

Chapitre 6 : La sphère chorale et le placenta

Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)

2014

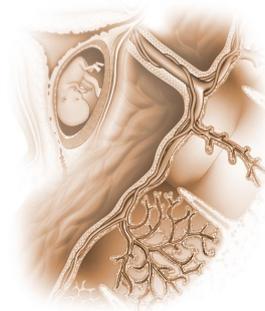
Table des matières

Introduction.....	0
1. DÉVELOPPEMENT DE LA SPHÈRE CHORIALE (de la deuxième à la quatrième semaine du développement).....	0
1.1. Au cours de la deuxième semaine de développement.....	0
1.2. Au cours de la troisième semaine du développement.....	0
2. FORMATION DU PLACENTA (de la quatrième semaine au quatrième mois)	0
2.1. À partir de la quatrième semaine.....	0
2.2. À partir de la fin du deuxième mois.....	0
2.3. A la fin du troisième mois.....	0
2.4. Au quatrième mois, il apparaît des remaniements de structure.....	0
3. PHYSIOLOGIE DU PLACENTA	0
3.1. Les échanges.....	0
3.2. Le rôle protecteur de la « barrière foëto-maternelle »	0
3.3. Le placenta glande endocrine.....	0

Introduction

Pendant toute l'embryogenèse, jusqu'à la quatrième semaine du développement, l'embryon est entouré par la sphère chorale, zone de contact et d'échanges entre l'embryon et l'organisme maternel. Les structures de la sphère chorale, incluses dans l'épaisseur de l'endomètre, se transformeront progressivement pour donner, à partir du deuxième mois, le placenta, organe qui contrôle la gestation et le développement du fœtus jusqu'à la fin de la grossesse.

Figure 1 : La sphère chorale et le placenta



1. DÉVELOPPEMENT DE LA SPHÈRE CHORIALE (de la deuxième à la quatrième semaine du développement)

La **sphère chorale** se constitue à partir du **trophoblaste** et du **mésenchyme extra-embryonnaire extra-cœlomique** sous-jacent :

Figure 2 : La sphère chorale

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1.1. Au cours de la deuxième semaine de développement

Au cours de la deuxième semaine le syncytiotrophoblaste devient lacunaire et ces **lacunes** se remplissent de sang maternel par érosion des **capillaires de l'endomètre** (début de la circulation utéro-lacunaire).

À partir du treizième jour, le **syncytiotrophoblaste** émet dans toutes les directions de l'espace des travées radiaires qui pénètrent dans l'endomètre et entraînent avec elles des cordons de cellules du **cytotrophoblaste** qui constituent l'axe des **villosités primaires**.

Figure 3 : Au cours de la deuxième semaine

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

1.2. Au cours de la troisième semaine du développement

Au cours de la troisième semaine, les villosités se développent et leur axe est envahi par le **mésenchyme extra-embryonnaire extra-cœlomique** de la lame chorale. Elles deviennent ainsi des **villosités secondaires** que l'on retrouve tout autour de l'œuf.

Entre le 18ème et le 21ème jour, des îlots vasculo-sanguins se constituent dans l'axe mésenchymateux des villosités, comme dans tout le reste du mésenchyme extra-embryonnaire ; les villosités deviennent alors des **villosités tertiaires**.

Après la formation de ces dernières, le cytotrophoblaste continue à proliférer à l'extrémité de chaque

villosité sous forme de cordons cellulaires, les **colonnes cytotrophoblastiques**, qui traversent le syncytium. Ces colonnes s'anastomosent entre elles et se rejoignent à l'extérieur du **syncytiotrophoblaste** entourant l'œuf d'une **coque cytotrophoblastique** complète.

Ce développement du cytotrophoblaste transforme les lacunes en « **chambres intervillieuses** » c'est-à-dire en espace intervillitaire, constitué par une cavité bordée de syncytiotrophoblaste, en continuité directe avec la circulation maternelle.

Figure 4 : Au cours de la troisième semaine

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

Vers le 21^{ème} jour, on distingue deux types de villosités :

- des **villosités tertiaires libres** dont l'extrémité flotte dans la **chambre intervillieuse**,
- des **villosités crampons** dont l'extrémité est attachée à la **coque trophoblastique**.

Figure 5 : Vers le 21^{ème} jour

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2. FORMATION DU PLACENTA (de la quatrième semaine au quatrième mois)

2.1. À partir de la quatrième semaine

À partir de la **quatrième semaine**, les villosités tertiaires du chorion chevelu vont devenir les **villosités primordiales** du placenta et chacune d'elles donne naissance à des bourgeonnements de structure identique (**villosités de deuxième ordre**) qui font saillie dans la **chambre intervillieuse** et donnent à leur tour des **villosités de troisième ordre ou villosités terminales**.

Cette évolution s'accompagne d'une différenciation vasculaire : l'axe vasculaire de chaque villosité primordiale et son arborisation constitue une unité vasculaire fonctionnelle, « **le cotylédon fœtal** ».

L'axe vasculaire des villosités est constitué d'une **veine centrale** (vaisseau efférent) et de **deux artérioles para-centrales** (vaisseaux afférents) anastomosées entre elles par un réseau capillaire sous-trophoblastique.

Figure 6 : A partir de la quatrième semaine

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

De la **quatrième semaine au quatrième mois**, l'axe vasculaire des villosités est en continuité avec les vaisseaux dérivés des ébauches vasculaires du **mésenchyme extra-embryonnaire** de la lame choriale et du **pédicule embryonnaire**.

Ce système vasculaire « extra-embryonnaire » est drainé par les **vaisseaux ombilicaux**, qui feront ultérieurement jonction avec la circulation intra-embryonnaire.

Figure 7 : De la quatrième semaine au quatrième mois

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.2. À partir de la fin du deuxième mois

L'évolution de la sphère choriale va conduire à la **délimitation du placenta** :

- les **villosités choriales orientées** du côté de la **caduque ovulaire** (entre l'œuf et la cavité utérine)

vont s'effacer et dégénérer ; elles laissent place au chorion lisse, avasculaire, constitué d'une seule couche de cytotrophoblaste et du mésenchyme extra-embryonnaire de la lame choriale, sous-jacente.

- les villosités orientées vers la **caduque basilaire** (entre l'œuf et la paroi utérine) se développent et constituent le **chorion chevelu** dont dérivera le placenta.

Le chorion chevelu comporte 20 à 40 villosités primordiales (ou de premier ordre). Certaines, les villosités crampons, s'étendent de la **plaque choriale** à la **plaque basale**; d'autres restent libres dans les chambres intervillieuses.

Figure 8 : La délimitation du placenta

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.3. A la fin du troisième mois

À la fin du troisième mois, l'augmentation de volume de la **cavité amniotique** (qui a déjà provoqué l'effacement du cœlome extra-embryonnaire) plaque la **caduque ovulaire** contre la **caduque pariétale**, en oblitérant la **cavité utérine**.

Le **placenta** devient alors un organe discoïde attaché à la paroi utérine par sa face maternelle ou **plaque basale** tandis que sa face fœtale ou **plaque choriale** donne attache au **cordon ombilical**.

En périphérie du disque placentaire, les structures placentaires se continuent avec la **caduque pariétale** et les membranes qui délimitent la cavité amniotique (amnios et **chorion lisse**).

Figure 9 : A la fin du troisième mois

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

2.4. Au quatrième mois, il apparaît des remaniements de structure

À partir du troisième mois, le cytotrophoblaste cesse de proliférer. Ultérieurement :

- le **cytotrophoblaste disparaît des villosités** pour ne subsister (à partir du quatrième mois) que sous la forme de quelques **amas cellulaires isolés** sous le **syncytiotrophoblaste** ;
- en périphérie, la coque cytotrophoblastique s'amenuise et fait place en regard des villosités crampons à du tissu conjonctif.

Les restes cytotrophoblastiques confluent alors pour constituer les **septa inter-cotylédonaires** qui **délimitent** les «cotylédons maternels» (apparents sur la face maternelle du placenta, lors de la délivrance).

Figure 10 : Le cytotrophoblaste disparaît des villosités

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

3. PHYSIOLOGIE DU PLACENTA

En raison de l'organisation vasculaire et de sa composante endocrine, le placenta est l'organe qui assure d'une part les échanges respiratoires et métaboliques du fœtus avec l'organisme maternel et d'autre part permet le développement et le fonctionnement des structures indispensables au maintien de la grossesse.

3.1. Les échanges

Ces **échanges** se font à travers la « **barrière fœto-maternelle** », c'est à dire l'ensemble des structures qui séparent le **sang fœtal** et le **sang maternel** :

- l'**endothélium du capillaire villositaire**,
- la **basale du capillaire**,
- le **tissu conjonctif de la villosité**,
- la **couche des cellules du cytotrophoblaste** (cellules de Langhans),
- deux **basales séparées par un feutrage fibrillaire**,
- le **syncytiotrophoblaste**.

À partir du quatrième mois, du fait de la régression du cytotrophoblaste, la couche des cellules de Langhans disparaît et laisse un **espace clair** entre le mésenchyme villositaire et le syncytiotrophoblaste.

Figure 11 : Les échanges

Ceci est une animation, disponible sur la version en ligne.

Ces échanges sont sélectifs :

Ils ne se font pas toujours dans les deux sens et concernent :

- les gaz du sang (échanges respiratoires),
- l'eau et les sels minéraux,
- les glucides (dans les deux sens avec équilibre de la glycémie fœtale et de la glycémie maternelle),
- les protides, dégradés en acides aminés et resynthétisés dans leur forme fœtale au niveau de la bordure des villosités,
- les lipides, reconstitués selon un processus comparable (ou synthétisés dans les organes du fœtus),
- les vitamines, mais la vitamine K. passe mal et le taux fœtal est inférieur au taux maternel.

3.2. Le rôle protecteur de la « barrière fœto-maternelle »

Le rôle protecteur de la « barrière fœto-maternelle » est réel mais incomplet :

- la plupart des ions métalliques et métalloïde passent mal (bismuth, manganèse...) certains passent mieux (iode, brome, plomb...), le risque pour le fœtus dépend de leur toxicité spécifique ;
- la plupart des médicaments sont arrêtés, mais certains, en particulier les sulfamides et les antibiotiques, passent bien (attention à leur rôle tératogène éventuel) ;
- les parasites et micro-organismes ne passent pas, en principe, sauf en cas de lésion du placenta mais passage possible, même en l'absence de lésion, du tréponème (syphilis congénitale), du toxoplasme au dernier trimestre et, en fin de grossesse, du pneumocoque, du streptocoque et du collibacille ;
- les virus traversent facilement et peuvent être à l'origine de fausses-couches ou de malformations (ce risque tératogène est très élevé pour le virus de la rubéole). En ce qui concerne les virus V.I.H., ils ne provoquent pas de malformation mais leur passage trans-placentaire expose le nouveau-né au développement d'un syndrome d'immuno-dépression pendant les premières années de vie [**cf. ci-dessous "Pour en savoir plus : Tératologie"**];
- certains anticorps maternels traversent la barrière et assurent une protection pour le fœtus et le nouveau-né pendant la période périnatale. Dans le cas des anticorps du groupe rhésus, les anticorps maternels anti Rh+ peuvent être à l'origine d'une hémolyse néo-natale des érythroblastes, lorsque le fœtus est Rh-;
- selon un mécanisme encore mal élucidé, la sphère chorale et le placenta interviennent pour éviter le rejet par la mère des tissus étrangers que représentent l'embryon et ses annexes au moment de l'implantation et pendant la grossesse.

Figure 12 : Le rôle protecteur de la barrière "foeto-maternelle"



Pour en savoir plus

MALFORMATIONS ET FACTEURS TERATOGENES

On appelle malformations les anomalies morphologiques des organes résultant d'une perturbation pendant les processus morphogénétiques du développement. Elles interviennent entre la 3^{ème} semaine et le 3^{ème} mois de la gestation, leur description entre dans le cadre de la tératologie morphologique et sera envisagée avec le développement normal des différents appareils.

Les facteurs favorisants ou déclenchants sont appelés facteurs tératogènes.

Deux ordres de phénomènes distincts peuvent être à l'origine de malformations :

- des **facteurs génétiques** (anomalies chromosomiques ou mutations géniques)
- des **facteurs exogènes** (perturbations de l'environnement)

1- FACTEURS GENETIQUES (CONSTITUTIONNELS)

1.1. Les anomalies chromosomiques :

Elles peuvent être à l'origine de malformations des membres, de la face, de l'appareil cardiovasculaire, du système nerveux central....L'anomalie morphologique ou l'association de certains aspects malformatifs permet parfois d'évoquer un diagnostic (à confirmer par l'étude du caryotype) au cours de la surveillance échographique de la grossesse.

Exemples :

- faciès de la trisomie 21
- position des doigts de la trisomie 18
- pterigium colli du syndrome de Turner (45,X)

Des arguments expérimentaux permettent d'attribuer l'étiologie de ces malformations à des défauts d'expression de certains gènes.

1.2. Les anomalies génétiques :

1.2.1 gènes Hox :

Dans de nombreuses espèces la spécificité régionale du développement est contrôlée par les gènes homéotiques.

Chez les vertébrés, des gènes de ce groupe, les gènes Hox, ont été identifiés sur certains chromosomes. Leur rôle de facteur de transcription a été démontré, par exemple, dans le modelage du squelette axial et le développement des membres chez la souris et leur mode d'expression paraît dans l'espèce humaine caractéristique de chaque rhombomère au niveau du tronc cérébral. Ces gènes Hox agissent comme des déclencheurs du développement et réagissent directement avec l'ADN pour amorcer une cascade d'expression de gènes qui aboutit aux changements développementaux. L'expression des gènes Hox est elle-même contrôlée par l'acide rétinolique qui agirait comme un activateur. Par contre, un surdosage pourrait provoquer des malformations en particulier cranio-faciales (du même type que celles provoquées par certains agents tératogènes).

Souvent les mêmes gènes sont impliqués :

- dans le développement du système nerveux central, ce qui explique la survenue d'un retard mental associé à ces dysmorphologies.
- dans le développement des dérivés de l'intestin primitif et entraîner des malformations dont le diagnostic est parfois possible au cours de la surveillance de la grossesse (Diagnostic prénatal)

Par ailleurs certaines séquences de gènes Hox, identifiés dans d'autres espèces, ont pu être localisées sur les chromosomes humains (2, 7, 12, 17) par des techniques d'hybridation in situ.

1.2.2 Autres gènes impliqués :

Ces dernières années certains tableaux malformatifs majeurs ont pu être associés à une anomalie génétique. Par exemple, une mutation dite SHH (Sonic Hedgehog Mutation), située sur le chromosome 7 en 7q36, a été identifiée au cours de l'holoprosencéphalie (absence de développement du cerveau antérieur) mais certains porteurs de la mutation ont un phénotype normal. D'autres tableaux de malformations mineures (encore appelés dysmorphologies ou syndromes dysmorphiques) ont pu être associés à des perturbations dont les gènes ont été identifiés et localisés sur certains chromosomes humains (chromosome X ou autosomes 7, 11, 16..).

Les mécanismes génétiques sont variables (mutations de facteurs régulateurs de la transcription, anomalies du contrôle de l'expression..).

La reconnaissance de ces syndromes laisse espérer une meilleure compréhension des mécanismes du développement et un meilleur Conseil génétique des familles atteintes.

2. FACTEURS EXOGENES (ayant une action tératogène) : Quelque soit leur nature (très variée), les perturbations morphogénétiques qu'ils provoquent dépendent de **plusieurs critères** :

- **la sensibilité de l'embryon ou du fœtus**
- **le stade de développement** : un organe sera plus volontiers atteint et les malformations plus graves si la période de l'agression coïncide avec le début de l'organogénèse
- **le caractère plus ou moins spécifique de certains agents tératogènes pour un tissu cible particulier**
- **la durée et l'intensité de l'agression**

2.1. Les radiations ionisantes

Aux doses habituelles des examens médicaux, elles ne présentent pas de risque tératogène. Néanmoins la prudence est conseillée en cas de répétition et vis à vis des personnels exposés. En médecine du travail les limites admises sont, comme cela se doit, très inférieures aux expositions qui pourraient présenter un risque. En cas d'accident, concernant certaines radiations, l'estimation du risque prend en compte l'effet-dose et la pénétration.

2.2. Les médicaments et toxiques :

L'action tératogène de nombreuses médicaments a pu être mise en évidence expérimentalement ou à la suite d'observations cliniques révélatrices. De nos jours des tests et des études chez l'animal de laboratoire sont obligatoires avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais il faut rester prudent car la notion de tératogénicité potentielle n'exclut pas cette autorisation dans certaines indications.

Les classifications des risques tératogènes sont différentes selon les sources et sont difficilement superposables : ÉÉÉÉ

FDA (Food and Drug Administration): 5 catégories :

- **A** Pas de risque accru dans l'espèce humaine (selon des études valables)
- **B** Pas de risque apparent chez l'animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou Risque détecté chez l'animal mais non retrouvé dans l'espèce humaine
- **C** Risque détecté chez l'animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou Aucune étude disponible
- **D** Toutes les études montrent un risque élevé pour le fœtus humain mais les potentialités thérapeutiques importantes du produit conduisent à étudier la balance bénéfice/risque
- **X** Risques très élevés de malformations, Contre-indication formelle chez la femme enceinte.

Base TERIS : Risque tératogène classé en 5 Catégories :

- **Indéterminé**
- **Improbable**
- **Faible**
- **Modéré**
- **Elevé**

En France, l'ANAES n'a pas défini de critères mais communique des informations spécifiques sur les médicaments aux risques connus.

En pratique, **Antitumoraux** : utilisés dans le traitement des cancers : à doses thérapeutiques , les études dans l'espèce humaine ne sont pas concluantes, il est habituel de veiller à la protection des personnels exposés.

Thalidomide : malformations des membres (historique : 6000 femmes atteintes, 4000 survivants) réhabilitation du médicament pour le traitement de certaines affections : lèpre, érythème noueux, myélome... et au cours du SIDA. La contre-indication est formelle entre 4 et 8 SA.

Analogues de la vitamine A : risque en cas d'hypervitaminose si dose >15000 UI / jour (équilibre avec 8000 UI) : l'hypervitaminose provoque une libération d'acide rétinoïque et une expression excessive du gène Hox. Danger de certains produits cosmétiques à base d'isotrétinoïne (ROACCUTANE®, ISOTREX®) Anomalies du tube neural dans 25 % des cas : contraception associée obligatoire, test sérologique de grossesse négatif à la première prise du médicament, maintien de la contraception un mois après l'arrêt du médicament.

Lithium : Toxicité > tératogénicité. Malformations cardio-vasculaires possibles (2 à 5 % des

cas) : le lithium interviendrait dans deux mécanismes impliqués au cours du cloisonnement cardiaque: la migration des cellules crestaies et l'apoptose (risque au cours du 2^{ème} mois).

Alcool : Malformations possibles par défaut de développement du massif médian de la face :

--au maximum : holoprosencéphalie

-- au minimum : trigonocéphalie, hypotélorisme (raccourcissement de l'espace inter orbitaire)

Risque tératogène au cours du 1^{er} mois à distinguer des effets secondaires liés à la toxicité pendant toute la grossesse.

Anticonvulsivants : potentialité neurotoxique ; rôle protecteur de l'acide folique et éviter les pluri thérapies.

Opiacés : Tératogénicité faible mais Toxicité+++ : RCIU, Prématurité, Dépendance foétale (études sur femmes cocaïnomanes)

Antibiotiques : Tératogénicité non prouvée dans l'espèce humaine mais toxicité possible (Streptomycine, Tétracycline)

Corticoïdes et Anti-inflammatoires : effet tératogène non démontré dans l'espèce humaine, ce qui n'exclut pas la toxicité (rénale surtout)

2.3. Les agents infectieux :

La plupart des parasites et des bactéries sont arrêtés au niveau du placenta (sauf en cas de lésions), par contre les virus traversent facilement la barrière foeto-maternelle

Le virus de la rubéole est le plus redoutable. Chez les femmes non vaccinées (vaccination obligatoire en France), des malformations apparaissent dans 20% des cas : cataracte et autres anomalies oculaires (8^{ème} SA), surdité (9^{ème} SA), malformations cardio-vasculaires et du SNC (5^{ème} à 10^{ème} SA).

Le cytomégalovirus, plus rarement en cause, peut provoquer une atteinte en 2^{ème} trimestre : Microcéphalie, hydrocéphalie, hépato-splénomégalie, retards mental et psychomoteur mais l'atteinte est asymptomatique dans 90% des cas.

Les autres virus ont un risque moins évident.

Le toxoplasme est un protozoaire capable de traverser le placenta : il peut provoquer des anomalies secondaires de l'œil et du système nerveux central mais il ne s'agit pas exactement d'une perturbation des processus de l'organogénèse. Néanmoins la gravité du risque justifie pleinement la surveillance systématique de l'immunité des femmes enceintes (obligatoire en France).

3.3. Le placenta glande endocrine

La sphère chorale puis le placenta secrètent les hormones nécessaires au maintien de la grossesse et au développement foetal :

1) Hormones protéiques

H.C.G. ou hormone gonadotrophique chorionique (prolans) :

C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules du syncytiotrophoblaste, dès leur différenciation, qui prennent ainsi progressivement le relais du corps jaune de grossesse : sa sécrétion précoce assure le maintien du corps jaune et stimule la stéroïdogénèse.

À partir de la troisième semaine le taux de sécrétion est suffisant pour permettre les réactions biologiques et surtout immunologiques de grossesse : le taux dans les urines de 24 h atteint 10 000 U.I.

Ultérieurement, la sécrétion de cette hormone atteint son maximum entre la huitième et la douzième semaine de grossesse (taux urinaire : 100 000 U.I./24 h) puis diminue pendant toute la grossesse.

H.C.S. ou hormone chorionique somato-mammotrophique :

Sécrétée par le syncytiotrophoblaste, elle est décelable à partir de la 5ème-7ème semaine et augmente régulièrement jusqu'à la 36ème/37ème semaine. Encore appelée Hormone lactogène placentaire (HPL), sa structure est très proche de l'Hormone de croissance (GH) dont elle compense le déficit dans le sang circulant maternel.

S.P.1. ou « specific pregnancy β 1 glycoprotein » :

Cette hormone également sécrétée par le syncytiotrophoblaste apparaît dans le plasma maternel dès la deuxième semaine et augmente régulièrement jusqu'à la fin de la grossesse.

Des dosages radio-immunologiques, réa-lisables dans des laboratoires spécialisés, permettent de déceler dès la deuxième semaine du développement dans le plasma maternel la présence de certaines de ces hormones (S.P.I. et chaîne β de l'H.C.G.) et de faire le diagnostic de grossesse avant la survenue du retard de règles.

PAPP-A ou « Pregnancy Associated Plasma Protein A » :

Elle est présente dans le plasma maternel au cours de la grossesse, sécrétée par les cellules trophoblastiques mais aussi dans d'autres organes.

2) Hormones stéroïdes

Progestérone : la sécrétion placentaire prend le relais de celle du corps jaune gravidique à partir de la onzième semaine et augmente progressivement pendant toute la gestation.

Oestrogènes : la sécrétion placentaire ne devient importante qu'à partir de la douzième semaine de grossesse. Auparavant, la sécrétion œstrogénique du corps jaune est faible et dépend d'une stimulation placentaire. Cela permet d'exercer une surveillance biologique des œstrogènes urinaires en début de grossesse : une excrétion urinaire $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ signifie que la femme est enceinte (le taux atteint $500 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ à partir de la douzième semaine).

3) La surveillance des taux de sécrétion de ces différentes hormones (dosages plasmatiques et urinaires) est un complément utile aux données cliniques et écho-tomographiques pour suivre l'évolution de la grossesse et indirectement le développement du fœtus. Les dosages, au cours du premier trimestre de la grossesse des HCG, en particulier de la fraction libre β , et de la PAPP-A sont utilisés également comme indicateurs biologiques pour le dépistage des aneuploïdies.

Figure 13 : Le placenta glande endocrine



Embryon dans sa sphère chorionale à la fin de la quatrième semaine de développement de l'œuf.
(poèce anatomique après grossesse tubaire)