

Neuro-Embryo

La neurulation

Neurulation : Ensemble des mouvements morphogénétiques, qui conduisent d'une plaque à un tube

La neurulation est le temps morphogénétique qui permet de passer de la plaque neurale au tube neural. Ce processus se déroule au cours de la quatrième semaine du développement chez l'être humain. Il est complexe car le mode de formation dépend de la région rostro-caudale considérée. Ainsi, les visions trop schématiques qui foisonnent largement dans les livres didactiques conduisent à penser que la neurulation est un processus simple alors qu'il n'en est rien. Ceci peut largement s'expliquer par le fait que de nombreux auteurs de tels ouvrages ne sont pas des spécialistes de la biologie du développement. Or, comment peut-on interpréter des malformations si on ne connaît pas les processus normaux qui concourent à la formation de la structure ?

Le préalable de la neurulation : l'induction neurale

Pour que la neurulation puisse avoir lieu, il est indispensable que cette induction ait lieu. Elle se déroule lors de la troisième semaine du développement humain de façon concomitante de la gastrulation.

L'induction neurale consiste en une interaction cellulaire qui conduit à un changement de phénotype pour faire émerger un tissu proneural (ou neurectoderme).

Contrairement à une idée largement répandue, ce n'est pas la notochorde qui est responsable de l'induction neurale mais le nœud de Hensen précoce (homologue de la lèvre dorsale du blastopore des amphibiens et du bouclier des poissons). Seule cette structure est capable d'induire du système nerveux central.

L'induction neurale est un processus dynamique qui est expliquée par une interaction entre deux tissus. Les concepts moléculaires sous tendant cette induction sont encore flous et il semble que plusieurs modèles puissent rendre compte (non exclusivement d'ailleurs) de ce processus morphogénétique important. Pour les étudiants en DFGSM2, ceci signifie qu'il n'y a pas d'accord entre les différentes théories. Il me paraît donc impossible de poser des questions sur le sujet de la régulation moléculaire de l'induction neurale. Dans l'avenir, j'invite les étudiants à consulter les publications du futur pour connaître l'état de la question lorsqu'ils auront besoin d'une telle information

I. La neurulation : Une histoire de tube

« On part d'une plaque et on arrive à un tube »

La formation de tubes dans le corps humain est un phénomène fréquent,

Une étude publiée dans Cell s'interrogeait sur « comment former un tube ? », un tube peut se former de différentes façons :

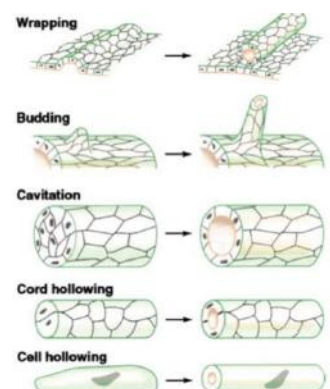
- Par wrapping
- Budding
- Cavitation
- Cord hollowing
- Cell hollowing

Cependant nous ne pouvons savoir à l'avance par quelle manière un tube s'est formé.

Tous les vertébrés disposent d'un tube neural, l'amphioxus également qui est un animal primitif qui ont une chorde mais pas de vertèbres : les uro-chordées

Le plus souvent dans les ouvrages didactiques, seule une forme de neurulation est abordée.

Cette simplification conduit très fréquemment les auteurs à croire que le processus se déroule de façon identique quel que soit le niveau rostro-caudal. Un tel modèle physiopathologique ne permet alors pas de prendre en compte une donnée fondamentale : les formes ouvertes de spina bifida prédominent très largement au niveau lombo-sacré.

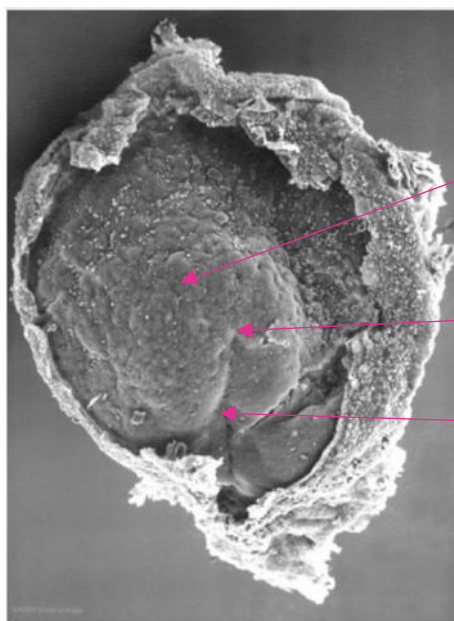


1. La neurulation primaire

« Une surélévation des bords, va venir rapprocher les deux structures puis par le contact et leur fusion cela aboutit à la formation du tube neural, cette fusion implique, une internalisation du tube car l'ectoderme de surface fusionne avec l'ectoderme de surface contro-latéral, même chose pour le neurectoderme »

- Ce processus est celui généralement représenté par les livres didactiques : il s'agit de la déformation de la plaque neurale dont les bords se surélèvent pour fusionner dorsalement et former un tube neural. L'initiation de la neurulation chez l'homme commence au niveau de la jonction moelle allongée – moelle spinale (vers le 3-4^e somite). Elle s'étend vers l'avant et vers l'arrière comme deux fermetures éclairs. Toutefois, il est possible qu'une zone de fusion supplémentaire existe au niveau mésencéphalique mais ces données sont encore conflictuelles pour les deux seules équipes qui ont pu observer ces phénomènes chez l'homme. La zone rostrale qui se ferme en dernier est appelée neuropore antérieur ou rostral, la zone caudale dernière à se fermer est dénommée neuropore postérieur ou caudal. Un tel schéma est trop réducteur.

Chez l'embryon humain :



Stade 7 (E15 à E17)

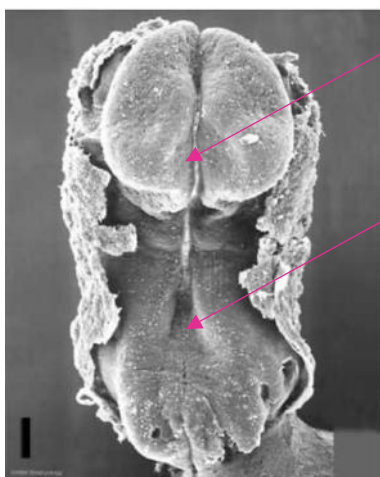
Plaque neurale

Nœud de hensen

Ligne primitive



Stade 8 (E 17 à 19)



Stade 9 (E 19 à 21)

Sillon médian

Nœud de hensen

Plaque neurale : qui s'effile plus considérablement
Apparition des 1ers somites

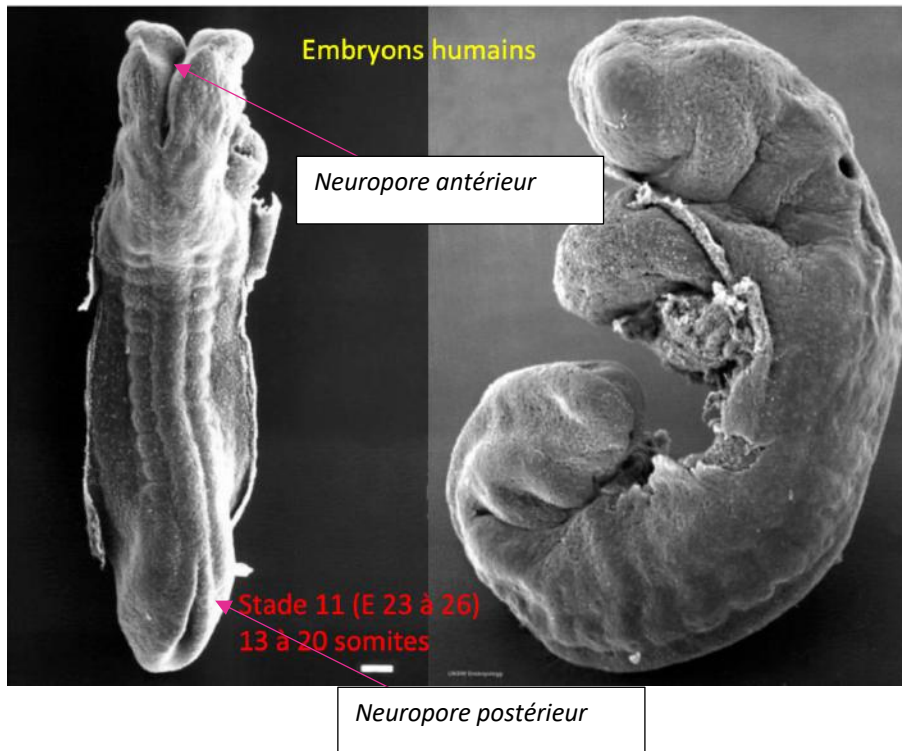


Stade 10 (E22 à E23)

4 à 12 somites

Les bords de la plaque viennent se surélever et vont finir par fusionner

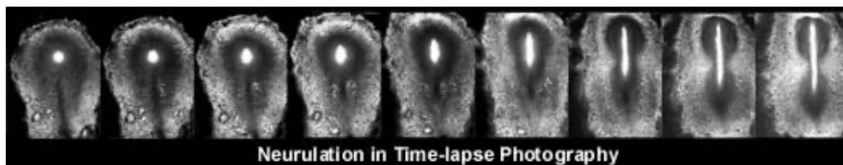
Plaque neurale : renflée à l'extrémité antérieure, plus effilée à l'extrémité postérieure



Nous savons depuis le XIXe, XXe siècle que les bords de la plaque neurale **fusionnent aux alentours des 3^{ème}, 4^{ème} voire 5^{ème} semaines**

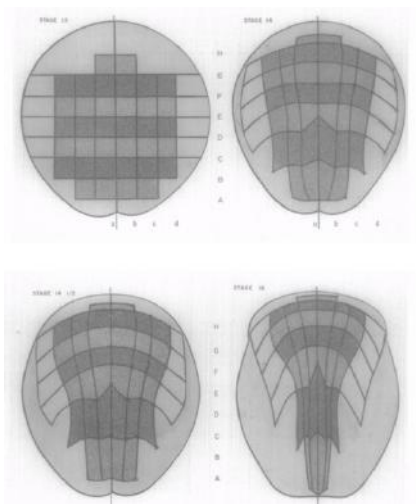
Au niveau des 1ers somites

≠ de chez la poule ou sa fusionne au niveau mésentencéphalique



Mise en place d'un point fluorescent puis suivi au cours du temps de la déformation de ce point.
Associée a une aug. de la longueur rostro-caudale et une dim. de la largeur = **mouvement de convergence extension**

Le mouvement d'extension convergence existe chez l'amphibien, chez l'oiseau et chez la souris



Taricha torosa

Découverte du phénomène de **convergence-extension**, par Jacobson en 1968

Augmentation de la taille de la grille en antéro-postérieur et diminution en médio-latéral

On décrit en fait plusieurs temps.

a. Déformation de la plaque neurale : *shaping* ou *façonnage*

- Le **façonnage**, temps pendant lequel la plaque neurale subit des **mouvements de convergence-extension**. La plaque se **rétrécit dans le sens transversal** et **s'allonge dans le sens rostro-caudal**. Ce processus est dû

- à des **changements de forme des cellules** (qui de cubiques deviennent prismatiques),
- des **mitoses orientées** (les deux cellules –filles sont orientées selon l'axe rostro-caudal)
- et des **phénomènes d'intercalation** (les cellules latérales s'insinuent dans une région plus médiane).

Initialement les cellules sont cubiques hautes,

- puis il va avoir un changement au niveau de la plaque → certaines cellules vont devenir prismatiques (au centre), et pavimenteuses aux extrémités. Comme le volume reste inchangé il y a donc convergence sur la ligne médiane = **changement de forme de la cellule** → 1 des mécanismes de la convergence – extension
- **2^{ème} mouvement** :
 - (flèches indiquant des mitoses), les mitoses s'effectuent dans le même plan si bien que les deux cellules filles s'orientent en antéro-postérieur = **mitose orientée**
- **3^{ème} mouvement** : avec un mouvement **d'intercalation** d'autres cellules (les grises),

Causes génétiques des neural tube defect (NTD)

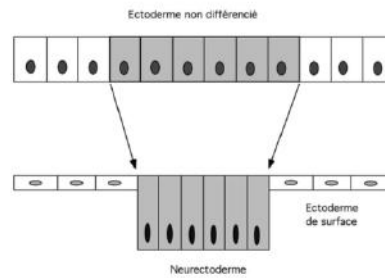
- Chez la souris
 - Champ d'investigation très rapide
 - 50 gènes connus listés par Harris et Juriloff en 1999 (Teratology)
 - 205 gènes connus listés par les mêmes en 2010 (Birth Defects Res A)

Groupe de gènes impliqués

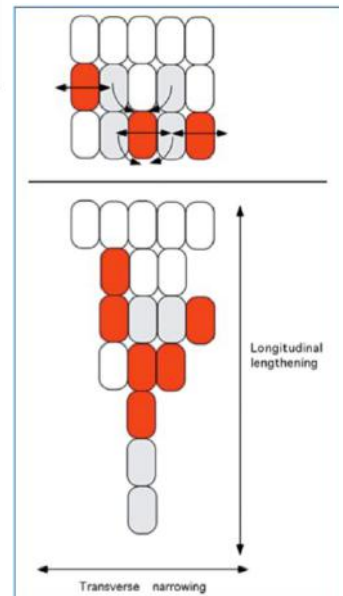
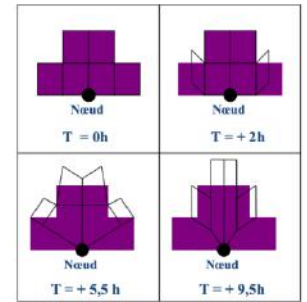
- Méthylation de la chromatine
- Apoptose
- Cycle cellulaire
- Actine et sa régulation
- Voie PCP
- Cils primaires
- ...

La voie PCP : planar cell polarity

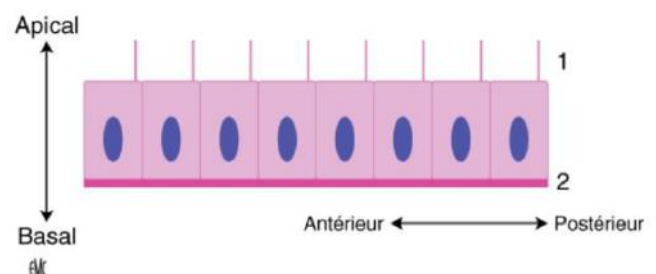
Épithélium : tissu fait de cellules juxtaposés et jointives et possédant une polarité apico-basale



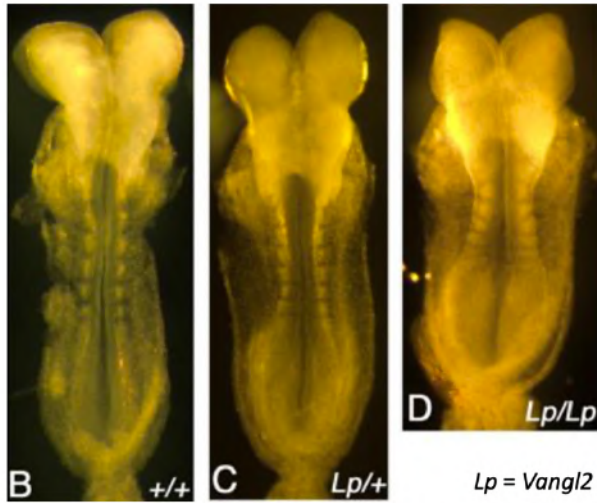
SHAPING



La polarité planaire



Les cils sont tous uniquement présents sur le pôle postérieur de chaque cellule → polarisation dans le plan superficiel de la cellule → polarisation planaire

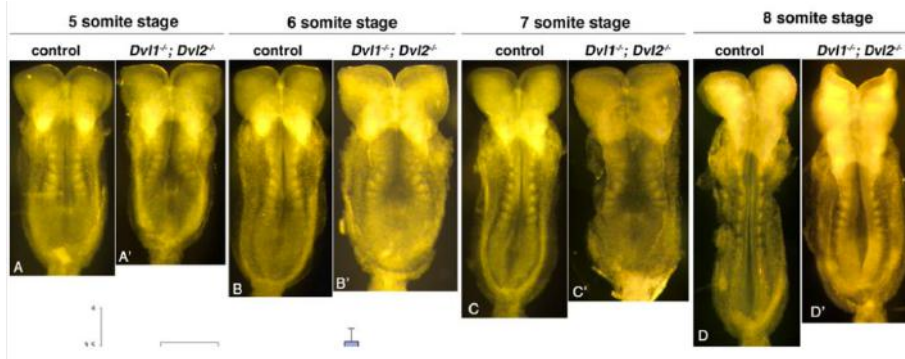


Mutant chez la souris ayant des anomalies de fermeture du tube neural :ci-dessus :

souris **Looptail** : car queue en forme de boucle, chez la souris +/+ tout semble normal
 - chez la souris *Lp/+* : la taille est similaire au contrôle on peut noter cpdt que les 2 bords latéraux de la plaque neurale ne sont pas aussi rapprochées
 - chez la souris *Lp/Lp* : **problème d'accroissement antéro-post.** Et un **problème médiolatéral = problème d'extension-convergence**

Wang et al. Development 2006; 133: 1767-1778

Le gène mis en évidence dans cette mutation (découvert chez la drosophile) est appelé **Vangl2 = Lp** chez la souris, et ce **gène est très important pour la PCP**



D'autres gènes importants pour le mécanisme de PCP ont été mis en évidence :

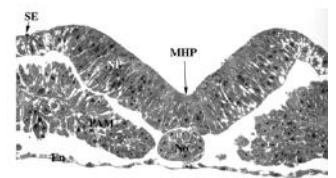
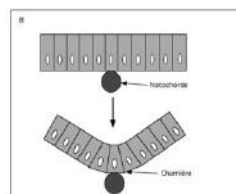
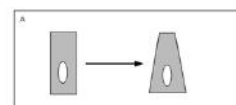
- **Dishevelld (Dvl) : (échevelée)**
- Chez la souris il y a 2 types de Dvl : Dvl1 et Dvl2
- Si on mute les 2 Dvl → anomalie de l'extension-convergence

Donc **Dishevelld est aussi impliqué dans la PCP**

Ospedale Gaslini est la 1^{ère} scientifique à avoir mis en évidence des variants de gènes impliquant la PCP, chez l'Homme (enfants) qui sont atteints de Spina Bifida (cf. NEJM : Mutations in Vangl1 Associated with Neural-Tube Defects 2007),

b. Plicature ou Bending

- La plicature de la région médiane qui entraîne **une surélévation des bords de la plaque neurale**. Ce processus est assuré par la **formation de la charnière médiane** dans laquelle les **cellules prismatiques deviennent coniques tronquées**.
- Le rapprochement des bords latéraux de la plaque par formation de **deux charnières latérales** qui ressemblent du point de vue cellulaire à la charnière médiane précédente.
- La fusion des bords latéraux qui représentent un tissu complexe où neurectoderme et ectoderme de surface sont intimement apposés et ne forme qu'un seul et même tissu.
- Chez la souris, on décrit trois variantes de la neurulation primaire au niveau de la future moelle spinale ce qui démontre, si cela était encore utile, que la neurulation ne se fait pas de façon identique selon le niveau de l'axe rostro-caudal.



BENDING

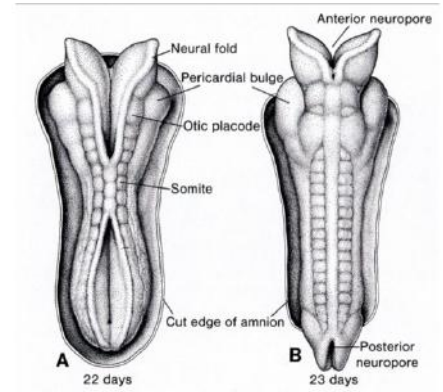
Lié à une **variation de la forme de la cellule** :

- Passant d'une **forme prismatique a conique tronquée**
 - Suite a une **contraction sur sa partie apicale**
 - → formation d'une charnière sur la ligne médiane = charnière médiane

Rôle des microfilaments d'actine

- La **contraction apicale est expliquée par l'actine** associée à la contraction d'une ceinture d'adhérence
 - A mettre en relation avec les mutants chez les souris de gènes codant des molécules impliqués dans l'actine

Nous savons de nos jours que le 1^{er} site d'initiation de la fermeture du tube neural se situe **au niveau des 1ers somites** pour ce qui en est du 2nd il reste à découvrir ...



II. Neurulation secondaire

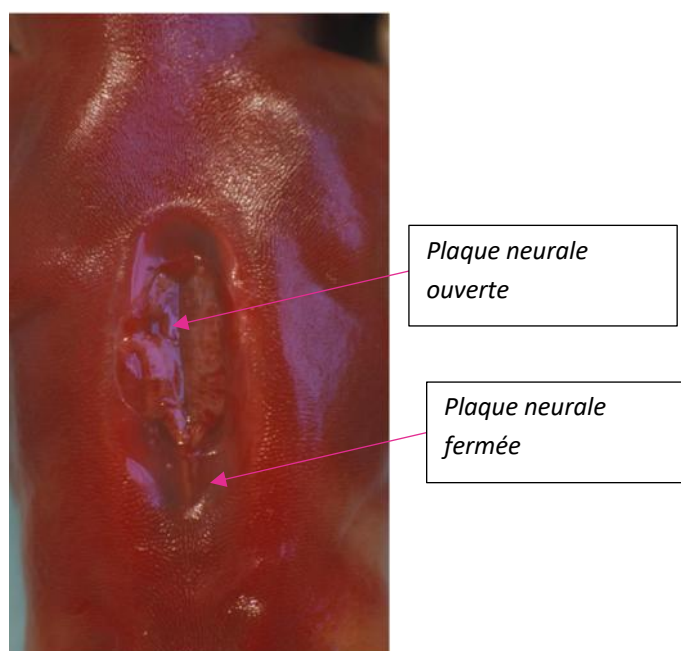
Un tel processus est déjà illustré dans des articles publiés en 1855 mais il demeure très mal décrit dans les livres didactiques et surtout mal compris par les étudiants et les médecins.

Après la **fermeture du neuropore postérieur**, les **restes du nœud de Hensen** et de la **ligne primitive** forme une structure massive dénommée **bourgeon caudal**. Cette région est **appendue** directement au **tube neural primaire**. La lumière du tube se forme au sein d'un cordon cellulaire plein par la **création de plusieurs lumières** en **continuité** avec la **lumière primaire**. Ces lumières secondaires fusionnent ensuite pour **générer une lumière secondaire** identique en tout point à la lumière primaire.

Il faut noter que le **tissu neural** qui constituera le cordon cellulaire plein à l'origine de la neurulation secondaire est **situé** initialement au **niveau caudal de la plaque neurale**. Il est donc **situé en superficie** contrairement aux allégations de certains neurochirurgiens qui ne comprennent pas le processus faute d'en avoir discuté avec les personnes idoines.

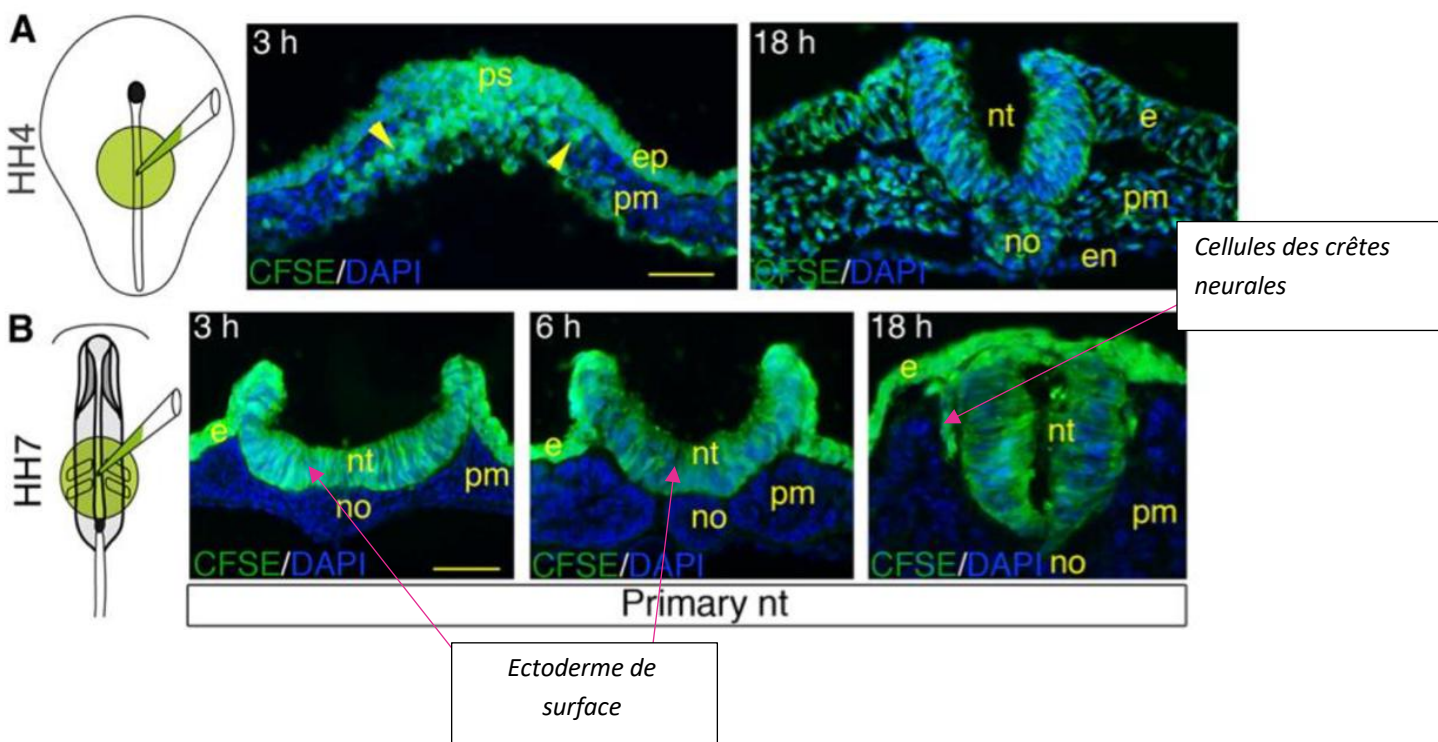
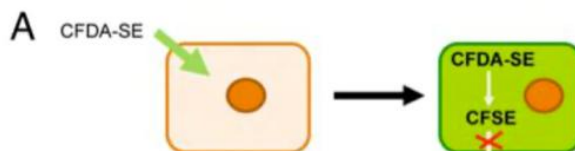
III. Quelques faits troublants : un 3ème type de neurulation : neurulation fonctionnelle, décrite à l'université Pierre et Marie Curie

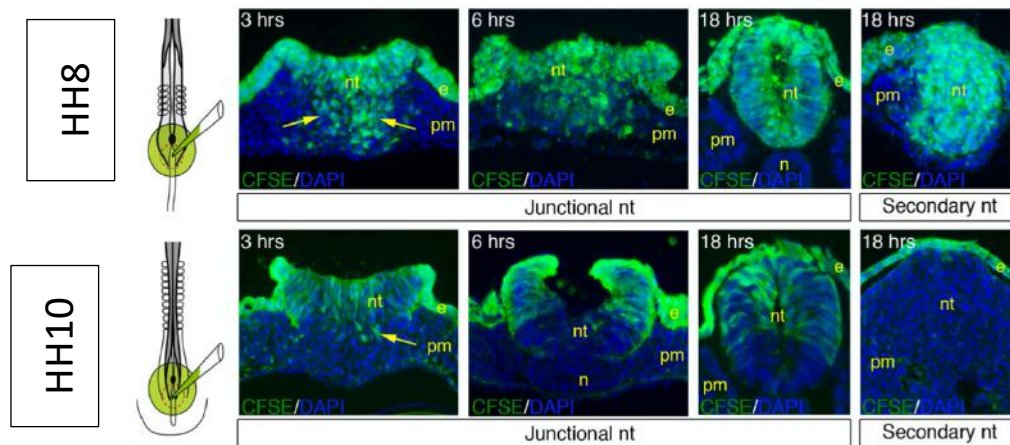
Ce mécanisme prend place entre les neurulations primaire et secondaire. Une **région du tube neural** se forme de **façon mixte** : sa **région dorsale se ferme** par un processus de **type primaire** alors que sa **région ventrale subit des mécanismes de cavitation**. De plus, le mode de migration des cellules concourant à la formation de la région ventrale ainsi qu'à la neurulation secondaire a pu être exploré. Ces cellules subissent une **ingression** à partir d'une **plaque neurale** (transformation épithélio-mésenchymateuse) puis elles **s'agrègent pour former un cordon plein** (transformation mésenchymato-épithéliale).



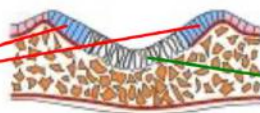
Pour la mettre en évidence, on **injecte un colorant** qui rentre dans la cellule et **marque uniquement les cellules épithéliales de surface** (car ne traversant pas le tissu), une fois le colorant entré dans la cellule celui ci est transformé en CFSE par des enzymes, **CFSE ne peut sortir de la cellule et est fluorescent → marquage et suivi d'une cellule** :

- Si on **marque la ligne primitive (HH4)**
 - Quelques heures après, une partie des cellules va s'internaliser et former du mésoderme et de l'endoderme → **gastrulation**
 - 18h après : le tube neural, la notochode le mésoderme et l'endoderme sont marquées
- Si on **marque la plaque neurale uniquement (ectoderme de surface → tube neural) (HH7)**
 - Le tube neural est marqué et se ferme
 - L'ectoderme de surface également
 - Et il a apparition des cellules de la crête neurale latéralement au tube neural
- Lorsque l'on **marque précocement (HH8)**
 - On a des cellules qui sortent de la plaque neurale et s'internalisant
 - Ces cellules **donnent naissance à du tube neural** qu'il soit **primaire ou secondaire**,
 - Il existe une **transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)** pour former du tube neural → la TEM n'est pas spécifique a la gastrulation
 - Donc c'est un processus qui n'est pas que spécifique au mésoderme lors de la gastrulation
- Si on **marque tardivement (HH10)** : seule la partie ventrale est marquée, (puisque les cellules du tube neural 2aire se sont déjà internalisées)
- Si l'on **marque encore plus tardivement (HH12)** seule la partie dorsale du tube neural sera marquée (sous la forme d'un liseré vert)
- La neurulation jonctionnelle permet :
 - La **formation d'une plaque** qui **reste sous forme épithéliale** et donnant **naissance à la partie dorsale du tube neural**
 - Et une **région épithéliale se transformant en mésenchyme puis redevient épithéliale** pour former **la partie ventrale du tube (entre la partie primaire et la partie secondaire)**





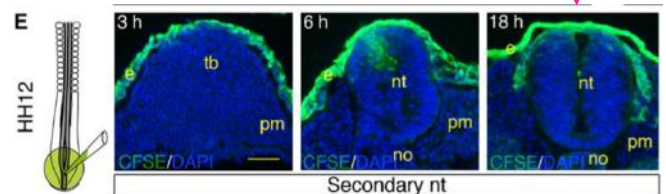
Dorsal half of
junctional NT



Ventral half of
junctional NT

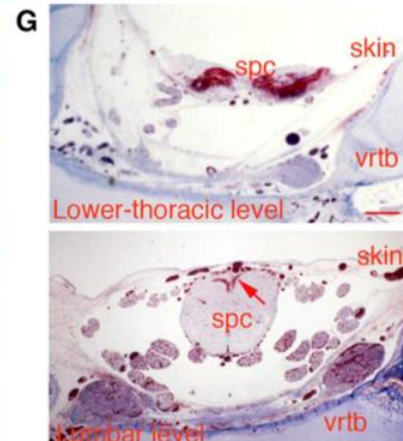
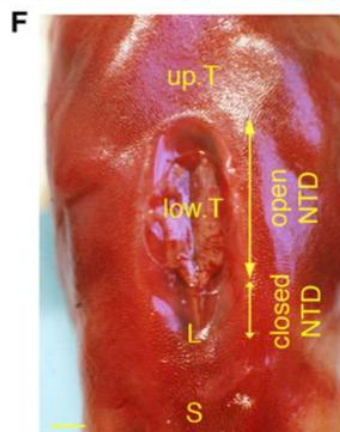
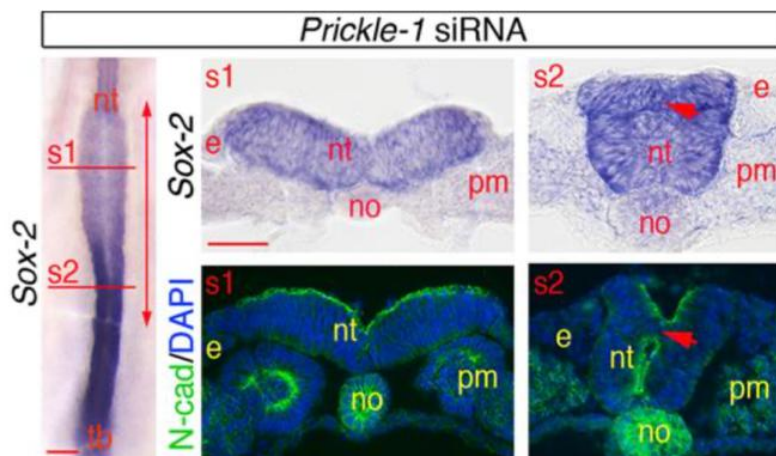
+
whole secondary NT

Liseré partie dorsale
du tube neural



Si l'on empêche l'expression d'une protéine appelée **Prickle-1**
impliquée dans la PCP,

- Dans la région s1 il y a présence d'une plaque neurale
- Dans la région s2 il y a un tube neural mais la plaque neurale reste ouverte au-dessus +++
 - Cette expérience permet de localiser la neurulation primaire / neurulation jonctionnelle / neurulation secondaire



Dady *et al.*
J Neurosci
2014; 34: 13208-13221

Neuro-Embryo

Anomalies du tube neural

Une classification simplifiée des anomalies du tube neural (*Neural Tube Defects*)

Le premier niveau d'analyse consiste à étudier le tissu neural. Le premier grand groupe de malformations est caractérisé par une atteinte dans laquelle le tissu neural est largement exposé à l'extérieur. Il n'est recouvert par aucune structure quelle que soit son origine embryologique. Ce groupe constitue les formes ouvertes. Au contraire, si le tissu neural n'est pas directement exposé à l'extérieur, on parle alors de formes fermées. Le tissu recouvrant peut être formé par de la peau normale ou consister en un tissu superficiel plus fin.

Il faut distinguer :

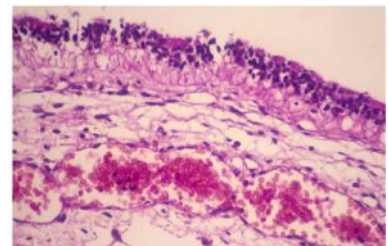
- Les malformations ouvertes (le tissu nerveux n'est pas recouvert par la peau)
 - o Le tube ne s'est pas bien fermée, donc le tissu nerveux ne sera pas recouvert par la peau car l'ectoderme de surface n'est pas au-dessus.
- Les malformations fermées (le tissu est recouvert par la peau)

I. Les malformations ouvertes

D'un point de vue topographique on distingue les formes céphaliques (anencéphalies) et les formes spinales (spina bifida aperta ou myéloméningocèles). Enfin, lorsque les deux régions sont touchées, on parle de craniorachischisis).

Anencéphalies

- Absence de fermeture de la partie la plus rostrale du tube neural
 - o La viabilité dépend de l'atteinte ou non du tronc cérébral
 - Le tronc cérébral contient les centres respiratoires (complexe de pré-Bötzinger ...)
 - Un défaut de fermeture du tube neural associé à un défaut de formation du tronc cérébral implique la non respiration du nourrisson une fois expulsé et donc la mort.
 - Cependant si le tronc cérébral est normal alors survie +++
 - o Atteinte du tronc cérébral jusqu'au mésencéphale (càd avec absence de cortex cérébral)
 - L'enfant anencéphale bouge malgré l'absence de cortex → commande sous-corticale càd du tronc cérébral
 - Il bougera de manière symétrique
 - L'utilisation du cortex cérébral s'effectue à partir de 8 mois, donc une atteinte du cortex ne se verra qu'à partir de 8 mois
 - o Tissu neural rudimentaire avec d'énormes vaisseaux → d'où l'aspect rouge
 - o A la base le cerveau sort de la boîte crânienne durant la grossesse = exencéphalie et donc le cerveau sera détruit due au contact avec le liquide amniotique → **anencéphalie**



C'est une malformation due à un défaut de fermeture du tube neural céphalique. En fait cette malformation se constitue en deux temps : d'abord une exencéphalie (la plaque neurale non fermée fait saillie dans la cavité amniotique) puis une anencéphalie due à la destruction du tissu neural remplacé par une aire vasculo-nerveuse. L'anencéphalie peut n'intéresser que l'encéphale mais peut aussi s'étendre au tronc cérébral. Il est intéressant de noter que les mouvements fœtaux sont normaux, démontrant, s'il en est besoin, que le contrôle nerveux du mouvement ne passe pas par le cortex cérébral chez le fœtus.

Myéloméningocèles (ou spina bifida aperta)

- Zone dépourvue de peau, tissu très translucide correspondant à des méninges,
- Poche liquidienne faisant saillie en avant = LCS refoulant les méninges et le tissu neural
 - Absence de formation du nerf moteur → déficit moteur in utero
 - Conduisant à des déformations des membres à l'intérieur de l'utérus
 - Ex : fœtus avec amyotrophie (peu de muscles) et une déformation des pieds (pied-bot bilatéral neurologique)
 - Rachis totalement rectiligne, sans courbure
 - Dégénérescence du tissu neural au niveau céphalique et médullaire → destructions des motoneurones → déficit moteur, sensitif et sphinctériens.



La plaque neurale spinale est alors ouverte et exposée au liquide amniotique. Souvent il existe une accumulation de liquide cérébro-spinal ventralement par rapport à la malformation qui fait alors saillie dans la cavité amniotique. Dans un second temps, le tissu neural exposé subit des processus inflammatoires qui conduisent à une nécrose plus ou moins importante.



II. Les malformations fermées

Pôle céphalique

Encéphalocèle

- Masse liquidienne recouverte de peau (vigilance échographique ! à ne pas confondre avec une anencéphalie)
- (Lorsque la peau est sous tension il y a inhibition de l'activation de synthèse des cheveux)



Les encéphalocèles sont des malformations caractérisées par des déhiscences du crâne qui touchent en règle la ligne médiane. A travers cette déhiscence, du tissu encéphalique ou cérébelleux fait issue hors du crâne

La méningocèle céphalique est identique mais la zone protruse ne contient que du LCS et pas d'éléments nerveux.



Malformations fermées de la région sacro coccygienne

Les anomalies spinales fermées

- **Lipomes** : 25 à 30 %
 - Tumeur graisseuse
- **Tératomes** 20 à 25 %
 - Tumeur malformative
- **Méningocèles** : 2 à 10 %
 - Hernie des méninges
- **Myélocystocèles** 4 à 6%

Spina bifida avec lipome

Il s'agit d'un spina bifida occulta mais dont la déhiscence vertébrale est occupée par du tissu graisseux (lipome).

- Non fermeture de l'arc neural
- Avec une tumeur graisseuse

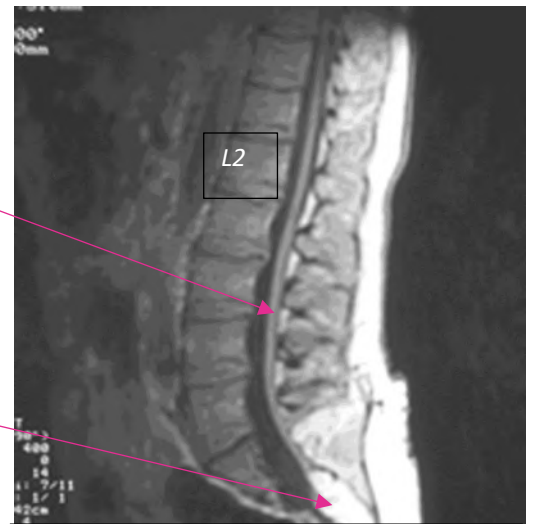
Moelle spinale
descendant en
dessous de L2

Prévalence : 7,8 / 100 000 en région parisienne = très rare

Anapath :

- Lipome simple (ou fibro-lipome)
 - De la graisse avec des cloisons conjonctives et des vaisseaux
 - = tissu adipeux mature
- Lipome complexe (fréquent +++)
 - Le tube neural induit la formation du mésoderme dorsal et c'est dans ce mésoderme que va se former les méninges, l'arc postérieur de la vertèbre, l'épineuse ainsi que le tissu sous cutané

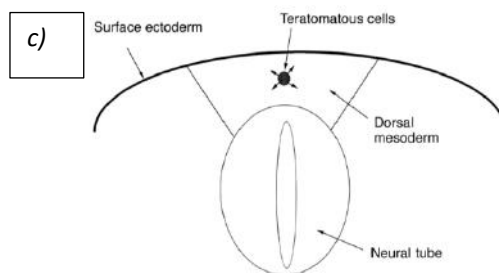
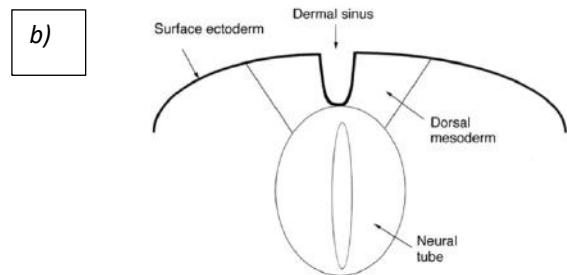
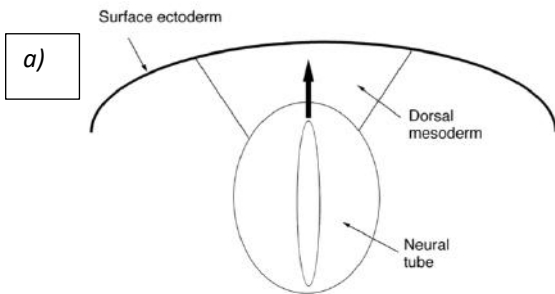
Lipome ayant
embarquée la
moelle spinale



IRM T1 sagittale médiane :

La moelle spinale ne s'arrête pas en L2, c'est une moelle attachée basse par le lipome, une PL → parapésie

- Une anomalie de l'induction, car le tube neural est anormal ou parce que le mésoderme dorsal est anormal → malformations de type lipome spinal
- Dans le cas d'un sinus dermique (la peau qui reste accolée au tube neural), cela induit des kystes épidermoïdes ou dermoïdes
- Si il y a des cellules dont la différenciation donne soit une cote, des reins ou du tissu cérébelleux, on peut s'imaginer que ces cellules produisent des facteurs, empêchant la différenciation du mésoderme.



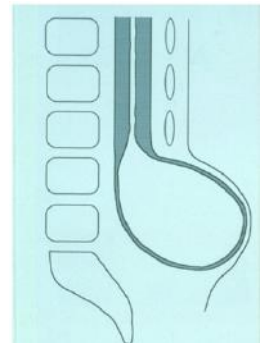
Les méningocèles

- Poche recouverte de peau
- A l'intérieur de laquelle il y a du liquide cérébro spinal



Myélocystocèles terminales

- Malformations la moelle, canal médullaire très dilaté
- Déficit moteur, et au niveau des sphincters



Spina bifida occulta

- *Il s'agit d'une vertèbre dont la partie postérieure (dorsale) ne s'est pas formée.*
 - o *Pas d'épineuses*

