

DEVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX

**Cours DCEM1
Faculté de Médecine Paris Sud
Dr Sophie Brisset**

INTRODUCTION

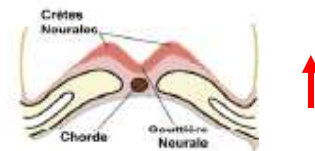
- Système nerveux (SN) apparaît **très tôt** au cours du développement
(J18 = plaque neurale)
- qq temps avant = embryon **tridermique**
(3 feuilletts)
 - ectoblaste (tissu nerveux, épiderme)
 - mésoblaste (muscle, os, appareil rénal)
 - entoblaste (viscères)

INTRODUCTION

(suite)

- ébauche du système nerveux central = **tube neural**
- se forme par le processus de la **neurulation** (invagination de la plaque neurale)

- **induction neurale** =



l'ectoblaste reçoit des signaux inducteurs en provenance du mésoblaste axial sous-jacent (chorde)

molécules de signalisation de l'induction :
protéines noggin, chordin, follistatin

DEVELOPPEMENT DU CERVEAU (I)

A. Plaque neurale

B. Tube neural

C. Neurulation secondaire

D. Cellules des crêtes neurales

- origine

- migration

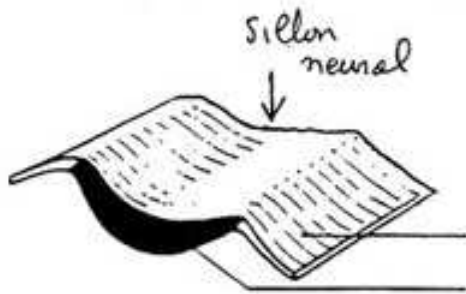
- devenir

E. Différenciation des cellules nerveuses

F. Anomalies de fermeture du tube neural

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

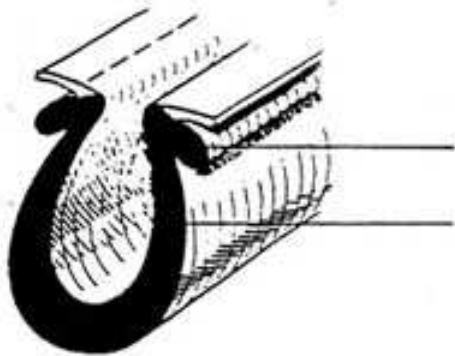
- 1er événement à l'origine du système nerveux central
Apparition à **J18** de la **plaque neurale**
Épaississement de l'ectoblaste
- Plaque neurale apparaît d'abord à l'extrémité craniale de l'embryon puis différenciation dans le sens crânio-caudal.
- Invagination de la plaque neurale = **neurulation**
- Parois latérales de la plaque neurale
Population de cellules : **crêtes neurales**
 - ⇒ qui s'isolent du tube neural
 - ⇒ qui migrent dans l'embryon



Ectoderme

épaississement

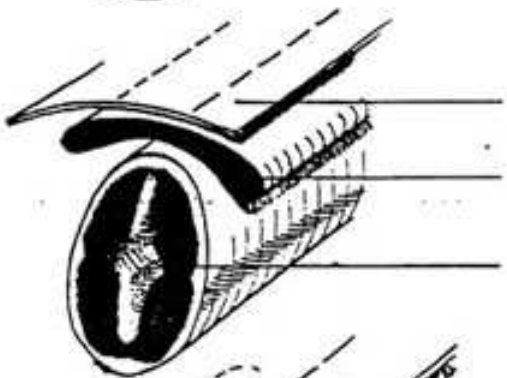
Plaque neurale
(Neurectoderme)



Crête neurale

**soulèvement des bords,
aspect de gouttière**

Gouttière neurale

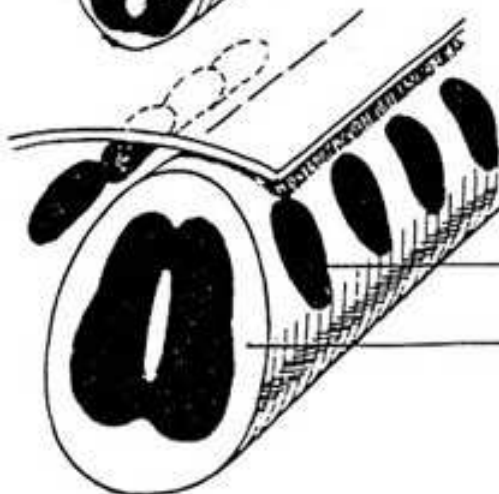


Ectoderme

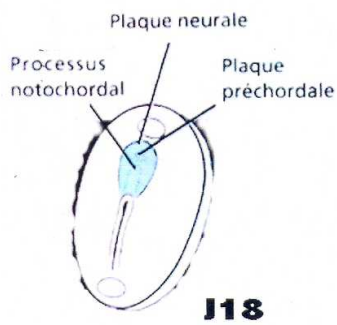
fermeture du tube

Crête neurale

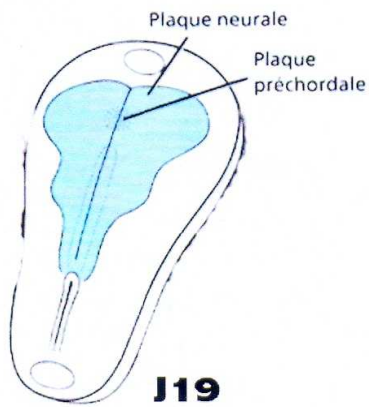
Tube neural



Crête neurale segmentée
(Futur ganglion rachidien
et ganglion du Syst. Nouv. Végétatif)
Tube neural
(Futurs cerveau et moëlle)



J18



J19



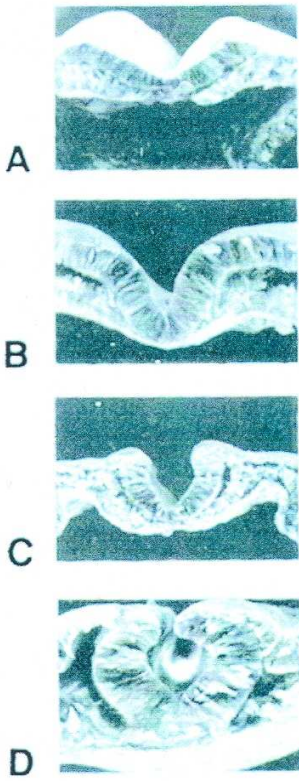
J20

Croissance de la plaque neurale et de l'embryon

PLAQUE NEURALE

- Plaque neurale forme le cerveau et la moelle épinière
- Plaque neurale :
 - large en crânial
 - effilée en caudal
- Portion crâniale → cerveau
- Portion caudale → moelle épinière
- La plaque neurale se différencie en encéphale et moelle épinière et s'invagine pour former le tube neural
- La future moelle épinière et les divisions de l'encéphale sont visibles dans la plaque neurale au début de la 4ème semaine

NEURULATION



PARTIE CRANIALE DE LA PLAQUE NEURALE

- A J22, l'extrémité céphalique de l'embryon commence à s'infléchir à angle aigu, en direction ventrale
- Cette inflexion = courbure céphalique correspond à l'endroit d'apparition du futur **mésencéphale** (ou cerveau moyen)
- La portion crâniale du cerveau deviendra le **prosencephale** (ou cerveau antérieur)
- La portion caudale du cerveau formera le **rhombencéphale** (ou cerveau postérieur)
- Le rhombencéphale est divisé en segments appelés rhombomères
 - à J22 : 4
 - à J26 : 8

PARTIE CAUDALE DE LA PLAQUE NEURALE

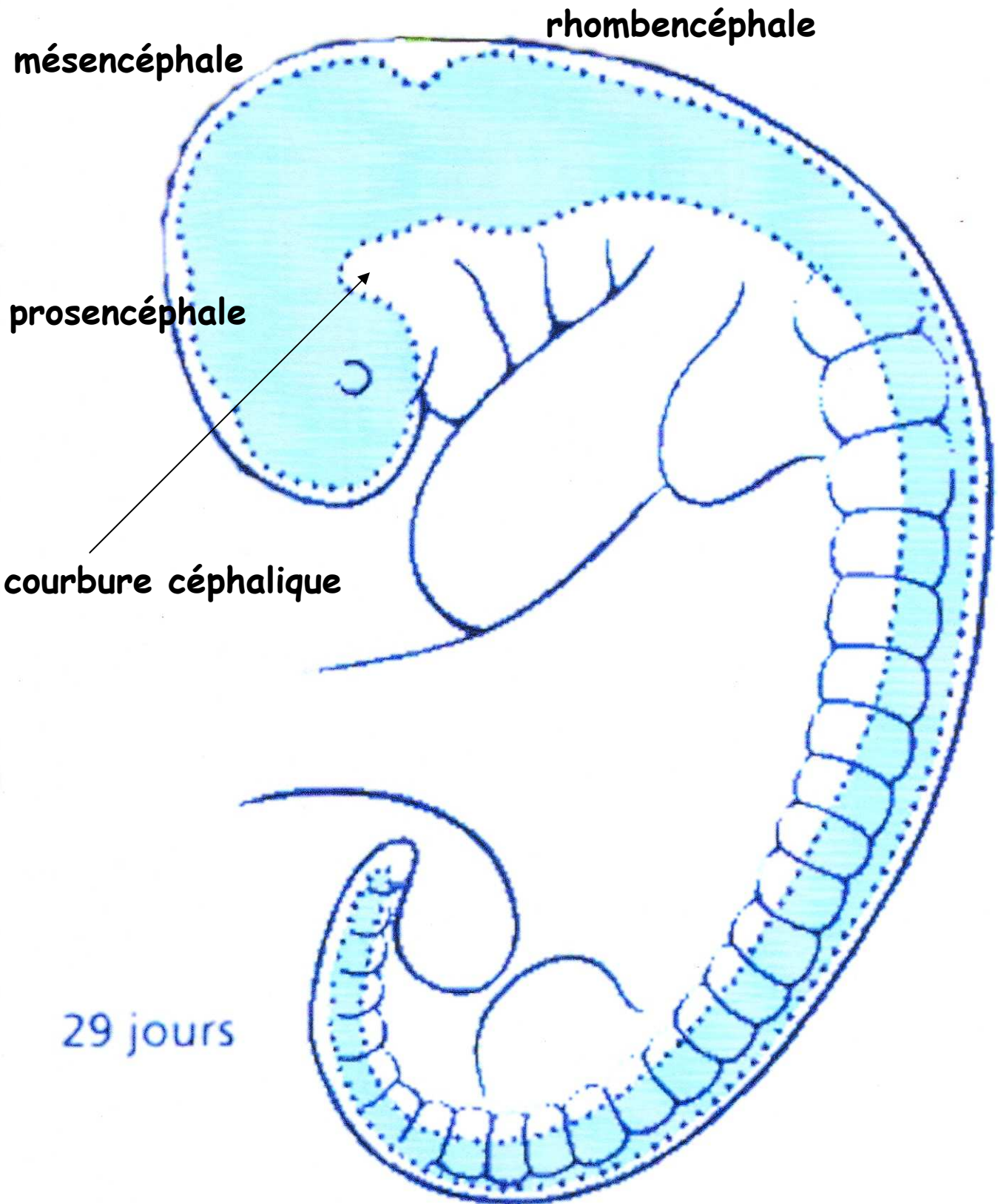
- A J22, la portion caudale et étroite de la plaque neurale représente 25 % de la longueur (stade 8 somites)

⇒ Allongement plus rapide de la moelle épinière parallèlement à la mise en place des somites.

A J24 : 50 % de la longueur (20 somites)

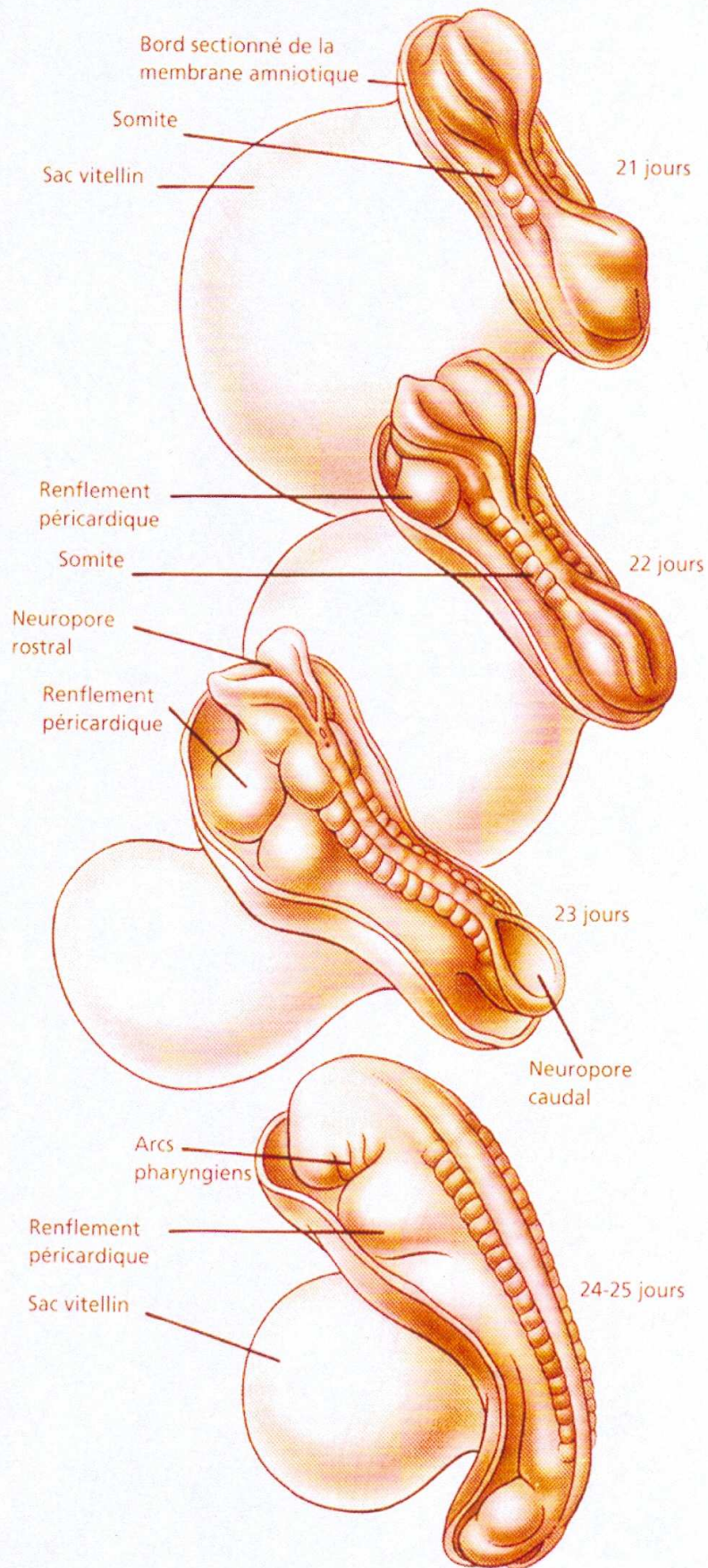
A J26 : 60 % de la longueur (25 somites)

Trois vésicules cérébrales primitives



TUBE NEURAL

- ⇒ **Quatrième semaine** = transformation plaque en tube neural, événement majeur
- ⇒ La formation du tube neural commence à J22 au niveau des 5 premiers somites
- ⇒ Formation du tube neural par invagination de la plaque neurale : **neurulation**
- ⇒ Fusion dorsale des lèvres latérales de la gouttière neurale
- ⇒ La fermeture du tube neural se fait de manière bidirectionnelle et se termine par la fusion au niveau des neuropores antérieurs et postérieurs
- ⇒ Le neuropore antérieur se ferme à J26
- ⇒ Le neuropore postérieur se ferme à J28



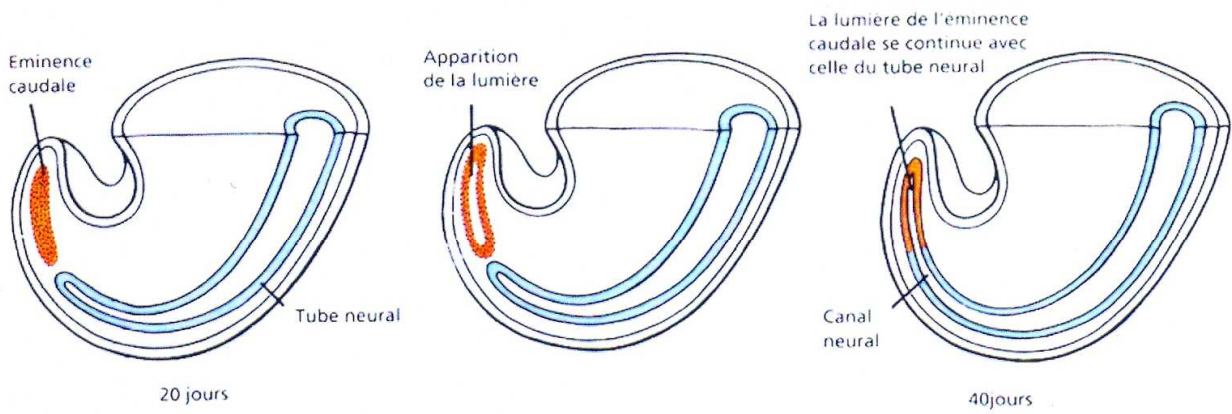
NEURULATION SECONDAIRE

La partie la plus caudale du tube neural se forme par neurulation secondaire à partir de l'éminence caudale mésoblastique

- Tube neural \Rightarrow somite 31
- Partie inférieure sacrée et coccygienne se forme à partir de l'éminence caudale mésoblastique
 \Rightarrow processus de **neurulation secondaire**
- Cordon neural formé au sein de de l'éminence caudale
- Cordon neural se creuse le long de son axe central et la lumière formée s'unit au tube neural

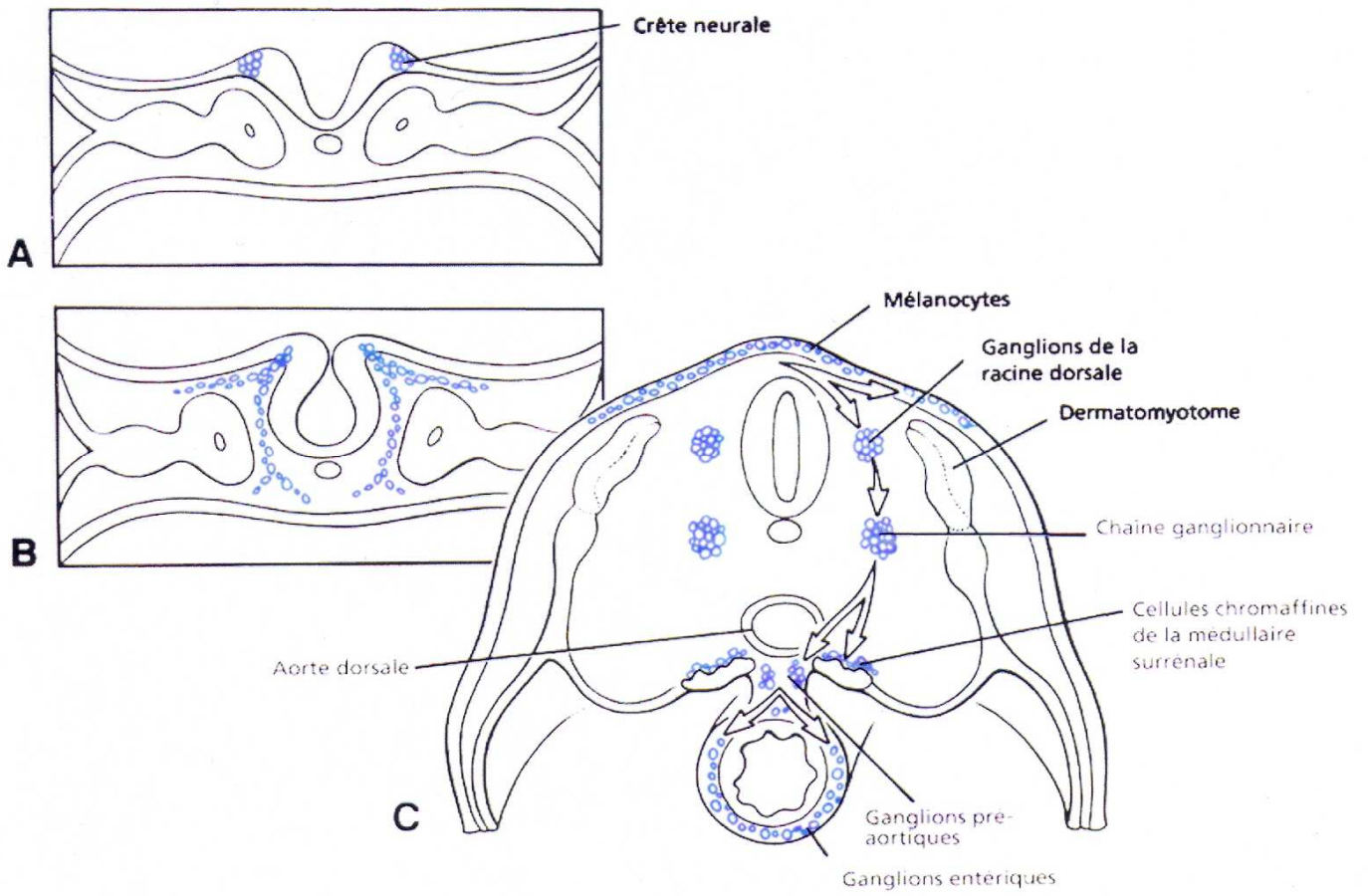
Neurulation secondaire

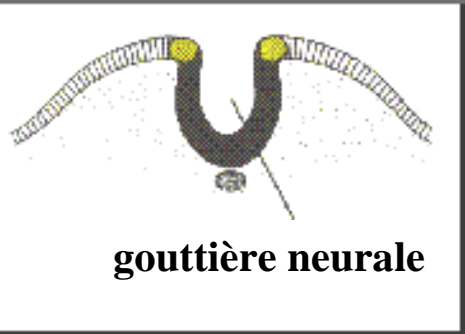
Extension caudale de la moelle épinière



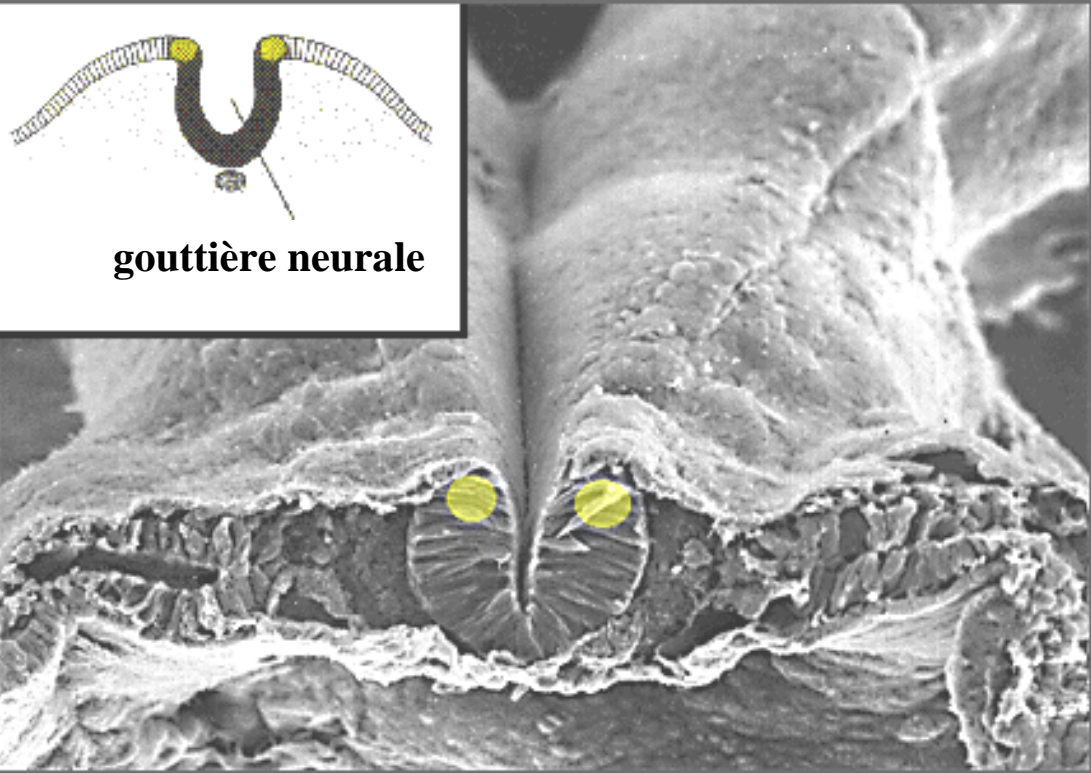
LES CELLULES DE LA CRETE NEURALE

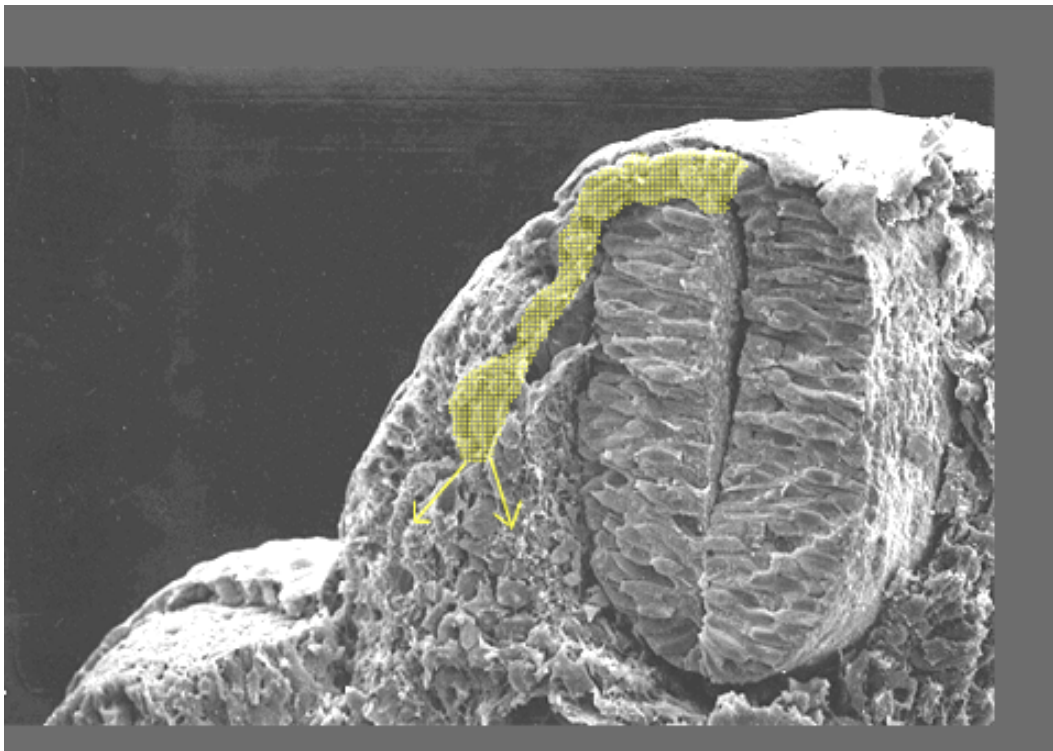
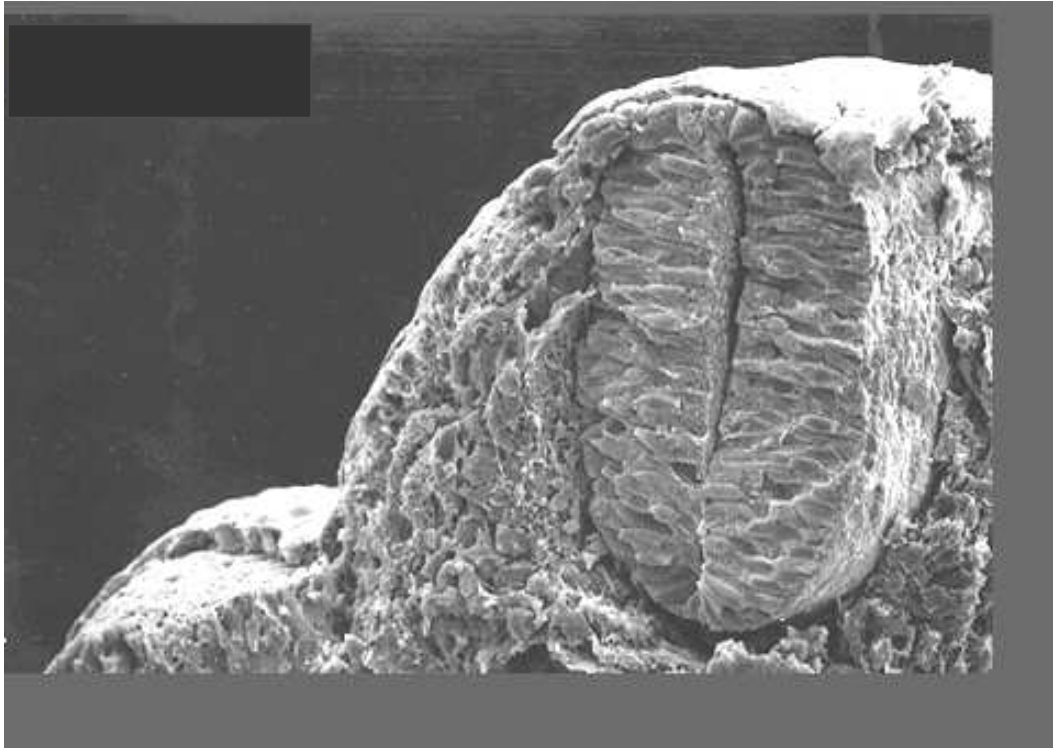
- Naissent des berges de la gouttière neurale
- Se détachent des parois du tube neural au cours de la neurulation
- Populations spéciales de cellules
- Migrent dans de nombreux endroits de l'embryon où elles se différencient en différentes structures
- Migration sélective : trajectoire précise
destination déterminée
- Neurocristopathies (maladies)

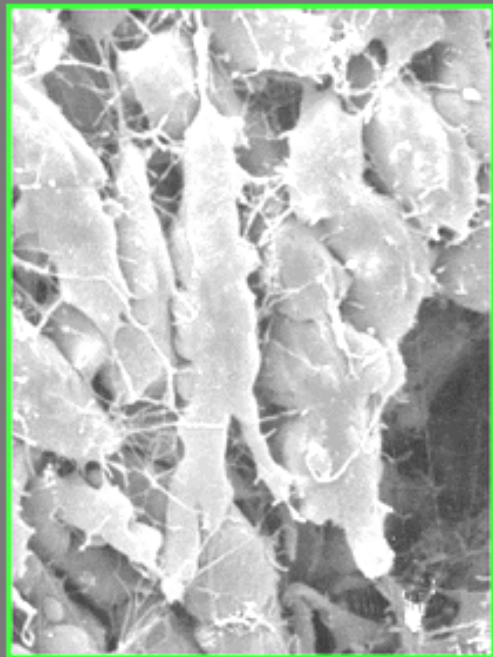
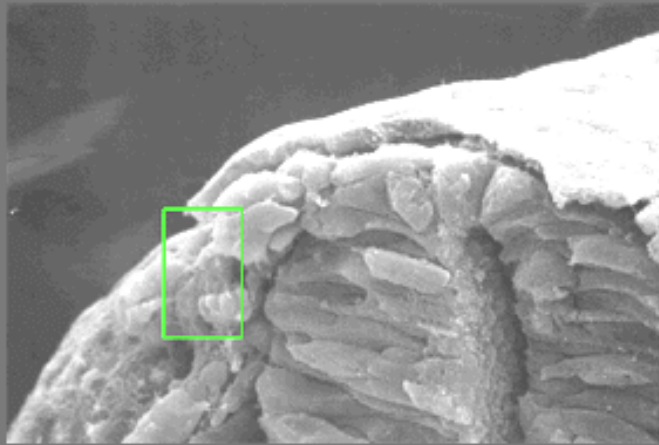




gouttière neurale



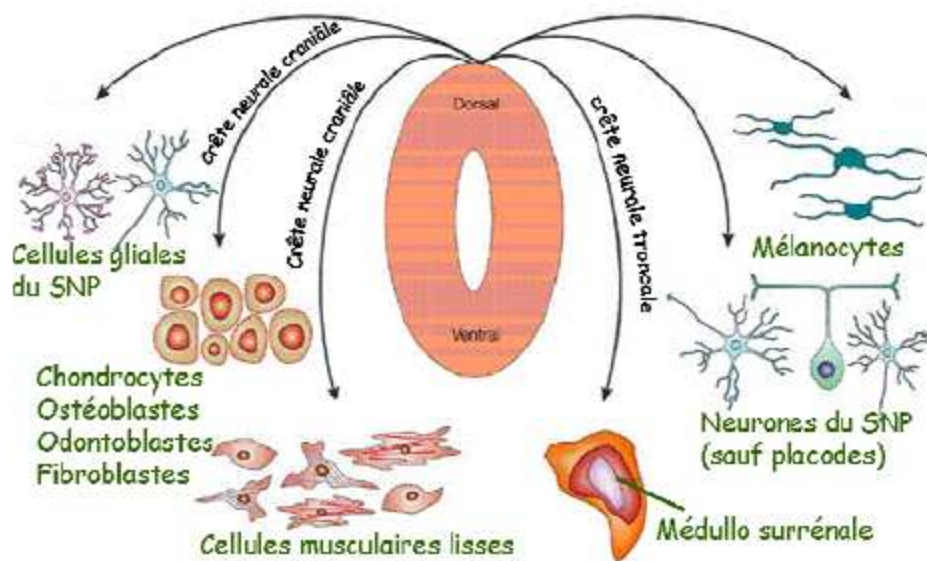




These are individual neural crest cells

-Les cellules de la crête neurale se différencient en de nombreux types cellulaires

- Neurones et cellules gliales du SNP
- Mélanocytes
- Cellules de la médullosurrénale
- Squelette crânio-facial



Potentialités des cellules de la crête neurale

MIGRATION DES CELLULES DE LA CRETE NEURALE

- Les voies de migration des cellules de la crête neurale à partir de différents points de la plaque neurale ont été déterminées à l'aide de marquages cellulaires

- Rôle de molécules présentes dans la **matrice extra-cellulaire (guidage)**

Fibronectine

Laminine

Différents types de Collagène

Adhérence aux composants de la matrice extra-cellulaire

Liaison de récepteurs membranaires (=intégrines) aux molécules de la matrice extra-cellulaire

MIGRATION DES CELLULES DE LA CRETE NEURALE

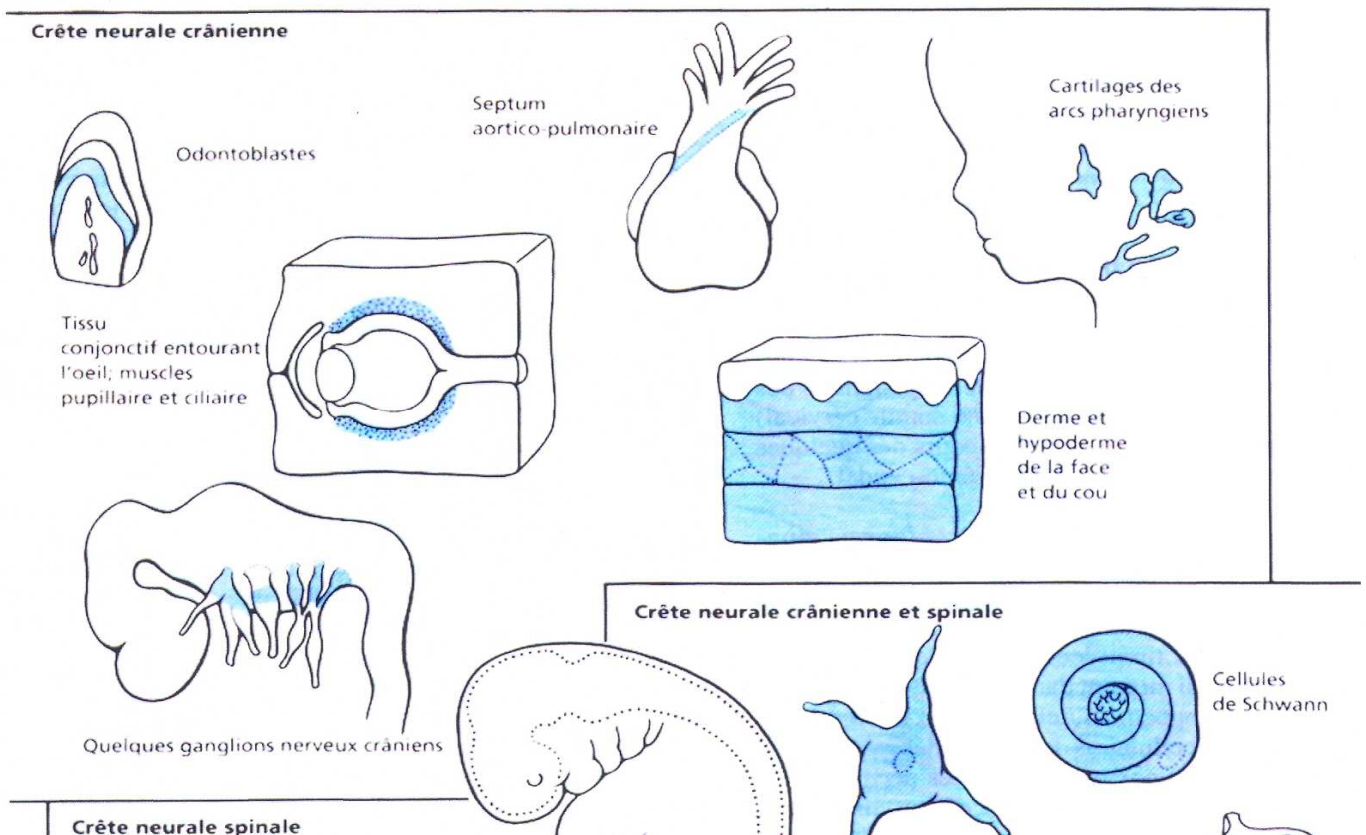
- Itinéraire précis
- Déplacement parfois de grande amplitude
- Intervention d'une multitude d'acteurs moléculaires
molécules d'adhérence
(ex: perte de la N-cadhérine)
facteurs de signalisation

molécules **attractives** (MEC) / **répulsives** (les éphrines)

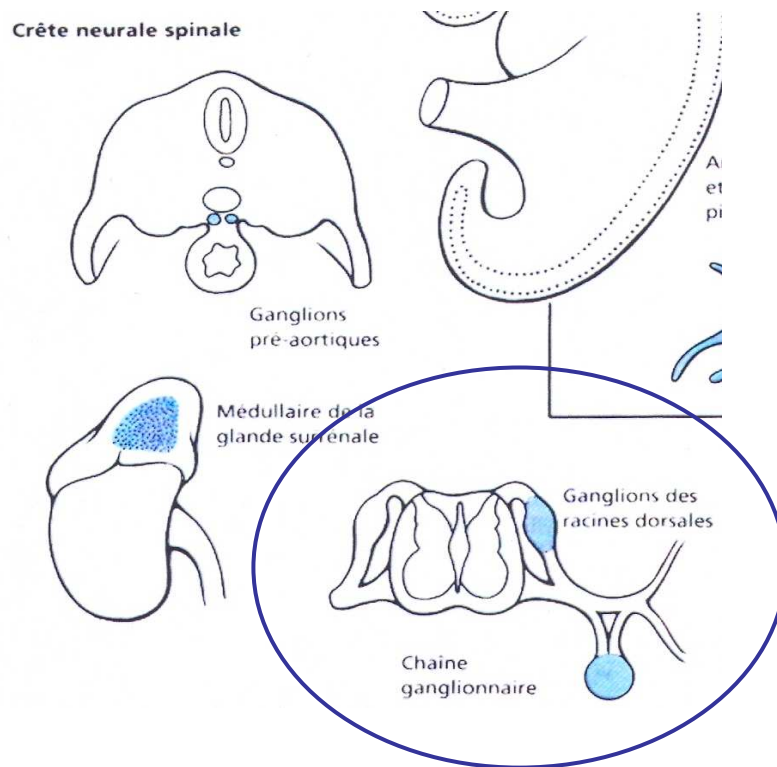
Devenir des cellules de la crête neurale

⇒ La **crête neurale céphalique** est à l'origine de diverses structures de la tête et du cou

- tissu conjonctif entourant l'œil
- muscles pupillaire et du corps ciliaire
- Pie-mère et arachnoïde de la région occipitale
- Rudiments cartilagineux des arcs pharyngiens
- Derme et hypoderme de la face et du cou
- Ganglions nerveux crâniens



Devenir des cellules de la crête neurale



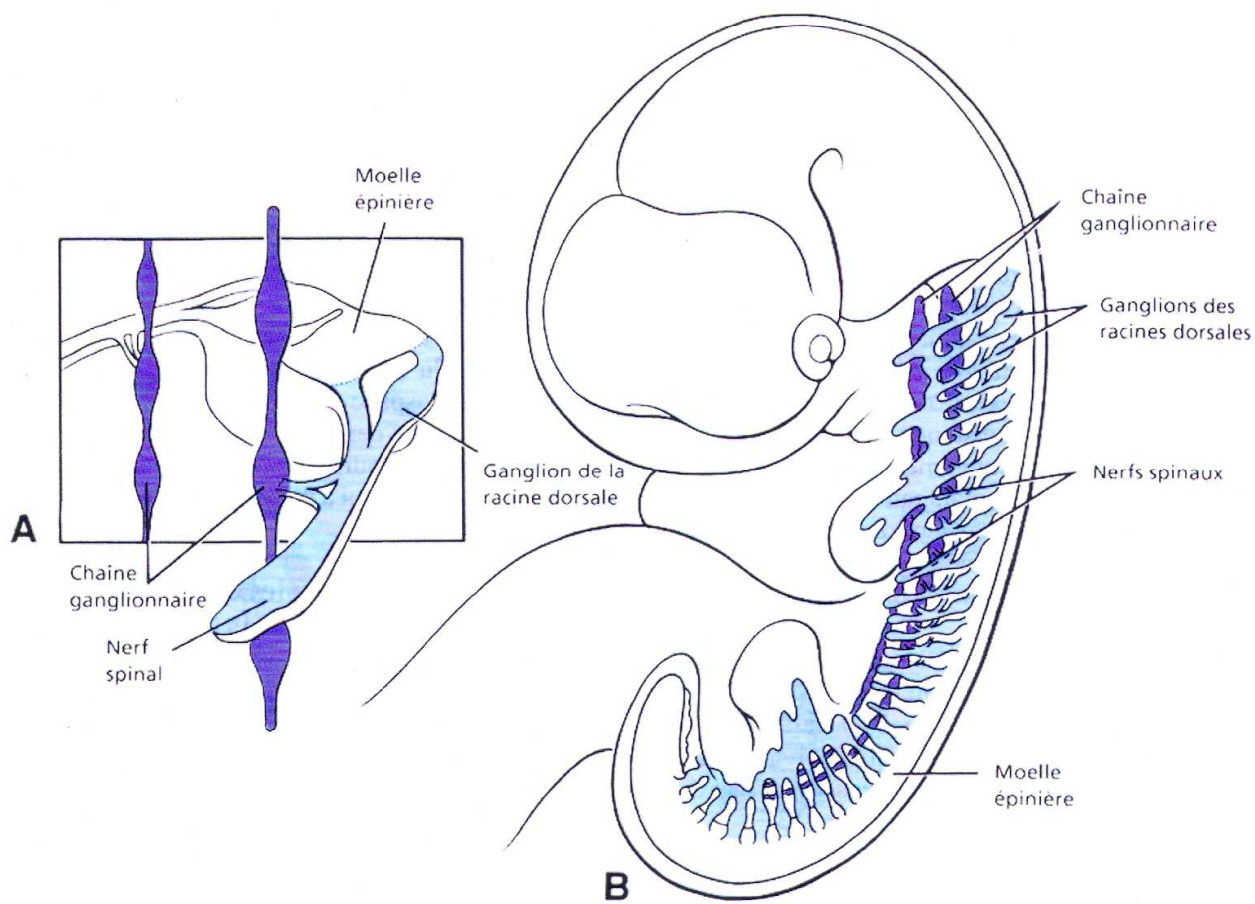
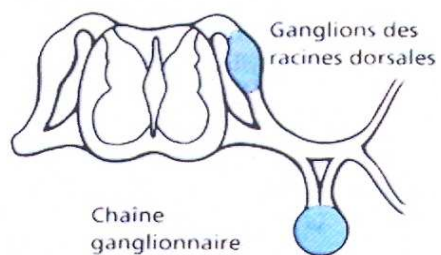
⇒ La **crête neurale des régions occipitale et spinale** est à l'origine de structures du système nerveux périphérique

Neurones sensitifs : corps cellulaires dans les ganglions de la racine dorsale

Neurones moteurs périphériques

parasympathiques

sympathiques



Chaîne ganglionnaire sympathique longe la moelle épinière

ANOMALIES DE LA FERMETURE DU TUBE NEURAL

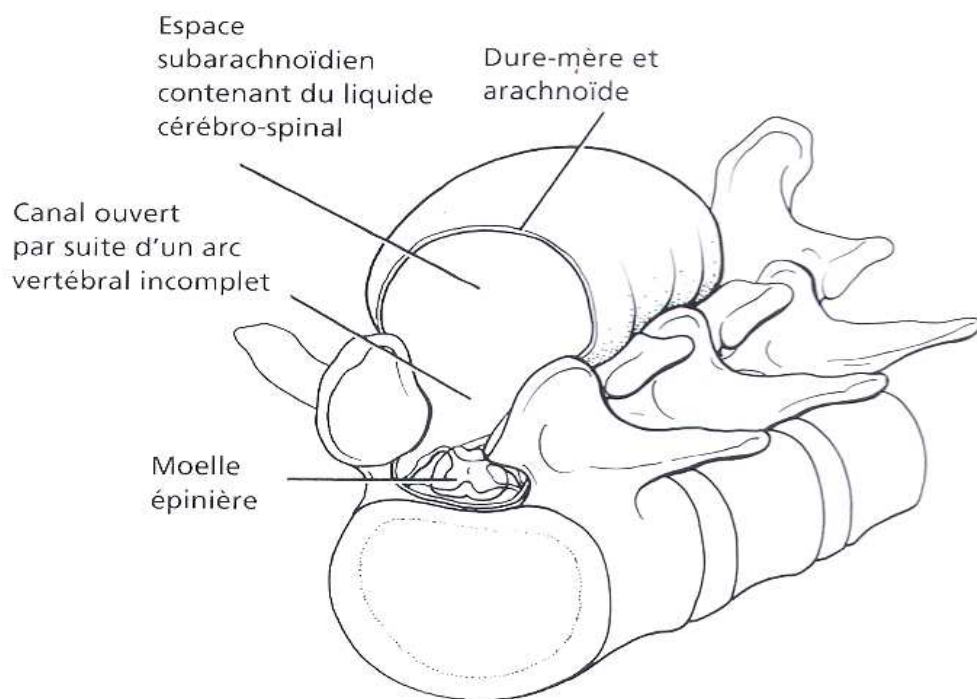
-N'affectent pas seulement le développement du Système Nerveux

-Interfèrent avec la morphogenèse de l'arc vertébral

⇒ Spina-Bifida (canal vertébral ouvert)

⇒ Méningo-encéphalocèle

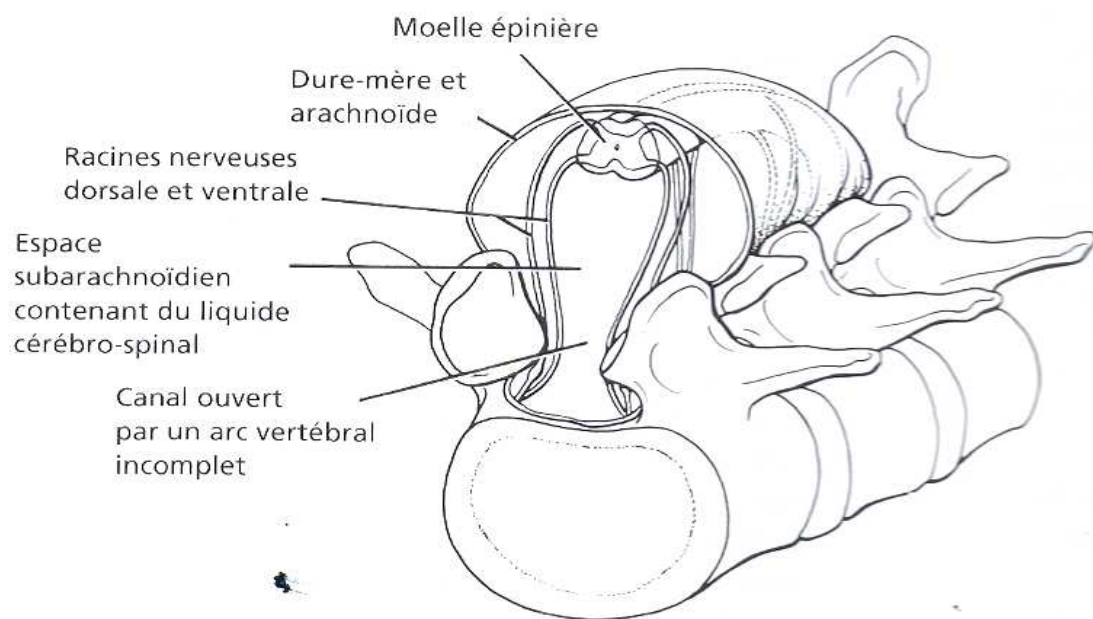
⇒ Anencéphalie



A

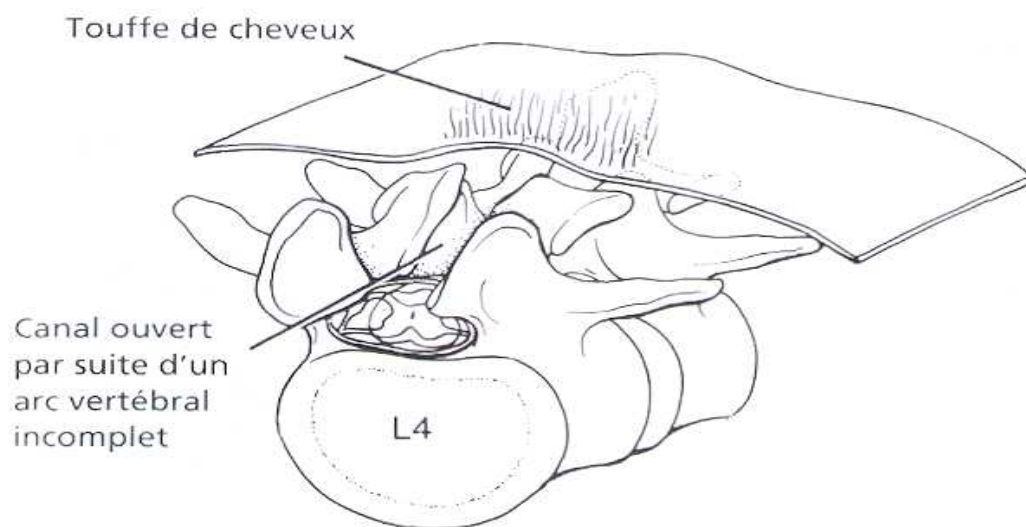
Méningocèle

- **Hernie des méninges**
- **Poche remplie de LCR**
- **Moelle épinière à sa place**



B

Méningo-myélocèle

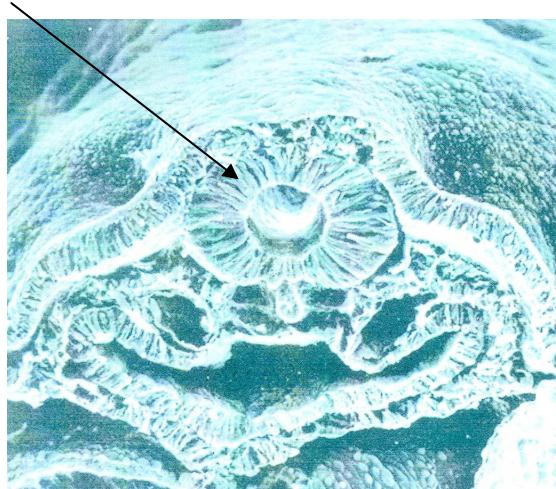


Spina-bifida occulta

(sans altération associée du tube neural,
anomalie mineure de la formation de l'arc vertébral)

DIFFERENCIATION DES CELLULES NERVEUSES

- Les neurones, la glie et l'épendyme du système nerveux central se différencient à partir de l'épithélium adjacent au canal neural



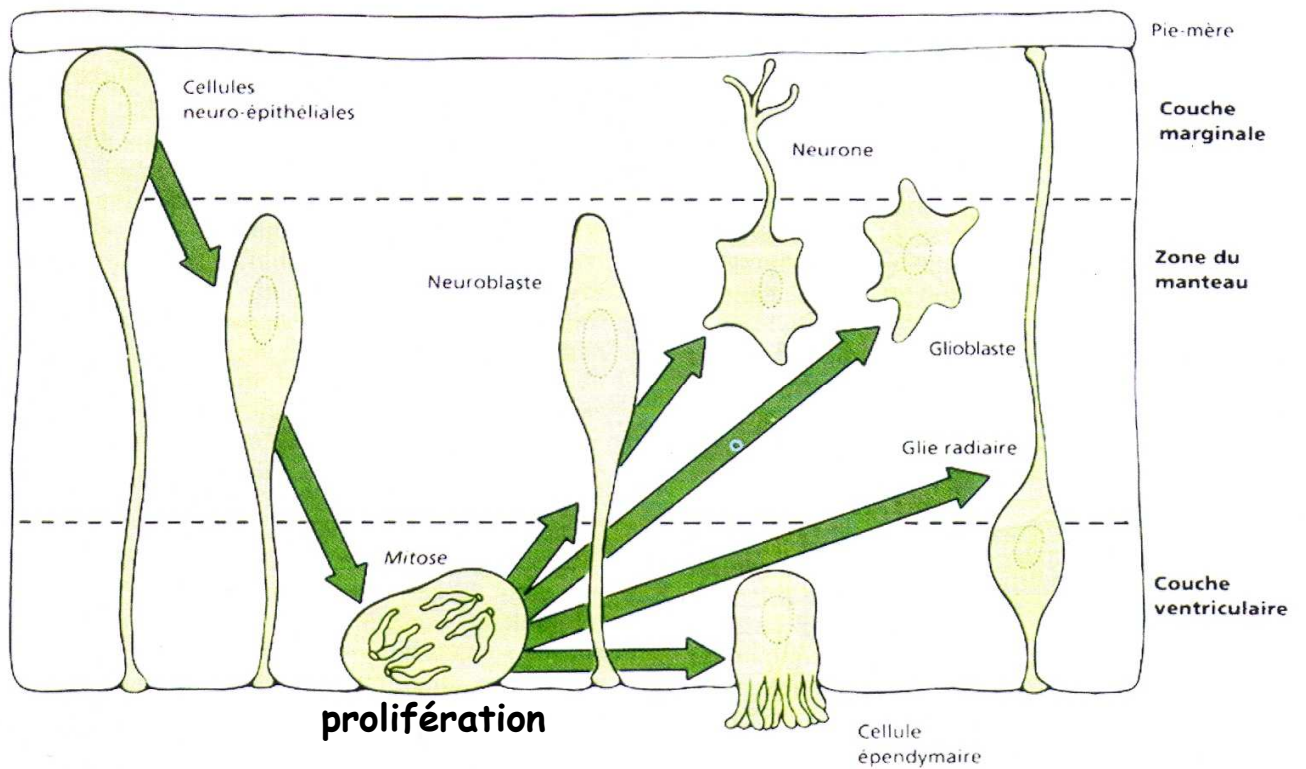
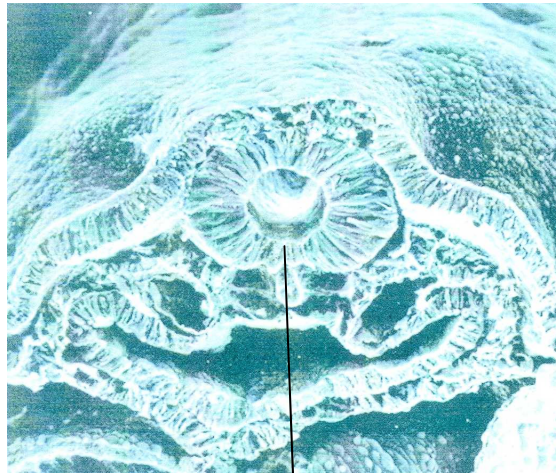
- ⇒ La différenciation cellulaire du tube neural commence dans la région rhombencéphalique et s'étend en direction crâniale et en direction caudale
- ⇒ Les précurseurs de la plupart des types cellulaires du système nerveux central sont situés dans la couche ventriculaire du tube neural

- ⇒ Les **neuroblastes** sont les premières cellules à se différencier (J24) et sont situés dans la **zone du manteau**. Cette couche contenant les neurones devient la **substance grise** du système nerveux central.

- ⇒ Les prolongements neuronaux croissent vers la périphérie pour former une troisième couche, la **couche marginale**, qui devient la **substance blanche** du système nerveux central.

- ⇒ Les glioblastes et les cellules épendymaires se forment **après** la formation des neuroblastes

CYTODIFFERENCIATION DU TUBE NEURAL



DEVELOPPEMENT DU CERVEAU (II)

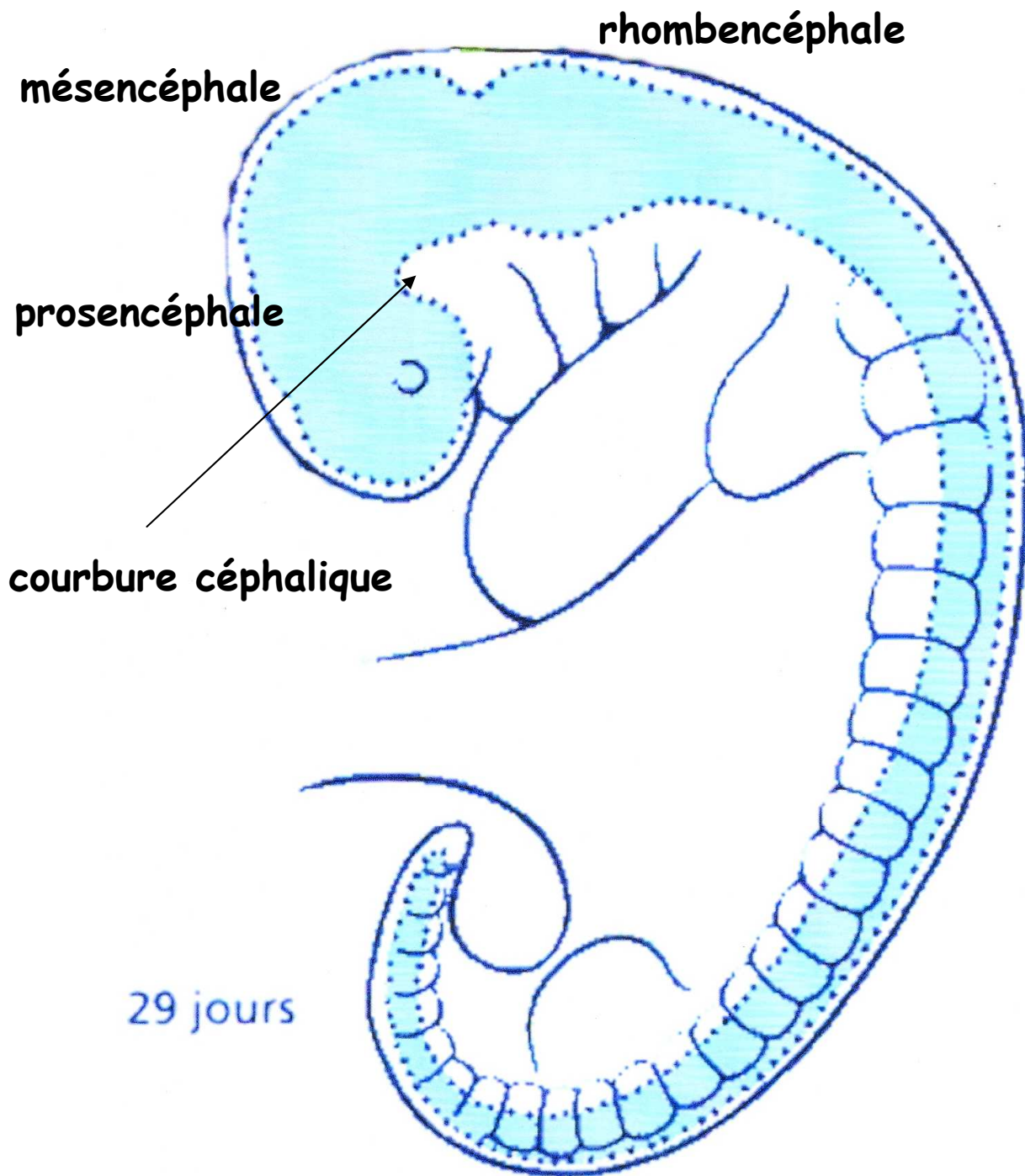
► Les 3 vésicules primitives du cerveau :

⇒ **Prosencéphale** = cerveau antérieur

⇒ **Mésencéphale** = cerveau moyen

⇒ **Rhombencéphale** = cerveau postérieur

Trois vésicules cérébrales primitives

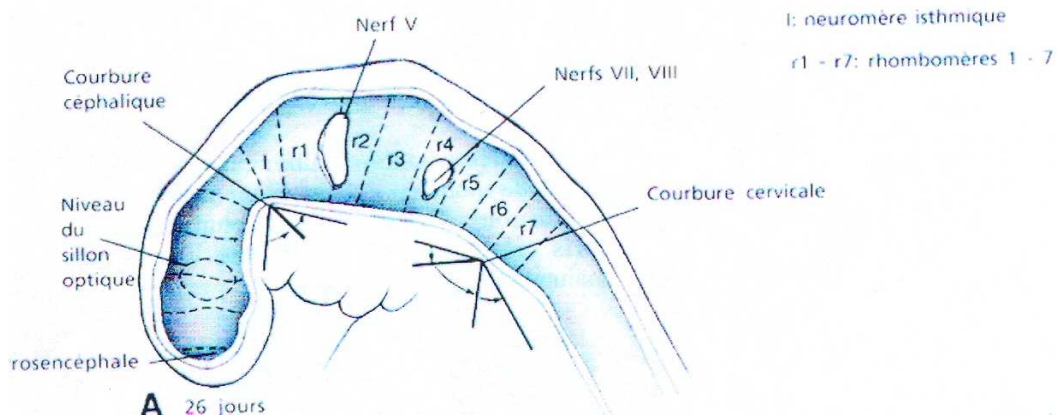


NEUROMERES

- ▶ A J21, apparition des renflements étroits :

Neuromères

- 2 au niveau du prosencéphale
- 2 au niveau du mésencéphale
- 9 au niveau du rhombencéphale :
 - 1 neuromère isthmique
 - 8 rhombomères



- ▶ Structures transitoires ⇨ 6 semaines

VESICULES CEREBRALES

Au cours de la 5ième semaine, prosencéphale et rhombencéphale se divisent en 2 parties

⇒ 5 vésicules cérébrales

➤ Prosencéphale

⇒ télencéphale

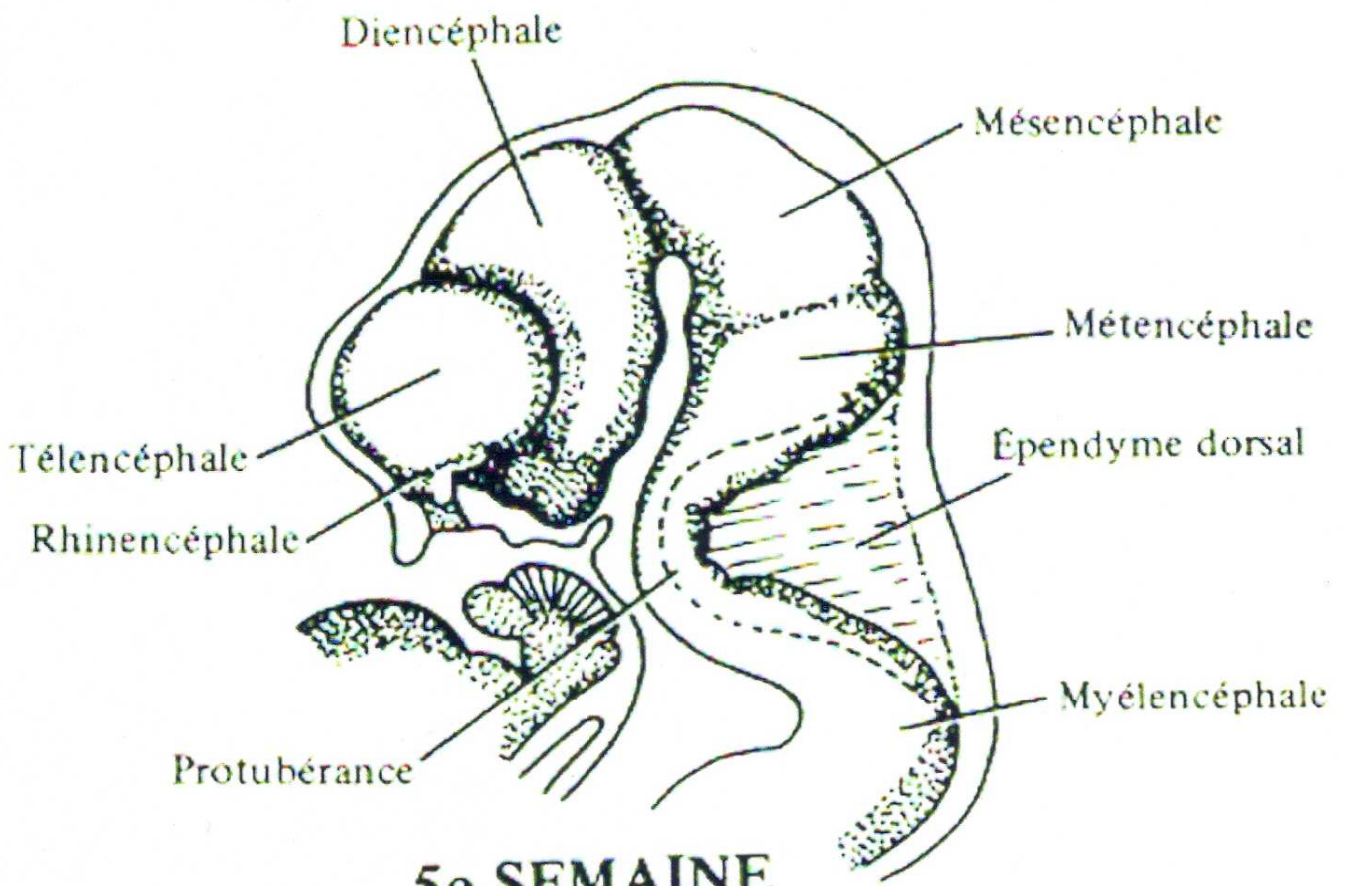
⇒ diencéphale

➤ Mésencéphale

➤ Rhombencéphale

⇒ métencéphale

⇒ myélencéphale

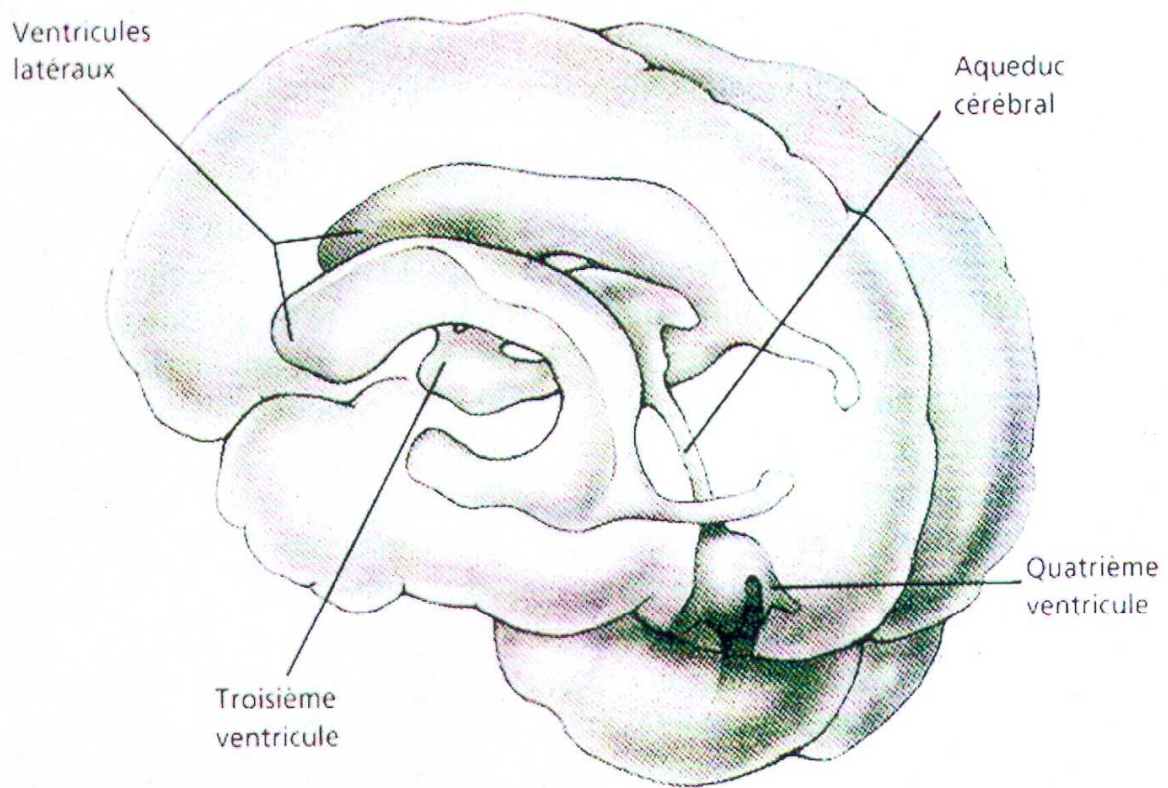


5e SEMAINE

VENTRICULES

- ▶ Dans chaque vésicule cérébrale, le canal neural se dilate en une cavité appelée **ventricule primitif**
 - Cavité du Rhombencéphale
 - ↳ quatrième ventricule
 - Cavité du Mésencéphale
 - ↳ aqueduc de Sylvius
 - Cavité du Diencéphale
 - ↳ troisième ventricule
 - Cavité du Télencéphale
 - ↳ ventricule latéral

Les Ventricules cérébraux



COURBURES DU CERVEAU

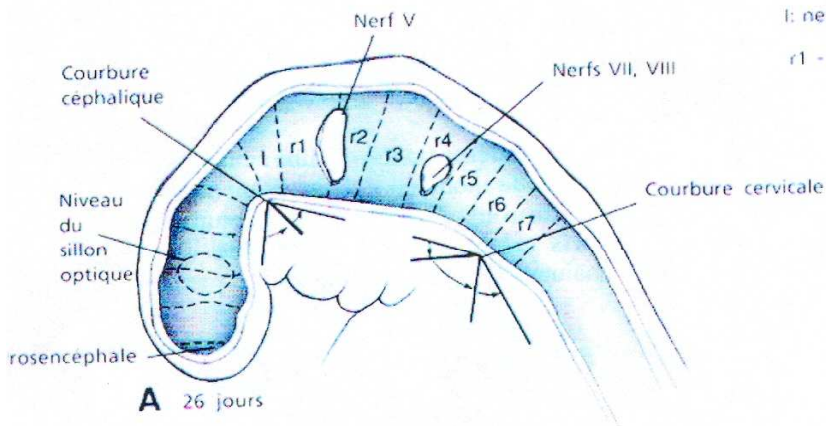
- ▶ Le cerveau s'infléchit au niveau des courbures céphalique, cervicale et pontine

- ▶ Entre 4 et 8 semaines, le tube cérébral s'incurve en 3 endroits :
 1. La première inflexion est la **courbure céphalique** au niveau du cerveau moyen

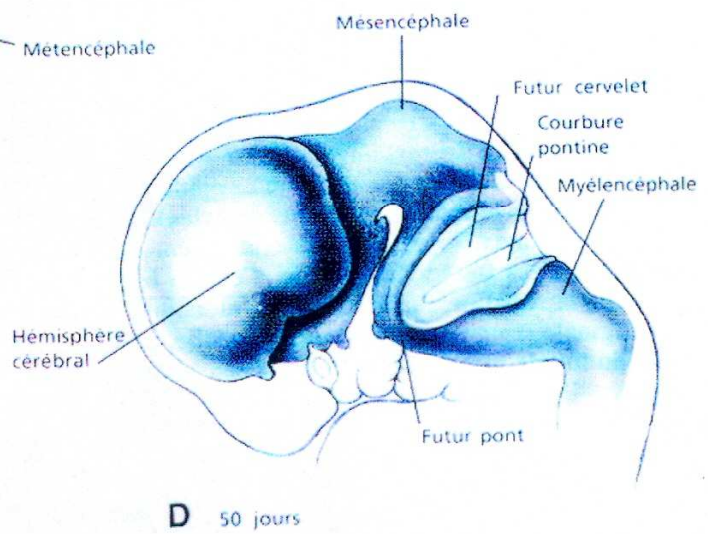
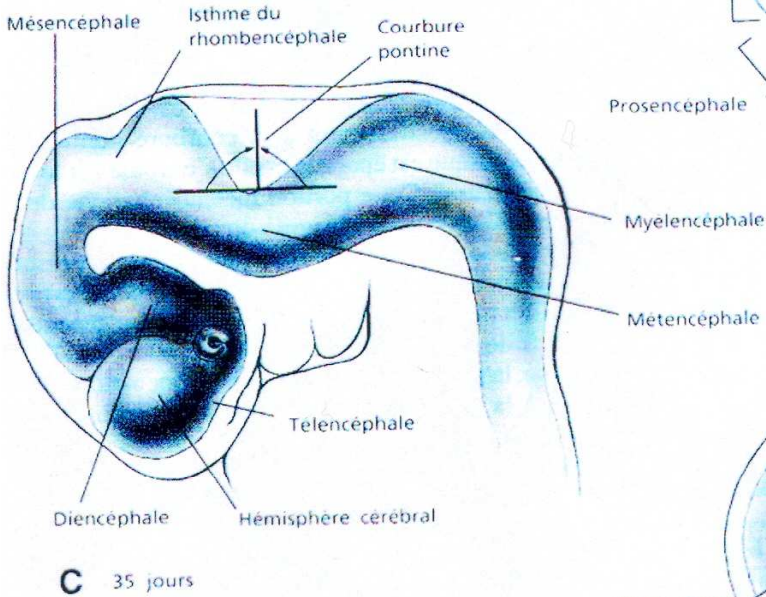
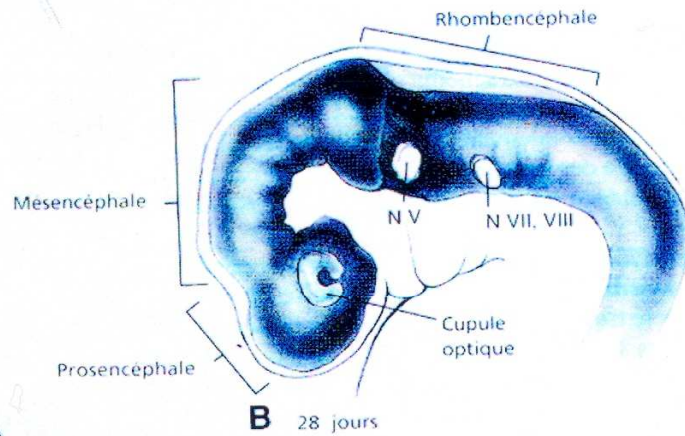
 2. La **courbure cervicale** se fait entre le myélocéphale et la moelle épinière de la 5^{ème} semaine à la 8^{ème} semaine

 3. La **courbure pontine** est une inflexion dorsale entre la 5^{ème} et la 8^{ème} semaine

Développement précoce du cerveau



I: neuromère isthmique
r1 - r7: rhombomères 1 - 7



DEVENIR DU RHOMBENCEPHALE

Le rhombencéphale est à l'origine du bulbe rachidien, de la protubérance et du cervelet.

- ▶ Le bulbe rachidien est un centre relais entre la moelle épinière et le reste du cerveau.
 - Le **myélocéphale** se différencie pour donner le **bulbe rachidien**

- ▶ La protubérance est constituée en grande partie des tractus blancs destinés au cervelet.
 - est formée à partir du **métencéphale**
 - sert de relais des signaux entre la moelle épinière et les cortex cérébral et cérébelleux

► Le cervelet provient du métencéphale (à partir des lèvres rhombiques).

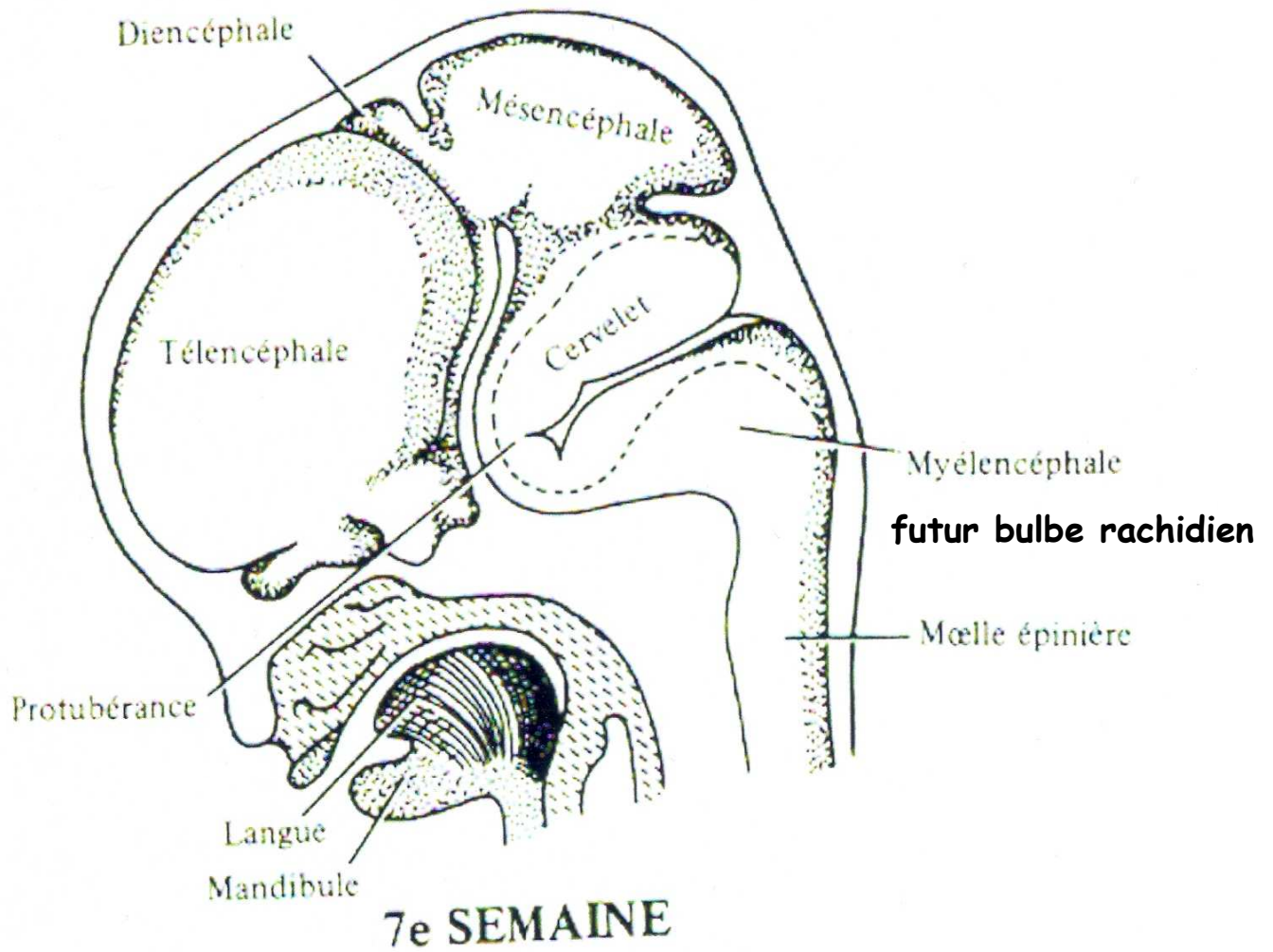
- se développe à la fin de la 6^{ème} semaine.

- épaissement des lèvres rhombiques du métencéphale ⇒ paire de **lames cérébelleuses** (ébauches du cervelet).

- croissance ⇒ 2 **hémisphères cérébelleux** latéraux et le **vermis** central.

- apparition de la **fissure primaire** qui divise le cervelet en 2 lobes antérieur et moyen.
lobes → lobules → lamelles

- **plexus choroïde** se développe dans le toit du 4^{ème} ventricule.



Métencéphale → protubérance
 → cervelet

TELENCEPHALE

- ▶ Partie la plus antérieure de la vésicule cérébrale
- ▶ 2 évaginations latérales : **hémisphères cérébraux**

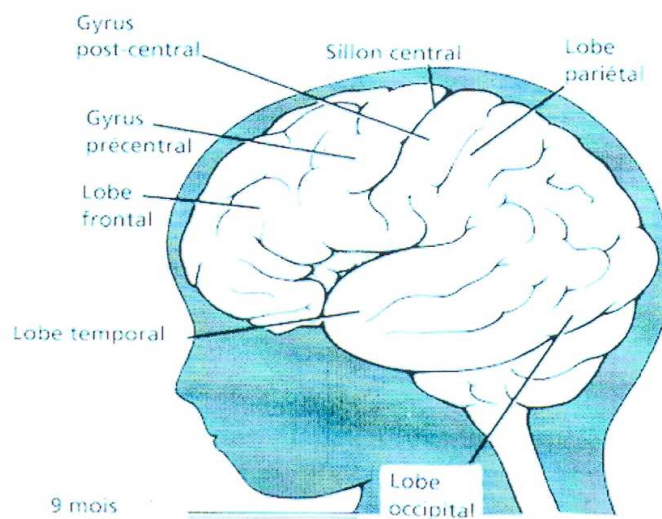
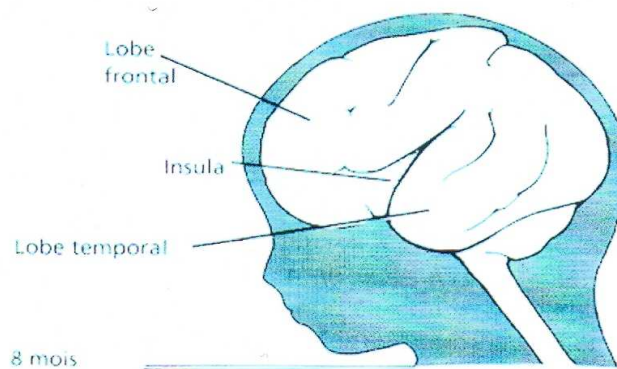
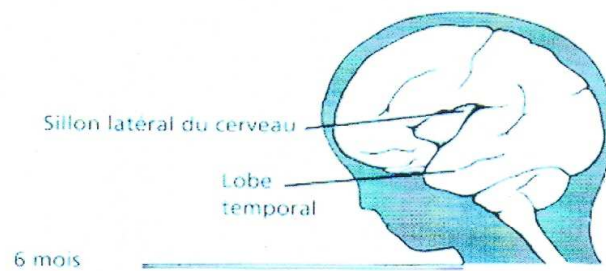
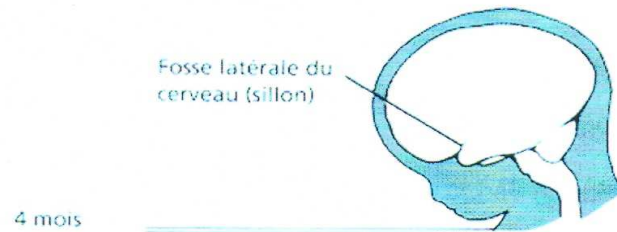
- ▶ Croissance rapide des hémisphères cérébraux

- ▶ Toit et parois latérales des hémisphères cérébraux : ⇨ cortex cérébral
- ▶ Plancher : ⇨ corps strié

- ▶ Au début, hémisphères cérébraux ont des parois lisses puis le cortex cérébral se plisse en un ensemble de lobes et de circonvolutions de plus en plus complexes

- ▶ Début du 4ème mois : apparition de la **fosse latérale du cerveau** ⇨ **sillon latéral** du cerveau

Croissance et plissement des hémisphères cérébraux



CROISSANCE DU CERVEAU

- A la naissance, le volume du cerveau représente 25 % du cerveau adulte
- La croissance post-natale est due à :
 - ⇒ augmentation de la taille des neurones
 - ⇒ prolifération des processus neuronaux
 - ⇒ myélinisation des fibres nerveuses

TRONC CEREBRAL

Organisation semblable à la moelle épinière

- Myélocéphale (bulbe rachidien)
- Métencéphale (pont)
- Mésencéphale

Contenu =

grandes voies ascendantes, descendantes (voie pyramidale)

+noyaux (noyaux des nerfs crâniens)

CENTRES SUPERIEURS

- Cervelet (dérivé du métencéphale)
- Prosencéphale

DIFFERENCIATION DU TRONC CEREBRAL

- Zone du manteau (neuroblastes)
- Zone ventriculaire
- Zone marginale (fibres produites par le manteau)
 - ⇒ substance grise
 - ⇒ substance blanche

NOYAUX DES NERFS CRANIENS

- ▶ Exceptés le I (olfactif) et II (optique), les 12 nerfs crâniens proviennent de noyaux situés dans le tronc cérébral
- ▶ Les noyaux des nerfs crâniens apparaissent dans le tronc cérébral au cours de la 5^{ème} semaine
- ▶ Structures les plus précoces à se développer dans le cerveau
- ▶ A J28, tous les noyaux moteurs sont reconnaissables dans le tronc cérébral

Le tronc cérébral est organisé en colonnes
colonnes orientées sagitalement

- colonnes fondamentales (motrices)

antérieures (ventrales)

neurones moteurs, somatiques et
viscéraux

- colonnes alaires (sensitives)

postérieures (dorsales)

neurones d'association, sensitifs

On retrouve cette organisation dans la moelle épinière

Les noyaux des nerfs crâniens du tronc cérébral sont organisés en 7 colonnes selon leurs fonctions :

- 3 colonnes fondamentales

fonctions motrices

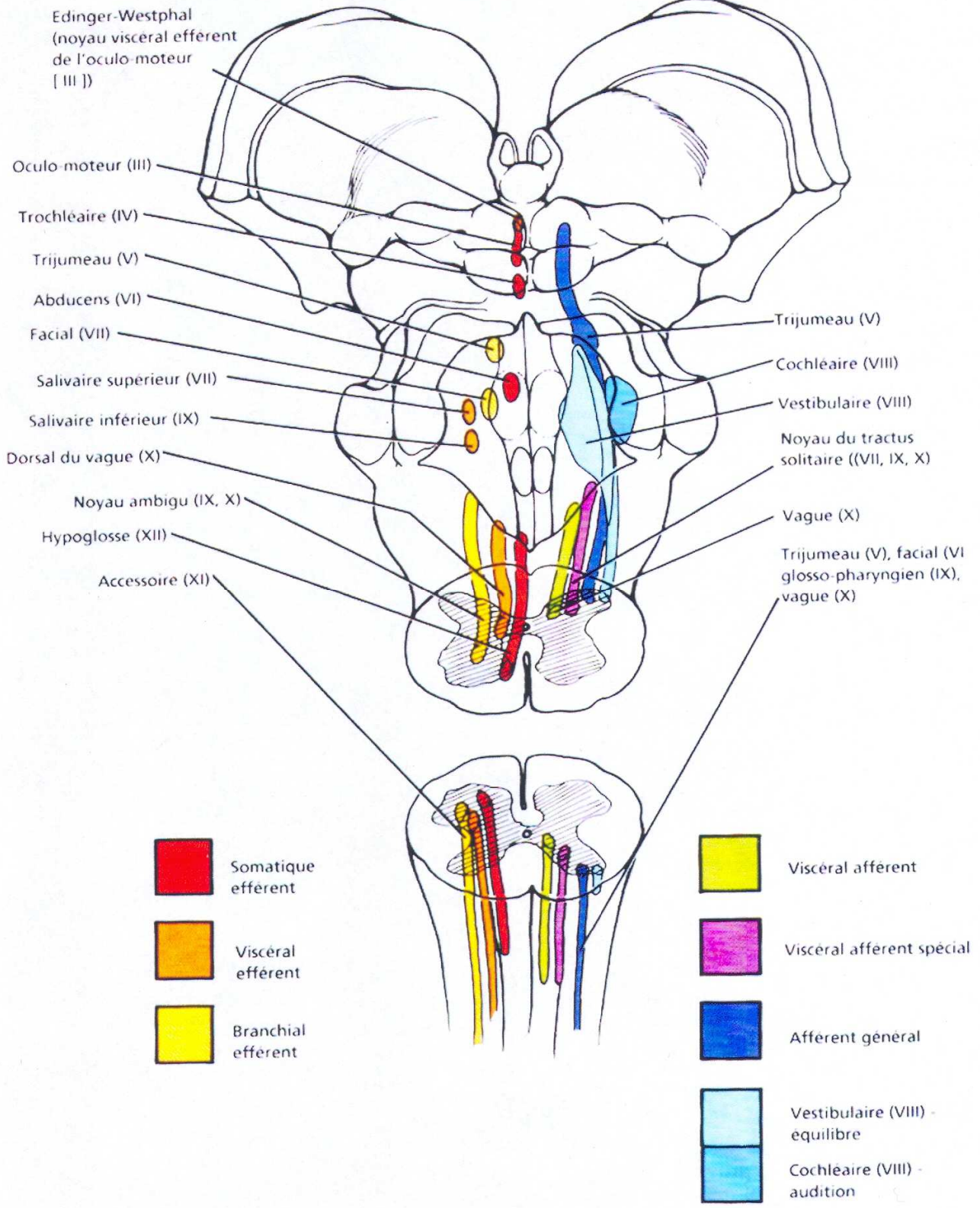
à l'origine des noyaux moteurs
(efférents) des nerfs crâniens

- 4 colonnes alaires

fonctions sensibles

à l'origine des noyaux d'association
(afférents) de ces mêmes nerfs

Vue du tronc cérébral montrant la localisation des noyaux des nerfs crâniens (7 colonnes)



MOELLE EPINIÈRE

A la fin de la 4^{ème} semaine, les neuroblastes de la zone du manteau de la moelle épinière s'organisent en 4 colonnes

- 2 colonnes dorsales ou alaires
(sensitives)
- 2 colonnes ventrales ou fondamentales
(motrices)

➤ Colonnes ventrales

- **motoneurones somatiques** de la moelle épinière
- innervation motrice (muscles volontaires striés)

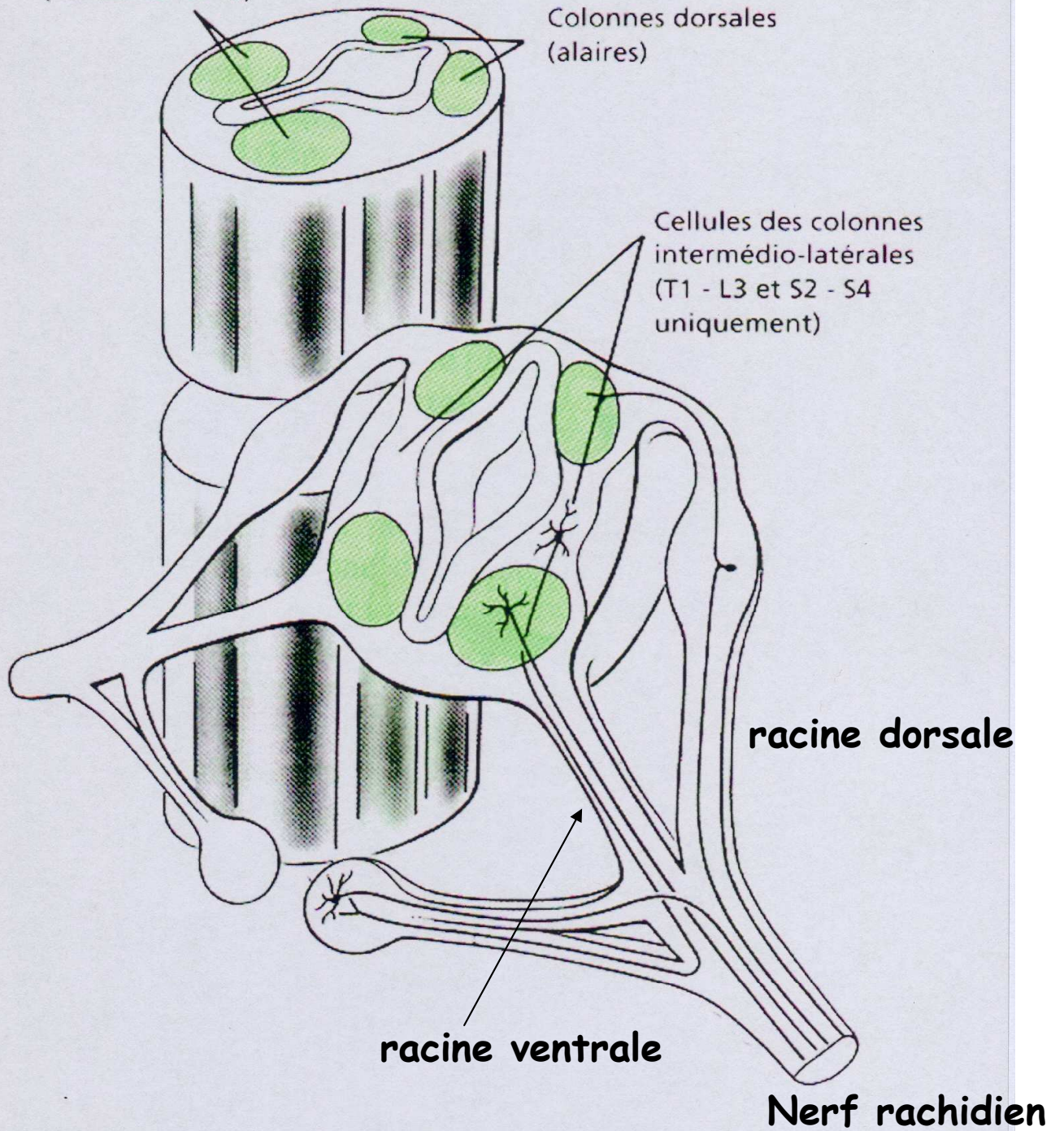
➤ Colonnes dorsales

- **neurones d'association**
- connexions entre motoneurones des colonnes ventrales et prolongements neuronaux sensitifs des ganglions des racines dorsales

Colonnes ventrales
(fondamentales)

Colonnes dorsales
(alaires)

Cellules des colonnes
intermédio-latérales
(T1 - L3 et S2 - S4
uniquement)



racine dorsale

racine ventrale

Nerf rachidien

Moëlle épinière

DEVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

Systeme nerveux consistant :

- en un réseau complexe de neurones
- transporte l'information depuis les récepteurs sensitifs vers le SNC
- intègre, traite, stocke et renvoie les influx moteurs vers les organes effecteurs du corps

SNP divisé en 2 parties

1. SN somatique :

- informations conscientes
- innervation des muscles volontaires

2. SN autonome :

- strictement moteur
- activités involontaires, végétatives
 - système sympathique
 - système parasympathique

LES NEURONES

Proviennent de 3 tissus embryonnaires :

- neuro-épithélium bordant le canal neural
- cellules de la crête neurale
- placodes ectoblastiques

NEURONES

Neurones moteurs somatiques

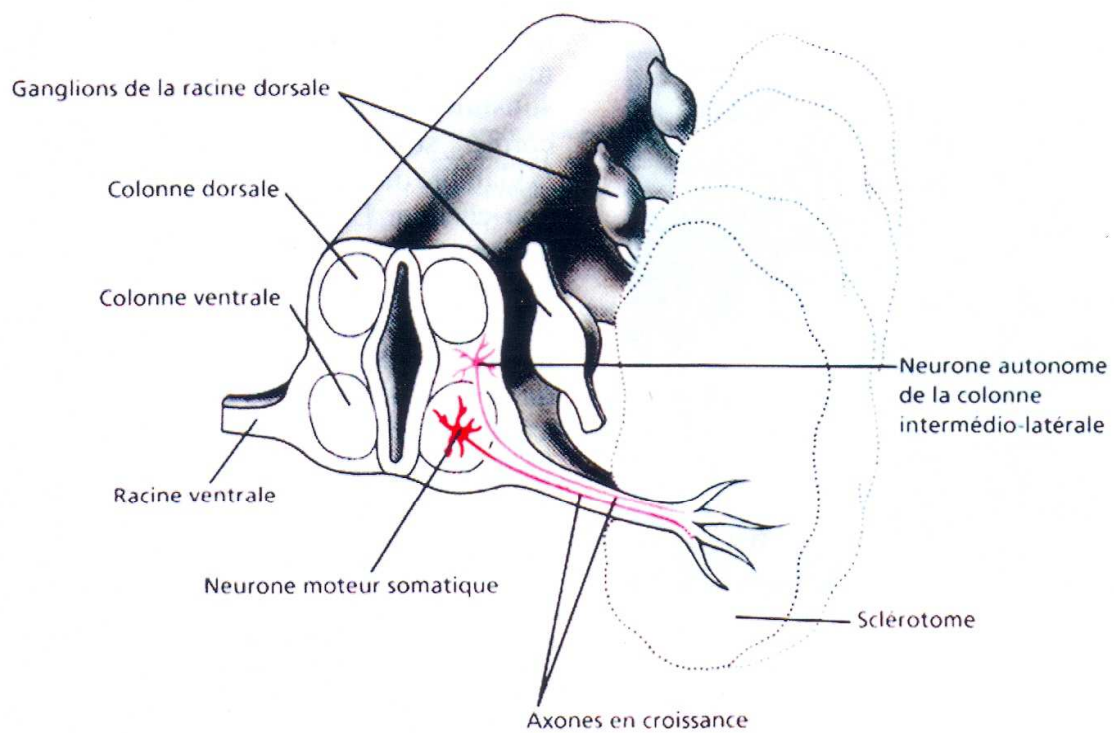
- émergent des colonnes fondamentales de la moelle épinière (colonnes ventrales)
- forment une paire de racines ventrales au niveau de chaque somite
- fibres motrices somatiques → myotomes
- innervent les muscles volontaires

Neurones centraux du Système Sympathique

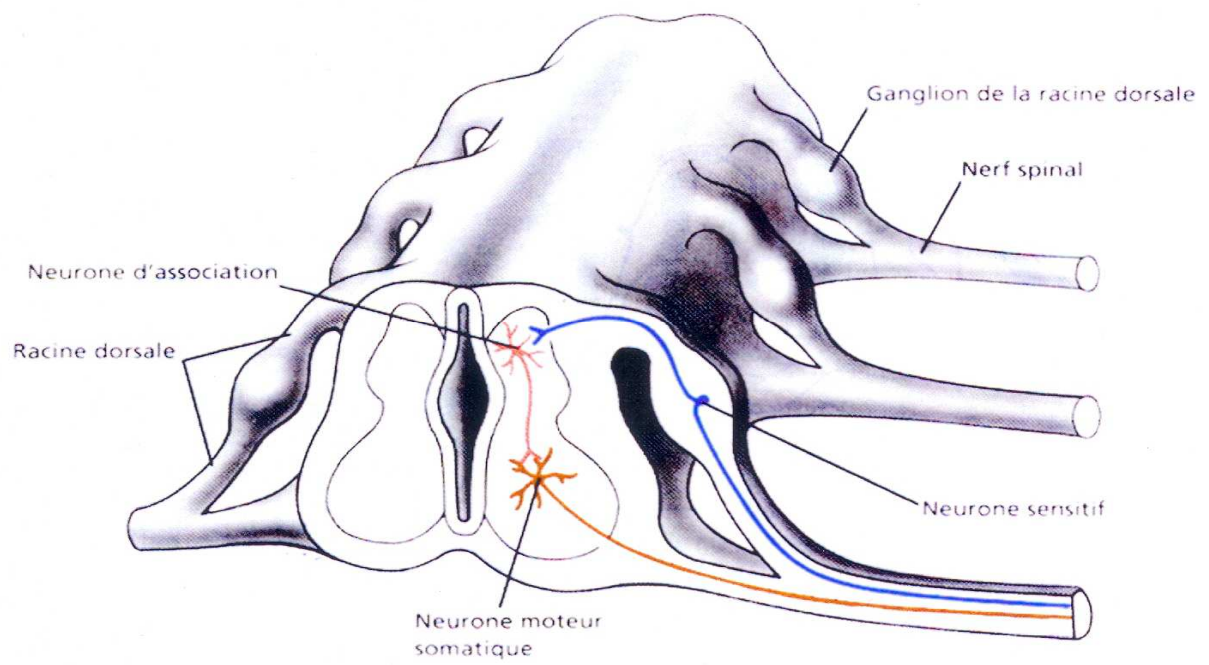
- Se développent dans les colonnes cellulaires intermedio-latérales de la moelle épinière thoraco-lombaire (T1 à L3)

Neurones centraux du Système Parasymphatique

- Localisés dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière sacrée



Croissance des racines ventrales
Formation des ganglions des racines dorsales



MIGRATION DES AXONES

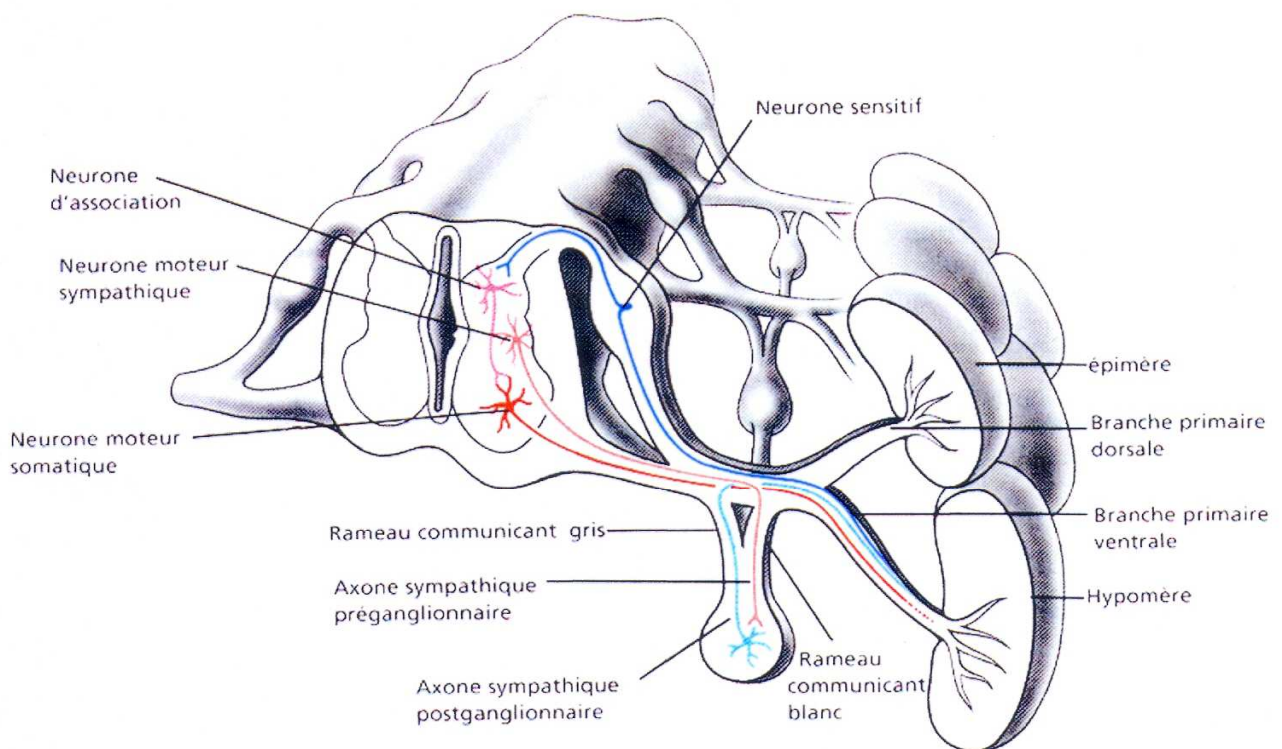
- Les axones sont guidés vers leurs cibles par les **cônes de croissance apicaux**
- **Interconnexions** des neurones moteurs et sensitifs → réseaux fonctionnels
- Les axones grandissent et sortent du SNC et des ganglions → organes cibles
- Déplacement dû au cône de croissance
- Guide l'axone vers l'organe cible
- Molécules intervenant dans la migration des neurones :
 - NGF (Nerve Growth Factor)
 - NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule)

Cône de croissance de l'axone



Les axones sont guidés vers leurs cibles par les cônes de croissance

- Les axones moteurs de la colonne vertébrale sont les premiers à émerger de la moelle épinière
- Quittent la moelle épinière sous la forme d'une large bande continue
- Se condensent → nerfs segmentaires
- Les fibres motrices somatiques et autonomes s'unissent aux fibres sensibles pour former un nerf rachidien

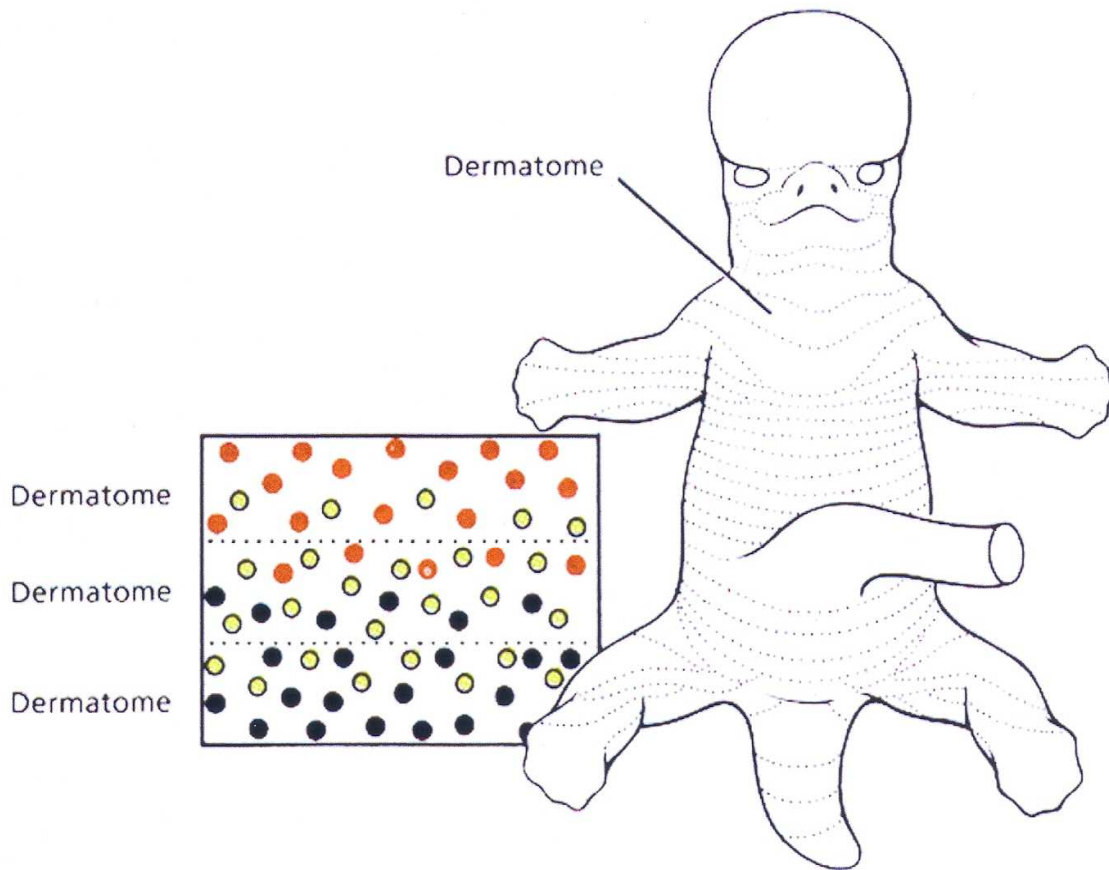


Organisation des nerfs rachidiens et des ganglions sympathiques (T1-L3, S2-S4)

Les fibres motrices somatiques et autonomes
s'unissent aux fibres sensibles pour former
un nerf rachidien

INNERVATION MOTRICE ET SENSITIVE

- La distribution de l'innervation motrice et sensitive est segmentaire
- Les nerfs moteurs et les nerfs sensitifs se distribuent dans la paroi du corps et les membres suivant un schéma basé sur l'organisation des somites
- Chaque dermatome est innervé par le nerf rachidien situé au même niveau



Distribution de l'innervation sensitive
dans les dermatomes

GANGLIONS PERIPHERIQUES

- naissent de la migration des cellules de la crête neurale

➤ Ganglions des racines dorsales

- sensitifs
- près de la moelle épinière
- en rapport avec chaque paire de somites
- comportent des cellules sensibles
- récepteurs du corps → SNC

➤ Chaîne ganglionnaire sympathique

- longe la moelle épinière

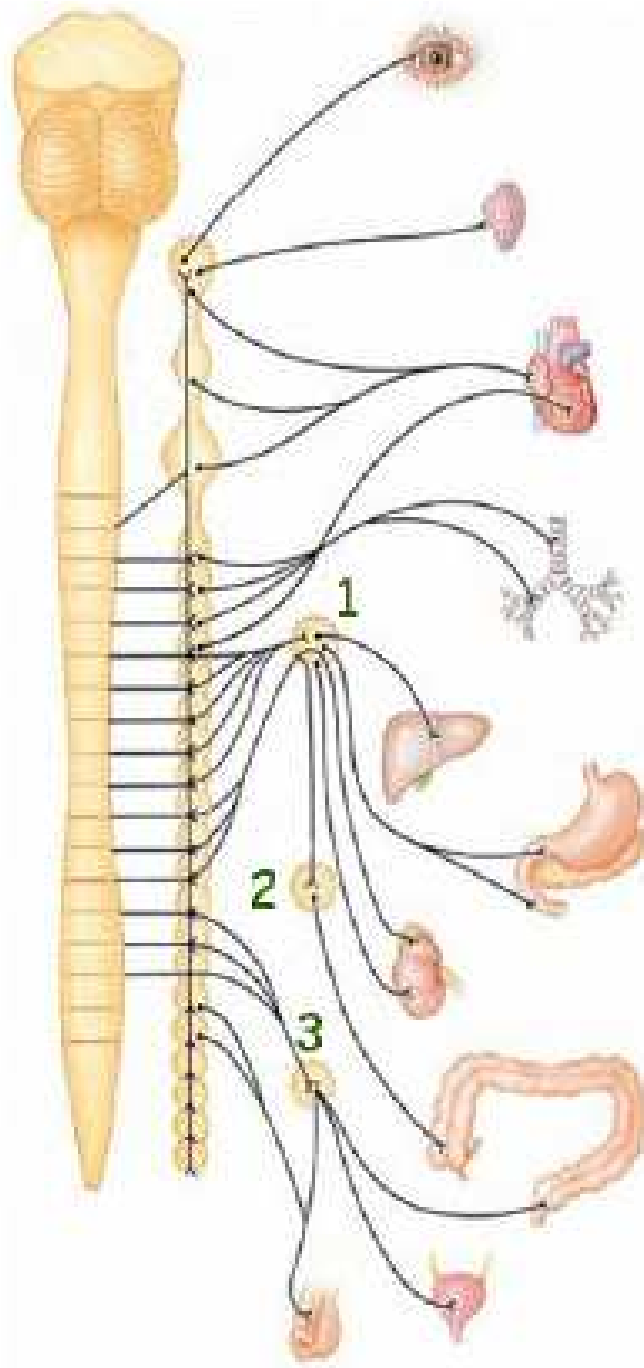
➤ Ganglions pré-vertébraux

- se forment à côté des branches de l'aorte abdominale
- contiennent des éléments de la voie sympathique

➤ Ganglions parasymphathiques

- situés dans la paroi des viscères
- contiennent les neurones du système parasymphathique

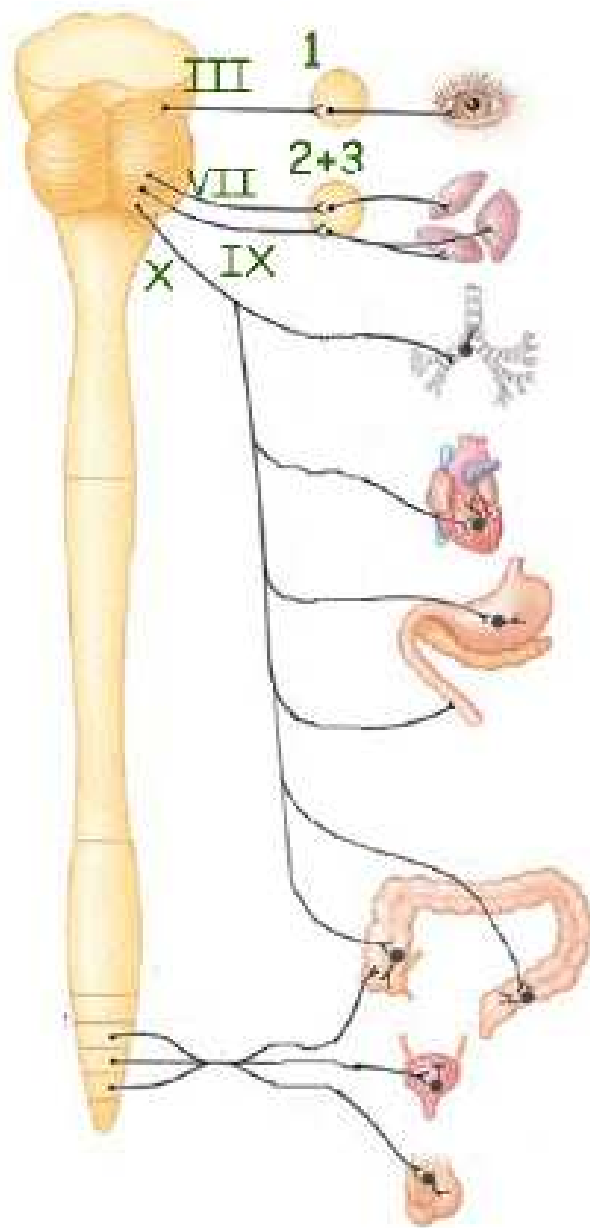
INNERVATION SYMPATHIQUE



Système sympathique

SYSTEME PARASYMPATHIQUE

- Longues fibres pré-ganglionnaires
- Courtes fibres post-ganglionnaires



Systeme parasympathique

NEUROCRISTOPATHIES

Maladies qui touchent les dérivés des cellules des crêtes neurales

Anomalies de migration

1- Maladie de Hirschsprung

(mégacôlon congénital)

2- Syndrome de Waardenburg

(anomalies de pigmentation + surdité)