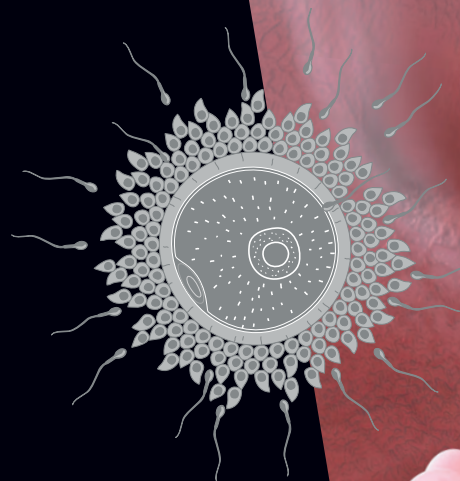


Schoenwolf | Bleyl |
Brauer | Francis-West

Embryologie humaine de Larsen

Traduction des Professeurs Alexandre et Milaire
4^e édition



SCHOENWOLF | BLEYL
BRAUER | FRANCIS-WEST

Embryologie humaine de Larsen

4^e édition

Traduction de la 5^e édition américaine par Henri Alexandre et Jean Milaire

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

Ouvrage original

Larsen's Human Embryology, 5th edition, Copyright © 2015, 2009 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.
ISBN : 978-1-4557-0684-6

This edition of *Larsen's Human Embryology, 5/e* by **Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer and Philippa H. Francis-West** is published by arrangement with Elsevier Inc.

Publié dans sa version originale sous le titre *Larsen's Human Embryology, 5/e* by **Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer and Philippa H. Francis-West**. Traduit de l'anglais avec l'autorisation des éditions Elsevier Inc.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation,
consultez notre site web :

www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2017
Rue du Bosquet, 7, B-1348 Louvain-la-Neuve
Pour la traduction et l'adaptation en français

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Imprimé en Italie

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale, Paris : mai 2017
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2017/13647/042

ISBN : 978-2-8073-0650-9

Nous sommes fiers de dédier la 5^e édition (américaine) de cet ouvrage à tous les enfants qui chaque jour, chaque heure, chaque minute et chaque seconde de leur vie subissent les effets d'une malformation congénitale, de même qu'à leurs familles qui les soutiennent et les soignent avec amour. Nous espérons que les informations rassemblées ici aideront les futures générations de médecins et de chercheurs à faire de nouvelles découvertes qui permettront d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de ces anomalies du développement embryonnaire.

Avant-propos

Comme la précédente, la cinquième édition de l'ouvrage *Larsen's Human Embryology* a fait l'objet d'une révision approfondie.

- Le nombre de chapitres est passé de dix-huit à vingt, ce qui a permis de mieux répartir la matière et d'incorporer de nouvelles informations de façon efficace et logique.
- Le texte a été abondamment corrigé et recomposé afin d'en accroître la clarté, d'éviter les ambiguïtés, d'améliorer sa précision et d'inclure de nouvelles informations scientifiques et médicales parues depuis la précédente édition.
- Compte-tenu du succès des sections intitulées « Avant-goûts cliniques » ajoutées dans la quatrième édition pour souligner la pertinence clinique du contenu de chaque chapitre, nous avons cette fois ajouté une nouvelle section qui clôturera chacun des chapitres et que nous appellerons « L'embryologie en pratique ». Ce titre est en réalité un jeu de mots puisque le terme « pratique » fait référence à la clinique médicale et qu'il offre, par ailleurs, au lecteur, assimilé à un praticien, une occasion d'utiliser les données présentées pour « se promener » dans un scénario clinique. La section « L'embryologie en pratique » met l'accent sur les répercussions des malformations congénitales dans la vie des enfants qui en sont les victimes et dans celle des membres de leurs familles. Bien qu'il s'agisse de scénarios fictifs, ils sont le reflet d'histoires réelles rencontrées en clinique et de vrais problèmes auxquels les patients et leurs familles doivent faire face.
- De nombreuses nouvelles illustrations ont été ajoutées ; elles résultent des progrès de la recherche et de leur intérêt clinique. Pas mal d'anciennes illustrations ont été complètement révisées afin de faciliter la compréhension de l'étudiant. Même si notre jugement n'est évidemment pas impartial, nous pensons que la 5^e édition du *Larsen's Human Embryology* rassemble la meilleure compilation d'illustrations relatives à l'embryologie descriptive humaine tridimensionnelle, à l'embryologie expérimentale sur les modèles animaux et aux malformations congénitales humaines.
- Comme pour l'édition précédente, les auteurs se sont associés à plus de cinquante nouveaux experts pour créer la cinquième édition de ce livre. Avec à peu près le même nombre de collaborateurs pour la quatrième édition, l'ouvrage a donc été évalué de façon critique par environ 100 experts, chacun dans son domaine respectif. Bien que cela renforce considérablement la qualité du livre, cela ne le rend toutefois pas parfait, une tâche impossible dans ce domaine complexe et sujet à de constantes modifications. Nous apprécions par conséquent toutes les suggestions qui nous parviennent des étudiants et des membres de la Faculté et qui sont susceptibles d'améliorer encore cet ouvrage. S'il vous plaît, envoyez-nous vos commentaires sur le site schoenwolf@neuro.utah.edu.

Remerciements

Sans les étudiants, les livres scolaires seraient inutiles. C'est pourquoi, les auteurs remercient les étudiants nombreux et brillants avec lesquels ils ont eu le bonheur de dialoguer tout au long de leur carrière, mais aussi les futurs étudiants avec qui ils attendent avec impatience de perpétuer ces interactions agréables et fructueuses. Pour nous, en tant que professeurs, les étudiants ont enrichi nos vies et ils nous ont appris au moins autant que nous leur avons enseigné, si pas plus.

Pour cette édition, nous sommes particulièrement reconnaissants envers les plus de cinquante experts qui ont été des partenaires intègres dans la préparation de cette cinquième édition et qui, à l'instar des étudiants, nous ont beaucoup appris. Chaque expert a lu un ou plusieurs chapitres, nous a proposé de nombreuses suggestions de révisions et, dans certains cas, nous a préparé un nouveau texte et de nouvelles illustrations. Nous avons examiné leurs nombreuses suggestions et finalement, à tort ou à raison, nous avons fait un choix. Les auteurs

partagent un intérêt captivant pour l'embryon et ils ont cherché à le comprendre complètement, mais bien entendu, ils n'ont pas encore atteint cet objectif ; c'est pourquoi ils poursuivent leurs recherches (tous possèdent un laboratoire de recherche très actif). Pourtant, en rédigeant cette édition, nous faisons toujours confiance à la déclaration de l'un de nos grands héros scientifiques, Viktor Hamburger : « Notre vrai professeur a été et est encore toujours l'embryon qui, soit dit en passant, est le seul professeur qui a toujours raison ».

Enfin, nous remercions les nombreux auteurs, collègues, patients et familles de patients qui ont contribué aux illustrations de cet ouvrage. Plutôt que de citer avec gratitude l'origine de chaque figure dans sa légende, nous avons regroupé ces remerciements dans une section « Crédits figures ». Ce choix ne vise bien entendu pas à dissimuler les contributions, mais à focaliser les légendes sur ce qu'il y a de plus pertinent pour les étudiants qui les lisent.

Table des matières

Introduction

- Pourquoi étudier l'embryologie humaine ? 2
- Périodes de l'embryologie humaine 3
- Période de l'œuf et de l'embryon : résumé des principaux événements 5
- Phases de l'embryologie humaine 5
- Axes corporels : comprendre les coordonnées embryonnaires 9
- Désirez-vous en apprendre davantage ? 11

Chapitre 1 Gamétogenèse, fécondation et première semaine 14

- Cellules germinales primordiales 16
- Gamétogenèse 18
- Spermatogenèse 22
- Oogenèse 25
- Ovulation 30
- Cycle menstruel 33
- Fécondation 33
- Clivage 35
- Fin de la première semaine : début de l'implantation 37

Chapitre 2 Deuxième semaine : l'embryon devient didermique et s'implante complètement 43

- Implantation complète 45
- L'embryoblaste se réorganise en épiblaste et hypoblaste 47
- Développement de la cavité amniotique 48
- Développement de la vésicule ombilicale et de la cavité chorionique 48
- Le système circulatoire utéro-placentaire commence à se développer au cours de la deuxième semaine 51

Chapitre 3 Troisième semaine : l'embryon devient tridermique et acquiert des axes corporels 57

- Vue d'ensemble de la gastrulation : formation des trois feuillets germinatifs primordiaux et des axes corporels 59
- Spécificités de la gastrulation : déplacements cellulaires vers de nouvelles localisations et genèse des ébauches d'organes qui sont soumises à des interactions inductrices 68
- Formation de la plaque neurale 77
- Développement primaire et secondaire du corps 80

Chapitre 4 Quatrième semaine : l'embryon prend forme 82

- Le plan corporel tubulaire-intratubulaire prend naissance par plissement (soulèvement) des feuillets 83
- Neurulation : formation du tube neural, l'ébauche du système nerveux central 87
- Neurulation secondaire 95
- Régionalisation crânio-caudale du tube neural 95
- Cellules des crêtes neurales 96

- Différenciation des somites : formation du dermomyotome et du sclérotome 105

Chapitre 5 Principes et mécanismes de la morphogenèse et de la dysmorphogenèse 108

- Principes de la morphogenèse et de la dysmorphogenèse 108
- Modèles animaux 110
- Usage de modèles animaux pour prévoir les risques chez l'homme 115
- Techniques expérimentales 115
- Voies de signalisation 122
- Cellules souches embryonnaires et clonage 131

Chapitre 6 Développement fœtal et le fœtus en tant que patient 133

- Pendant la période fœtale, les organes embryonnaires acquièrent leur maturité et le fœtus s'accroît 135
- Développement du placenta 136
- Développement du cordon ombilical 138
- Échange de substances dans le placenta entre le sang maternel et le sang fœtal 138
- Retard de croissance intra-utérine 143
- Diabète et obésité chez la mère 143
- Le placenta produit plusieurs hormones importantes 143
- Production et résorption du liquide amniotique 144
- Gémellité 144
- Le diagnostic prénatal évalue la santé du fœtus 146
- Traitement du fœtus in utero 150
- Sang de cordon et cellules souches 153
- Naissance avant terme 153

Chapitre 7 Développement de la peau et de ses dérivés 155

- Origine de l'épiderme et du derme de la peau 156
- Développement des dérivés de la peau 162
- Développement des poils 163
- Développement des glandes sébacées et sudoripares 167
- Développement des glandes mammaires 167
- Développement des ongles 169

Chapitre 8 Développement du système musculo-squelettique 172

- Origines tissulaires et différenciation du système musculo-squelettique 173
- Les somites se différencient en sclérotome et dermomyotome 175
- Resegmentation des sclérotomes 178
- Développement des myotomes aux différents niveaux segmentaires 185
- Développement des os longs et des articulations 187
- Développement des muscles des membres 192

Chapitre 9 Développement du système nerveux central 197

- Subdivisions structurelles du système nerveux 200
- Subdivisions fonctionnelles du système nerveux 200
- Les vésicules cérébrales primaires se subdivisent en vésicules cérébrales secondaires 200
- Génèse des courbures de l'encéphale 202
- Cytodifférenciation du tube neural 204
- Différenciation de la moelle épinière 204
- Différenciation de l'encéphale 204
- Croissance de l'encephale 231

Chapitre 10 Développement du système nerveux périphérique 234

- Subdivisions structurelles du système nerveux 236
- Subdivisions fonctionnelles du système nerveux 236
- Origine du SNP 237
- Développement du SNP du tronc 238
- Développement du SNP crânien 247

Chapitre 11 Développement du système respiratoire et des cavités du corps 251

- Développement des poumons et de l'arbre respiratoire 252
- Subdivision de la cavité coelomique et formation du diaphragme 260

Chapitre 12 Développement du cœur 267

- Constitution de la lignée cardiaque 269
- Formation du tube cardiaque primitif 271
- Génèse des courbures du tube cardiaque 276
- Formation des vaisseaux sanguins primitifs connectés au tube endocardique 279
- Des remaniements coordonnés du tube cardiaque et des vaisseaux primordiaux engendrent les circulations systémique et pulmonaire 280
- Cloisonnement du cœur 283
- Développement du pacemaker et du système de conduction 295
- Développement de l'épicarde et des vaisseaux coronaires 296

Chapitre 13 Développement des vaisseaux 304

- La formation du sang et des vaisseaux commence au début de la troisième semaine 306
- Vasculogenèse et angiogenèse 309
- Artères par opposition aux veines 312
- Développement des artères des arcs aortiques 314
- L'aorte dorsale émet des branches ventrales, latérales et postéro-latérales 320
- Le système veineux embryonnaire primitif est divisé en systèmes vitellin, ombilical et cardinal 327
- Développement du système lymphatique 334
- Des changements spectaculaires surviennent à la naissance dans le système circulatoire 336

Chapitre 14 Développement du tractus gastro-intestinal 341

- Soulèvement de l'embryon 343
- Un méso dorsal suspend initialement le tube intestinal abdominal 343
- Les trois régions de l'intestin primitif 345
- Développement de l'intestin antérieur abdominal 349
- Développement de la rate 356
- Dérivés du méso ventral 356

- Développement de l'intestin moyen 357
- Cytodifférenciation de l'épithélium endodermique intestinal 364
- Développement des couches externes de la paroi intestinale et de leur innervation 367
- Développement de l'intestin postérieur 371

Chapitre 15 Développement du système urinaire 375

- Trois systèmes néphritiques se forment au cours du développement 376
- Relocalisation des reins 386
- Contributions de l'endoderme de l'intestin postérieur au tractus urinaire 387
- Développement de la glande surrénale 389

Chapitre 16 Développement du système reproducteur 394

- Le système reproducteur prend naissance avec le système urinaire 396
- En présence du chromosome Y, le développement sexuel prend une orientation masculine 396
- En l'absence du chromosome Y, le phénotype féminin se développe 408
- Développement des organes génitaux externes 415
- Suspension du complexe mésonéphro-gonadique dans l'abdomen 418
- Développement des canaux inguinaux 419
- Descente des testicules 421
- Les ovaires sont suspendus aux ligaments larges de l'utérus et sont maintenus dans la cavité abdomino-pelvienne par les ligaments suspenseurs crâniens 423

Chapitre 17 Développement de l'appareil pharyngien et de la face 429

- Origine du crâne 431
- Développement des arcs pharyngiens 440
- Développement de la face 449
- Développement des cavités nasales et orale 453
- Développement des sinus 457
- Destinée des sillons pharyngiens 458
- Les arcs pharyngiens donnent naissance à la langue 458
- Développement de la glande thyroïde 461
- Développement des poches pharyngiennes 462
- Développement des glandes salivaires 464
- Développement des dents 466

Chapitre 18 Développement des oreilles 473

- L'oreille comprend trois composantes individuelles 474
- Développement de l'oreille interne 475
- Développement de l'oreille moyenne 485
- Développement de l'oreille externe 485

Chapitre 19 Développement des yeux 488

- L'œil se développe à partir de plusieurs feuilletts embryonnaires 489
- Développement de la cupule optique et du cristallin 490
- Développement des paupières 498

Chapitre 20 Développement des membres 501

- Des interactions épithélio-mésenchymateuses contrôlent la croissance des bourgeons de membres 503
- Morphogenèse du membre 506
- Origines tissulaires des structures du membre 519
- Différenciation des os des membres 519
- Innervation du bourgeon de membre en voie de développement 519

Introduction

RÉSUMÉ

Pour vous qui abordez l'étude de l'**embryologie humaine**, c'est le moment de vous demander en quoi la connaissance de cette discipline sera importante pour votre carrière. L'embryologie humaine est en soi fascinante, car elle nous informe sur nos propres origines prénatales. Elle nous éclaire également sur les **malformations congénitales** qui surviennent assez fréquemment dans les populations humaines. L'étude de l'embryologie humaine normale et anormale nous enseigne quelque chose sur chaque être humain que nous rencontrons tout au long de notre vie. Pour ceux qui cherchent à faire carrière en biologie, en médecine ou dans d'autres sciences de la santé, l'étude de l'embryologie humaine repose sur pas mal de raisons :

- La connaissance de l'embryologie humaine permet de comprendre logiquement l'**anatomie** de l'adulte.
- La connaissance de l'embryologie humaine permet de jeter un pont entre une science de base (par ex., l'anatomie) et une science clinique (par ex., l'obstétrique, la pédiatrie ou la chirurgie).
- La connaissance de l'embryologie humaine permet au médecin d'informer ses patients de façon précise sur bon nombre de questions telles que la **reproduction**, la **contraception**, le **développement prénatal**, la **fécondation in vitro**, les **cellules souches** et le **clonage**.

Bref, l'embryologie humaine est l'un des fondements de la compréhension de la médecine et de sa pratique par le personnel soignant : la connaissance de l'embryologie offre un aperçu des bases du développement de la pédiatrie et des pathologies de l'adulte.

La grossesse humaine est subdivisée de diverses façons afin de faciliter la compréhension des modifications qui se produisent au cours du temps dans l'organisme en voie de développement. Les futurs parents et les médecins s'expriment habituellement en **trimestres** : des périodes de trois mois (zéro à trois mois, trois à six mois et six à neuf mois) qui commencent à la date du début des dernières menstrues et se terminent à la naissance. Les embryologistes s'expriment pour leur part en périodes : la **période de l'œuf** (habituellement de la fécondation à la fin de la troisième semaine), la **période embryonnaire** (habituellement du début de la quatrième semaine à la fin de la huitième semaine) et la **période fœtale** (du début du troisième mois à la naissance).

Les embryologistes humains reconnaissent également **six phases à l'embryologie humaine** :

- La **gamétogenèse** ou formation des gamètes (ovule et spermatozoïde)
- La **fécondation**, l'union des gamètes pour former le zygote
- Le **clivage**, une succession de divisions cellulaires rapides qui conduisent à la formation de la morula, un amas cellulaire plein, puis du blastocyste, une vésicule cellulaire creusée d'une cavité centrale

- La **gastrulation**, une réorganisation des cellules de la région embryonnaire du blastocyste implanté en trois feuillets primordiaux – l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme – qui forment le disque embryonnaire
- La **formation d'un plan corporel conformé en un tube dans un tube**, grâce à la conversion, par divers plissements, du disque embryonnaire en un corps embryonnaire conformé en C et qui se présente sous la forme d'un corps embryonnaire cylindrique constitué d'un tube ectodermique externe (la future peau) et d'un tube endodermique interne (le tube intestinal), le mésoderme s'interposant entre les deux tubes
- L'**organogenèse**, c'est-à-dire la formation des ébauches d'organes et des systèmes d'organes

Au cours de la gastrulation, trois **axes corporels** fondamentaux s'établissent. Chez l'embryon et le fœtus, on les appelle les axes **dorso-ventral**, **crânio-caudal** et **médio-latéral**. Ils représentent respectivement les axes **antéro-postérieur**, **supéro-inférieur** et **médio-latéral** de l'adulte.

Avant-goût clinique

Un lundi matin, vous recevez un appel désespéré d'une patiente de 22 ans enceinte de 3 mois. Ce dernier week-end, elle a été témoin d'un accident de la route dans lequel deux personnes ont été gravement blessées et elle n'arrive pas à chasser de son esprit l'image de leurs têtes ensanglantées. Son voisin lui a dit que la vue d'un tel événement choquant pouvait traumatiser son fœtus et être responsable de la naissance d'un « monstre ». Votre patiente craint que son enfant naisse avec une grave malformation congénitale et elle vous demande votre avis. Elle sait par ailleurs qu'elle ne pourrait pas supporter les frais médicaux élevés nécessaires pour soigner un enfant malade et elle se demande aussi si son mari, très perfectionniste, serait capable d'aimer un enfant malformé. Bien qu'elle hésite à vous en parler, elle se demande si elle va poursuivre sa grossesse.

Vous lui dites que son voisin s'est trompé et qu'il n'existe aucune preuve médicale étayant l'idée selon laquelle assister à un événement choquant puisse traumatiser son fœtus et provoquer une malformation congénitale grave. Elle déclare être quelque peu soulagée de vous avoir parlé et accepte de poursuivre sa grossesse. Toutefois, elle admet avoir encore quelques appréhensions. Vous reconnaissez que selon la culture, l'éducation et les croyances des gens, la légende et la superstition peuvent pour certains être aussi puissantes que la médecine moderne. Lors de ses consultations prénatales ultérieures, vous continuez de tenter de rencontrer ses préoccupations et de réduire son anxiété, notamment en pratiquant régulièrement des examens échographiques qui s'avèrent normaux. Les deux derniers trimestres de sa grossesse se déroulent sans histoire et à terme, elle met au monde une petite fille saine et pleine de vitalité de 3 kg 670 g.

POURQUOI ÉTUDIER L'EMBRYOLOGIE HUMAINE ?

une bonne raison d'étudier l'embryologie humaine est tout simplement qu'il s'agit d'un sujet passionnant. Chacun de nous, en son temps, a été un embryon humain ; étudier l'embryologie humaine, c'est donc étudier nos propres origines et aventures prénatales. De plus, beaucoup d'entre nous sont ou seront un jour parents ou peut-être grands-parents. Avoir un enfant ou un petit enfant est une expérience formidable qui, à nouveau, personnalise le développement humain pour chacun d'entre nous et suscite notre curiosité par ses prodiges. En tant que professeurs d'embryologie humaine, pour l'un d'entre nous depuis plus d'un quart de siècle, nous trouvons encore le sujet absolument fascinant.

L'embryologie humaine ne se déroule pas toujours normalement. Il est surprenant de constater que 3 à 4 % des enfants nés vivants seront finalement (en général, au cours des deux premières années) diagnostiqués porteurs d'une **malformation congénitale**. Comprendre pourquoi l'embryogenèse dérape et finit par engendrer des malformations requiert une connaissance approfondie des événements moléculaires, génétiques, cellulaires et tissulaires qui sont à la base de l'embryologie humaine normale. Que quelqu'un se développe normalement ou non peut avoir sur cette personne et sur sa famille une influence qui les marquera tout au long de leur vie.

Pour un étudiant qui poursuit une formation en biologie, en médecine ou une autre science de la santé, il existe encore pas mal d'autres raisons d'étudier l'embryologie humaine; celle-ci renferme en réalité les fondements de la compréhension de la médecine et de sa pratique par le personnel soignant.

- La meilleure façon de comprendre et de mémoriser l'anatomie humaine – non seulement l'anatomie macroscopique, mais aussi l'anatomie microscopique et la neuroanatomie – est de comprendre comment les tissus, les organes et le corps dans son ensemble se sont formés à partir d'ébauches relativement simples. La connaissance de l'embryologie renforce votre connaissance de l'anatomie et vous permet d'expliquer les variations anatomiques et chirurgicales.
- Votre connaissance de l'embryologie continuera de vous être bénéfique dans vos études ultérieures, notamment dans les domaines de la génétique humaine, de l'anatomie pathologique, des systèmes organiques de la biologie de la reproduction ainsi que dans l'étude des processus pathologiques et du vieillissement. Il est aujourd'hui largement reconnu que le cancer est une maladie qui implique des mutations de gènes contrôlant le développement et régulant certains événements cellulaires fondamentaux comme la mitose ou l'apoptose (mort cellulaire).
- Bon nombre d'entre vous deviendront des médecins praticiens. L'embryologie servira d'intermédiaire entre vos cours de sciences de base et de sciences cliniques, en particulier lorsque vous commencerez à étudier l'obstétrique, la pédiatrie et la chirurgie. Mais, et c'est sans doute plus important, une fois que vous commencerez à pratiquer, vos patients auront beaucoup de questions à vous poser au sujet de la grossesse, des malformations congénitales ainsi que de certains problèmes controversés et toujours d'actualité comme l'avortement, le contrôle des naissances, la cryopréservation des gamètes et des embryons, le clonage reproducteur ou thérapeutique, la fécondation in vitro, le don de gamètes et d'embryons, les cellules souches, la conservation du sang du cordon et les mères porteuses. Votre connaissance de l'embryologie humaine vous permettra de donner des conseils scientifiquement précis qui fourniront à vos patients la possibilité de prendre, en toute connaissance de cause, des décisions basées sur les connaissances scientifiques actuelles.

Beaucoup de vos patients auront des problèmes liés à la reproduction. En tant que médecin praticien, vous serez leur principale source d'informations dignes de confiance.

- Si vous êtes étudiant en médecine, il est important pour vous de savoir que faire de bonnes performances (et peut-être réussir) au stade 1 du « National Boards » implique une connaissance approfondie de l'embryologie humaine et des principes et mécanismes développementaux, moléculaires et génétiques sous-jacents. Les Drs. Larsen (l'auteur original de cet ouvrage) et Schoenwolf ont tous deux été membres du Comité d'examen du USMLE (stade 1) pour la biologie cellulaire et la biologie du développement (le Dr. Schoenwolf a rejoint le comité après le décès prématuré du Dr. Larsen). L'embryologie humaine fait partie intégrante de cet examen. De plus, étudier l'embryologie humaine en utilisant le présent ouvrage peut aussi avoir un intérêt pratique dans la mesure où, en plus des aspects descriptifs du développement, il met l'accent sur les applications cliniques et sur les mécanismes du développement (voir respectivement, dans chaque chapitre, les sections « En clinique » et « Au labo de recherche »).
- Enfin, nous pensons que l'une des bonnes raisons d'étudier l'embryologie humaine est qu'il s'agit d'une matière amusante à apprendre. Bien que nous connaissions beaucoup de choses sur la façon dont les embryons se développent, de nombreux mystères restent encore à élucider. L'embryologie humaine n'est donc pas un sujet figé ; au contraire, notre connaissance et notre compréhension de l'embryologie humaine continuent toujours de progresser. Lorsque vous étudiez l'embryologie humaine, ne manquez pas de faire attention aux nouvelles informations – sans doute, plusieurs fois pendant la durée de vos études, vous prendrez connaissance de nouveaux progrès en embryologie humaine.

Au labo de recherche

RELATIONS ENTRE DÉVELOPPEMENT ET CANCER

La famille Wnt (Wingless, prise en considération dans le Chapitre 5) des molécules de signalisation sécrétées dans le milieu extracellulaire est un exemple de voie de signalisation ayant de multiples fonctions chez l'embryon et chez l'adulte. Chez l'embryon, l'un des rôles principaux de la signalisation Wnt est de contrôler la spécification de la destinée des cellules. Chez l'adulte, elle maintient l'homéostasie dans les tissus qui se renouvellent spontanément. Des mutations de membres de la voie de signalisation Wnt sont responsables d'une transformation maligne (c'est-à-dire d'un **cancer**).

Ces multiples rôles de la signalisation Wnt sont peut-être le mieux connus dans l'intestin (envisagé dans le Chapitre 14). Chose intéressante, la première allusion du rôle important joué par la signalisation Wnt dans la biologie intestinale est liée au fait que l'on ait découvert, au début des années 1990, que le **gène suppresseur de tumeur APC** (ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI) – l'un des composants de la voie de signalisation Wnt – est muté dans le **cancer colorectal**. La mutation provoquait une signalisation Wnt constitutivement active et ensuite le développement d'un cancer.

Comme il est dit dans le chapitre 14, la signalisation Wnt joue également plusieurs rôles importants dans le développement de l'intestin. Premièrement, elle s'avère nécessaire dans la formation du pattern régional de l'intestin et dans son repliement aboutissant à la formation de l'intestin postérieur et probablement aussi de l'intestin antérieur. Deuxièmement, dès que le tube intestinal est formé, il est le siège d'une histogenèse régionale. Par exemple, dans l'intestin grêle se forment des villosités (projections digitiformes) séparées par des invaginations appelées cryptes, tandis que dans le côlon (gros intestin) il se forme également des cryptes, mais en l'absence de villosités. Les cryptes sont formées de cellules souches hautement prolifératives ; à mesure que progresse leur maturité, les cellules

sortent des cryptes et prennent place dans l'épithélium superficiel du tube intestinal. La prolifération normale des cellules des cryptes requiert une signalisation Wnt continue.

Une mutation de composants de diverses autres voies de signalisation actives au cours du développement peut être responsable d'un cancer au cours de la vie postnatale. Il s'agit notamment des voies de signalisation hedgehog, Tgf β et notch, évoquées sans le Chapitre 5. En outre, Les rôles de ces voies et de diverses autres dans le développement ou la pathologie de systèmes organiques particuliers sont décrits dans les chapitres appropriés.

REMARQUE CONCERNANT LE NOM DES GÈNES

Différentes conventions terminologiques et divers caractères typographiques sont fréquemment utilisés pour désigner un gène, son ARN messenger (mARN) ou sa protéine. Ces conventions sont différentes pour de nombreux modèles animaux et peuvent à leur tour différer de celles utilisées pour les humains. Par exemple, le gène du facteur de croissance fibroblastique (Fgf8) humain est désigné *FGF8*, son ARNm *FGF8* et sa protéine FGF8.

Pour plus de simplicité, lorsque cet ouvrage fera référence à un gène, à son transcrit ou à sa protéine, l'abréviation sera indiquée en caractères romains minuscules, mais à trois exceptions près. Tout d'abord, les gènes humains et leurs transcrits seront indiqués en majuscules pour bien souligner le fait qu'un gène particulier joue un rôle dans le développement humain ou qu'une mutation de ce gène provoque une malformation congénitale ou une maladie. Deuxièmement, lorsque le nom d'un gène, d'un transcrit ou d'une protéine est abrégé, la première lettre sera indiquée en majuscule (par ex., Bmp pour la « Bone morphogenetic protein » du poulet). Troisièmement, lorsque des protéines sont citées dans le contexte de leur action dans un processus comme, par exemple, dans le cycle menstruel, plutôt que dans un contexte génomique ou moléculaire, et que le nom est inscrit en abrégé, toutes les lettres de l'abréviation seront en majuscules. Ainsi, l'hormone lutéinisante sera appelée hormone lutéinisante (sans italiques ni première lettre en majuscule) ou, plus simplement, LH, son abréviation. Enfin, lorsqu'il sera important d'indiquer si le terme désigne un gène, un ARNm ou une protéine, des qualificatifs seront ajoutés : le gène *Fgf8*, le transcrit *Fgf8* ou la protéine *Fgf8*.

PÉRIODES DE L'EMBRYOLOGIE HUMAINE

Pour un médecin ou pour de futurs parents, le développement prénatal humain est divisé en trois périodes principales : les **premier, deuxième et troisième trimestres**, chacun correspondant à une période de trois mois. Pour un embryologiste, il comprend également trois grandes subdivisions habituellement appelées **période de l'œuf**, **période de l'embryon (ou embryonnaire)** et **période du fœtus (ou fœtale)**. La première période, la période de l'œuf, s'étend de la **fécondation** jusqu'à la formation et l'**implantation du blastocyste** dans la paroi utérine qui survient environ une semaine après la fécondation (Fig. Intro-1). Pendant cette période, le **conceptus** (c'est-à-dire le produit de la conception ou fécondation) tout entier est classiquement appelé « œuf ». Au stade du blastocyste, le conceptus s'est déjà différencié en un tissu qui formera l'embryon proprement dit et un autre qui donnera naissance aux feuilletts extra-embryonnaires. Au cours de la période de l'œuf, les embryologistes distinguent encore trois stades de développement : le **zygote** (œuf fécondé encore indivis), la **morula** (résultat de la division mitotique du zygote en un amas multicellulaire dont les cellules sont les blastomères) et le **blastocyste** (la morula se creuse d'une volumineuse cavité centrale remplie de liquide et appelée blastocèle). Pendant cette période, le conceptus peut aussi s'appeler **embryon** ou **conceptus en préimplantation**. La période pourrait donc aussi s'appeler période de préimplantation. L'utilisation des termes *œuf* ou *embryon* pour désigner le conceptus pendant cette période est particulièrement utile pour ceux qui pratiquent la fécondation in vitro (les œufs ou les embryons sont récoltés, les œufs ou les embryons sont lavés, les œufs ou les embryons sont transplantés dans l'utérus – essayez de dire ces phrases rapidement en utilisant le terme « conceptus » ou « concepti » !). Toutefois, au sens strict du terme, le mot *œuf* (ou *oocyte*) désigne le gamète femelle avant la fécondation ; son utilisation pour désigner les stades ultérieurs peut prêter à confusion.

Le début précis de la période embryonnaire est mal défini ; il n'existe donc pas d'accord universel concernant le moment où cette période commence. Certains appellent *embryon* la morula en cours de clivage ou même le zygote ; dans ce cas, la période

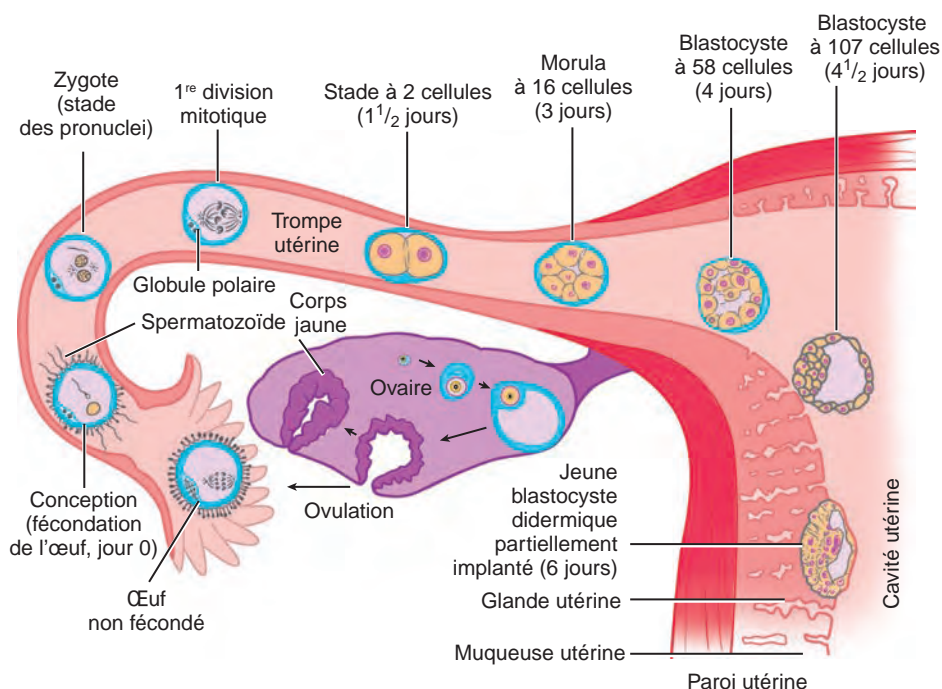


Figure Intro-1. La première semaine du développement prénatal humain.

Chapitre 1

Gamétogenèse, fécondation et première semaine

RÉSUMÉ

Il serait possible, pour aborder l'embryologie humaine, de débiter en n'importe quel point du cycle de la reproduction. Cet ouvrage commence par une discussion portant sur l'origine de cellules spécialisées appelées **cellules germinales primordiales (CGPs)**. Les CGPs peuvent d'abord être identifiées dans la paroi de la **vésicule ombilicale**, une des membranes extra-embryonnaires, au cours des quatrième, cinquième et sixième semaines de la gestation. Ces CGPs sont à l'origine de la **lignée germinale**, une population de cellules qui forment les cellules sexuelles ou **gamètes** (c'est-à-dire l'**œuf** et le **spermatozoïde**). Toutefois, ces gamètes ne seront fonctionnels pour former la génération suivante qu'après être devenues (c'est-à-dire, après le déclenchement de la **puberté**). De plus, et de façon très remarquable, un des premiers événements qui se produisent dans l'embryon en développement est la ségrégation de la lignée germinale en prévision de la génération suivante. De même, les lignées germinales à l'origine de l'embryon en développement ont été établies une génération plus tôt, lorsque le père et la mère de l'embryon concerné étaient eux-mêmes en phase de développement in utero (c'est-à-dire lorsque les grand-mères paternelle et maternelle de l'embryon étaient enceintes du père et de la mère de celui-ci).

Entre la sixième et la douzième semaine de la gestation, les CGPs quittent la paroi de la vésicule ombilicale et migrent activement vers la paroi dorsale de l'embryon où elles colonisent les gonades en voie de développement. Elles s'y différencient en cellules précurseurs des gamètes appelées **spermatogonies**, dans l'embryon mâle, et **oogonies**, dans l'embryon femelle. Comme les cellules somatiques normales du corps, les spermatogonies et les oogonies sont **diploïdes** ; elles contiennent chacune vingt-trois paires de chromosomes (pour un total de quarante-six chromosomes chacune). Lorsque ces cellules produisent ensuite des **gamètes** par le processus de **gamétogenèse** (appelé **spermatogenèse**, chez le mâle, et **oogenèse**, chez la femelle), elles réalisent la **méiose**, une séquence de deux divisions cellulaires spécialisées, par laquelle le nombre des chromosomes est réduit de moitié dans les gamètes. Ces derniers ne possèdent donc que vingt-trois chromosomes (un de chaque paire) et sont, par conséquent, **haploïdes**. Les gamètes en développement subissent également une différenciation cytoplasmique aboutissant à la production des **spermatozoïdes** matures, chez l'homme, et des **oocytes définitifs**, chez la femme.

Chez le mâle, la spermatogenèse a lieu dans les tubules séminifères du testicule, mais pas avant la puberté. Au contraire, chez la femelle, l'oogenèse est initiée au cours de la période fœtale. Spécifiquement, entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale, les oogonies commencent leur première division méiotique en devenant, de ce fait, des oocytes primaires. Toutefois, ceux-ci entrent rapidement dans une phase d'arrêt méiotique qui persiste jusqu'après la puberté. A ce moment, quelques oocytes et les follicules qui les contiennent reprennent leur développement, chaque mois, en réponse à la production d'hormones gonadotropes pituitaires. Habituellement, un seul

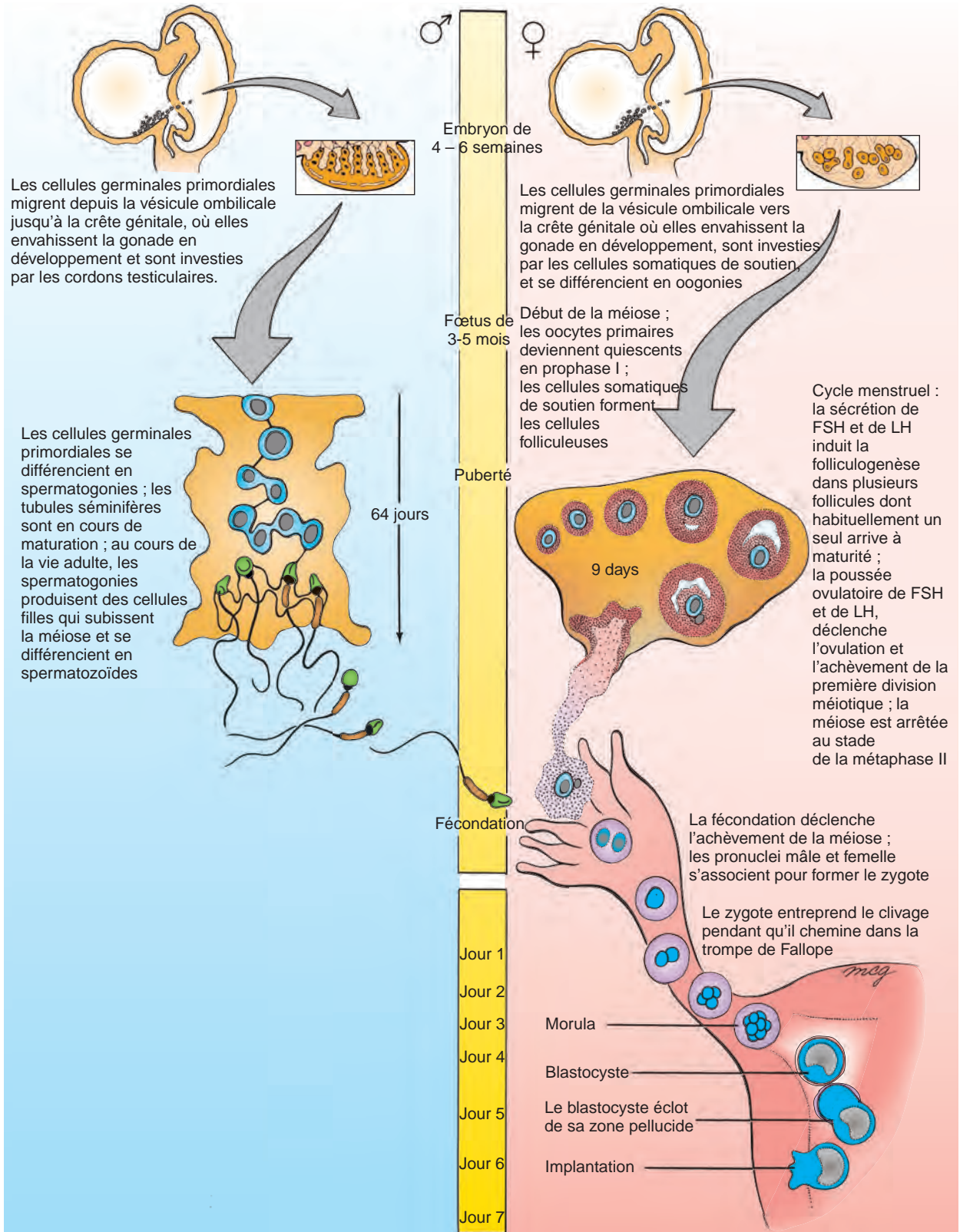
de ces follicules arrive à maturité complète et l'**ovulation** libère l'oocyte qu'il contient. Celui-ci n'achève complètement sa méiose que s'il est fécondé par un spermatozoïde. La **fécondation**, l'union d'un oocyte avec un spermatozoïde, a lieu dans l'oviducte (trompe utérine). Ensuite l'oocyte achève sa méiose, les chromosomes paternels et maternels s'assemblent, en sorte que le **zygote** ainsi formé contienne un seul noyau diploïde. Le développement embryonnaire est considéré comme débutant à ce moment.

Au cours de sa descente dans la trompe utérine en direction de l'utérus, l'embryon nouvellement formé subit une série de divisions cellulaires, appelée **clivage**. Les divisions du clivage subdivisent d'abord le zygote en deux cellules, puis en quatre, ensuite en huit et ainsi de suite. Ces cellules filles ne grandissent pas entre les divisions de sorte que l'ensemble de l'embryon garde la même taille. Après qu'il ait atteint, en cours de clivage, le stade de huit ou seize cellules, l'embryon ou **morula** se différencie en deux groupes de cellules : une couche périphérique externe et un **amas cellulaire interne**, central. La couche cellulaire externe, appelée le **trophoblaste**, forme les constituants fœtaux du placenta et les membranes extra-embryonnaires associées, alors que la masse cellulaire interne, également appelée l'**embryoblaste** est à l'origine de l'embryon proprement dit et des membranes extra-embryonnaires associées. Au stade de trente cellules, l'embryon commence à former une cavité centrale, remplie de liquide, la **cavité du blastocyste**. Au cours des cinquième et sixième jours du développement, l'embryon est une sphère creuse d'environ 100 cellules appelée **blastocyste**. A ce stade, il entre dans la cavité utérine et commence à s'implanter dans le revêtement endométrial bordant la paroi utérine.

Avant-goût clinique

Un couple, tous deux vers la fin de la trentaine, a des difficultés à concevoir un enfant. Au début de leur mariage, il y a environ 10 ans, ils ont eu recours à la contraception par la pilule puis à l'aide de préservatifs et enfin ils ont cessé d'avoir recours à toute forme de contraception depuis plus de deux ans. Malgré cela et ayant des rapports sexuels trois à quatre fois par semaine, il n'y a pas eu de grossesse. A l'examen clinique de routine, aussi bien l'homme que la femme semblent en excellente santé. La femme pratique volontiers la course à pied ; elle a même participé à l'occasion à des marathons de compétition et elle a eu des règles régulières depuis sa ménarche à l'âge de treize ans. L'homme avait eu une varicocèle qui a été traitée lorsqu'il avait dix-neuf ans ; l'urologue qui a pratiqué l'intervention l'a assuré qu'il n'y aurait aucune conséquence néfaste sur sa fertilité.

Comme aucune cause n'est trouvée à leur problème de fertilité, le couple est confié à une clinique locale de la fertilité pour un traitement spécialisé. A la clinique, une analyse du sperme est pratiquée chez l'homme. Celle-ci révèle que le comptage des spermatozoïdes (60 millions de spermatozoïdes par éjaculat), leur mobilité (vigoureuse avec une progression vers l'avant [mouvement flagellaire en ligne droite]), leur morphologie normale (70 % ont une tête ovale et une queue sept à quinze



Échelle du temps. Gamétogenèse et première semaine du développement.

fois plus longue que la tête) et le volume d'éjaculat (3,5 mL avec un taux de fructose normal) sont dans les limites des valeurs normales. La viscosité et l'agglutination du sperme sont également normales. Dans une étape suivante, un test post-coïtal est programmé. En se basant sur l'histoire récente des menstruations de la femme, pour estimer le moment du milieu de son cycle et sur les tests de mesures de la température basale journalière ainsi que sur le taux urinaire de LH (hormone lutéinisante) pour prédire l'ovulation, un rapport sexuel a été programmé pour le soir du jour où l'ovulation est attendue. Le lendemain matin, la femme a subi un examen du col utérin et il a été noté que le mucus cervical contenait des amas de spermatozoïdes immobiles, suggérant une incompatibilité entre les spermatozoïdes et le mucus cervical.

Sur la base des résultats du test post-coïtal, le couple a décidé d'avoir recours à une **insémination artificielle**. Après cinq essais au cours desquels le sperme de l'homme a été collecté, lavé puis injecté dans l'utérus à l'aide d'un cathéter stérile introduit par le col, une grossesse ne s'est toujours pas développée. Le couple a été découragé et a décidé de prendre un peu de temps pour réfléchir à une alternative.

Après avoir envisagé l'adoption, la gestation pour autrui, voire de rester sans enfant, le couple est retourné trois mois plus tard et a demandé à pouvoir bénéficier d'une **FIV (fécondation in vitro)**. Au cours du second des deux essais parfaitement bien menés, le couple eut la joie d'apprendre qu'une grossesse avait débuté. Quelques semaines plus tard, un examen par échographie Doppler a détecté deux battements cardiaques fœtaux. Ceci fut confirmé deux mois plus tard par une ultrasonographie. Tôt au cours du 9^e mois de gestation, deux bébés en bonne santé sont nés, une fille de 2kg 780 et un garçon de 2kg 660.

CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES

LES CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES RÉSIDENT DANS LA VÉSICULE OMBILICALE

Les cellules à l'origine des **gamètes** dans les sexes mâle et femelle peuvent être identifiées au cours de la quatrième semaine de gestation dans la membrane extra-embryonnaire appelée vésicule ombilicale (Fig. 1-1 A). En se basant sur des études menées sur des modèles animaux, on suppose que ces cellules naissent sur très tôt au cours de la gestation, pendant la phase de gastrulation (décrite dans le Chapitre 3). Ces cellules sont appelées **cellules germinales primordiales (CGPs)** et leur lignée constitue la **lignée germinale**. Les CGPs peuvent être reconnues dans la vésicule ombilicale et au cours de leur migration subséquente (voir le paragraphe suivant) du fait de leur cytoplasme pâle et de leur forme arrondie très caractéristiques (Fig.1-1B,C) et aussi grâce au fait qu'elles peuvent être spécifiquement identifiées par différents marqueurs moléculaires.

LES CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES MIGRENT DANS LA PAROI DORSALE DU CORPS

Entre la quatrième et la sixième semaine, les CGPs migrent par des mouvements amiboïdes de la vésicule ombilicale vers la paroi du tube intestinal et, de celui-ci, via le méso de l'intestin, dans la paroi dorsale du corps (voir Fig. 1-1A, B). Dans la paroi dorsale du corps, ces cellules restent de chaque côté de la ligne médiane, dans le tissu mésenchymateux lâche, juste sous la limite membraneuse (épithéliale) de la cavité coelomique. La plupart des CGPs colonisent la région de la paroi du corps au niveau où se formeront les gonades (décrites dans le Chapitre 16). Les CGPs continuent à se multiplier par mitose au cours de leur migration. Quelques CGPs peuvent s'arrêter au cours de leur migration pour rester dans des sites extragonadiques. Occasionnellement,

des cellules germinales égarées de ce type peuvent être à l'origine d'un type de tumeur appelé un **tératome** (Fig. 1-1D, E).

En clinique

FORMATION D'UN TÉRATOME

Les **tératomes**, tumeurs composées de tissus dérivés des trois feuilletts germinatifs, peuvent être extragonadiques ou gonadiques et sont dérivées des CGPs. Les tératomes sacro-coccygiens sont les plus fréquents chez les nouveau-nés et surviennent 1 fois sur 20.000 à 70 000 naissances (voir Fig. 1-1 D, E). Ils surviennent quatre fois plus fréquemment chez les filles que chez les garçons et représentent environ 3 % de toutes les tumeurs malignes chez l'enfant. Les tumeurs gonadiques sont généralement diagnostiquées après le début de la puberté. Les tératomes peuvent se former dans les ovaires ou dans les testicules. La **pluripotence** (aptitude à former beaucoup de types cellulaires, à ne pas confondre avec la **totipotence**, aptitude à former *tous* les types cellulaires) des tératomes se manifeste par leur aptitude à donner toute une variété de structures anatomiques définitives, y compris des poils, des dents, une hypophyse et même un œil complètement formé.

LES CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES STIMULENT LA FORMATION DES GONADES

La différenciation des gonades est décrite en détail dans le Chapitre 16. Lorsque les CGPs arrivent dans la région présomptive des gonades, elles stimulent les cellules de l'épithélium coelomique adjacent à proliférer et à former les **cellules somatiques de soutien** (Fig. 1-1F ; voir aussi Figs. 16-1D et 16-5). La prolifération des cellules somatiques de soutien crée un renflement juste médialement par rapport à chaque mésonéphros (rein embryonnaire), des deux côtés droit et gauche du méso digestif. Ces renflements, les **crêtes génitales**, représentent les gonades primitives. Les cellules somatiques de soutien investissent les CGPs et donnent naissance aux tissus qui nourrissent et contrôlent le développement des cellules sexuelles en voie de maturation – les **follicules ovariens**, chez les filles et les **cellules de Sertoli de l'épithélium germinal (épithélium séminifère) des tubules séminifères**, chez les garçons. Les cellules somatiques de soutien sont essentielles pour le développement des cellules germinales dans les gonades : si les cellules germinales ne sont pas entourées par les cellules somatiques de support, elles dégénèrent. Inversement, si les CGPs n'arrivent pas dans la région présomptive des gonades, le développement des gonades est interrompu. Chez l'embryon mâle, les cellules somatiques de soutien s'assemblent rapidement en cordons épithéliaux appelés **cordons testiculaires**.

Au labo de recherche

ORIGINE DES CGPs

Bien que le moment et l'endroit précis de l'origine des CGPs soient inconnus chez l'homme, le traçage des cellules et d'autres expériences chez la souris démontrent que les CGPs proviennent de l'épiblaste (un des feuilletts des stades bilaminaire et trilaminaire du blastoderme ; ce point est développé dans les Chapitres 2 et 3). Au cours de la gastrulation, ces cellules se déplacent à travers la partie caudale de la ligne primitive et dans la région extra-embryonnaire. De là, elles migrent vers la paroi de l'intestin et, via le méso de l'intestin, jusqu'aux crêtes gonadiques, comme chez les humains.

La migration des CGPs vers les gonades en développement implique des mécanismes que partagent les cellules en migration des crêtes neurales (voir Chapitre 4), les prolongements neuronaux (voir Chapitres 9 et 10) et les vaisseaux sanguins et lymphatiques en voie de développement (voir Chapitre 13).

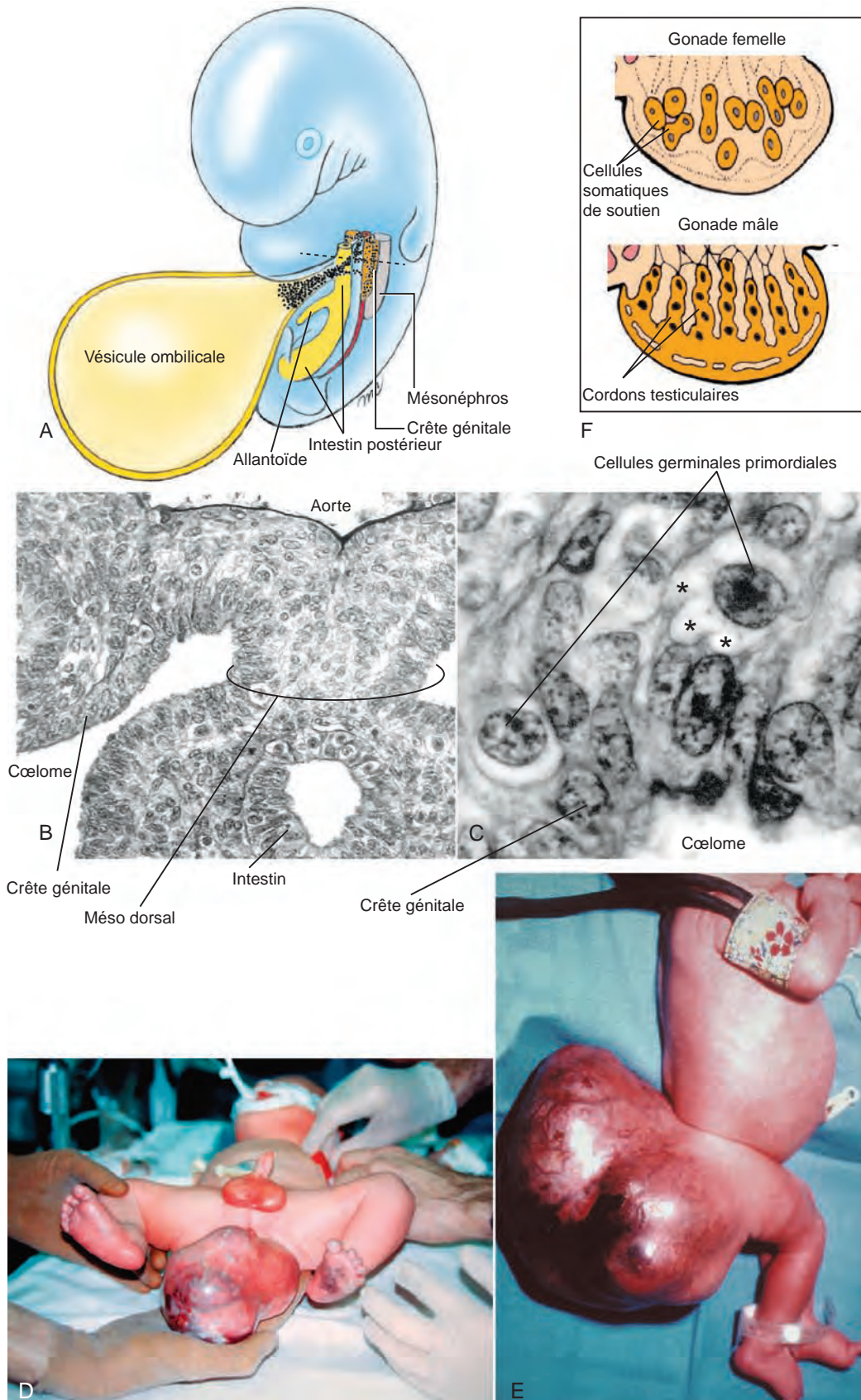


Figure 1-1. Origine vitelline (ombilicale) des cellules germinales primordiales et leur migration pendant le développement normal et la formation de tératomes *A*, Les cellules germinales primordiales (CGPs) résident dans le feuillet endodermique du côté caudal de la vésicule ombilicale durant quatre à six semaines du développement. *B*, *C*, les CGPs migrent ensuite dans la paroi dorsale du corps. Les astérisques indiquent la présence de pseudopodes sur une CGP en migration. *D*, *E*, Enfants avec de volumineux tératomes sacro-coccygiens. *F*. Entre six et douze semaines, les CGPs stimulent la formation des crêtes génitales dans la paroi dorsale du corps. Les cellules somatiques de soutien se différencient et entourent les CGPs. Chez les filles, les cellules somatiques de soutien deviennent les cellules folliculeuses ovariennes ; chez les garçons, les cellules somatiques de soutien s'assemblent en cordons testiculaires et deviennent plus tard les cellules de Sertoli des tubules séminifères.

Ceux-ci comportent des programmes de mobilité intrinsèque impliquant la dynamique du cytosquelette (voir par exemple les pseudopodes sur l'une des CGPs montrée sur la Fig. 1-1C), des substrats d'adhérence cellulaire (telles la ténaïcine C, l'intégrine $\beta 2$, et la laminine, qui toutes semblent être requises pour la migration des CGPs), et des signaux extracellulaires attractifs et répulsifs. Comme décrit au Chapitre 10, des **chémokines** (un type de **cytokines**) et leurs récepteurs dirigent la migration des cellules précurseurs du système sympathique. De même, les chémokines jouent un rôle important dans la migration des CGPs en agissant à la manière de **signaux chimiotropiques** (c'est-à-dire des signaux attractifs produits par les gonades en développement) qui régulent le guidage des CGPs. Parmi ces chémokines, on trouve le ligand Sdf1 (*stromal cell-derived factor-1*, également connu comme Cxcl12) et son récepteur Cxcr4. La migration des CGPs en direction de la gonade est interrompue dans les embryons tant de la souris que du poisson-zèbre dépourvus du ligand ou de son récepteur. En outre, Sdf1 agit comme un facteur de survie de la CGP. De plus, des facteurs impliqués dans la migration des mélanocytes (développé dans le Chapitre 4) le sont également dans celle des PGCs. Il s'agit notamment du facteur steel (également connu sous le nom de stem cell factor), du ligand de c-kit, et de son récepteur c-kit.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DES CGPs

Le développement de la lignée germinale implique l'activation séquentielle de gènes qui dirigent l'activation initiale, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation des CGPs. Les modèles animaux ont été très utiles pour comprendre ces événements et ont été utilisés pour montrer que de nombreux gènes qui contrôlent le développement des CGPs sont conservés à travers divers organismes. Toutefois, les mécanismes qui sous-tendent les événements initiaux de la formation des CGPs chez les mammifères sont très différents de ceux des organismes inférieurs.

Chez certains modèles animaux, comme la drosophile, le ver nématode ou la grenouille, des **gènes à effet maternel** (développés dans le Chapitre 5) sont requis pour l'initiation de la formation des cellules germinales. L'activation de ces gènes maternels contrôle la ségrégation du **plasma germinal** (cytoplasme contenant les déterminants de la lignée germinale) vers une région spécifique du zygote de sorte qu'elle est incorporée au cours du clivage dans un groupe particulier de cellules qui formeront les précurseurs des cellules germinales.

Le produit du gène vasa est ségrégué de la sorte dans les cellules germinales chez la Drosophile. Les transcrits vasa sont exprimés partout dans le cytoplasme de l'oocyte, mais la protéine vasa s'accumule spécifiquement dans le plasma germinal. Vasa est une protéine de liaison à l'ARN appartenant à la famille « dead box » et son rôle probable est de se lier à des ARNm impliqués dans la détermination de la lignée germinale, comme oskar et nanos, et de contrôler le début de leur traduction. Des orthologues de vasa existent chez les vertébrés et, chez certains d'entre eux, la protéine vasa est exprimée par les précurseurs des cellules germinales lorsqu'elles sont en cours de formation (cependant, chez la souris, vasa ne s'exprime que beaucoup plus tard dans les cellules germinales, après qu'elles se soient différenciées et soient sur le point de coloniser les gonades).

À l'inverse des organismes inférieurs, où les cellules germinales sont habituellement spécifiées par l'héritage de produits géniques maternels, chez la souris et probablement aussi chez les humains, la lignée germinale est induite. Toutes les cellules de la morula de mammifère sont apparemment capables de former des cellules germinales pluripotentes, mais cette capacité va se restreindre tout d'abord aux cellules de l'amas interne puis à l'épiblaste. Par conséquent, chez les mammifères, l'**initiation du développement de la lignée germinale** requiert l'activation des gènes qui maintiennent la pluripotence dans les précurseurs de cette lignée germinale. Un tel gène encode un facteur de transcription à domaine pou (Oct4, aussi appelé Pou5f ; les facteurs de transcription sont discutés dans le Chapitre 5). Son activité est initialement présente dans toutes les cellules de la morula puis, seulement dans les cellules de l'amas interne. Elle

est ensuite limitée à l'épiblaste et finalement, exprimée uniquement dans les cellules germinales présomptives elles-mêmes.

Un **développement plus poussé de la lignée germinale** requiert un signal inducteur du trophoblaste (la notion d'induction est développée dans le Chapitre 5). Un tel signal est assuré par des protéines morphogènes de l'os (*bone morphogenetic proteins*, Bmps). Dans des embryons de souris chimériques (les chimères de souris par injection sont décrites dans le Chapitre 5), spécifiquement dépourvues de Bmp4 dans le trophoblaste aussi bien que dans l'allantoïde (une membrane extra-embryonnaire), les CGPs, ne se forment pas. Bmp4 induit l'expression de deux gènes spécifiques de la lignée germinale chez la souris : fragilis et stella ; toutefois, leurs rôles exacts dans le développement des CGPs n'est actuellement pas connu, du fait que l'inactivation par « knock-out » d'aucun de ces deux gènes n'affecte la spécification cellulaire des CGPs.

Par contre, on a identifié deux autres gènes n'appartenant pas à la voie de signalisation BMP mais qui, lorsqu'ils sont invalidés, provoquent la perte des CGPs. L'un, Blimp 1 (*B-lymphocyte-induced maturation protein 1*), est un régulateur majeur de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes pendant le développement du système immunitaire. L'autre, Prdm 14, joue un rôle moins bien défini. L'un comme l'autre de ces deux gènes sont essentiels pour la différenciation des CGPs.

La **prolifération et la survie** des CGPs sont assurées par l'expression de **facteurs trophiques** (facteurs qui favorisent la croissance et la survie) dans les CGPs ou dans les cellules associées. Un facteur trophique exprimé par les CGPs et requis pour leur survie précoce et leur prolifération est tiar, une protéine de liaison à l'ARN. Un autre est un orthologue de la souris du gène nanos de la Drosophile (nanos 3). Beaucoup d'autres facteurs trophiques semblent requis pour la survie et la prolifération des CGPs le long de leur voie de migration depuis la vésicule ombilicale jusqu'à l'intestin et le méso dorsal, puis jusqu'à la paroi dorsale du corps. Ils comprennent plusieurs facteurs exprimés par les tissus le long du trajet, notamment le ligand de c-kit (*stem cell factor* ou *steel factor*) et des membres d'une des familles de cytokines, celle des interleukines / Lif (une cytokine est une protéine régulatrice libérée par les cellules du système immunitaire et qui agit comme médiateur intercellulaire dans la génération d'une réponse immunitaire). L'étude des mutants c-kit et steel a révélé que cette voie de signalisation supprime l'**apoptose des CGPs** (mort cellulaire) au cours de la migration. Cette découverte pourrait expliquer pourquoi les CGPs qui s'égarer de leur voie normale de migration, s'arrêtent et restent dans des sites extragonadiques dégénèrent habituellement (mais pas toujours ; voir plus haut la discussion à propos des tératomes extragonadiques).

Une fois que les CGPs arrivent dans la gonade présomptive, de nombreux gènes doivent être exprimés pour **contrôler la différenciation finale des cellules de la lignée germinale**. Trois nouveaux gènes spécifiques des cellules germinales sont exprimés très tôt après que les CGPs soient entrées dans la crête génitale (après quoi elles sont habituellement appelées **gonocytes**) : l'homologue murin de vasa (mVh) ; le gène vasa a été discuté ci-dessus, le gène encodant l'antigène nucléaire 1 des cellules germinales (Gcna1) et germ cell-less (Gcl1). Ce dernier est exprimé dans la lignée germinale de la Drosophile peu après qu'elle se soit établie et il tire son nom de la mutation dans laquelle le gène est inactivé, et la lignée germinale perdue.

GAMÉTOGÈSE

LA CHRONOLOGIE DE LA GAMÉTOGÈSE EST DIFFÉRENTE CHEZ LES MALES ET CHEZ LES FEMELLES

Dans les deux sexes, mâle et femelle, les CGPs effectuent de nouvelles divisions mitotiques dans les gonades puis commence la **gamétogenèse**, le processus qui les convertit en gamètes

mâles et femelles à maturité (**spermatozoïdes** et **oocytes définitifs**, respectivement). Toutefois, la chronologie de ces processus diffère dans les deux sexes (voir l'Échelle du temps pour ce chapitre). Chez les mâles, les CGPs (habituellement appelés maintenant **gonocytes**) demeurent au repos depuis la sixième semaine du développement embryonnaire jusqu'à la puberté. A la **puberté**, les **tubules séminifères** arrivent à maturation et les CGPs se différencient en **spermatogonies**. Des contingents successifs de spermatogonies entrent en méiose (le processus par lequel le nombre de chromosomes dans les cellules sexuelles est réduit de moitié ; voir la section suivante) et se différencient en spermatozoïdes. Ceux-ci sont produits continuellement de la puberté jusqu'à la mort.

A l'inverse, chez les femelles, les CGPs (à nouveau, habituellement appelés **gonocytes**) réalisent encore quelques divisions mitotiques supplémentaires après quoi elles sont entourées par des cellules somatiques de soutien. Elles se différencient ensuite en **oogonies** et, au cinquième mois de la vie fœtale, toutes les oogonies entrent en méiose et sont alors appelées **oocytes primaires**. Cependant, au cours d'une phase précoce de la méiose, toutes les cellules sexuelles entrent dans une période de repos et restent des oocytes primaires en arrêt méiotique jusqu'à la maturité sexuelle. A partir de la puberté, quelques follicules ovariens reprennent chaque mois leur développement en réponse au pic mensuel d'hormones gonadotropes pituitaires mais, habituellement, seul un oocyte primaire arrive à maturité sous forme d'un **oocyte secondaire** et est émis par ovulation. Cet oocyte entre dans une seconde phase d'arrêt méiotique et ne termine cette méiose que s'il est fécondé. Ces cycles mensuels se poursuivent jusqu'au début de la ménopause, vers l'âge de cinquante ans. Le processus de gamétogenèse chez le mâle et la femelle (appelé, respectivement, **spermatogenèse** et **oogenèse**) est examiné en détail, plus loin dans ce chapitre.

candidats possibles pour ce facteur comprennent la prostaglandine D2 et la protéine encodée par le gène Tdl (un gène présentant une homologie de séquence avec ceux des protéines antimicrobiennes appelées bêta-défensines ; les prostaglandines sont synthétisées à partir d'acides gras et modulent diverses fonctions physiologiques telles la pression sanguine, la contraction des muscles lisses et l'inflammation).

LA MÉIOSE RÉDUIT DE MOITIÉ LE NOMBRE DE CHROMOSOMES ET DE FIBRES D'ADN DANS LES CELLULES SEXUELLES

Bien que la chronologie de la méiose soit très différente chez le mâle et chez la femelle, les événements chromosomiques fondamentaux du processus sont les mêmes dans les deux sexes (Fig. 1-2). Comme toutes les cellules somatiques (non germinales), les CGPs contiennent vingt-trois paires de chromosomes, soit un total de quarante-six chromosomes. Un chromosome de chaque paire provient du gamète maternel et l'autre du gamète paternel. Ces chromosomes contiennent de l'**acide désoxyribonucléique (ADN)** qui encode l'information requise pour le développement et le fonctionnement de l'organisme. Du total des quarante-six chromosomes, vingt-deux paires consistent en un assortiment de chromosomes homologues appelés **autosomes**. Les deux autres sont appelés **chromosomes sexuels** parce qu'ils déterminent le sexe de l'individu. Il y a deux sortes de chromosomes sexuels, X et Y. Les individus qui ont un chromosome X et un chromosome Y (XY) sont génétiquement mâles ; les individus avec deux chromosomes X (XX) sont génétiquement femelles. Néanmoins, un chromosome X du génome femelle est inactivé au hasard, ne laissant qu'un chromosome X actif dans chaque cellule (l'inactivation X est développée dans le Chapitre 2 ; les mécanismes de la détermination du sexe sont décrits en détail dans le Chapitre 16).

Deux concepts qui sont souvent confondus sont la **ploi-die** d'une cellule et son **nombre N**. La ploïdie fait référence au nombre de copies de chaque *chromosome* présent dans un noyau cellulaire alors que le nombre N fait référence au nombre de copies de chacune des *molécules d'ADN* en double brin dans le noyau. Chaque chromosome contient une ou deux molécules d'ADN aux divers stades du cycle de la cellule (qu'il s'agisse de la mitose ou de la méiose), en sorte que la ploïdie et le nombre N d'une cellule ne coïncident pas toujours. Les cellules somatiques et les CGPs ont deux copies de chaque sorte de chromosome; elles sont de ce fait dites **diploïdes**. Au contraire, les gamètes à maturité n'ont qu'une copie de chaque type de chromosome et sont dits **haploïdes**. Les gamètes haploïdes avec une seule molécule d'ADN par chromosome sont dites **1 N**. A certains stades du cycle cellulaire, des cellules diploïdes ont aussi une molécule d'ADN par chromosome et sont donc **2N**. Toutefois, au cours des phases précoces de la méiose ou de la mitose, chaque chromosome d'une cellule diploïde possède deux molécules d'ADN en sorte que la cellule est **4N**.

La **méiose** est un processus spécialisé de division cellulaire qui se produit uniquement dans la lignée germinale. La Figure 1-2 compare la mitose (A) et la méiose (B). Dans la **mitose** (division cellulaire normale), une cellule diploïde, 2N réplique son ADN (devenant diploïde, 4N) et subit une seule division pour former deux cellules filles 2N. Dans la méiose, une cellule germinale diploïde réplique son ADN (devenant diploïde, 4N) et subit deux divisions successives, qualitativement différentes au plans nucléaire et cellulaire, produisant une descendance de 4 cellules haploïdes, 1N. Chez les mâles, les divisions cellulaires de la méiose sont égales, donnant naissance à 4 **spermatozoïdes** identiques. Toutefois, chez les femelles, les divisions cellulaires méiotiques sont fortement inégales produisant un volumineux oocyte définitif haploïde et trois minuscules **globules polaires**, haploïdes, non fonctionnels.

Au labo de recherche

POURQUOI LA CHRONOLOGIE DE LA GAMÉTOGÈNESE EST-ELLE DIFFÉRENTE DANS LES SEXES MÂLE ET FEMELLE ?

Des expériences sur des embryons de souris nous éclairent sur la différence de chronologie entre la gamétogenèse mâle et femelle. En peu de temps, après que les CGPs soient entrées dans la crête génitale, elles arrêtent leur migration et entreprennent deux ou trois mitoses puis elles entrent dans une phase pré-méiotique au cours de laquelle elles activent les gènes méiotiques. Dans la crête génitale mâle, les cellules germinales inversent ce processus et s'arrêtent mais, dans la crête génitale femelle, elles entrent en prophase méiotique comme oocytes primaires et progressent dans la méiose jusqu'au stade diplotène auquel elles s'arrêtent. Si des CGPs mâles (XY) sont transplantées dans des embryons femelles (XX), elles évoluent très exactement comme le font les CGPs femelles normales. En outre, dans les embryons tant femelles que mâles, les CGPs qui n'atteignent pas la gonade progressent aussi dans la méiose comme oocytes, indépendamment de leur génotype. Ces deux résultats suggèrent que toutes les cellules germinales, indépendamment de leur constitution chromosomique, sont programmées pour se développer comme des oocytes et que le déclenchement temporel de l'entrée en méiose semble être une propriété cellulaire autonome plutôt que la manifestation d'une induction. Cette hypothèse est renforcée par la démonstration récente du rôle indispensable de Tet1, un membre de la famille des protéines Tet, dans l'activation de la méiose chez les souris femelles. Bien que la manière dont Tet1 fonctionne ne soit pas encore élucidée, les protéines Tet jouent un rôle dans l'effacement des marques épigénétiques de l'ADN - un événement critique dans le développement des CGPs, comme nous le verrons au Chapitre 2.

Chez les mâles, la crête génitale empêche l'entrée prénatale en méiose. Des expériences suggèrent qu'il y a un **inhibiteur mâle de la méiose** et que celui-ci est un facteur de signalisation diffusible produit par les cellules de Sertoli. Les

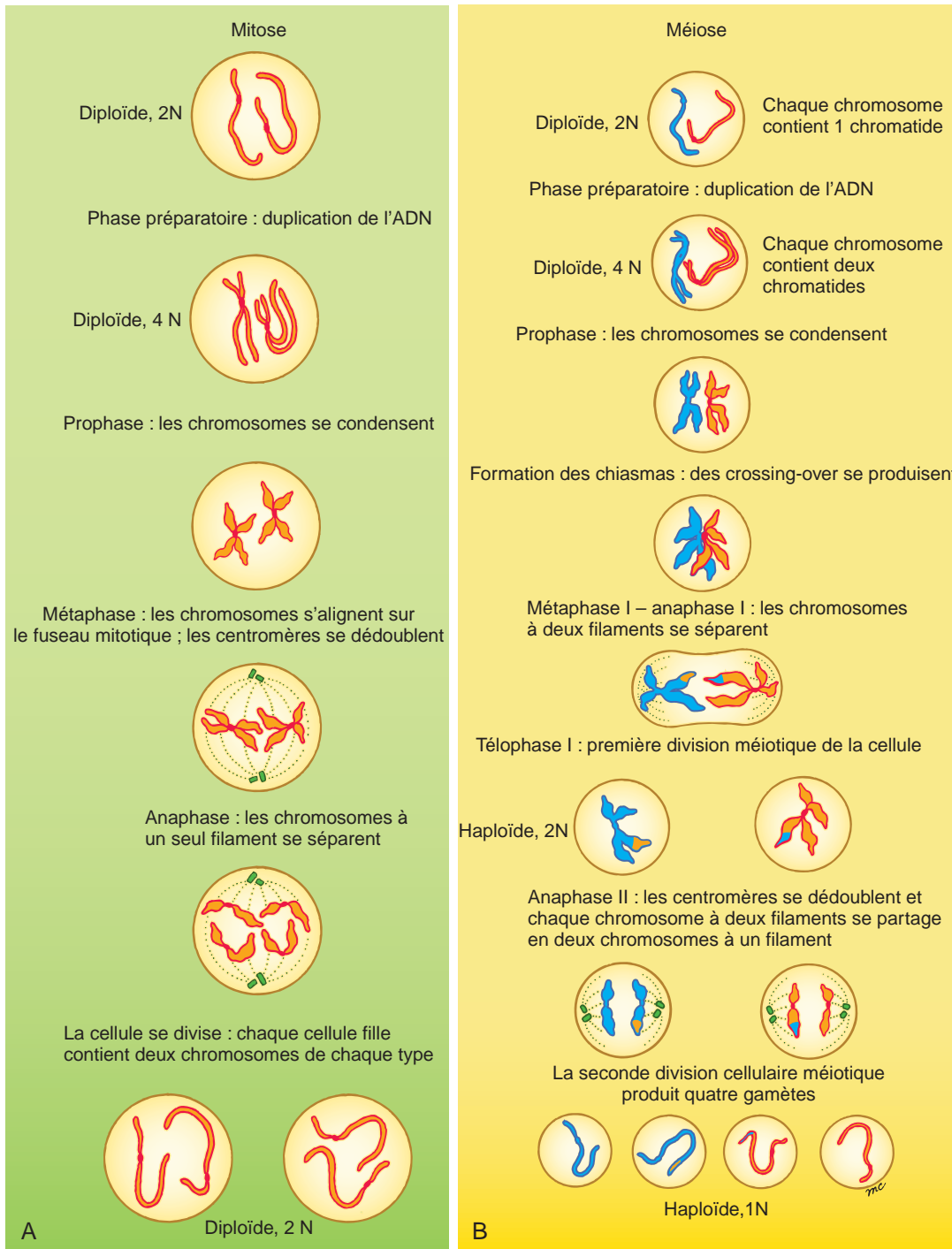


Figure 1-2. Types de division cellulaire. A, Mitose. B, Méiose. Voir Tableau 1-1 pour une description des stades.

Première division méiotique : réplication de l'ADN et recombinaison, produisant quatre cellules filles haploïdes, 2N

Les étapes de la méiose sont illustrées sur la Figure 1-2B et résumées dans le Tableau 1-1. L'étape préliminaire de la méiose, comme dans la mitose, est la réplication de chaque molécule d'ADN de chaque chromosome ; par conséquent, la cellule diploïde passe de 2 N à 4 N. Cet événement marque le début de la gamétogenèse. Dans le sexe féminin, l'oogonie est maintenant

appelée **oocyte primaire** et, chez le mâle, la spermatogonie est appelée **spermatocyte primaire** (Fig. 1-3). Une fois que l'ADN est répliqué, chaque chromosome consiste en deux filaments parallèles ou **chromatides** réunis par une structure appelée **centromère**. Chaque chromatide contient une seule molécule d'ADN (qui est elle-même un double brin ; ne pas confondre les deux brins de l'ADN avec les deux chromatides composant chaque chromosome).

Au cours de l'étape suivante, appelée **prophase**, les chromosomes se condensent en structures compactes, à doubles

TABLEAU 1-1 Événements se déroulant au cours des divisions mitotiques et méiotiques dans les cellules de la lignée germinale

Stade	Événements	Nom de la cellule	État du génome
Intervalle de repos entre deux divisions cellulaires mitotiques	Métabolisme cellulaire normal	♀ Oogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
Mitose			
Phase préparatoire	La réplication de l'ADN produit des chromosomes à doubles filaments	♀ Oogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à doubles filaments se condensent		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur ; les centromères se dédoublent		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome à double filament se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fils		
Cytocinèse	La cellule se divise	♀ Oogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
Méiose I			
Phase préparatoire	La réplication de l'ADN produit des chromosomes à deux filaments	♀ Oocyte primaire ♂ Spermatocyte primaire	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à double filament se condensent ; les deux chromosomes de chaque paire homologue s'apparient en alignant leurs centromères pour former une structure en chiasma à quatre membres (tétrade ou bivalent : <i>NdT</i>) ; la recombinaison par crossing-over se produit.		
Métaphase	Les chromosomes appariés s'alignent à l'équateur. <i>Les centromères ne se dédoublent pas</i>		
Anaphase et télophase	Un chromosome à deux filaments de chaque paire homologue est attribué à chaque cellule fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise	♀ Un oocyte secondaire et le premier globule polaire ♂ Deux spermatocytes secondaires	Haploïde, 2N
Méiose II			
Prophase	<i>Il n'y a pas de réplication de l'ADN au cours de la seconde division méiotique ; les chromosomes à doubles filaments se condensent.</i>		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur ; les centromères se dédoublent.		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fils		
Cytocinèse	La cellule se divise	♀ Un oocyte définitif et trois globules polaires ♂ Quatre spermatozoïdes	Haploïde, 1N

filaments (c'est-à-dire, deux chromatides unies par un centromère). Lors des derniers stades de la prophase, les chromosomes à double filament de chacune des paires de chromosomes homologues, se rejoignent et s'accolent, les deux centromères en regard l'un de l'autre, en une structure appelée **tétrade** ou **bivalent** (composée de quatre chromatides, deux centromères et deux chromosomes). Ce phénomène de **synapsis** permet aux deux chromosomes homologues d'échanger de larges segments d'ADN par un processus appelé **enjambement** (**crossing over**) (*ndt* : ce dernier est visible au microscope à la fin de la

prophase, au stade diplotène, et porte le nom de **chiasma**). La **recombinaison** du matériel génétique entre les chromosomes homologues maternels et paternels qui en résulte se fait largement au hasard ; par conséquent, la variabilité génétique des futurs gamètes est accrue. Comme mentionné plus tôt, l'oocyte primaire entre dans une phase d'arrêt méiotique au cours de la première prophase méiotique.

Au cours de la **métaphase**, les tétrades à chiasma s'organisent à l'équateur du fuseau d'une manière similaire à celle qui se produit lors de la mitose et, au cours de l'**anaphase**, un

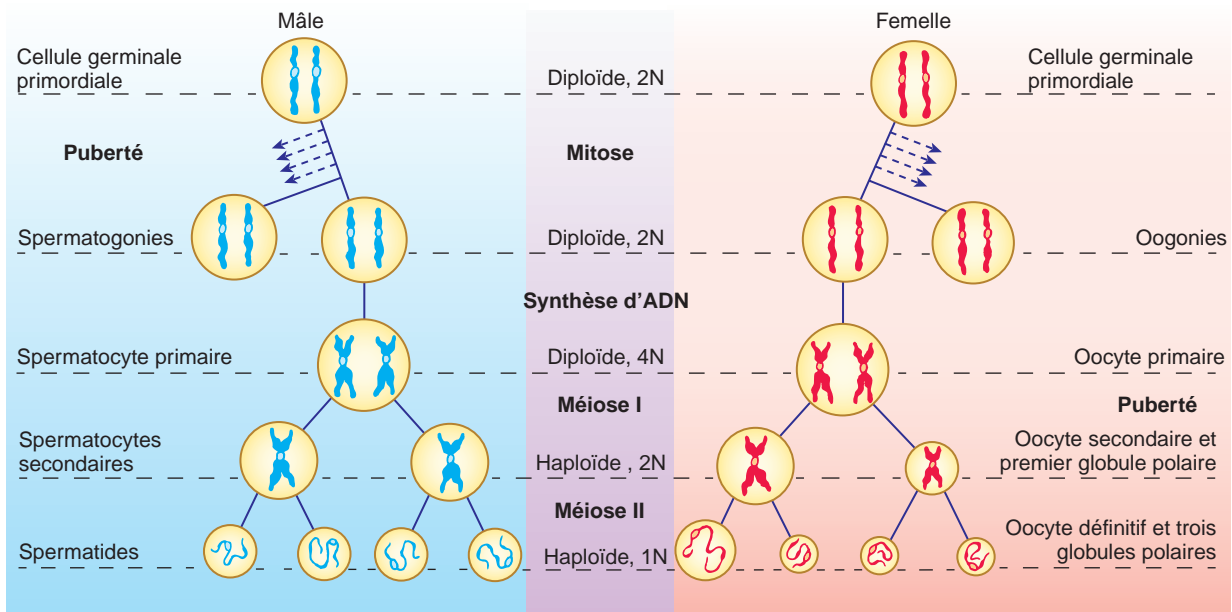


Figure 1-3. Maturation nucléaire des cellules germinales et méiose chez le mâle et la femelle. Chez le mâle, les cellules germinales primordiales (CGPs) restent quiescentes jusqu'à la puberté, lorsqu'elles se différencient en spermatogonies et commencent la mitose. Au cours de la vie adulte, les spermatogonies produisent les spermatocytes primaires qui s'engagent dans la méiose et la spermatogénèse. Chaque spermatocyte primaire se divise pour former deux spermatocytes secondaires, qui forment chacun deux spermatozoïdes. Donc, chaque spermatocyte primaire engendre quatre gamètes fonctionnels. Dans le sexe féminin, les CGPs se différencient en oogonies qui se multiplient par mitose puis entrent en méiose comme oocytes primaires au cours de la vie fœtale. Les oocytes primaires s'arrêtent en prophase I jusqu'à ce que la méiose reprenne au cours d'un cycle menstruel. Chaque oocyte primaire a le potentiel de former un oocyte secondaire et un premier globule polaire. De plus, chaque oocyte secondaire a celui de former l'oocyte définitif et un nouveau globule polaire, tandis que le premier globule polaire a le potentiel de former deux globules polaires. Donc, chaque oocyte primaire a le potentiel de produire un seul gamète fonctionnel et trois globules polaires.

chromosome à double filament de chacune des paires de chromosomes homologues est distribué à chacun des deux noyaux fils. Au cours de la première division méiotique les centromères des chromosomes ne se répliquent pas; par conséquent, les deux chromatides de chaque chromosome restent ensemble. Les noyaux fils qui en résultent sont donc haploïdes mais $2N$: ils contiennent la même quantité d'ADN que la cellule germinale parentale, mais la moitié de ses chromosomes. Après la formation des deux noyaux fils, la cellule elle-même se divise (elle subit une **cytokinèse**). La première division méiotique produit deux **spermatocytes secondaires**, chez le mâle, et un **oocyte secondaire** et un **globule polaire**, chez la femelle (voir Fig. 1-3).

Seconde division méiotique : Les chromosomes à doubles filaments se divisent et fournissent quatre cellules filles haploïdes, $1N$

Il n'y a pas de réplication d'ADN au cours de la seconde division de méiose. Les vingt-trois chromosomes à doubles filaments se condensent au cours de la prophase de la seconde division méiotique et s'alignent au cours de la métaphase. Les centromères des chromosomes se répliquent alors et, durant l'anaphase, les chromosomes à doubles filaments se séparent en deux chromosomes faits chacun d'un seul filament (chromatide), chacun d'eux étant destiné à chacun des noyaux fils. Chez les mâles, la seconde division cellulaire méiotique produit deux **spermatocytes définitifs**, plus communément appelés **spermatozoïdes** (c'est-à-dire un total de quatre pour chaque cellule germinale

entrant en méiose). Chez la femelle, la seconde division méiotique est, comme la première, radicalement inégale, produisant un volumineux **oocyte définitif** et un autre minuscule globule polaire. Le premier globule polaire peut subir simultanément une seconde division méiotique, produisant un troisième globule polaire (voir Fig. 1-3).

Chez la femelle, l'oocyte entre dans une seconde phase d'arrêt méiotique au cours de la seconde métaphase méiotique, avant la réplication des centromères. La méiose ne s'achève que si la cellule est fécondée.

SPERMATOGENÈSE

Maintenant que la méiose a été décrite, il est possible de décrire et de comparer les processus spécifiques de la spermatogénèse et de l'oogénèse. A la puberté, les testicules commencent à sécréter des quantités fortement accrues d'une hormone stéroïde, la **testostérone**. Cette hormone a une multitude d'effets. En plus de la stimulation du développement de nombreuses caractéristiques sexuelles secondaires, elle déclenche la croissance des testicules, la maturation des tubules séminifères et le commencement de la spermatogénèse.

Sous l'influence de la testostérone, les cellules de Sertoli se différencient en un système de tubules séminifères. Les CGPs quiescentes reprennent leur développement, se divisent plusieurs fois par mitose, puis se différencient en spermatogonies. Celles-ci sont localisées immédiatement sous la lame basale entourant les tubules séminifères, où elles occupent des poches entre les cellules de Sertoli (Fig. 1-4 A). Les cellules de Sertoli adjacentes sont interconnectées entre ces poches par des

Chapitre 7

Développement de la peau et de ses dérivés

RÉSUMÉ

La peau, ou tégument, comprend deux couches : l'**épiderme** et le **derme**. L'épiderme est principalement formé par l'ectoderme de surface embryonnaire, bien qu'il soit également colonisé par des **mélanocytes** (cellules pigmentaires) qui sont dérivés de cellules des crêtes neurales et par des **cellules de Langerhans**, qui sont des cellules immunitaires originaires de la moelle osseuse. Le derme du tronc est un tissu mésodermique. Le derme ventral dérive principalement de la couche somatique de la lame latérale du mésoderme, alors que le derme dorsal provient des dermomyotomes, subdivisions des somites (développé dans le Chapitre 8). Le derme de la tête est formé par les cellules des crêtes neurales (traité dans les Chapitres 4 et 17).

Après la neurulation, l'ectoderme de surface, dont l'épaisseur est originellement celle d'une seule couche de cellules, forme une couche externe d'épithélium squameux simple, appelé **périderme**. La couche interne est alors appelée **couche basale**. Dans le courant de la onzième semaine, celle-ci produit une nouvelle **couche intermédiaire** entre elle-même et le périderme. La couche basale est alors appelée **couche germinative (stratum germinativum)** ; cette couche va continuer à produire l'épiderme tout au long de la vie. Dès la vingt et unième semaine, la couche intermédiaire est remplacée par les trois couches définitives de l'épiderme : le **stratum épineux** (couche spino-cellulaire), le **stratum granuleux** et la couche externe ou **stratum corneum** ou **couche cornée**. Les cellules de ces couches sont appelées **kératinocytes** du fait qu'elles contiennent les **kératines**, caractéristiques de l'épiderme. Les couches de l'épiderme représentent une progression de la maturation : les kératinocytes produits par le stratum germinativum se différencient lorsqu'ils se déplacent vers l'extérieur pour former les deux couches intermédiaires et les kératinocytes aplatis, morts et chargés de kératine de la couche cornée, qui sont finalement desquamés à la surface de la peau. En se développant, l'épiderme définitif perd le périderme sus-jacent qui est graduellement éliminé dans le liquide amniotique. Les cellules de la peau du fœtus éliminées dans le liquide amniotique peuvent être récoltées par amniocentèse et cultivées pour qu'elles forment des **cellules souches amniotiques**, qui ont une valeur thérapeutique potentielle (traité dans le Chapitre 6).

Le derme contient la plupart des tissus et des structures de la peau, notamment les vaisseaux sanguins, les nerfs, les faisceaux musculaires et la plupart de ses structures sensorielles. La couche superficielle du derme développe des projections appelées **papilles dermiques** qui s'emboîtent avec des projections vers la profondeur de l'épiderme appelées **crêtes épidermiques**.

Un certain nombre de structures spécialisées se développent dans l'ectoderme de surface, en ce compris les poils, une variété de glandes épidermiques, les ongles et les dents (traitées dans le Chapitre 17). Les **follicules pileux** prennent naissance sous forme de bâtonnets qui croissent en profondeur dans le derme, à partir du stratum germinativum. La base en forme de massue de chaque follicule pileux est indentée par une petite butte de derme, appelée **papille dermique** et la tige du poil

est produite par la **matrice germinative** de l'ectoderme qui recouvre la papille dermique. Les divers types de glandes épidermiques naissent également sous la forme de diverticules de l'épiderme. Certaines naissent du collet du follicule pileux, d'autres, dirigées vers le bas, du stratum germinativum. Les quatre principaux types de glandes épidermiques sont les **glandes sébacées** qui sécrètent le sébum huileux qui lubrifie la peau et les poils, les **glandes sudoripares apocrines**, observées dans la fosse axillaire, la région pubienne et d'autres régions spécifiques de la peau qui sécrètent des substances odorantes, les **glandes sudoripares eccrines**, qui sont largement distribuées à la surface de la peau, où elles contribuent à la thermorégulation du corps en le refroidissant, et les glandes mammaires. Les ébauches des ongles naissent à l'extrémité distale des doigts et migrent ensuite tout autour vers le côté dorsal. La plaque de l'ongle grandit à partir d'une partie spécialisée du stratum germinativum localisée dans le **pli de l'ongle** de l'épiderme qui recouvre l'extrémité proximale de l'ébauche de l'ongle.

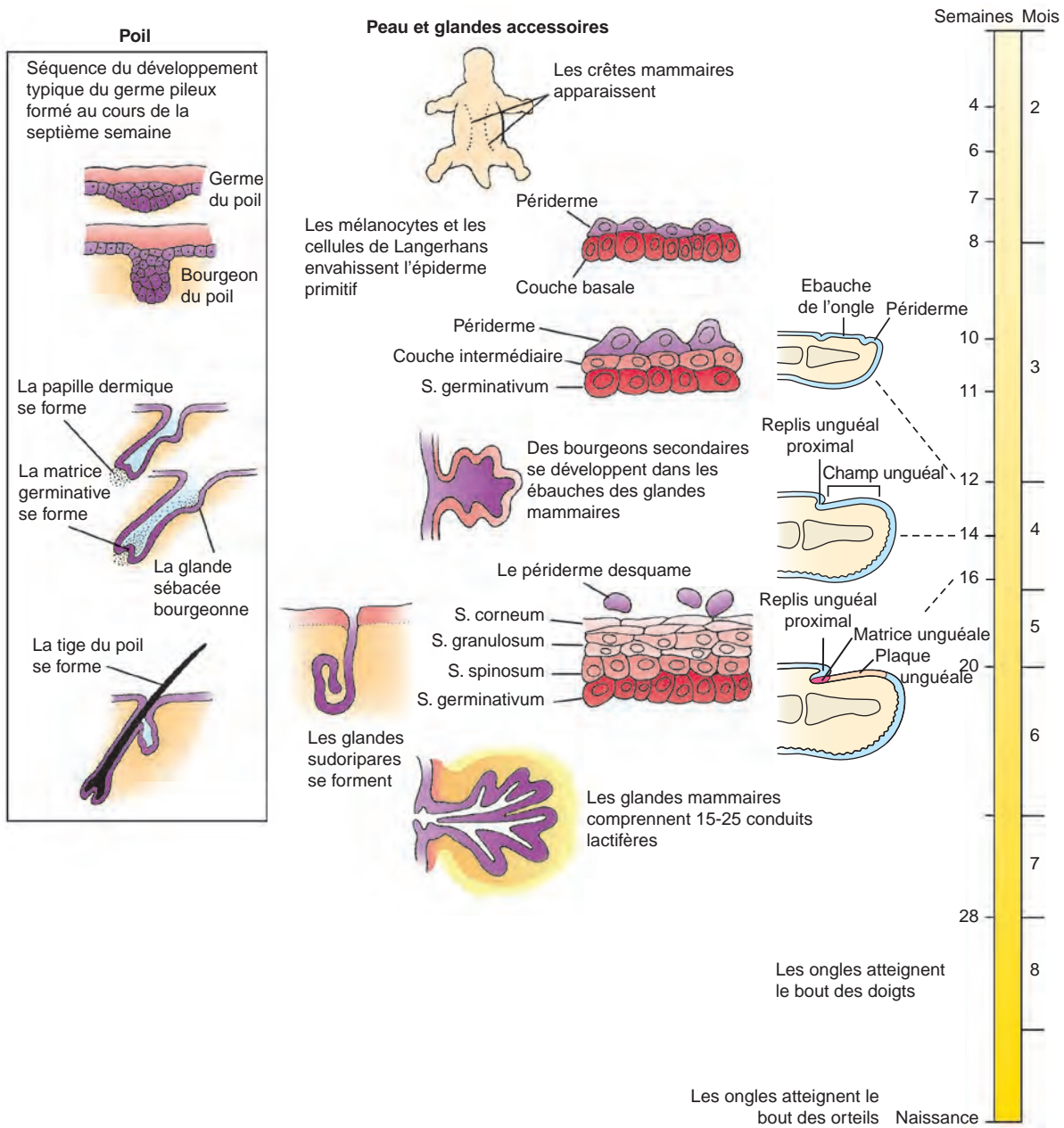
Avant-goût clinique

Vous êtes un pédiatre qui suit une petite fille âgée de 3½ ans souffrant de constipation chronique qui a commencé au début de l'apprentissage du « petit pot ». Vous recevez un message de votre boîte vocale vous informant que la mère de l'enfant a appelé la nuit de la salle des urgences. Apparemment, elle a amené sa fille, tard le soir à l'hôpital, après avoir constaté que son enfant avait un prolapsus rectal (extrusion du rectum à travers l'anus) après avoir forcé pour aller à la selle.

Vous voyez l'enfant avec sa mère, plus tard dans la journée, pour le suivi. La petite fille a été examinée à la salle des urgences par un chirurgien qui a réduit le prolapsus sans faire appel à la chirurgie et a prescrit un lavement ainsi qu'un émoullient fécal. Le chirurgien a mentionné à la famille que leur pédiatre leur parlerait des conditions, comme une fibrose kystique, qui pourrait être associée au prolapsus rectal et qu'il prendrait des dispositions pour effectuer le test de dépistage de telles conditions.

En examinant l'abdomen de l'enfant à la recherche de selles durcies, vous avez noté sa pâleur, sa peau velouteuse ainsi qu'un nombre inhabituel de meurtrissures et de cicatrices atrophiques (cicatrices élargies) sur l'avant de ses jambes. La mère vous rappelle que sa fille est née un mois trop tôt après la « rupture prématurée de la poche des eaux » et qu'elle était un bébé « sans énergie » qui a commencé à marcher tardivement. Sa mère ajouta que la petite fille avait hérité de son père « une souplesse articulaire excessive » et la fille commença à démontrer à quel point ses articulations sont flexibles (Fig. 7-1). Vous avez également constaté combien sa peau était hyperextensible.

Vous expliquez à la maman qu'il est certainement raisonnable de procéder au test pour la fibrose kystique, mais que vous soupçonnez un **syndrome d'Ehlers-Danlos (SED)** qui est une perturbation héréditaire du tissu conjonctif. Le SED est effectivement un groupe de perturbations provoquées par des mutations de plusieurs gènes impliqués dans la formation des constituants structurels de la peau et des articulations. Le SED



Echelle du temps. Développement de la peau et de ses dérivés.

classique est causé par des mutations les gènes des COLLAGÈNES DES TYPES I et V. Vous rassurez la maman en lui disant que l'état de sa fille peut être géré en réduisant certains types d'activités et en procédant à un monitoring pour rechercher d'éventuelles complications plus significatives comme une dilatation de la racine de l'aorte.

ORIGINE DE L'ÉPIDERME ET DU DERME DE LA PEAU

L'ECTODERME DE SURFACE FORME L'ÉPIDERME

L'ectoderme de surface qui recouvre l'embryon est initialement composé d'une seule couche de cellules. Après la neurulation,

au cours de la quatrième semaine, l'ectoderme de surface prolifère pour former une nouvelle couche externe constituée d'un épithélium squameux simple appelé le **périderme** (Fig. 7-2A). La couche sous-jacente de cellules prolifératives est alors appelée **couche basale** et elle est séparée du derme par la lame basale contenant des protéines comme le collagène, la laminine et la fibronectine. Les cellules du périderme sont progressivement éliminées dans le liquide amniotique. Dans les conditions normales, le périderme est éliminé complètement à la vingt et unième semaine, mais, chez certains fœtus, il persiste jusqu'à la naissance, sous la forme d'une « coquille » ou un « cocon » autour du nouveau-né ; cette membrane est enlevée par le médecin ou bien s'élimine spontanément au cours des premières semaines de la vie. Ces bébés sont dits des **bébés collodions**.

Au cours de la onzième semaine, la prolifération de la couche basale produit une nouvelle **couche intermédiaire** juste à la face profonde du périderme (Fig. 7-2B). Cette couche

est le précurseur des couches externes de l'épiderme à maturité. La couche basale, désormais appelée **couche germinative** ou **stratum germinativum**, constitue la couche des cellules souches qui continuent à réapprovisionner l'épiderme durant toute la vie. Les cellules de la couche intermédiaire contiennent les **kératines**, protéines caractéristiques de l'épiderme différencié; c'est pourquoi ces cellules sont appelées **kératinocytes**.

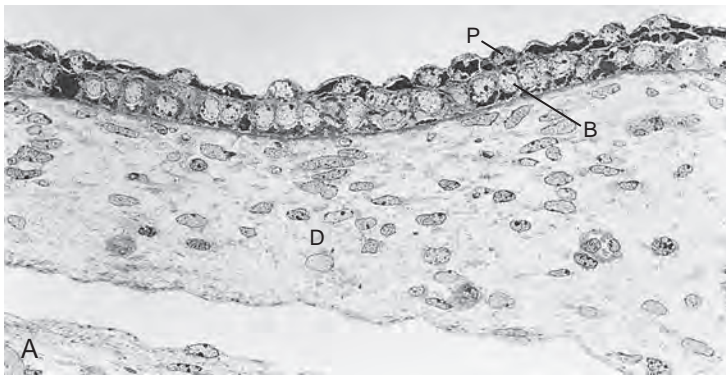


Figure 7-1. Démonstration d'une hyperflexibilité indolore de la troisième articulation métacarpo-phalangienne droite d'un enfant.

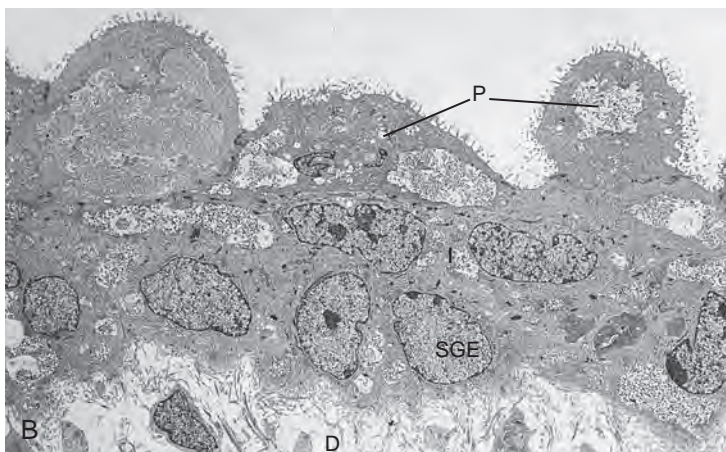
Au cours de la première partie du cinquième mois, à peu près au moment où le périoderme est éliminé, la couche intermédiaire est remplacée par trois couches définitives de l'épiderme externe : le **stratum épineux** interne (ou **couche épineuse** ou spino-cellulaire) le **stratum granulosum** intermédiaire (ou **couche granuleuse**) et le **stratum corneum** (ou **couche cornée**) externe (Figs. 7-3, 7-4). Cette transformation commence à l'extrémité crâniale du fœtus et progresse en direction caudale. Les couches de l'épiderme représentent une progression de la maturation : les kératinocytes présomptifs sont produits constamment par le stratum germinativum, ils se différencient en se déplaçant vers le stratum corneum et, finalement, ils desquament et s'éliminent de la surface de la peau.

Les cellules du stratum germinativum sont les seules à se diviser dans l'épiderme normal. Ces cellules contiennent un réseau dispersé de filaments de kératines primaires (krt) spécifiques de cette couche, tels que krt5 et krt14, et sont connectées par des jonctions membranaires intercellulaires appelées **desmosomes**. Avec les jonctions adhérentes, les desmosomes confèrent une structure serrée, étanche, résistante à l'absorption ou à la perte d'eau et à l'infection. En outre, les desmosomes contribuent à distribuer uniformément les forces sur l'épiderme.

Lorsque les cellules du stratum germinativum se déplacent dans le stratum spinosum qui le recouvre (et dont l'épaisseur est de quatre à huit cellules ; voir Fig. 7-4), les filaments intermédiaires faits de krt5 et de krt14 sont remplacés par des filaments intermédiaires faits de deux kératines secondaires, krt1 et krt10. Celles-ci sont reliées par des ponts disulfures qui leur confèrent une résistance accrue. De plus, des cellules du stratum spinosum produisent la **protéine d'enveloppe**, l'involucrine.



8 semaines



11 semaines

Figure 7-2. Différenciation de l'ectoderme en épiderme primitif. *A*, Micrographie optique. Entre la huitième et la neuvième semaine, l'ectoderme de surface forme une couche de périoderme (P). La couche en prolifération est maintenant appelée la couche basale (B) et est adjacente au derme (D). *B*, Micrographie prise au microscope électronique à transmission. A onze semaines, la couche basale produit une couche intermédiaire et est alors nommée stratum germinativum (SGE), la couche adjacente au derme (D). Une couche extérieure de périoderme (P) complète mais irrégulière est toujours apparente.

Lorsque les cellules du stratum spinosum migrent à leur tour dans le stratum granulosum, elles produisent d'autres **protéines d'enveloppe** comme la loricrine et l'envoplakine, qui, ensemble, avec la protéine d'enveloppe involucrine, bordent la face interne de la membrane plasmique. L'enzyme transglutaminase lie entre elles les protéines d'enveloppe. Une autre protéine appelée filaggrine est produite à ce moment. La filaggrine s'agrège avec les filaments de kératine pour former des faisceaux serrés, contribuant à aplanir les cellules. Des granules contenant des lipides (**granules lamellaires**) qui aident à rendre la peau étanche sont également produits. Finalement, dans le processus appelé **cornification**, des enzymes lytiques sont libérés dans la cellule, l'activité métabolique cesse et l'énucléation survient, ce qui provoque la perte du contenu cellulaire y compris du noyau. Par conséquent, les kératinocytes qui entrent dans le stratum corneum sont aplatis, ayant l'aspect d'écailles, et deviennent des kératinocytes différenciés terminaux ou **squames**.

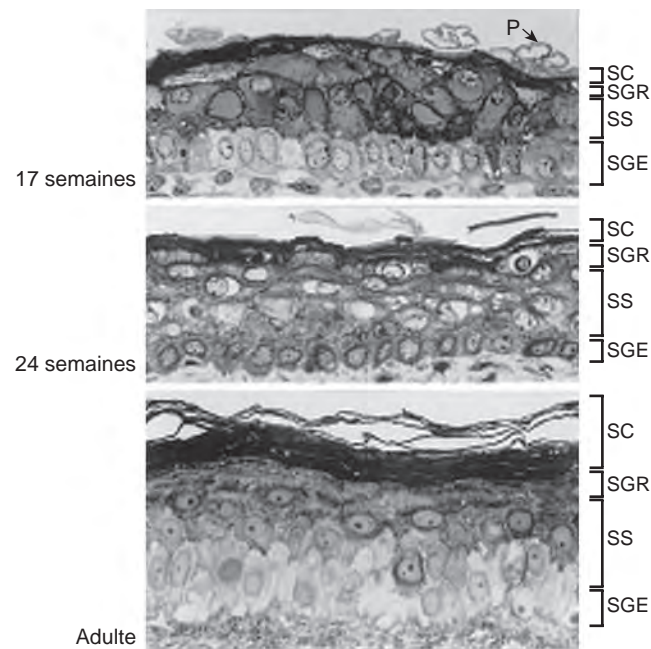
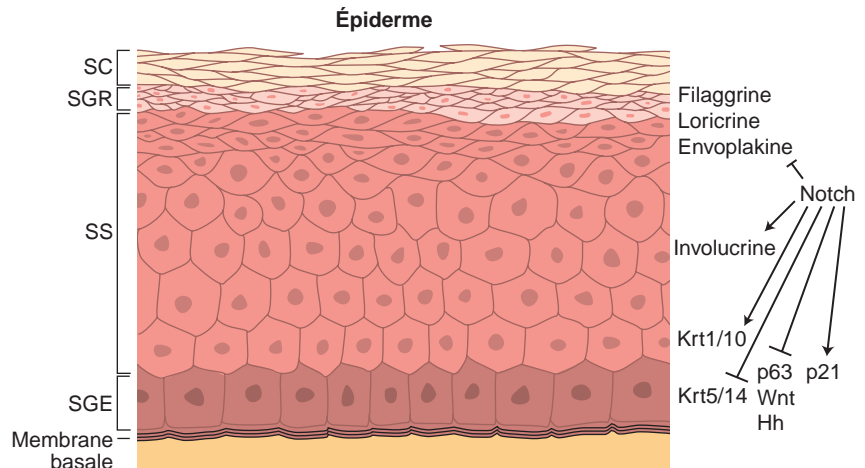


Figure 7-3. Différenciation de l'épiderme mature. Micrographies optiques. Le périderme (P) est éliminé au cours du quatrième mois et normalement absent à la vingt-et-unième semaine. Les couches de l'épiderme définitif, comprenant le stratum germinativum (SGE) le stratum spinosum (SS), le stratum granulosum (SGR) et le stratum corneum (SC), commencent à se développer au cours du cinquième mois et seront pleinement différenciées après la naissance.

Figure 7-4. Expression différentielle des kératines et des protéines d'enveloppe au cours de la différenciation de la peau. Notch favorise les premiers stades de la différenciation en inhibant les signaux prolifératifs de p63, Wnt et Hh et en activant l'inhibiteur du cycle cellulaire p21 dans le stratum germinativum (SGE). De plus, notch inhibe les derniers stades de la différenciation. SC, stratum corneum ; SGR, stratum granulosum ; SS, stratum spinosum.



Au labo de recherche

CELLULES SOUCHES DANS LES TÉGUMENTS

La peau est l'organe le plus grand du corps. Il se renouvelle toutes les quatre semaines, ce qui implique qu'un rapide turnover cellulaire ait lieu. En conséquence, la peau requiert un grand nombre de **cellules souches**, qui, en raison de leur localisation dans l'organisme, peuvent être facilement utilisées à des fins thérapeutiques dans le but de régénérer la peau et ses dérivés. De plus, les cellules souches ont le potentiel de régénérer d'autres organes.

On trouve dans la peau trois populations clairement distinctes de cellules souches (Fig. 7-5).

- Les cellules souches basales, qui donnent naissance à la peau inter-folliculaire (c'est-à-dire, la peau située entre les follicules pileux)
- Le renflement qui donne naissance au follicule pileux mais peut aussi donner naissance, après une plaie importante, à de l'épiderme inter-folliculaire et des glandes sébacées. C'est pour cette raison, qu'une greffe de peau n'est pas indispensable après un traumatisme du tissu (brûlure par exemple) si les follicules pileux sont restés intacts
- Les cellules à la base de la glande sébacée, qui régèrent les sébocytes

Ces trois populations de cellules souches sont caractérisées par l'expression de p63 (un facteur de transcription aussi appelé *tumor protein p73-like*), de la E-cadhérine, et des kératines krt5 et krt14. Bien que la différenciation des trois populations de cellules souches soit différente l'une de l'autre eu égard à leur dépendance vis-à-vis des voies de signalisation hedgehog (Hh) et Wnt, dans les trois cas, la différenciation requiert l'activation de la signalisation notch. Ceci est illustré pour la peau par la Figure 7-4, qui montre que la signalisation notch favorise la mise en route de la différenciation en induisant l'expression de p21 (un inhibiteur du cycle cellulaire) et de krt1/10, tout en inhibant l'expression de composants et de régulateurs de cellules souches tels krt5/14 et p63. La signalisation notch inhibe également les signalisations Wnt et Hh, ainsi que l'expression de marqueurs de la différenciation tardive (par exemple, la loricrine). De plus, une nouvelle population de cellules multipotentes, connues sous l'appellation de cellules précurseurs issues de la peau (SKPCs), a été identifiée. Les cellules qui en sont issues in vitro appartiennent à la fois aux lignages épidermique et mésenchymateux, comme par exemple des cellules neuronales et gliales, des adipocytes, des cellules musculaires lisses, et des chondrocytes. On pense que les SKPCs dérivent de cellules des crêtes neurales (comme le sont les cellules souches des crêtes neurales dans l'intestin chez l'adulte; voir les Chapitres 4 et 14) ; leur nombre est le plus élevé chez le fœtus et décline après la naissance.

Des travaux récents se sont focalisé sur l'induction de **cellules souches pluripotentes** à partir de cellules somatiques. C'est ainsi qu'il fut démontré que les fibroblastes du derme humain et les kératinocytes peuvent être reprogrammés pour devenir pluripotents (c-à-d capables de donner naissance à de très nombreux types cellulaires différents), par l'addition d'une combinaison de facteurs (p.ex., Oct4, Sox2, nanog, Lin28), ce qui ouvre la perspective de nouvelles stratégies en médecine régénérative (voir également le Chapitre 5 sur les cellules IPS).

En clinique

MALADIES HÉRÉDITAIRES DE LA PEAU

L'intégrité structurale de l'épiderme est critique pour sa fonction et est assurée en partie par l'assemblage de kératines et de protéines desmosomales en un réseau qui fournit à l'épithélium sa force tensionnelle. Pour cette raison, les **syndromes de fragilité cutanée** peuvent être dus à des mutations affectant des transglutaminases, les protéines d'enveloppe, les desmosomes, les kératines, les connexines et des protéases ainsi qu'à des anomalies du métabolisme des lipides. A titre d'exemples, des mutations dans différentes **KERATINES** peuvent être responsables de l'**épidermolyse bulleuse simple** ou **hyperkératose épidermolytique**. Ces syndromes se manifestent par de la vésication ou par la séparation de l'épiderme à l'endroit du tissu où le gène muté joue un rôle critique dans l'adhérence (Fig. 7-6A, B). Il est vital de traiter ces deux syndromes dès la naissance à cause du risque d'infection.

Quelques perturbations héréditaires proviennent d'une kératinisation excessive de la peau ou **ichthyosis**. Par exemple, les nourrissons souffrant d'**ichthyosis lamellaire** ont une peau qui ne peut pas desquamer correctement et s'écaille en plaques,

parfois sur tout le corps. Ces bébés ont des déficiences dans les mécanismes qui organisent les fibres de kératine en faisceaux et qui contrôlent la formation des granules lamellaires dans les cellules du stratum granulosum. Il en résulte que les kératinocytes ne réalisent pas leur maturation correctement et ne peuvent desquamer de la surface du stratum corneum. Par l'excès de peau, ces enfants peuvent naître sous forme de bébés collodion (c'est-à-dire enduits d'un film cutané fin et brillant). Les nourrissons affectés par ces maladies présentent des défauts de perméabilité et requièrent des soins particuliers mais sont en général viables. Cependant, les **foetus Harlequin** affectés par l'**ichthyosis lamellaire de type 1** se caractérisent par une peau rigide, profondément craquelée et meurent généralement très tôt après la naissance.

Les collagènes et autres protéines matricielles sont indispensables à l'élasticité du derme ; des mutations dans ces protéines peuvent avoir pour conséquence des syndromes humains qui n'affectent pas seulement la peau, mais aussi les tendons, les ligaments, les articulations, et les tissus conjonctifs des vaisseaux sanguins et des intestins. Un dépôt anormal de la matrice extracellulaire peut engendrer une hyper-extensibilité de la peau, comme dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (mutations dans les **COLLAGÈNES** de types I et IV, voir l'avant-goût clinique de ce Chapitre), qui se traduit également par une hyper-flexibilité des articulations et rend les vaisseaux sanguins et les intestins susceptibles de se rompre. Alternativement, un dépôt anormal de la matrice extracellulaire peut limiter la flexibilité, comme dans le cas du syndrome de la peau rigide (mutations de la **FIBRILLINE 1**). Ce syndrome est aussi associé à des contractures articulaires.

Chez l'adulte, des déséquilibres entre prolifération et différenciation cellulaires peuvent également provoquer des troubles cutanés. Par exemple, des taux excessifs de facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , une cytokine pro-inflammatoire, peuvent donner du **psoriasis** et d'autres maladies hyperprolifératives

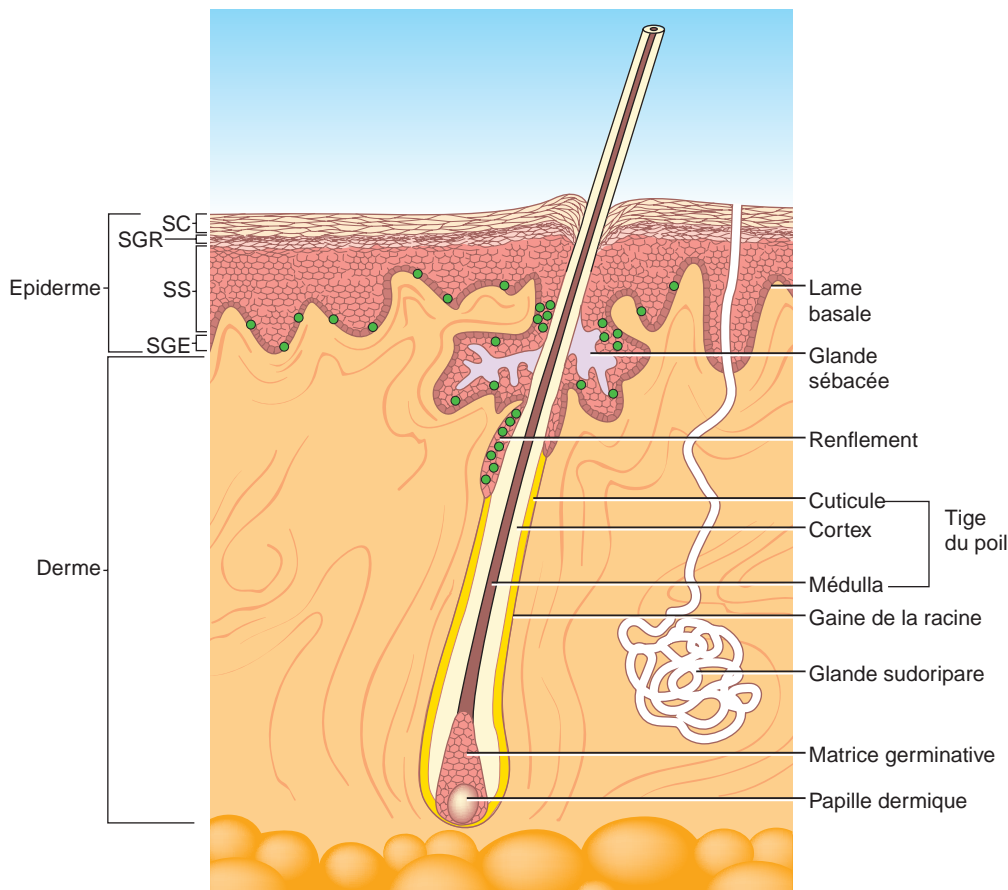


Figure 7-5. Structure d'un follicule pileux montrant le bulbe et les couches de la tige du poil. Les cellules souches dans le bulbe, le stratum germinativum (SGE), et la glande sébacée sont montrés en vert. SC, stratum corneum ; SGR, stratum granulosum ; SS, stratum spinosum.

Schoenwolf | Bleyl |
Brauer | Francis-West

Embryologie humaine de Larsen

Un ouvrage de référence consacré au développement de l'être humain : de la formation des gamètes à la naissance.

Un livre novateur

Outre une étude évolutive du développement du corps humain depuis sa conception jusqu'à sa naissance, cet ouvrage envisage les processus développementaux en termes de biologie descriptive, clinique, génétique et moléculaire. Il fait appel à des notions de physiologie et de physiopathologie, de biologie moléculaire et de génétique.

Les différentes phases du développement

Chacun des 20 chapitres détaille les différentes phases du développement de l'embryon et du fœtus. Ils présentent de manière systématique les applications cliniques et les principes expérimentaux qui ont permis la mise en évidence et la compréhension de l'évènement dont il fait l'objet.

Les nouveautés de la 4^e édition

► Le texte a été mis à jour et la maquette revue afin de le rendre plus clair et d'inclure de nouvelles informations

scientifiques et médicales parues depuis la précédente édition.

► Une nouvelle section a été ajoutée pour clôturer les chapitres : « L'embryologie en pratique ». Cette section met l'accent sur les malformations congénitales et leurs répercussions dans la vie des enfants et de leur famille.

► De nombreuses nouvelles illustrations ont été ajoutées ; elles résultent des progrès de la recherche et de leur intérêt clinique. Cette édition rassemble une compilation d'illustrations relatives à l'embryologie descriptive humaine tridimensionnelle.

Traduction de la 5^e édition américaine

• **Henri Alexandre**, Professeur émérite de Biologie et d'Embryologie humaine de l'Université de Mons (UMons) et Professeur honoraire d'Embryologie comparée de l'Université libre de Bruxelles (ULB).

• **Jean Milaire**, Professeur émérite d'Anatomie et d'Embryologie humaines de l'Université libre de Bruxelles (ULB).

- Un résumé en début de chaque chapitre et un schéma récapitulatif
- Des cas cliniques réels introduisent le sujet
- Des encadrés complètent le sujet : sous l'angle clinique, dans les encadrés « En clinique » ou de la recherche dans les encadrés « Au labo de recherche »
- Des illustrations en couleurs, dont certaines en 3 dimensions, des échographies
- « L'embryologie pratique » met l'accent sur les malformations
- Des lectures conseillées à la fin de chaque chapitre

Chez le même éditeur



Publié dans sa version originale sous le titre **Larsen's Human Embryology**. Traduit de l'anglais avec l'autorisation des éditions Elsevier.

ELSEVIER

deboeck
SUPÉRIEUR **B**

ISBN : 978-2-8073-0650-9



NOTO
VERSION NUMÉRIQUE

<http://noto.deboecksuperieur.com> : la version numérique de votre ouvrage

- 24h/24, 7 jours/7
- Offline ou online, enregistrement synchronisé
- Sur PC et tablette
- Personnalisation et partage