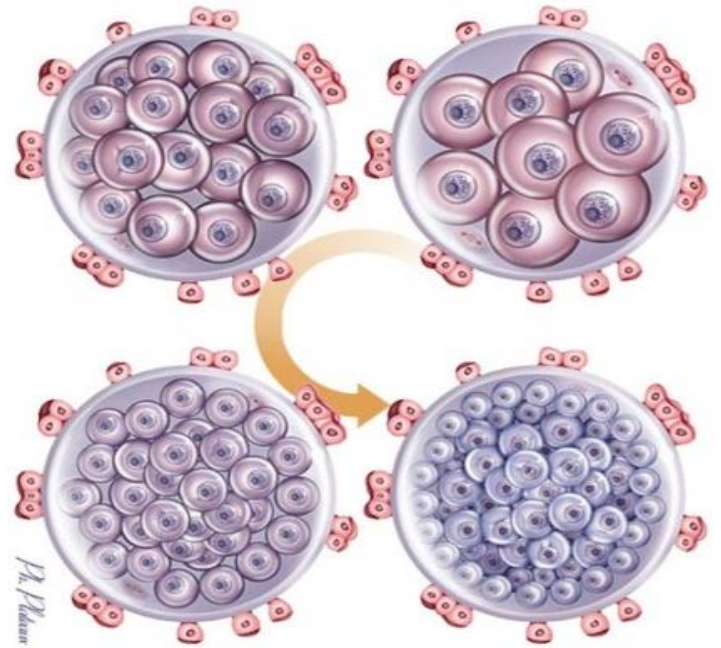
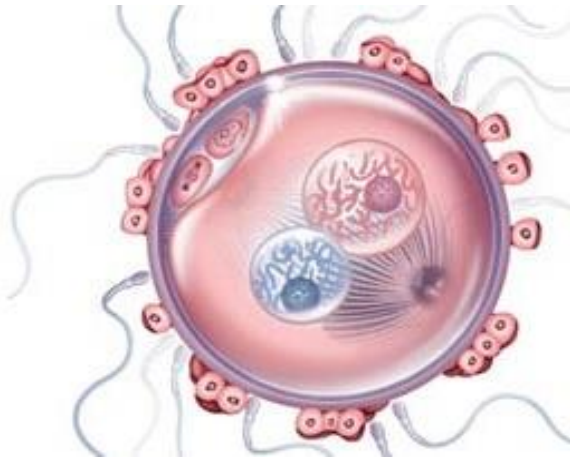


Embryologie et développement du système nerveux

BENGUERAICHI F

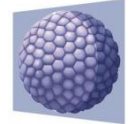
1^{er} MBA



trophoblaste

blastocèle

bouton embryonnaire



Blastula

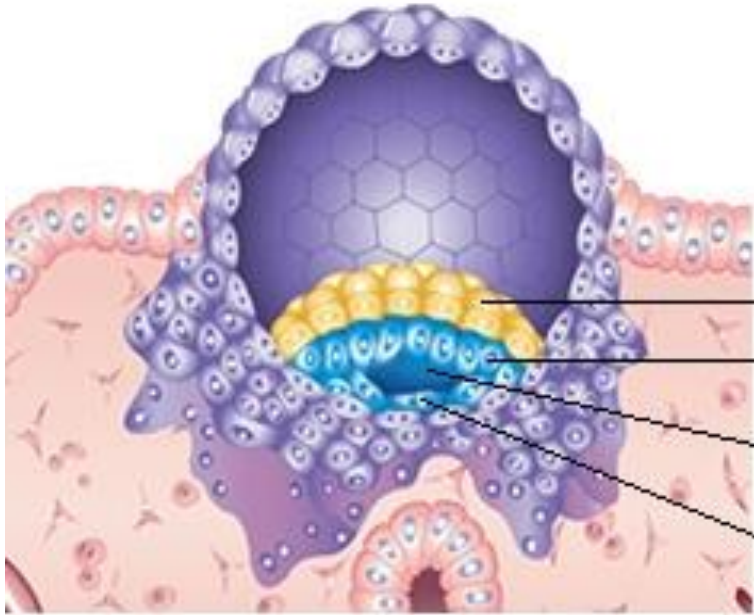


1

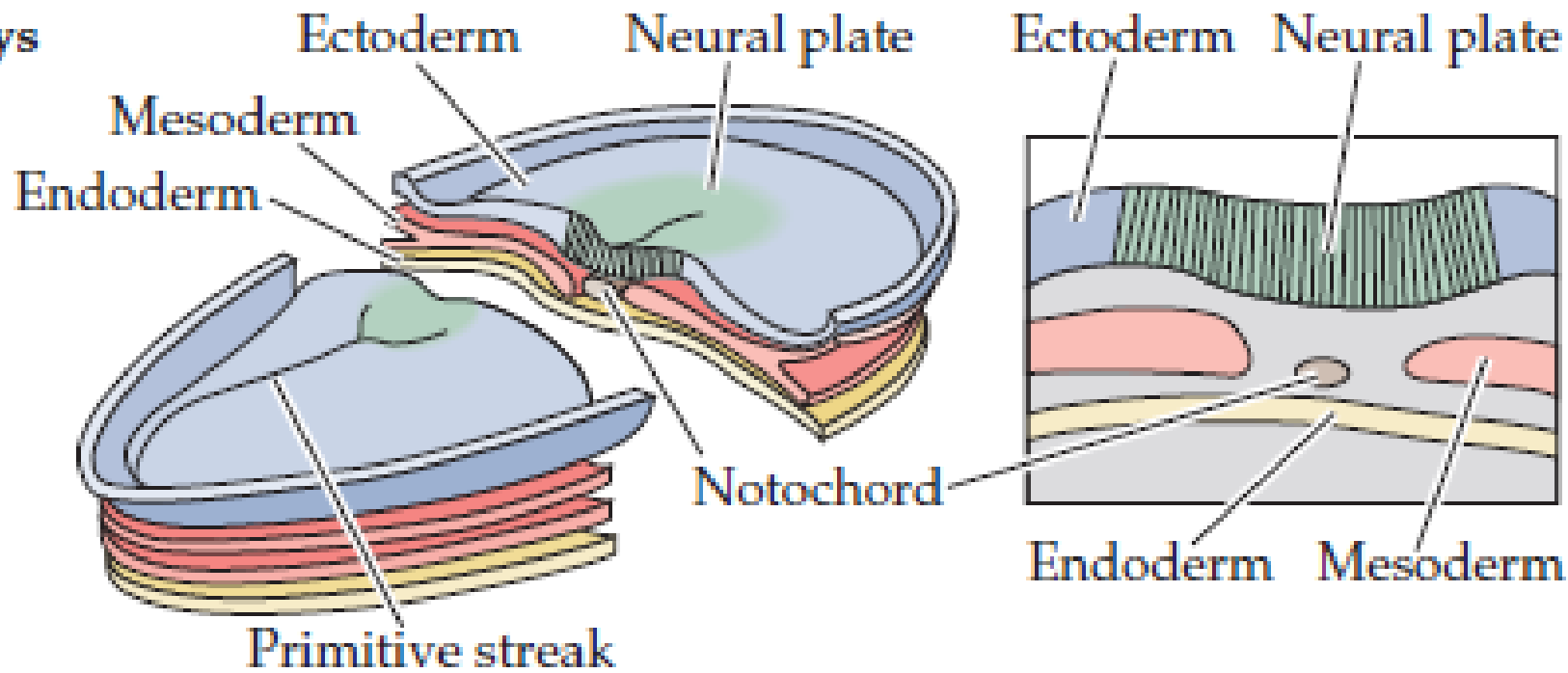
2

3

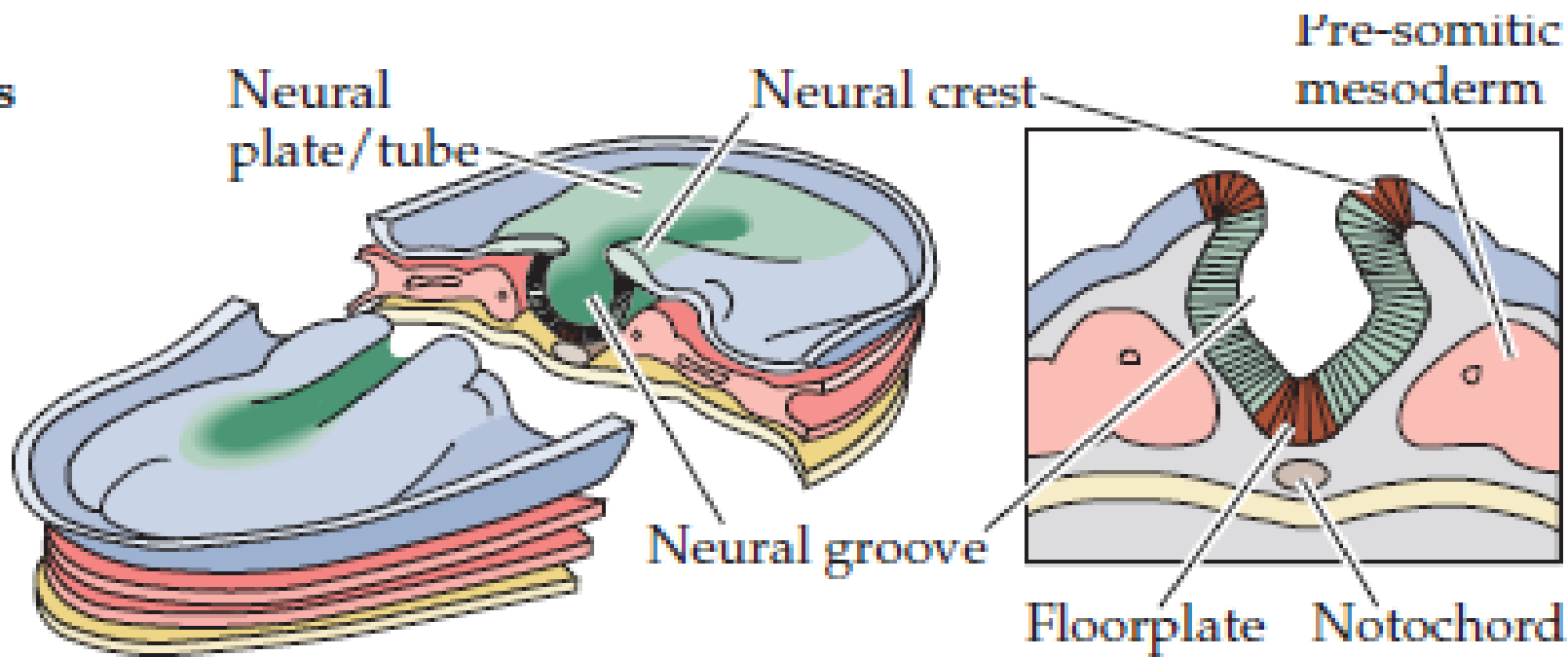
4



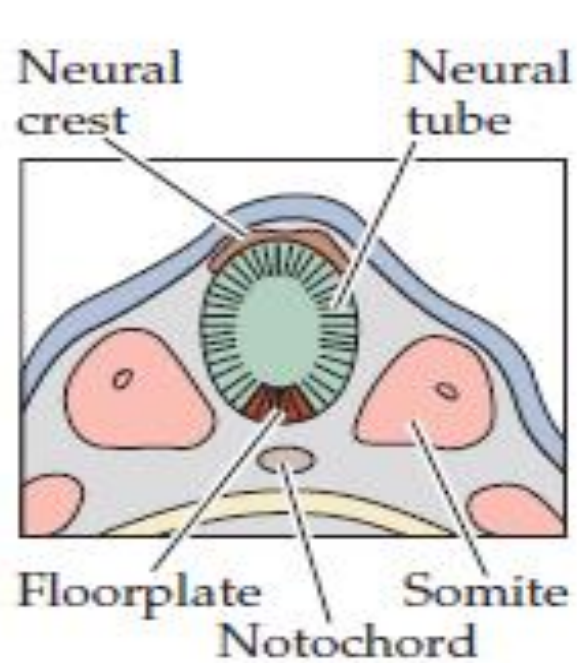
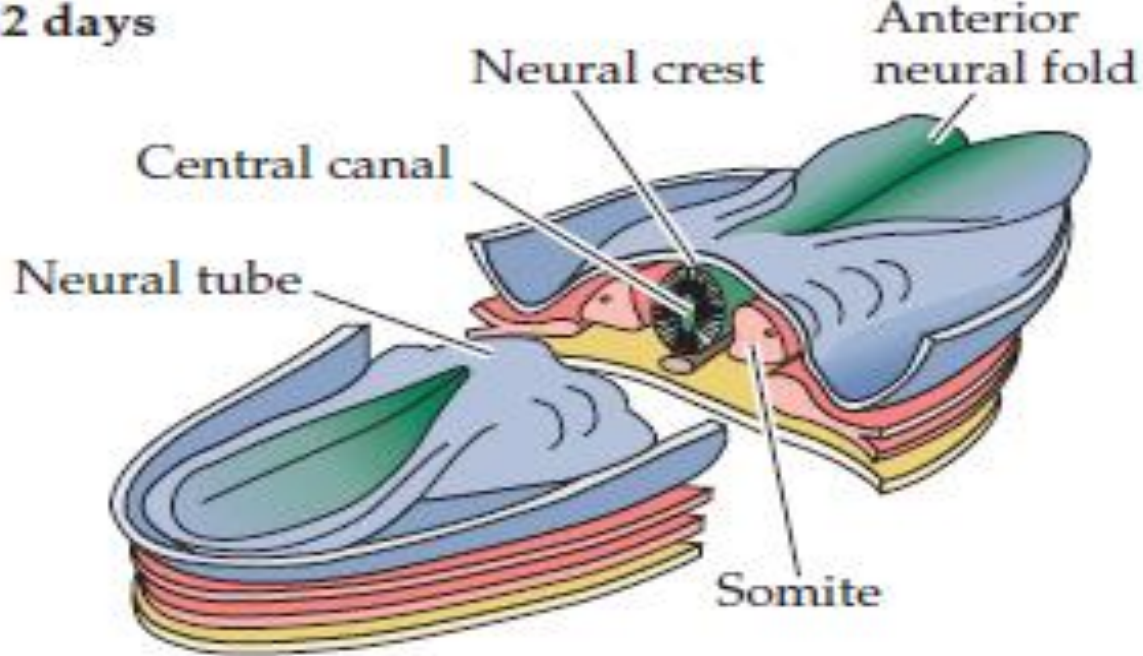
(A) 18 days



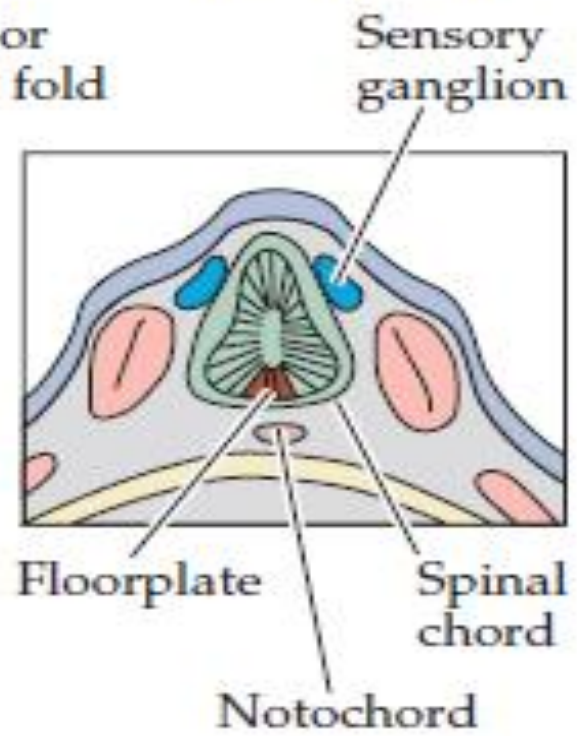
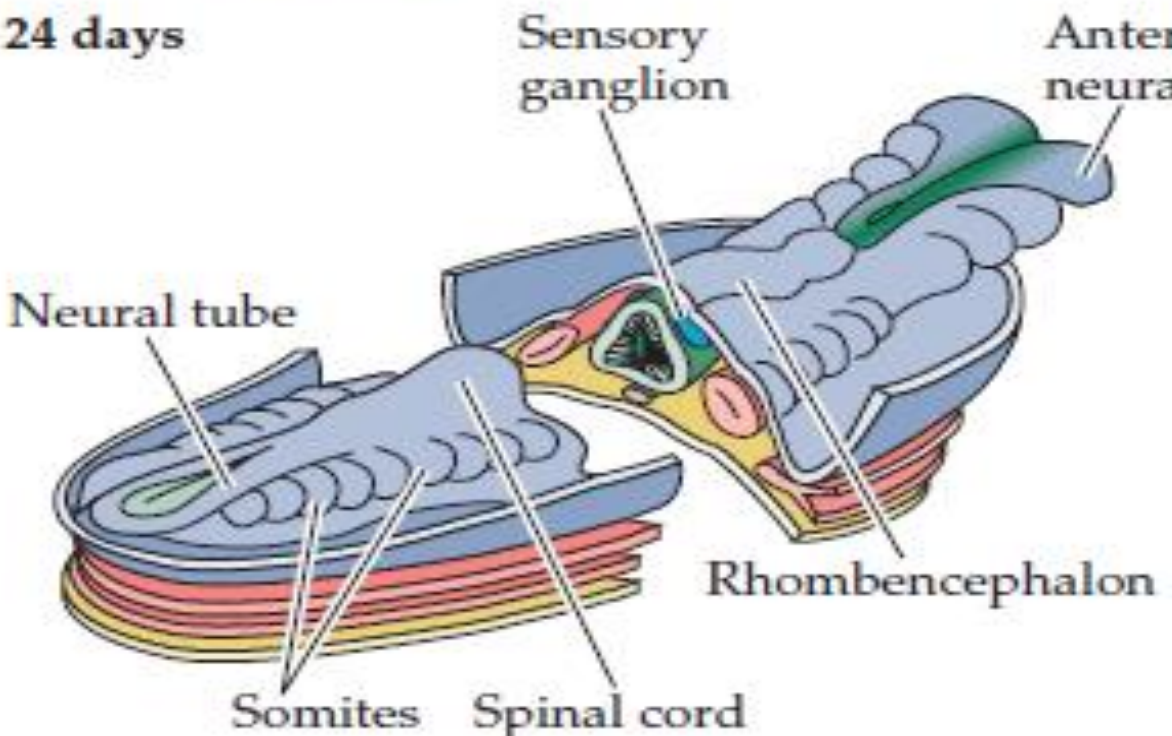
(B) 20 days

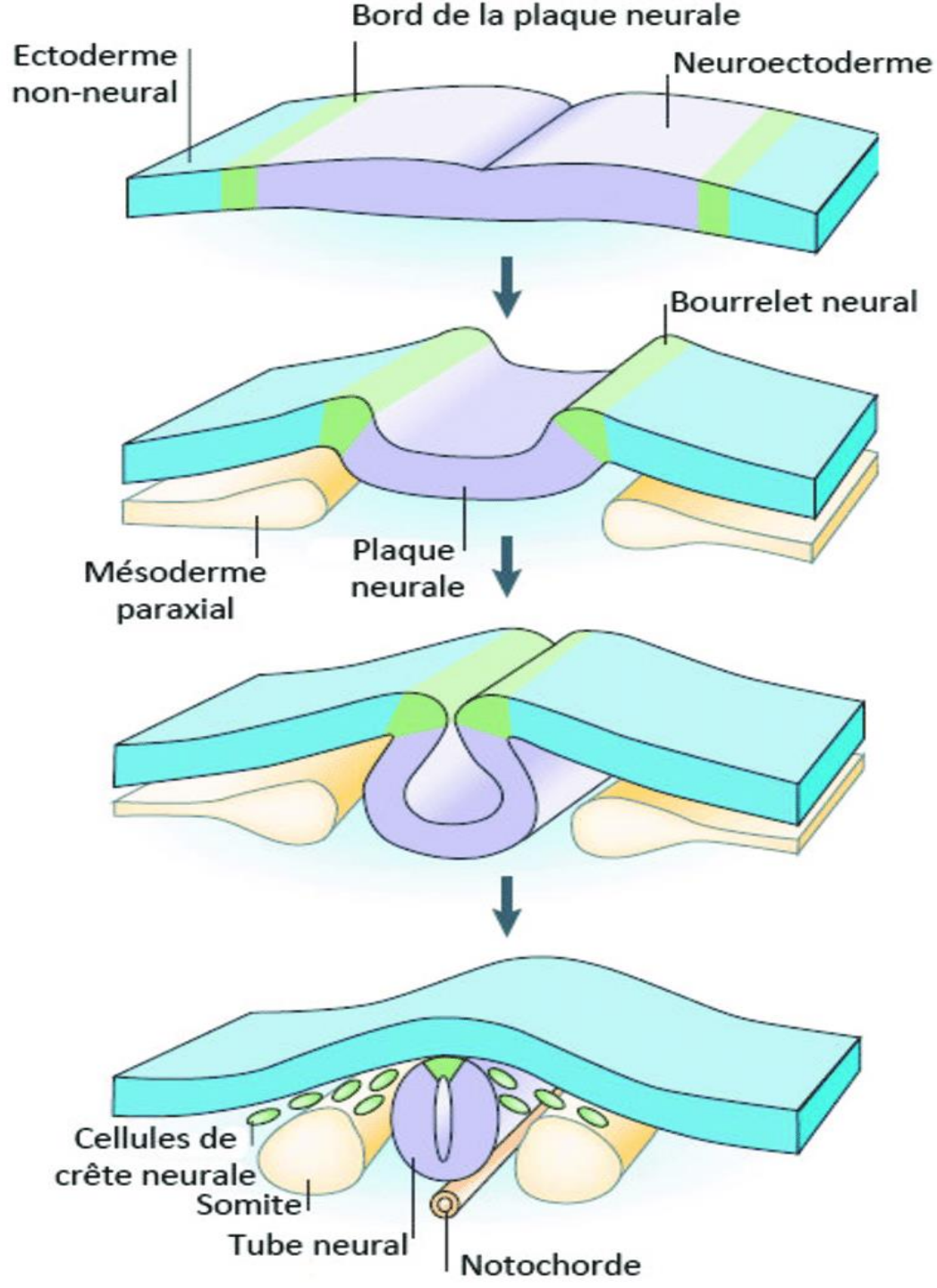


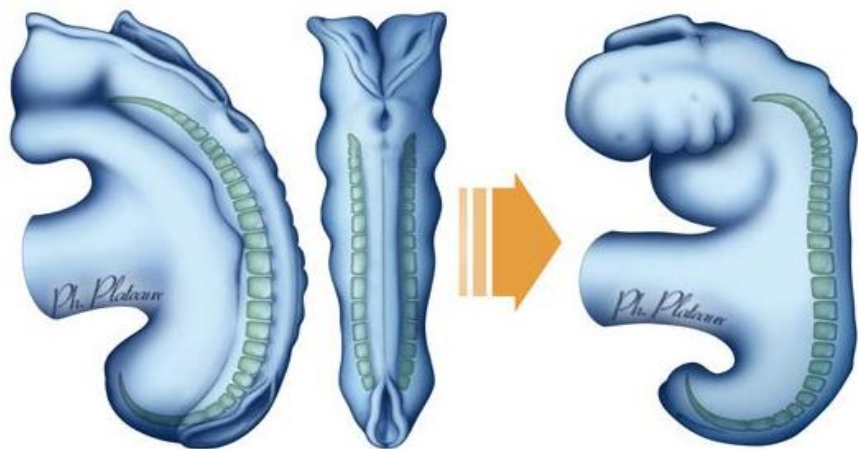
(C) 22 days



(D) 24 days

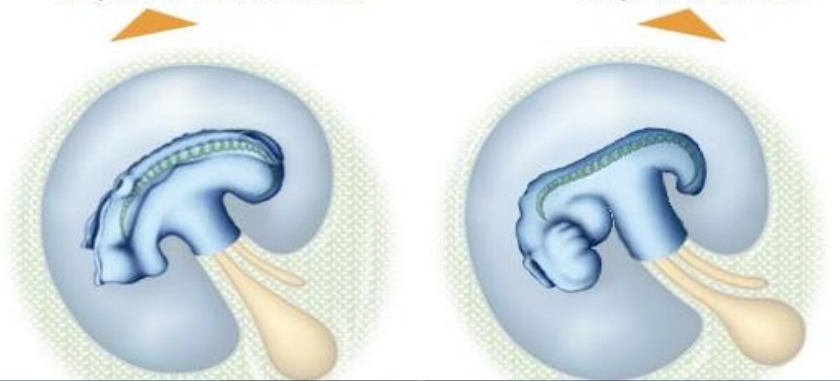




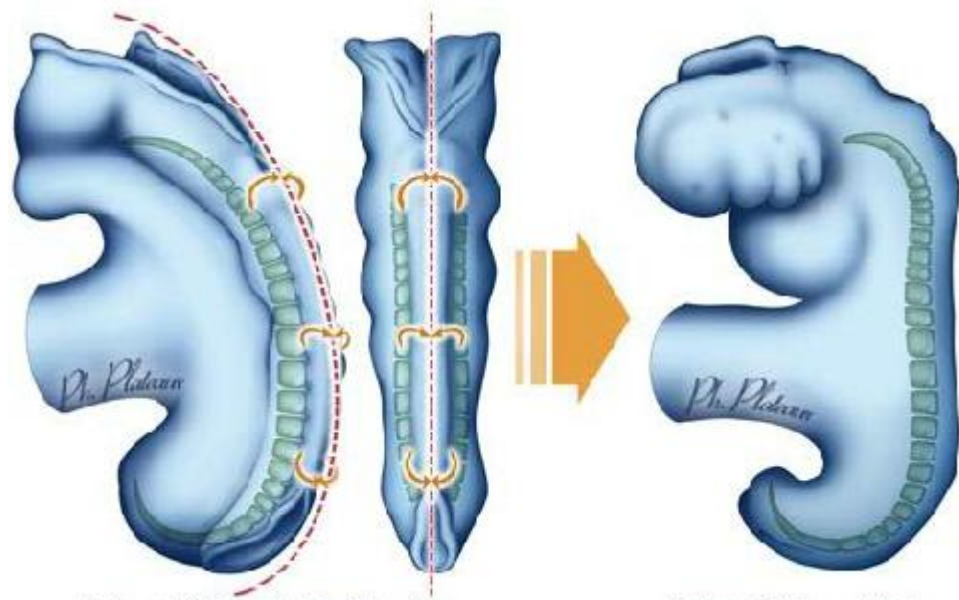


Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale

Embryon à 26 J - vue latérale



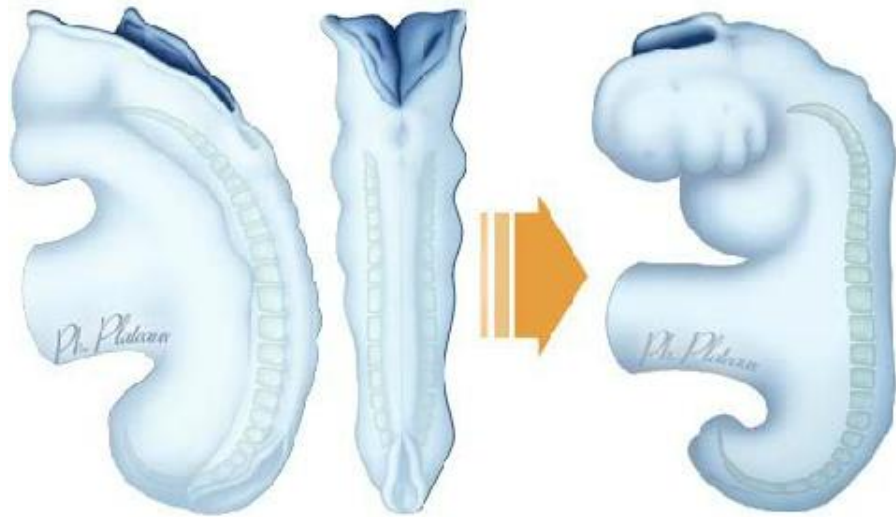
Le tube neural



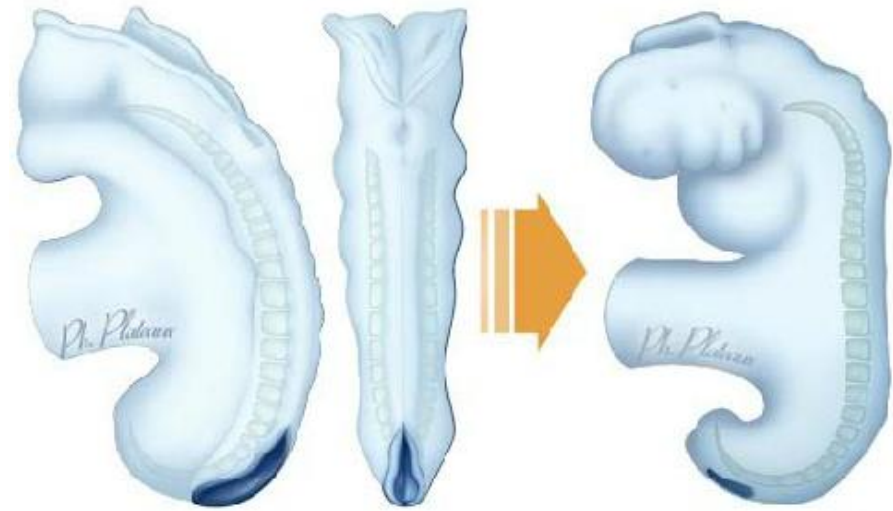
Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale

Embryon à 26 J - vue latérale

La soudure



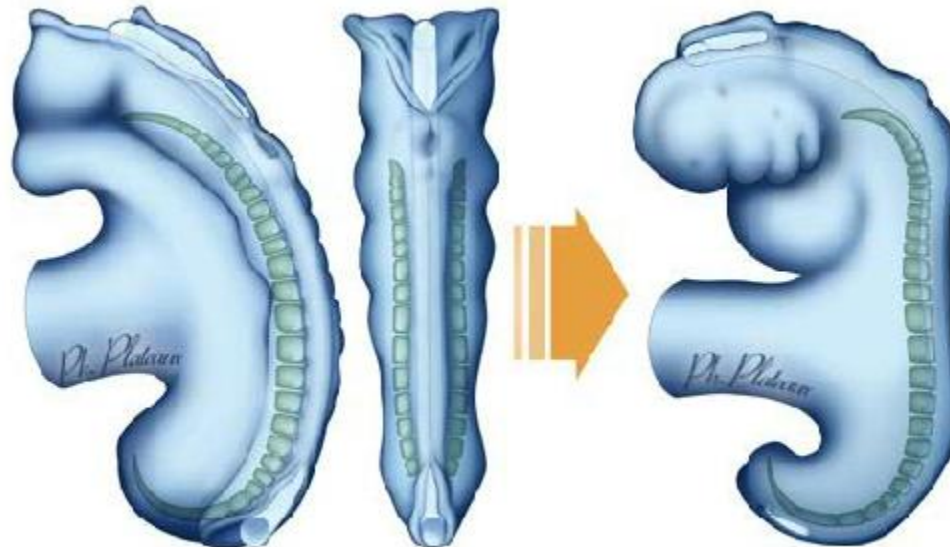
Le neuropore antérieur ou céphalique



Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale

Embryon à 26 J - vue latérale

Le neuropore postérieur ou caudal



Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale

Embryon à 26 J - vue latérale

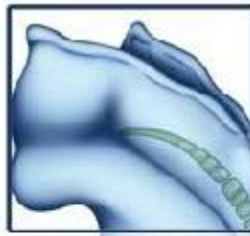
Le tube creux



Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale



Embryon à 26 J - vue latérale



Embryon à 24 J - vue latérale & dorsale



Embryon à 26 J - vue latérale

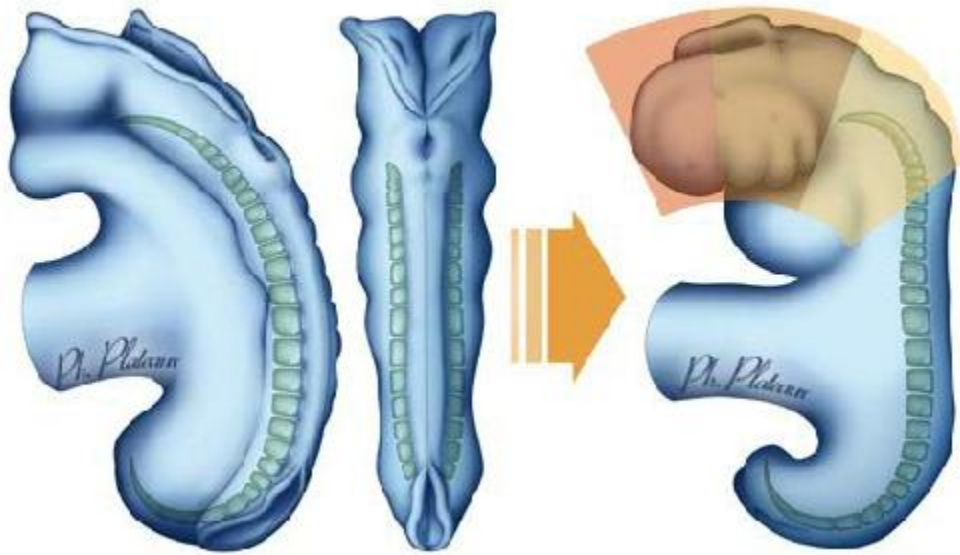


La partie caudal



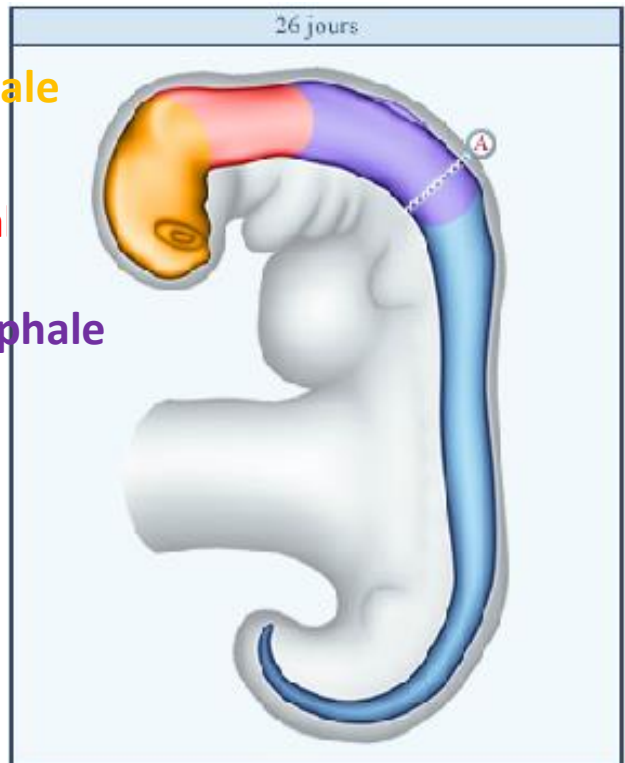
L'extrémité crâniale



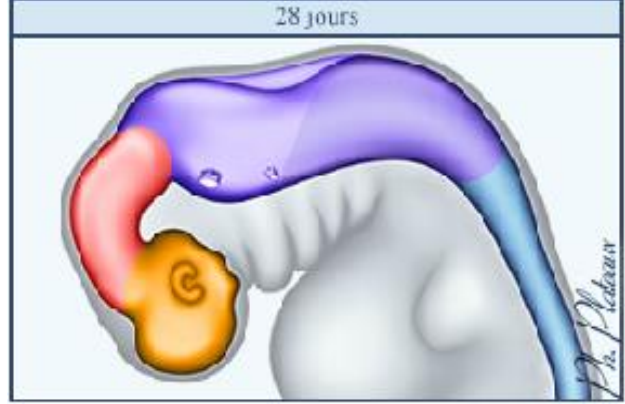
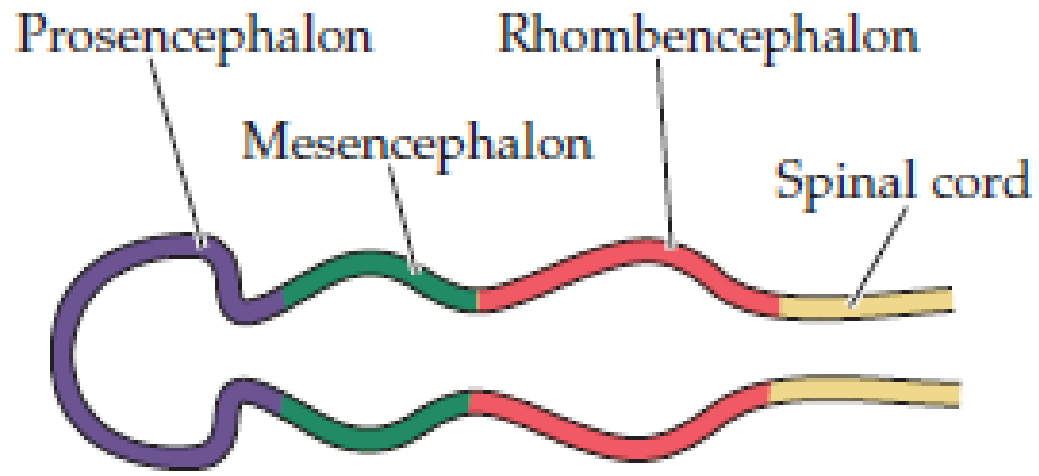


Le prosencéphale
 Le mésencépha
 Le rhombencéphale

Les trois zones dilatées

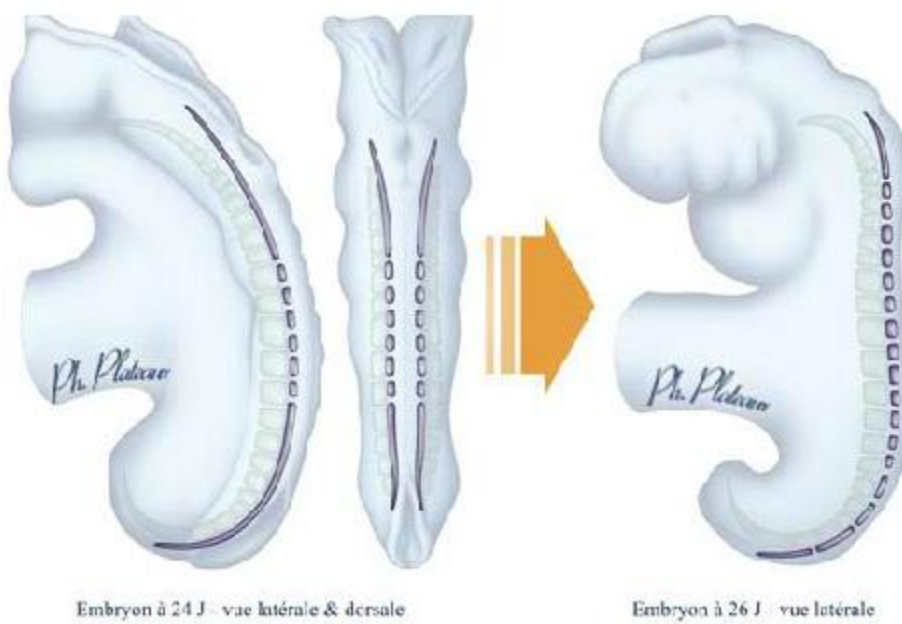


26 jours



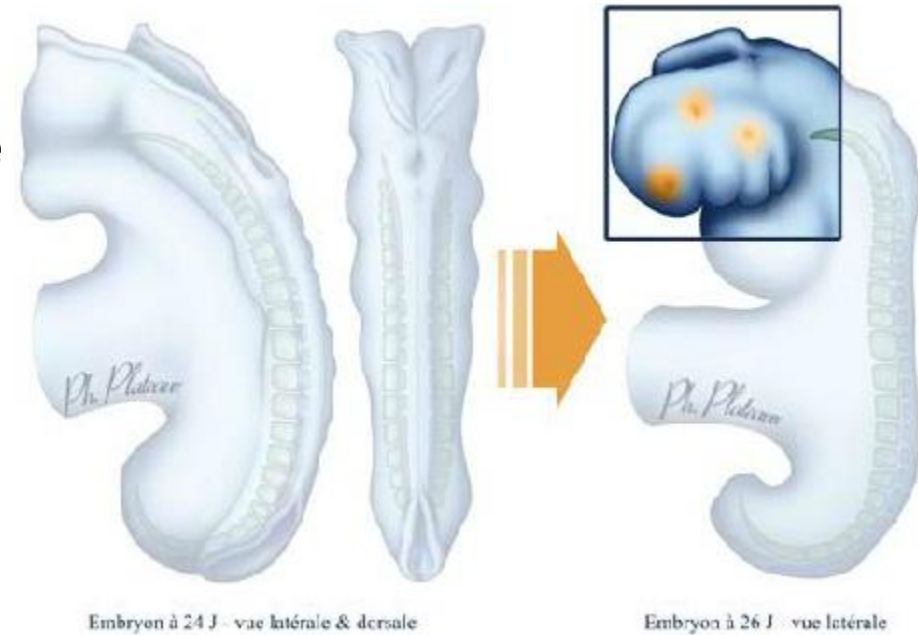
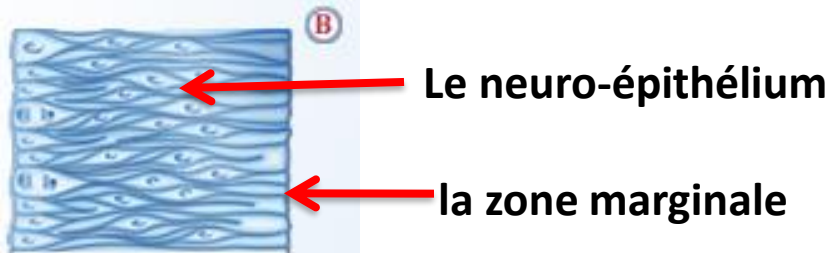
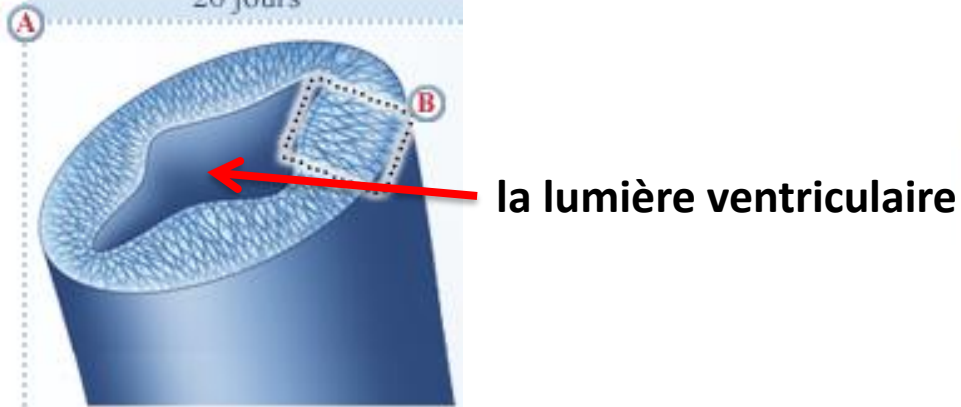
28 jours

= les vésicules cérébrales primitives

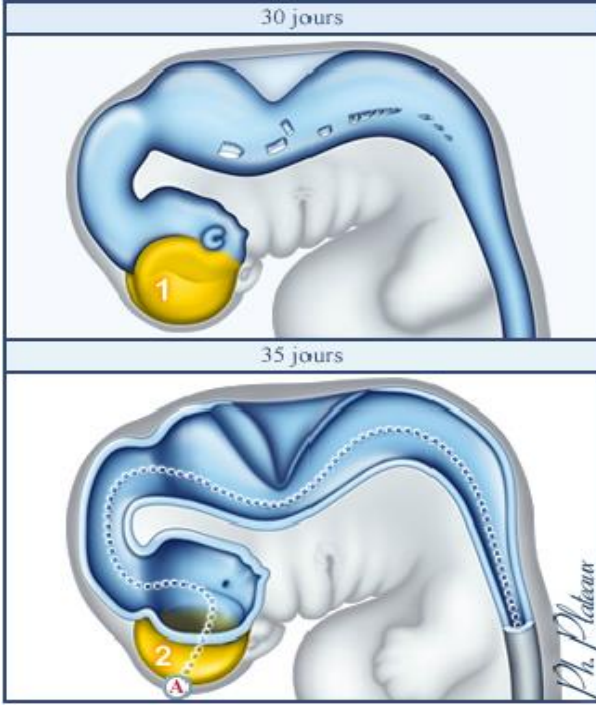
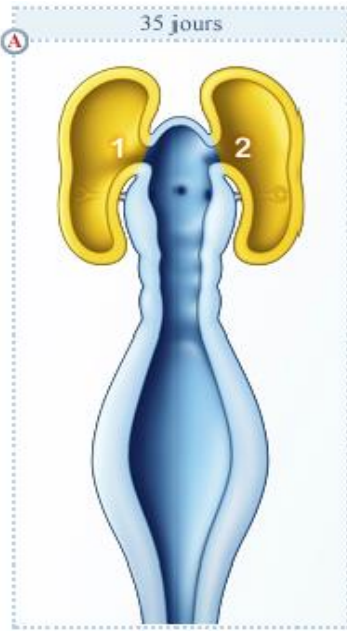


Les crêtes neurales se fragmentent

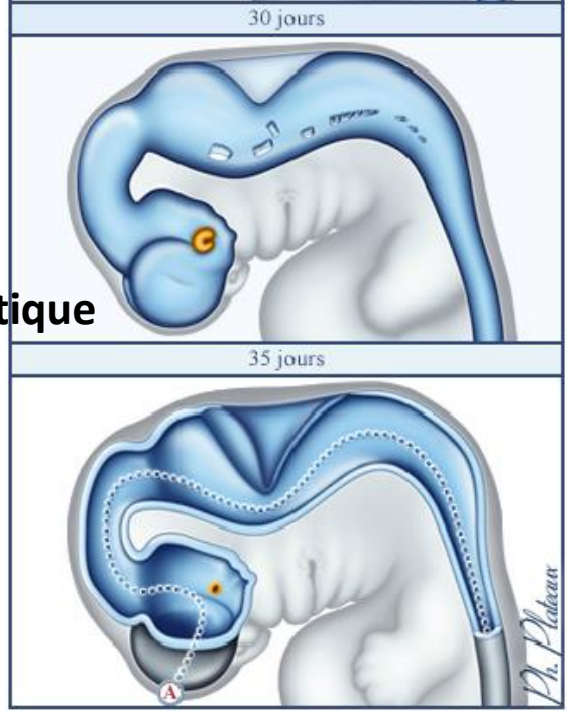
26 jours



Les placodes



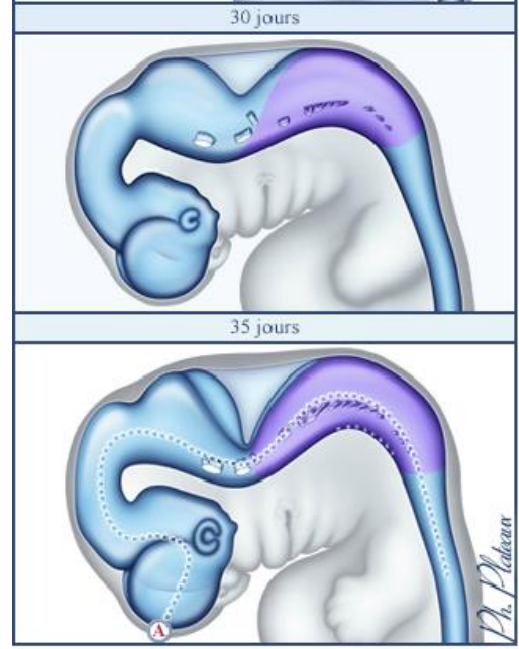
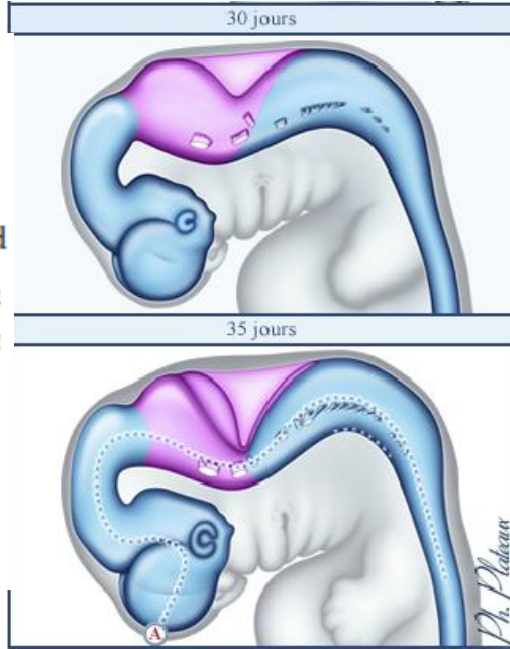
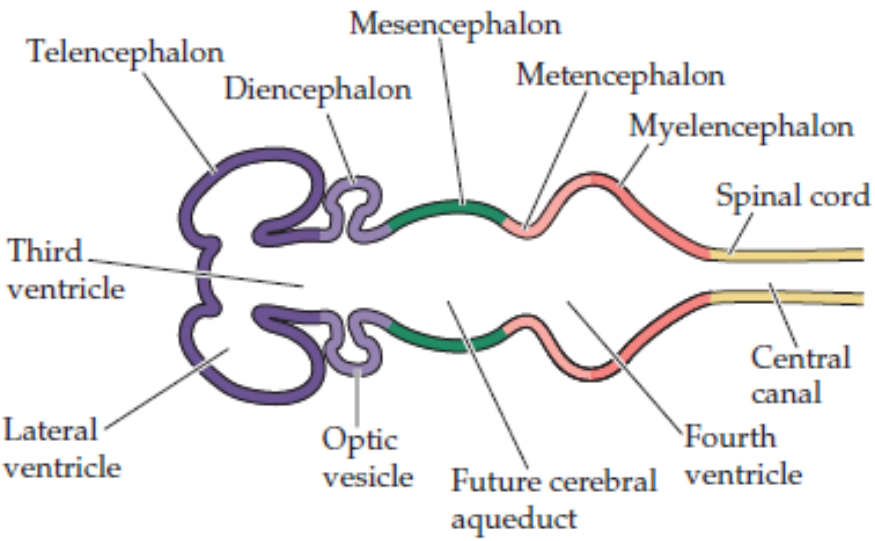
La vésicule optique

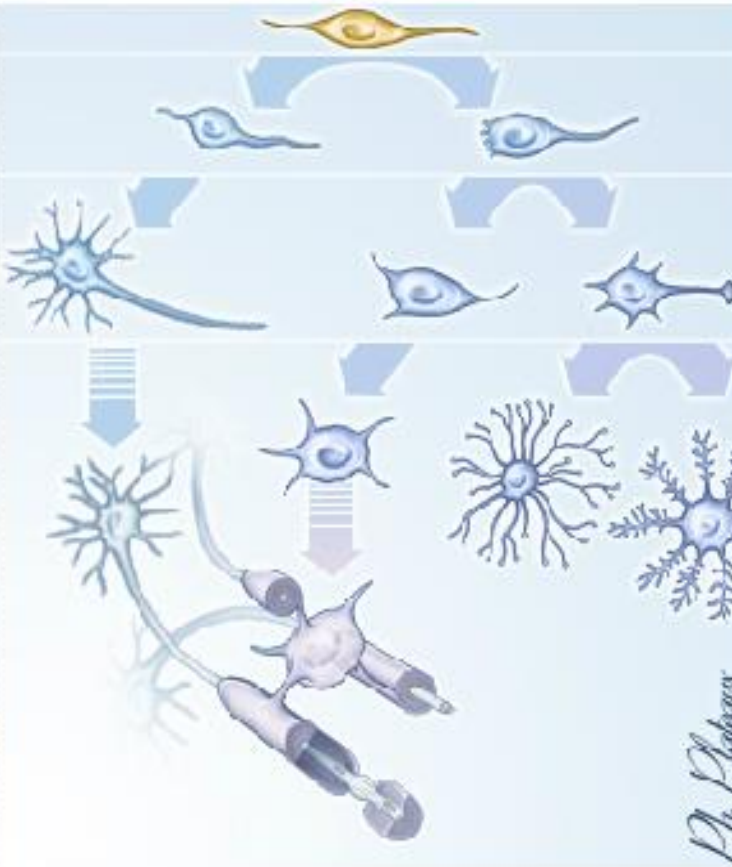
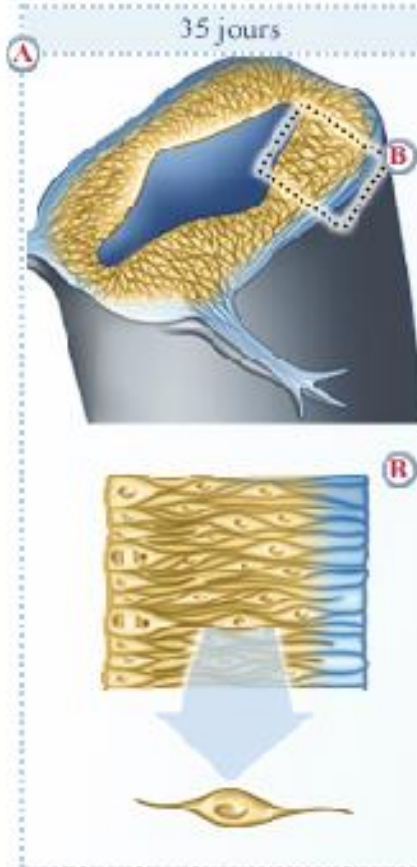
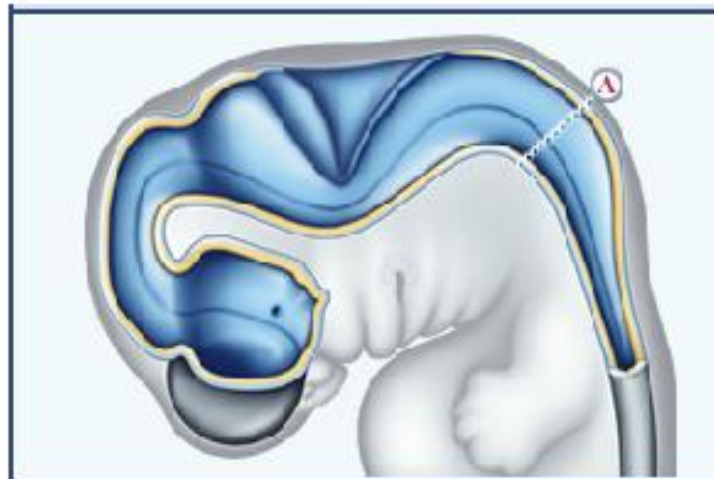
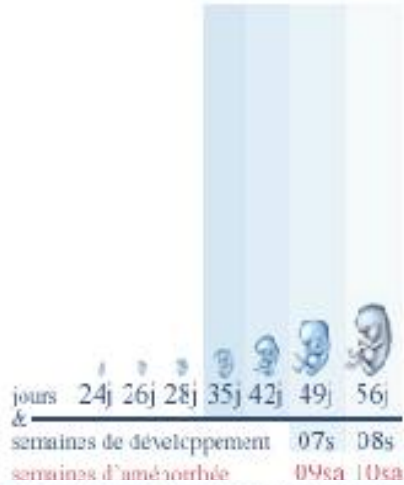


Les deux vésicules télencéphaliques

Le métencéphale

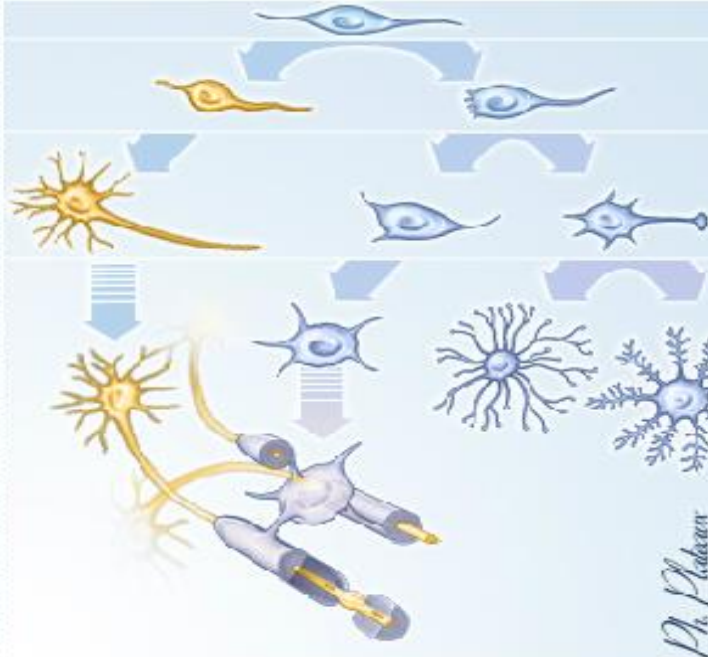
Le myélocéphale



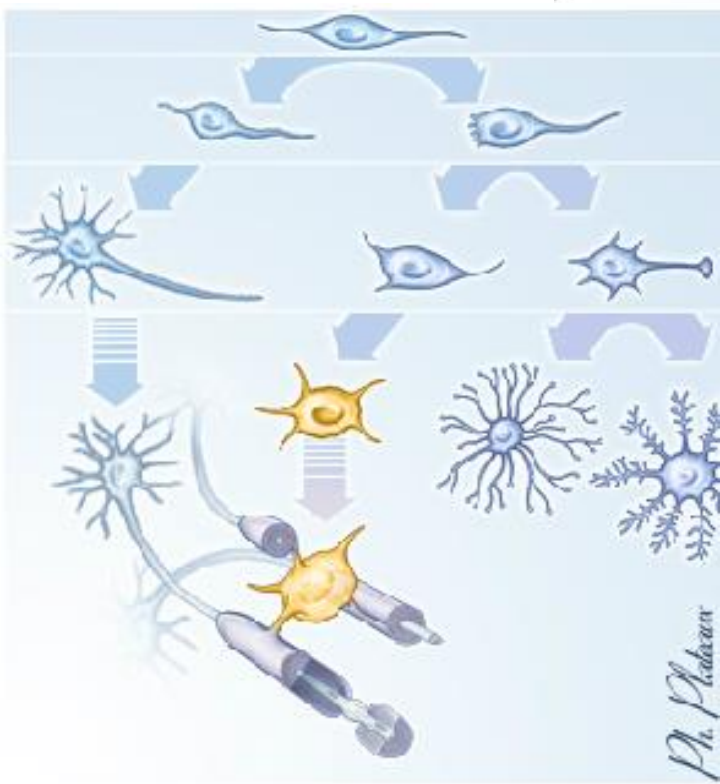


Le neuro-épithélium

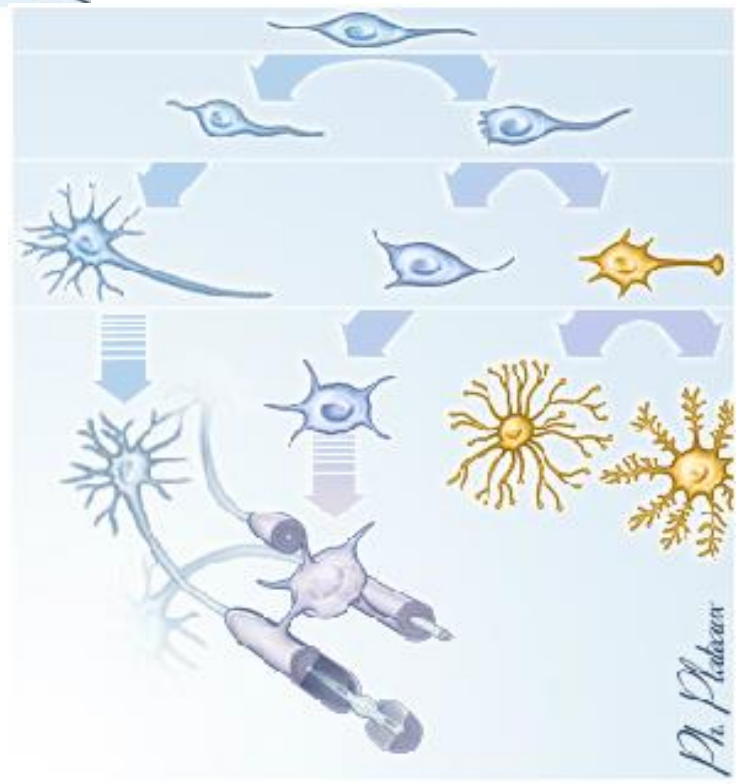
Les neurones



Les cellules gliales

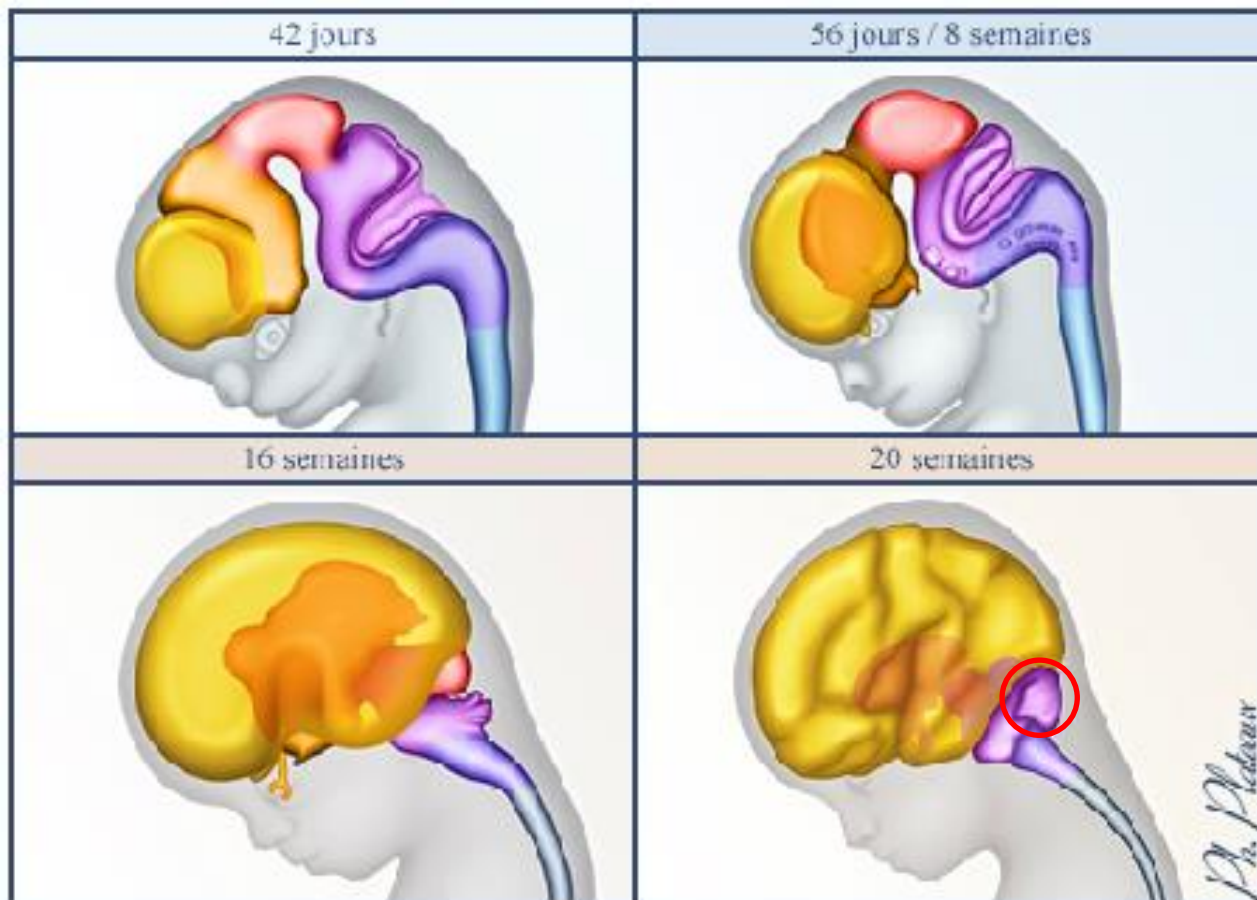
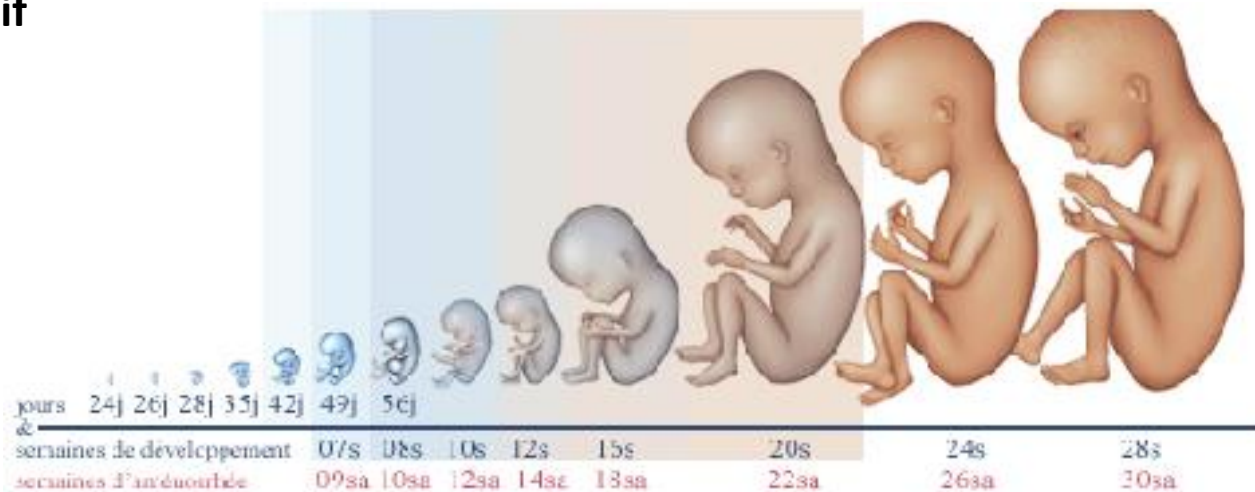


Les oligodendrocytes



Les astrocytes

Formation du cerveau définitif



Le diencephale

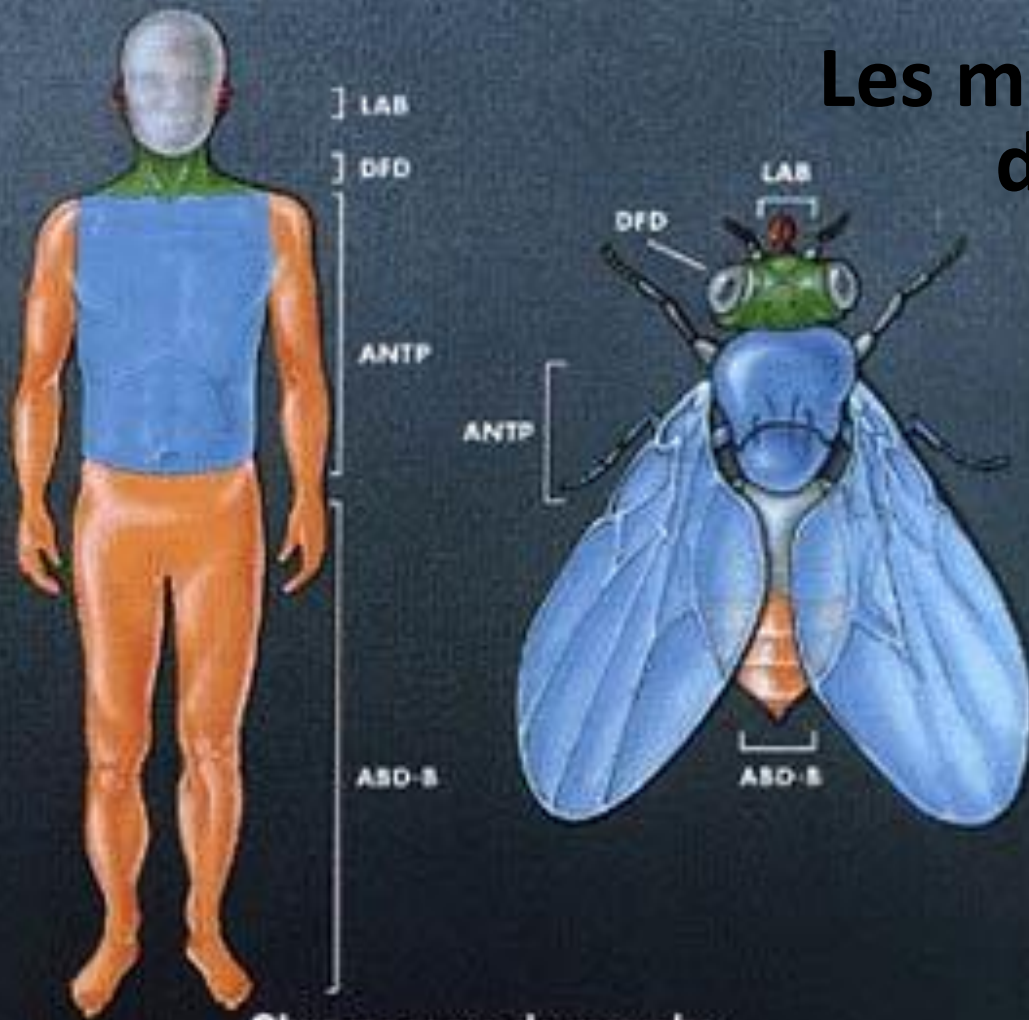
Le mésencéphale

Les hémisphères cérébraux

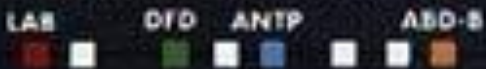
Le métencéphale

Le cervelet

Les mécanismes de contrôle de la neurogenèse



Chromosome de mouche



Chromosomes humains



1. Les subdivisions du tube neural

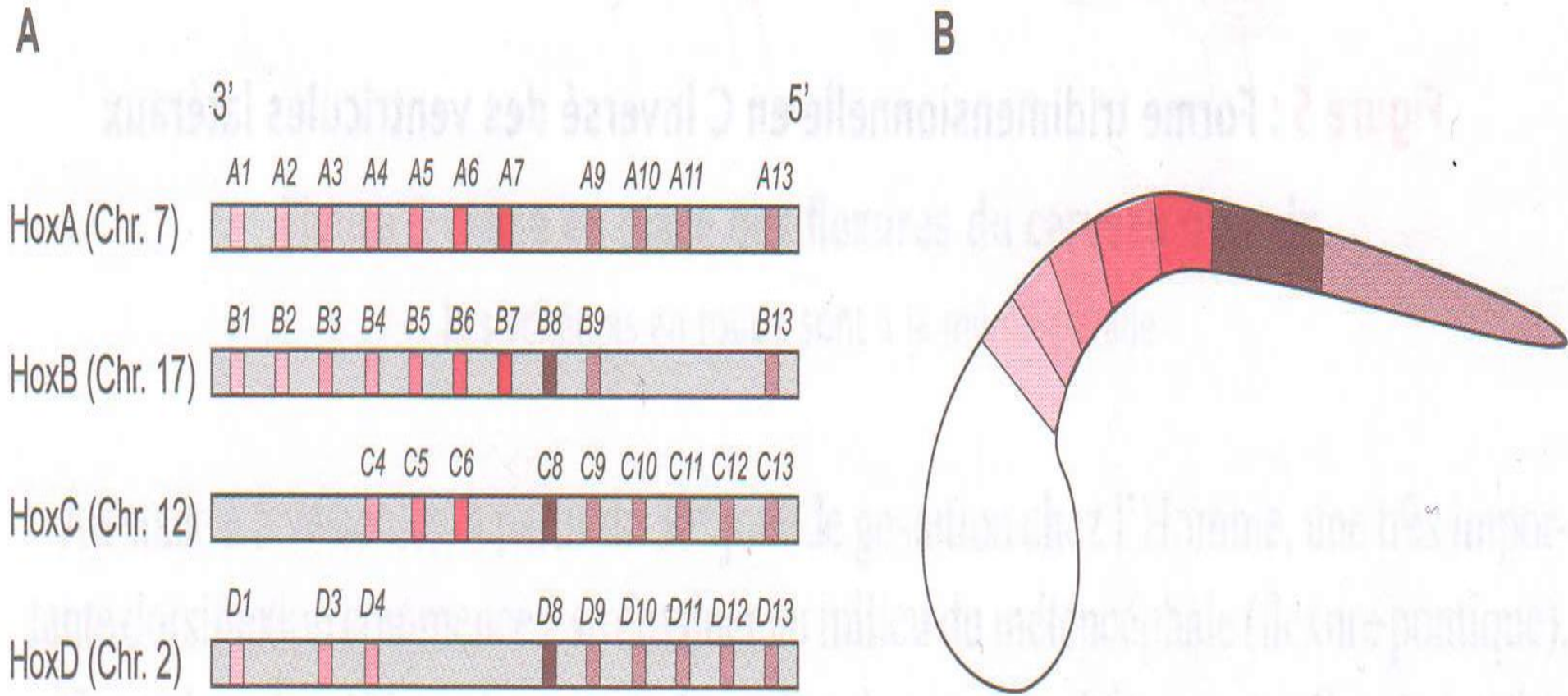
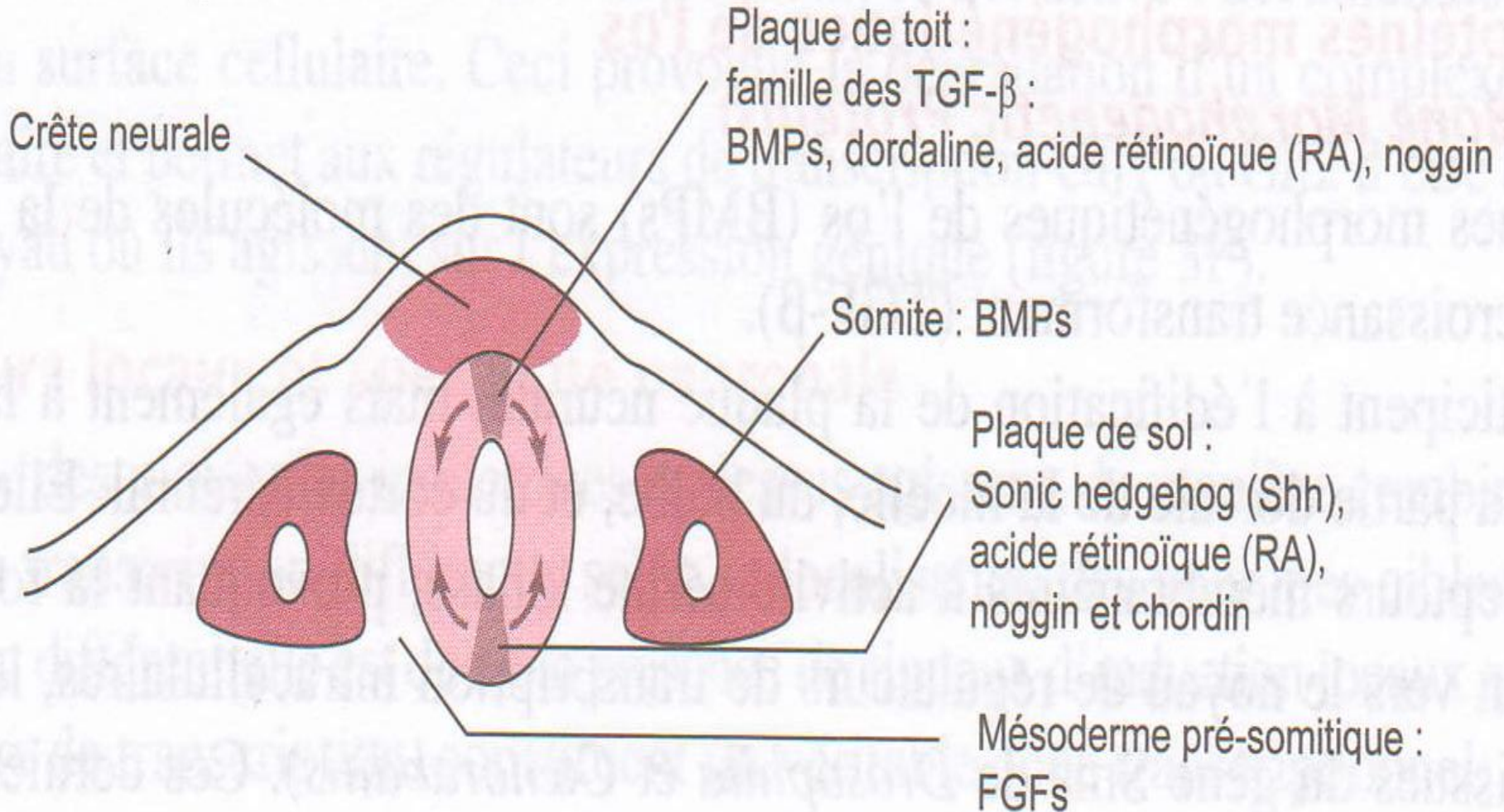


Figure . Gènes Hox humains (A) et leur expression le long du tube neural (B)

2. Bases moléculaires de l'induction neurale



BMP (partie de la famille des TGF- β) déclenchent l'ostéogénèse à partir de cellules mésodermiques.

Si des cellules ectodermiques sont exposées aux BMP, elles s'engagent dans une destination épidermique.

Comment l'ectoderme peut-il alors se voir assigner une destination neuronale étant donné que les somites et les tissus mésodermiques environnants produisent des BMP?





Toutes ces structures occupent un emplacement tel qu'elles peuvent envoyer des signaux au neurectoderme et donc le transformer en épiderme. Manifestement, si la plaque neurale ne devient pas épiderme, c'est grâce à l'activité locale d'autres molécules signaux inductrices comme la noggin et la chordine. Ces deux molécules font partie d'une catégorie nombreuse d'antagonistes endogènes qui modulent la signalisation par le biais de la famille des TGF- β (dont les BMP). En se liant directement aux BMP, la noggin et la chordine les empêchent de se fixer sur leurs récepteurs. De cette façon, le neurectoderme échappe à un destin épidermique.

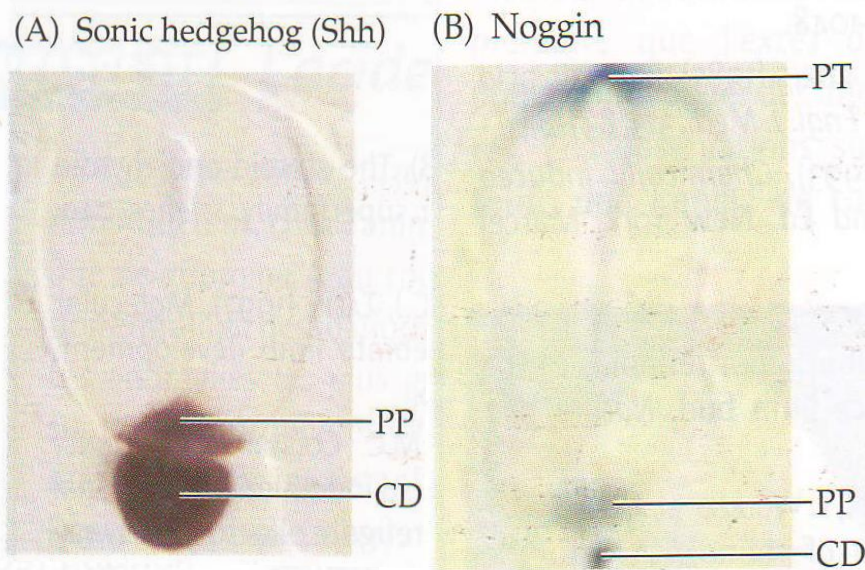
La disponibilité locale d'acide rétinoïque, de BMP, de FGF, de Shh et de Wnt est indispensable pour mettre en place les axes de base du tube neural (axes dorso-ventral et médio-latéral) et pour déterminer l'identité des crêtes neurales (qui entreprendront une migration à partir du tube neural pour aller former le système nerveux périphérique et quelques autres structures). En plus de leur rôle dans la détermination initiale de la disposition et de l'identité des cellules du système nerveux, tous ces signaux se sont vu attribuer un rôle dans la détermination du devenir de catégories particulières du système nerveux embryonnaire.

- ➔ Les signaux de **TGF- β** (y compris les BMP) jouent un rôle important dans la formation des neurones de la moelle dorsale ainsi que des crêtes neurale.
- ➔ **Sonic hedgehog** est indispensable à la différenciation des motoneurones de la moelle ventrale ainsi que de certaines catégories de neurones et de cellules gliales du cerveau antérieur, moyen et Postérieur.
- ➔ **L'acide rétinoïque** influence l'identité des cellules aussi bien dorsales que ventrales de la moelle épinière et joue des rôles multiples dans la différenciation des neurones de tout le reste du système nerveux embryonnaire.
- ➔ Les signaux de la famille **Wnt** sont, eux aussi, indispensables à la différenciation des crêtes neurales, des grains du cervelet et des neurones du cerveau antérieur.

Dans la plupart des cas, ces signaux déclenchent l'expression ou l'activation de facteurs de transcription qui, tous ensemble, définissent l'identité cellulaire initiale en fonction de la coïncidence plus ou moins grande de leur expression dans les populations de neurones en cours de différenciation.

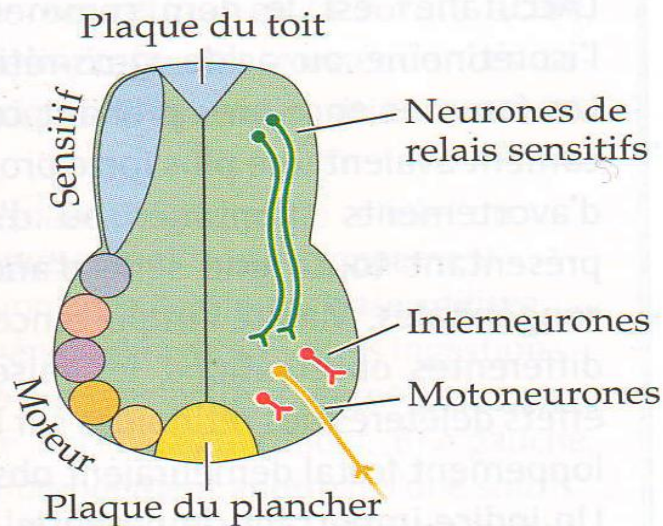
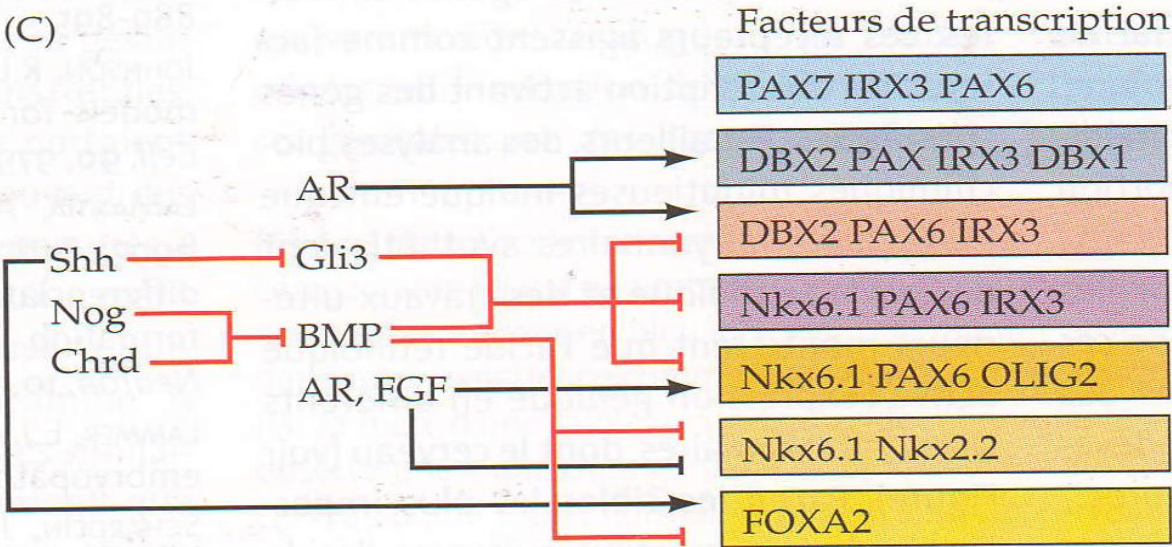
Figure. Un réseau intégré de signaux locaux venant de la moelle épinière ventrale et dorsale spécifie les neurones des relais sensitifs, les interneurones et les motoneurones.

(A) Coupe d'un embryon de **poulet** et montrant la distribution du signal Sonic hedgehog (marquage en violet foncé) dans la corde dorsale (CD) et la plaque du plancher (PP) ;
 (B) la **noggin**, antagoniste des BMP (marquage en bleu) émane de la plaque du toit (PT) de la plaque du plancher et de la corde dorsale ; elle aide à la préservation de l'identité neurale du neurectoderme en empêchant la signalisation BMP.



Cette image est une coupe de la moelle épinière d'un embryon de souris, dont la corde dorsale est plus petite que celle du poulet;

(C) Les interactions entre Shh (par répression de Gli3), Noggin/Chordine, BMP, AR et FGF provoquent soit l'expression (traits noirs) soit la répression (traits rouges) d'un ensemble de facteurs de transcription propres à divers précurseurs. En fonction de leur position par rapport à l'axe dorso-ventral de la moelle épinière, ces précurseurs deviendront des neurones des relais sensitifs (position dorsale), des interneurones (position intermédiaire) ou des motoneurones (position ventrale).



Migrations cellulaires locales

En règle générale, chez les Vertébrés, les neuroblastes ne restent pas sur leur lieu d'origine. Ils migrent, à partir de la zone intermédiaire, pour atteindre leur position définitive, au sein du système nerveux.

Ces migrations sont une étape très importante du développement car elles conditionnent, le plan d'organisation de l'ensemble du système nerveux.

Quelques règles simples peuvent être énoncées :

- ✓ les grands neurones de connexion, dont l'axone parcourt de longues distances, sont formés avant les interneurones à axone court ;
- ✓ les cellules, qui chez l'adulte occupent une position analogue dans une structure nerveuse donnée, sont nées le même jour, et ont commencé leur migration au même moment.

Le guidage des neurones lors de leur migration cellulaire au sein du cortex (cérébral, ou cérébelleux), est assuré par des cellules gliales spécifiques, les cellules de la glie radiale qui servent de support à la migration des neurones.

Ainsi, la formation du cortex cérébral à partir du neuroépithélium télencéphalique commence par une première migration de neuroblastes depuis la zone intermédiaire vers une nouvelle couche de cellules, la plaque corticale, qui s'intercale entre les zones intermédiaire et marginale (figure suivante). La plaque corticale est à l'origine des six couches du cortex mature. Les premiers neuroblastes qui atteignent la plaque corticale constituent les couches corticales les plus profondes. Les neuroblastes plus jeunes, ceux qui ont quitté le cycle des divisions cellulaires un peu plus tard, doivent traverser ces couches profondes pour atteindre leur position définitive dans les couches corticales plus superficielles. Au dernier stade du développement cortical, le neuroépithélium originel est considérablement remanié. La zone ventriculaire ne constitue plus qu'une couche unique de cellules épendymaires qui limite les ventricules cérébraux. Entre cette zone et la zone intermédiaire est apparue une zone sous-ventriculaire qui contient des neuroblastes toujours capables de se diviser et qui assureront, par la suite, le renouvellement des cellules gliales. La zone intermédiaire, entre la plaque corticale et la zone sous-ventriculaire, forme la substance blanche sous corticale, et la plaque corticale est différenciée en cortex cérébral à six couches de cellules.

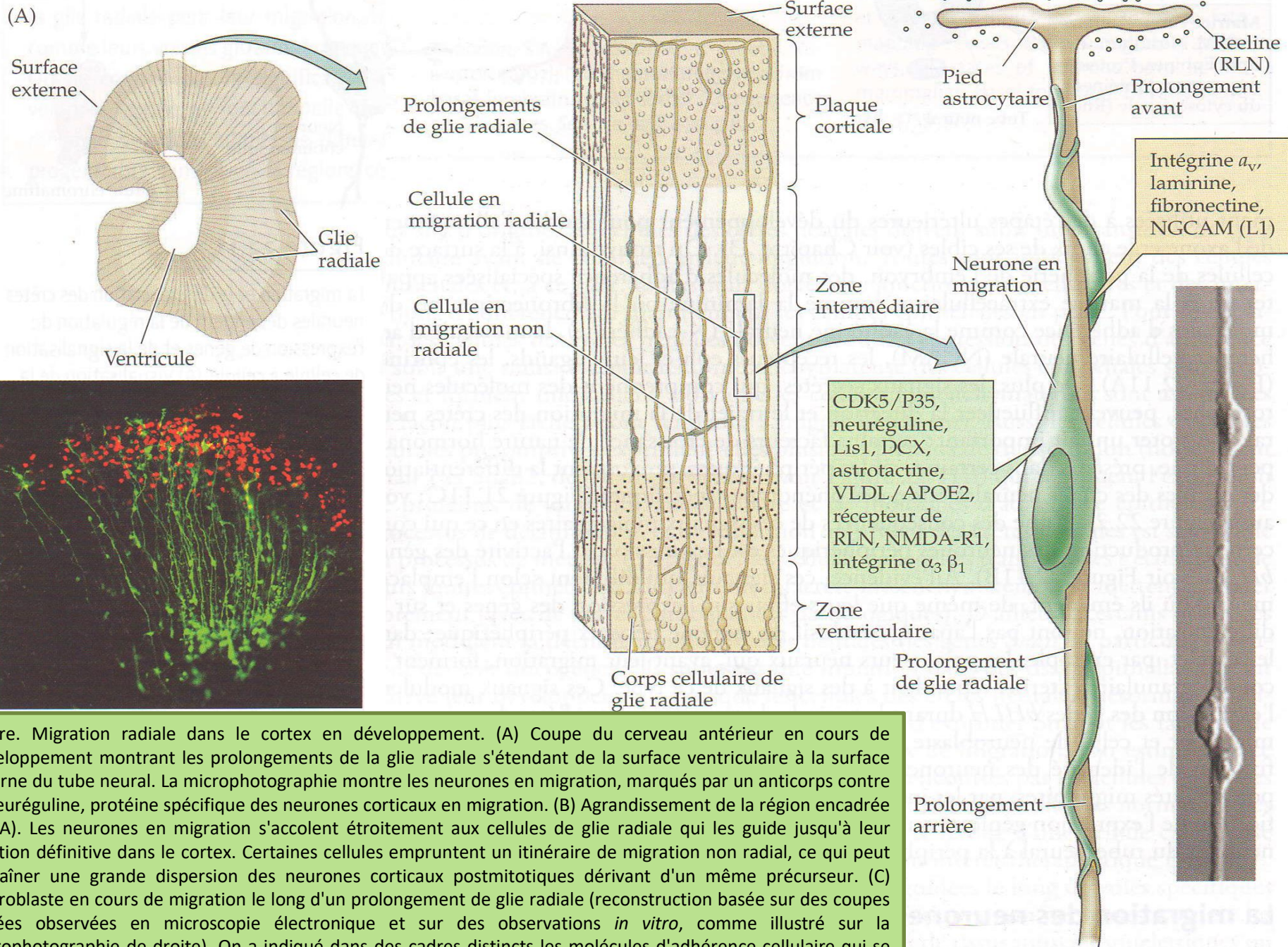


Figure. Migration radiale dans le cortex en développement. (A) Coupe du cerveau antérieur en cours de développement montrant les prolongements de la glie radiale s'étendant de la surface ventriculaire à la surface externe du tube neural. La microphotographie montre les neurones en migration, marqués par un anticorps contre la neuréguline, protéine spécifique des neurones corticaux en migration. (B) Agrandissement de la région encadrée en (A). Les neurones en migration s'accrochent étroitement aux cellules de glie radiale qui les guide jusqu'à leur position définitive dans le cortex. Certaines cellules empruntent un itinéraire de migration non radial, ce qui peut entraîner une grande dispersion des neurones corticaux postmitotiques dérivant d'un même précurseur. (C) Neuroblaste en cours de migration le long d'un prolongement de glie radiale (reconstruction basée sur des coupes sériées observées en microscopie électronique et sur des observations *in vitro*, comme illustré sur la microphotographie de droite). On a indiqué dans des cadres distincts les molécules d'adhérence cellulaire qui se trouvent à la surface des neurones (en vert) ou de la glie radiale (en beige).

D'autres systèmes de guidage migratoire sont vraisemblablement utilisés puisque les neuroblastes sont capables de migrer, parfois sur des distances très longues, dans des territoires exempts de cellules gliales radiales. La matrice extracellulaire, faite de laminines, de fibronectines et de collagène, a parfois été invoquée comme support migratoire.

Les adhérences cellulaires

Une fois en place, les neuroblastes adhèrent entre eux, avec les cellules de la glie et avec les éléments de la matrice extracellulaire pour donner sa cohésion au tissu définitif. Les différentes couches cellulaires d'un cortex, ou bien la structure caractéristique d'un noyau nerveux vont ainsi se constituer. Très fréquemment, les accolements se font en respectant une orientation cellulaire préférentielle à l'intérieur de la structure nerveuse.

C'est le cas notamment pour les cellules pyramidales du néocortex cérébral dont la dendrite apical est parfaitement perpendiculaire à la surface corticale, ou pour les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux dont les panaches dendritiques, très développés, sont dans des plans parallèles entre eux et perpendiculaires à la surface corticale. La géométrie tridimensionnelle définitive des neurones est également grandement tributaire de ces adhérences.

Bien que certaines des molécules responsables de ces mécanismes d'adhérence soient connues, l'ensemble des phénomènes ne sont pas totalement élucidés :

- la NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) dont il existe plusieurs formes, est présente sur la surface externe de pratiquement toutes les cellules du système nerveux central (neurones et cellules gliales). Les molécules de NCAM d'une cellule se lient aux parties complémentaires des mêmes molécules situées sur les cellules voisines (liaison homophylique) ;
- la N-cadhérine est présente sur presque toutes les surfaces cellulaires. La partie cytoplasmique de cette molécule se fixe sur le cytosquelette interne par l'intermédiaire d'une caténine. La N-cadhérine réalise des liaisons homophyliques comme la NCAM, mais en présence de calcium uniquement;
- les intégrines assurent la fixation des cellules sur les glycoprotéines de la matrice extracellulaire, les fibronectines, les laminines et le collagène, par des liaisons hétérophyliques.

Références

1- [cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie Humaine](http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie%20Humaine)

2- Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, James O. McNamara, S. Mark Williams. 2013. Neuroscience. 4^{ème} édition, De boeck.

3- Daniel Richard, Jean-François Camps, Daniel Eugène, Monique Gauthier, Yves Cioanni. 2013. Neuroscience. Tout le cours en fiches. Dunod.