y a une anomalie dans la transduction de SHH on obtient un cerveau impair et médian.

Donc , le gradient céphalo-caudal et la bilatéralisation du cerveau est responsable de la forme en cœur de la PN.

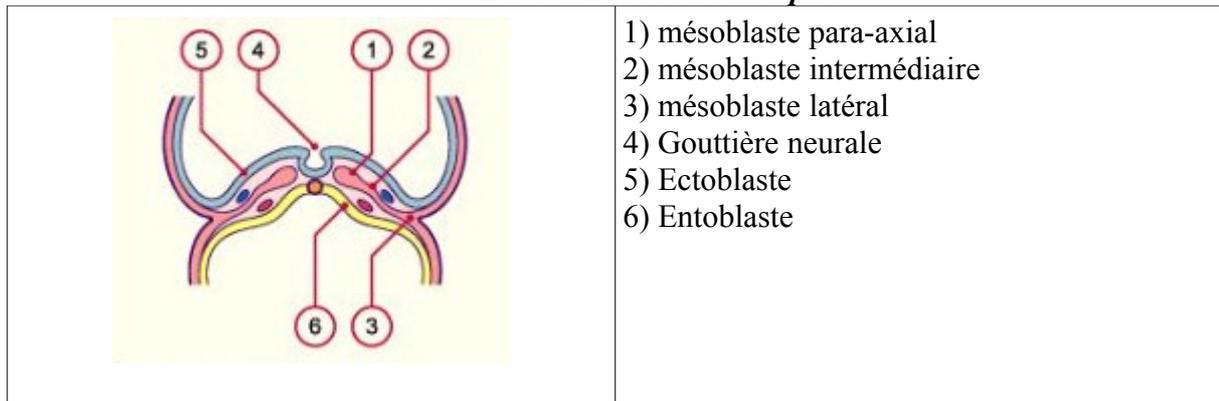
Enfin, l'épiblaste avant la gastrulation/ou l'ectoblaste avant la différenciation en neurectoblaste exprime L-CAM et N-CAM. A la fin de la différenciation : **l'épiderme n'exprime plus que L-CAM**, tandis que **N-CAM est caractéristique des cellules neurectodermiques**.

**L'induction du mésoblaste** : le mésoblaste latéral subit l'induction chordale selon le gradient **dorso-ventral(/latéral)** → le mésoblaste près de la corde croit et se différencie plus par rapport au mésoblaste situé plus loin.

Se distinguent alors trois régions qui donnent naissance à trois lames :

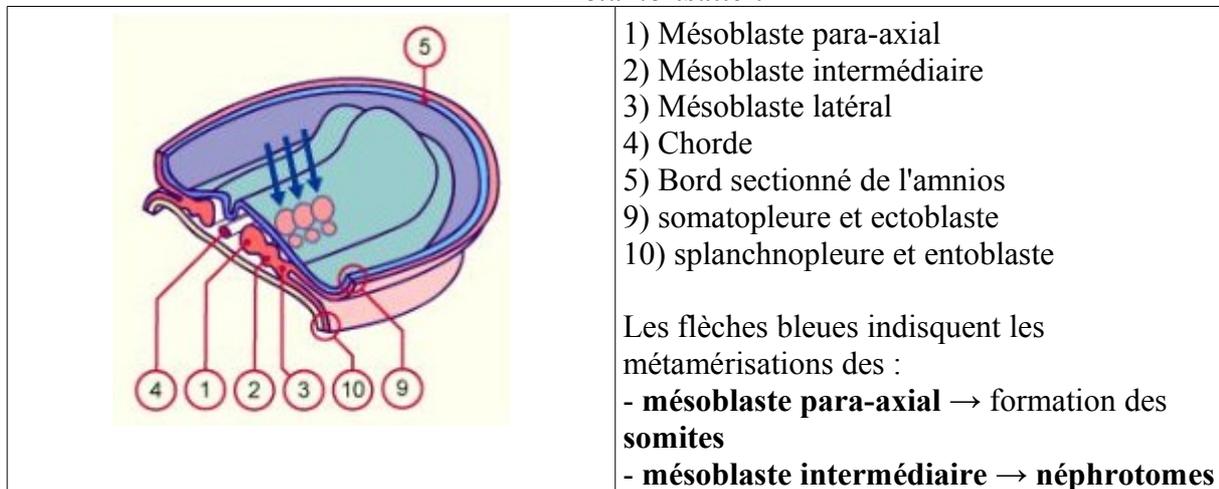
- la **lame para-axiale** (la plus proche de la corde donc se développe +++)
- la **lame intermédiaire**
- la **lame latérale** (qui se continue avec le mésenchyme Ee : continuité des feuilletts)

### Les 3 lames mésoblastiques



**Évolution de la lame para-axiale (LPA)** : elle subit, sous l'action de la corde, le processus de **métamérisation** = clivage en **somites**, J20 à J30 :

### Métamérisation



La LPA sous le fait de la corde se segmente en tronçon progressivement, **de l'avant vers l'arrière**, pour former des masses de mésoblastes : les somites. La lame change alors de nom : **lame somitique**. 3-4 paires de somites sont formés par jour, le comptage est donc un moyen de déterminer l'âge de l'E. Cette métamérisation commence dans la **région occipitale** de l'E.

La corde permet également la croissance de la lame somitique : elle s'allonge (croissance ++ + entre la mb P et le nH : région privilégiée de la corde).

Le mésoblaste pré-somitique est un tissu mésenchymateux banal. Lors de la métamérisation, il exprime un facteur de transcription induit par la **voie notch** ( le ligand Delta se fixe sur notch ce qui induit un facteur de transcription ( cf. cours sur les mlc du développement ) ).

Ce facteur de transcription s'exprime de façon **périodique** : l'expression apparaît en arrière puis migre en avant et s'éteint, à chaque période apparaît une nouvelle paire de somite [l'expression apparaît en arrière mais les somites apparaissent bien d'avant en arrière].

Il y a donc la création d'une périodicité dans l'espace ( clivage en somites ) à partir d'une périodicité temporelle ( expression des gènes ). Les cellules exprimant notch sont synchronisées : elles expriment le facteur de transcription en même temps au cours de chaque période.

A la fin du processus de métamérisation, il y a 40 à 44 paires de somites, les premiers se trouvant dans la région occipitale.

[4 occipitaux, 8 cervicaux, puis autant de somites que de vertèbres]

L'apparition d'un somite, sur le plan histologique, résulte d'un phénomène de **transition mésenchymo-épithéliale** car le somite acquiert un phénotype épithélial : il se met à exprimer des cadhérines et est entouré d'une mb basale.

La lame intermédiaire subit également l'induction chordale, et va constituer un cordon plein : le **cordon néphrogène**, qui subit la métamérisation pour former des **néphrotomes** ( également d'avant en arrière ) . La **partie caudale ne subit pas la métamérie**.

Le cordon néphrogène (restant, à la partie caudale ) constitue alors trois paires de reins qui vont s'étager dans le temps. Les deux premiers sont transitoires, et le plus caudal constituera la paire définitive.

***Évolution de la lame latérale : cœlome intra-embryonnaire*** : la lame latérale, entre la membrane pharyngienne et le nœud de Hensen, se clive pour former une cavité : le **cœlome intra-embryonnaire** (CIE).

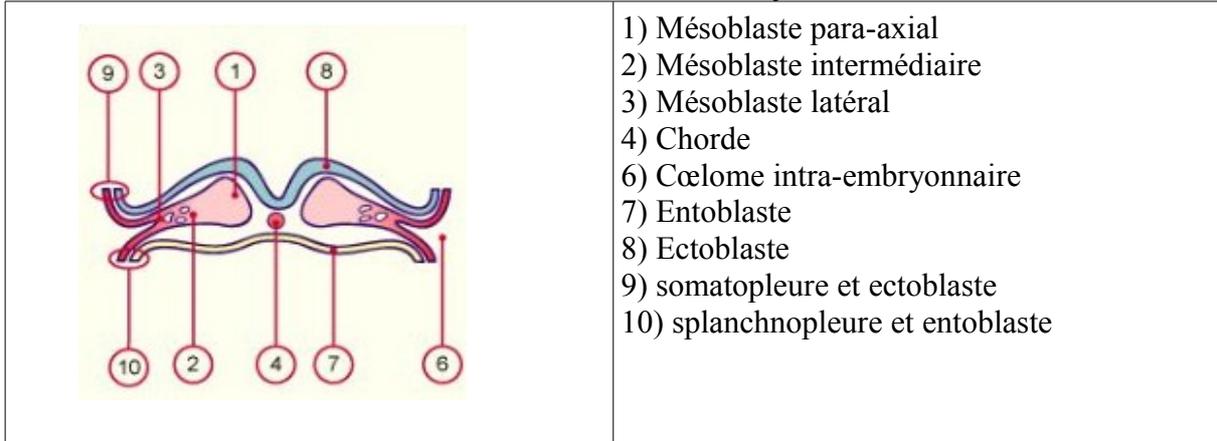
Ce dernier s'ouvre à l'extérieur et entre en contact avec le CEE (continuité +++).

La lame tissulaire dorsale en continuité avec la somatopleure Ee s'appelle alors la **somatopleure intra-embryonnaire**.

La lame tissulaire ventrale en continuité avec la splanchnopleure Ee = la **splanchnopleure intra-embryonnaire**.

[somato = dos / splanchno = ventre]

### *Formation du cœlome intra-embryonnaire*



Le mésoblaste de l'aire cardiaque, en continuité avec le mésoblaste latéral (lame latérale), se creuse également d'une cavité en forme de croissant **continuant vers l'arrière** et s'ouvre alors sur le CIE et forme à ce niveau les canaux pleuropéricardopéritonéaux ou **cœlome de l'aire cardiaque**.

Mais la cavité de l'AC reste **bouchée en avant**.

Le mésoblaste de l'AC qui ne s'est pas clivé correspond au **futur septum transversum** (ce dernier ferme la cavité péricardique et correspond, à ce stade, à la limite avant de l'E).

On a en définitive la splanchnopleure de l'AC qui est continue à la splanchnopleure de la lame latérale puis avec la splanchnopleure Ee. La **continuité des splanchnopleures** va permettre la mise en place des **réseaux vasculaires** :

un réseau Ie (qui donnera le cœur, artères et veines Ie) et deux réseaux Ee réseaux vitellin et chorioallantoïdien qui vasculariseront placenta et cordon...).

#### ***Évolution des splanchnopleures Ie et Ee : réseaux vasculaires et cœur :***

Des cellules envahissent la splanchnopleure Ee, au niveau de la **paroi latérale de la VV** : les **hémangioblastes**, qui prolifèrent sous **l'action inductrice de l'hypoblaste** pour former des îlots de cellules : les **îlots de Wolf et Pander**.

De ces îlots naissent deux types de cellules :

- ➔ des cellules souches hématopoïétiques qui vont être responsables de la différenciation des premiers globules rouges de l'E (alors plus grand et possédant un noyau) : les **mégalo-blastes** → *sang*
- ➔ des cellules endothéliales, porteuses de récepteur à l'EGF, qui s'aplatissent et vont progressivement border la lumière vasculaire → *vaisseaux*

Cet ensemble constitue le **réseau vitellin**.

Les îlots de Wolf et Pander sont donc angio (pour « vaisseaux ») et sanguin formateurs et sont caractéristiques de la VV et du réseau vitellin.

Toujours au niveau de la splanchnopleure Ee, des nodules apparaissent dans la région du **pédicule embryonnaire**. Ces cellules sont angioformatrices et constituent le deuxième réseau Ee : le **réseau chorioallantoïdien**.

Enfin dans la splanchnopleure Ie (de l'AC et de la lame latérale) se forme aussi des vaisseaux : les **tubes endocardiques primitifs** dans l'AC qui se continuent en arrière au niveau des lames latérales, et qui donneront l'aorte dorsale. A ce stade, les TEP sont en position ventrale par rapport à la cavité péricardique.

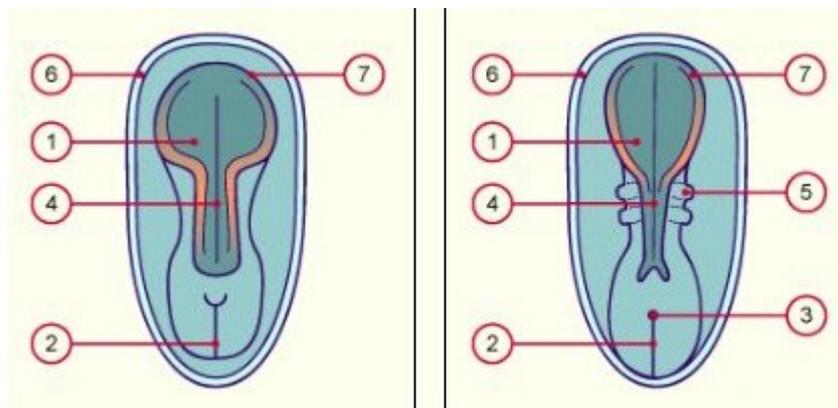
La connexion des différents réseaux vasculaires est permise par la continuité des splanchnopleures.

A la 3<sup>ème</sup> semaine s'est formé le cœur qui bat à J21 : rôle de pompe (mais le cœur n'est pas terminé) qui permet donc la mise en place de la circulation et ainsi de vasculariser les trois réseaux.

- **La neurulation** (3<sup>ème</sup>-4<sup>ème</sup> semaine)

C'est l'un des grand rôle de la corde. Il y a formation du tube neural à partir du neurectoblaste et la mise en place du SNC et SNP.

- **La neurulation primaire** (J17 à J28)



- 1) Plaque neurale
- 2) Ligne primitive
- 3) Nœud de Hensen
- 4) Gouttière neurale
- 5) Somites
- 6) Bord section de l'amnios
- 7) Bourrelet neural

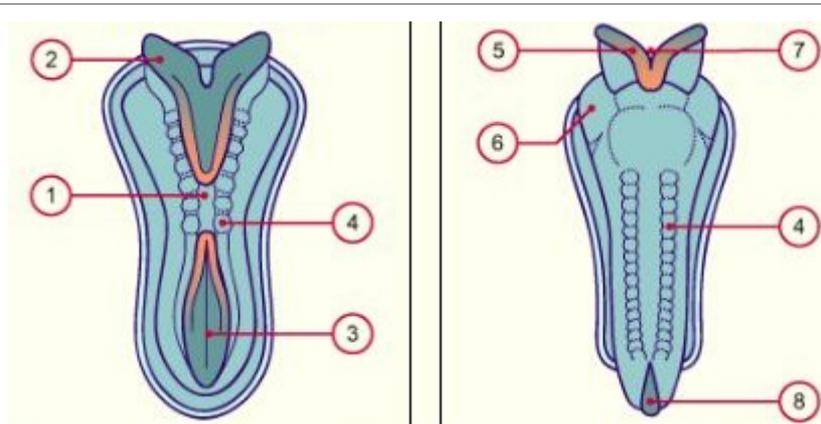
*L'apparition de la plaque neurale constitue le premier événement de la formation du futur système nerveux.*

*La plaque neurale est large à l'extrémité céphalique, à l'origine du cerveau, étroite à la portion caudale, dévolue à la formation de la moelle épinière.*

L'induction chordale se fait selon le **gradient céphalo-caudal**, la plaque neurale est déformée et se creuse pour prendre la forme d'une gouttière sous l'action de plusieurs facteurs :

- ➔ deux facteurs extrinsèques que sont la **poussée de la lame somitique et de celle de l'épiderme**
- ➔ d'un facteur interne dépendant du neurectoblaste et lié à **SHH**, ce dernier s'exprime au niveau central de la corde et en sa présence les cellules **changent de forme** : elles passent de cubiques à une forme en coin

Cela va entraîner la **fermeture de la gouttière neurale** : les berges de la gouttière se rejoignent pour constituer le **tube neural**.



- 1) Bourrelets neuraux fusionnés
- 2) Bourrelet neural
- 3) Gouttière neurale
- 4) Somites
- 5) Crête neurale
- 6) Renflement péricardique
- 7) Neuropore antérieur (J24)
- 8) Neuropore postérieur (J26)

*Au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent, formant des bourrelets neuraux qui délimitent la gouttière neurale.*

*La fermeture du tube neural commence dans la région cervicale et progresse alors simultanément en direction céphalique et caudale.*

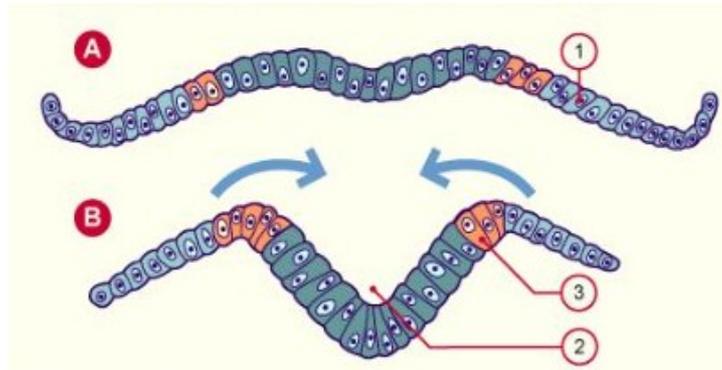
Il y a un premier point de fusion à la **moitié de la GN** ( $\approx$  région occipitale du cerveau) la moitié avant qui constituera le cerveau et la moitié arrière la moelle épinière. La plaque préchordale induit la tête, le reste est induit par la corde. Puis il y a une progression de la fermeture de part et d'autre du point de fusion (vers l'avant et l'arrière) jusqu'à l'apparition des neuropores (qui sont de larges ouvertures) : le **neuropore antérieur** (qui se ferme à **J24**) et le **neuropore postérieur** (qui se ferme à **J26**). Le tube neural est le résultat de la neurulation primaire.

Un deuxième point de fusion se situe à l'**extrémité toute antérieure de la gouttière neurale**, et permet la fermeture complète du neuropore antérieur.

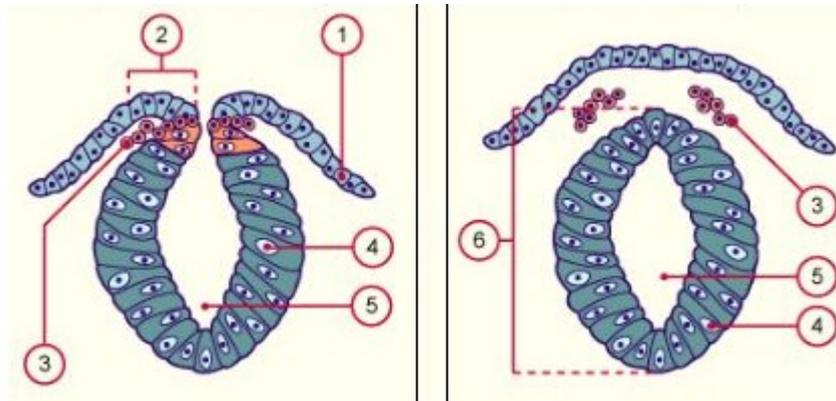
Apparaît une nouvelle population cellulaire, les **crêtes neurales**, à la limite de l'épiderme et de la plaque neurale (elles se trouvent donc sur les berges de la GN). A la fermeture, ces cellules passent d'épithéliales à mésenchymateuses, il y a donc une **transition épithélio-mésenchymateuse** : les cellules entrent en migration sur la fibronectine et se répartissent dans tout l'organisme.

On observe alors deux types de dérivés :

- tous les **ganglions** du SNP
- les cellules vont venir se mélanger aux cellules mésenchymateuses pour former un **tissu de remplissage** au niveau de la tête et du cou (tissu conjonctif) = l'**ectomésenchyme**



- A) Plaque neurale
- B) Gouttière neurale
- 1) Ectoblaste
- 2) Gouttière neurale
- 3) Crête neurale



- 1) Ectoblaste
- 2) Bourrelets neuraux
- 3) Cellules des crêtes neurales en migration
- 4) Neuroépithélium
- 5) Canal épendymaire
- 6) Tube neural

*Formation à partir de la plaque neurale de la gouttière neurale et finalement du tube neural. Des amas de cellules se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales. En quittant le neuroépithélium les cellules des crêtes neurales perdent leur caractère cohésif.*

Dès la fermeture du tube neural et de l'entrée en migration des crêtes neurales, les tissus dorsaux vont pouvoir se développer. La fermeture correcte du tube neural est donc indispensable pour que tous les autres événements qui doivent se produire au niveau dorsal aient lieu.

- La neurulation secondaire (J26 → fin du 2<sup>ème</sup> mois)

Elle correspond à la fin de la formation de la moelle épinière (en dessous de S2, rachis) à l'intérieur de la ligne primitive.  
Elle se produit **en arrière du neuropore postérieur**.

Elle a lieu dans la région du **bourgeon caudal** (constitué d'épiblaste, d'entoblaste et de mésoblaste de la ligne primitive).

La neurulation secondaire commence par une **poussée de la corde** ce qui entraîne l'apparition d'un cordon plein de neurectoblaste.

Ce cordon se vide par la suite ce qui permet la formation d'un petit tube neural, qui correspond à la moelle épinière en dessous de S2.

Il s'y développe également des somites, et donc on a la formation de vertèbres de cette extrémité de la moelle.

Le bourgeon caudal connaît une croissance importante, puis les somites, chez l'Homme, régressent.