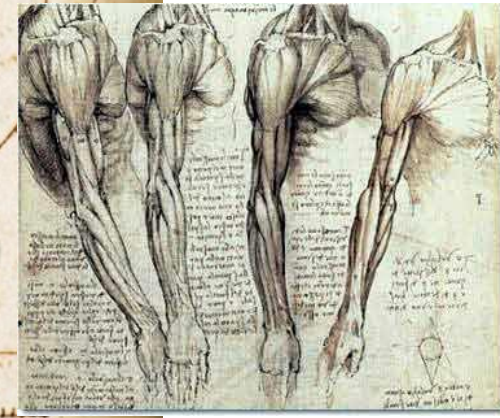
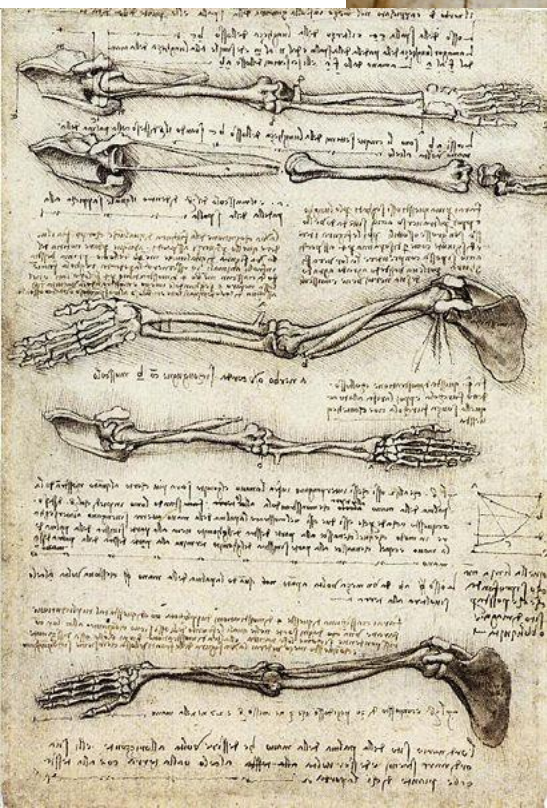
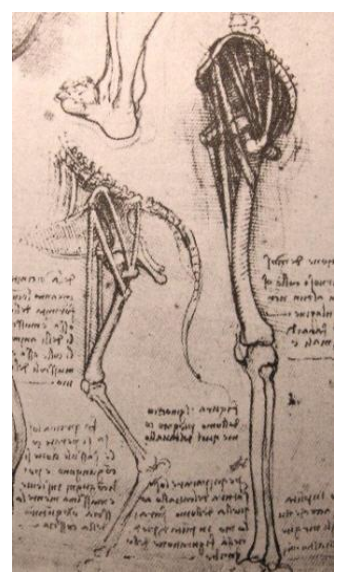
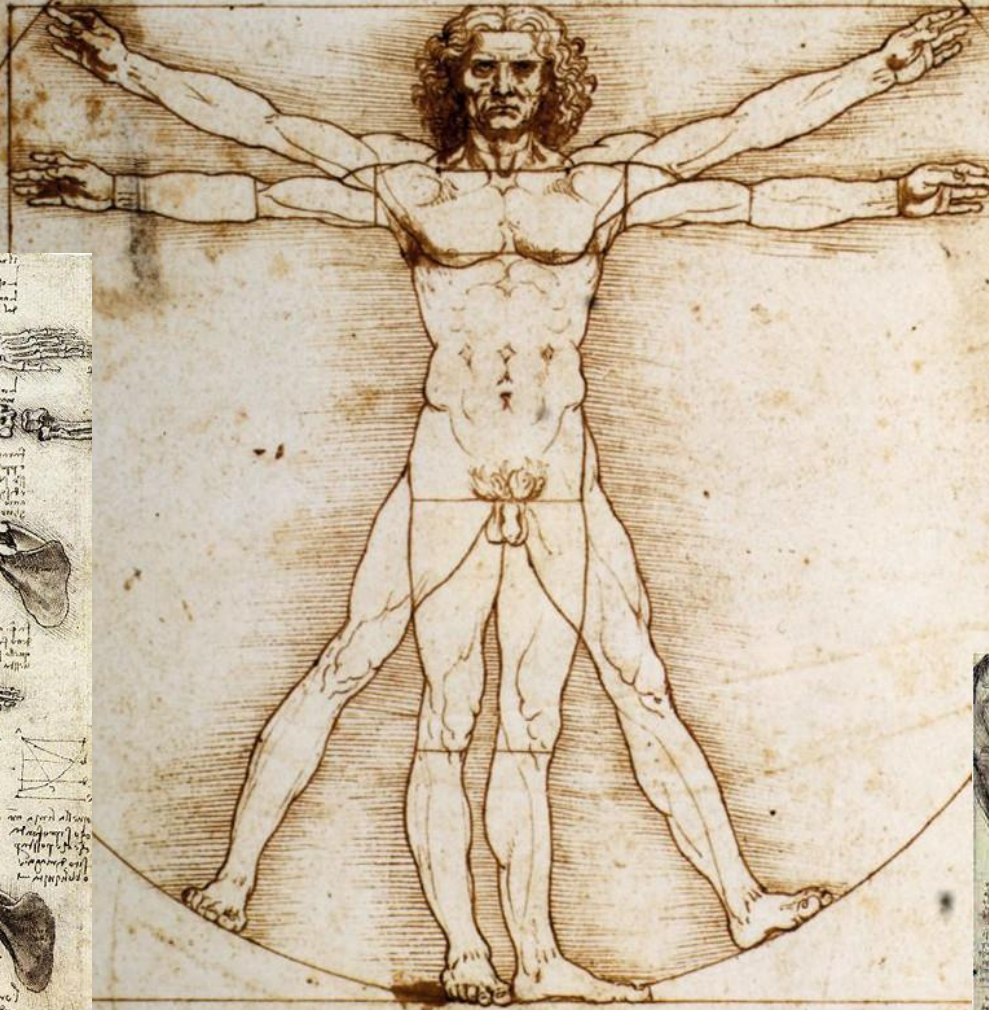
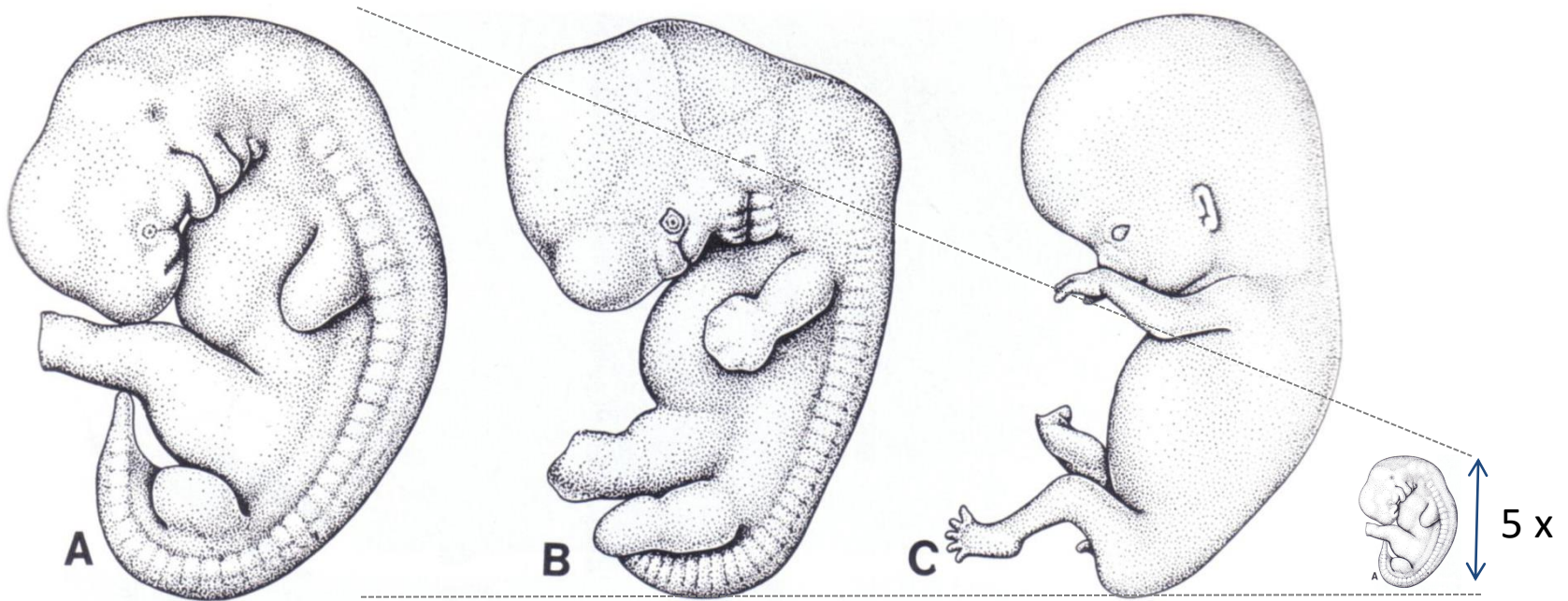


développement des membres



DEUXIEME MOIS

Développement des bourgeons des membres



A

B

C

5 x

5
(6mm)

6

8 semaines
(3cm)

Les *bourgeons* des bras apparaissent au début de la 4^{ème} semaine (24-25^è j.) ; ceux des jambes, à la fin de celle-ci (27-28^è j.)

Le bras et la jambe se développent entre la 5^è et 8^è semaines

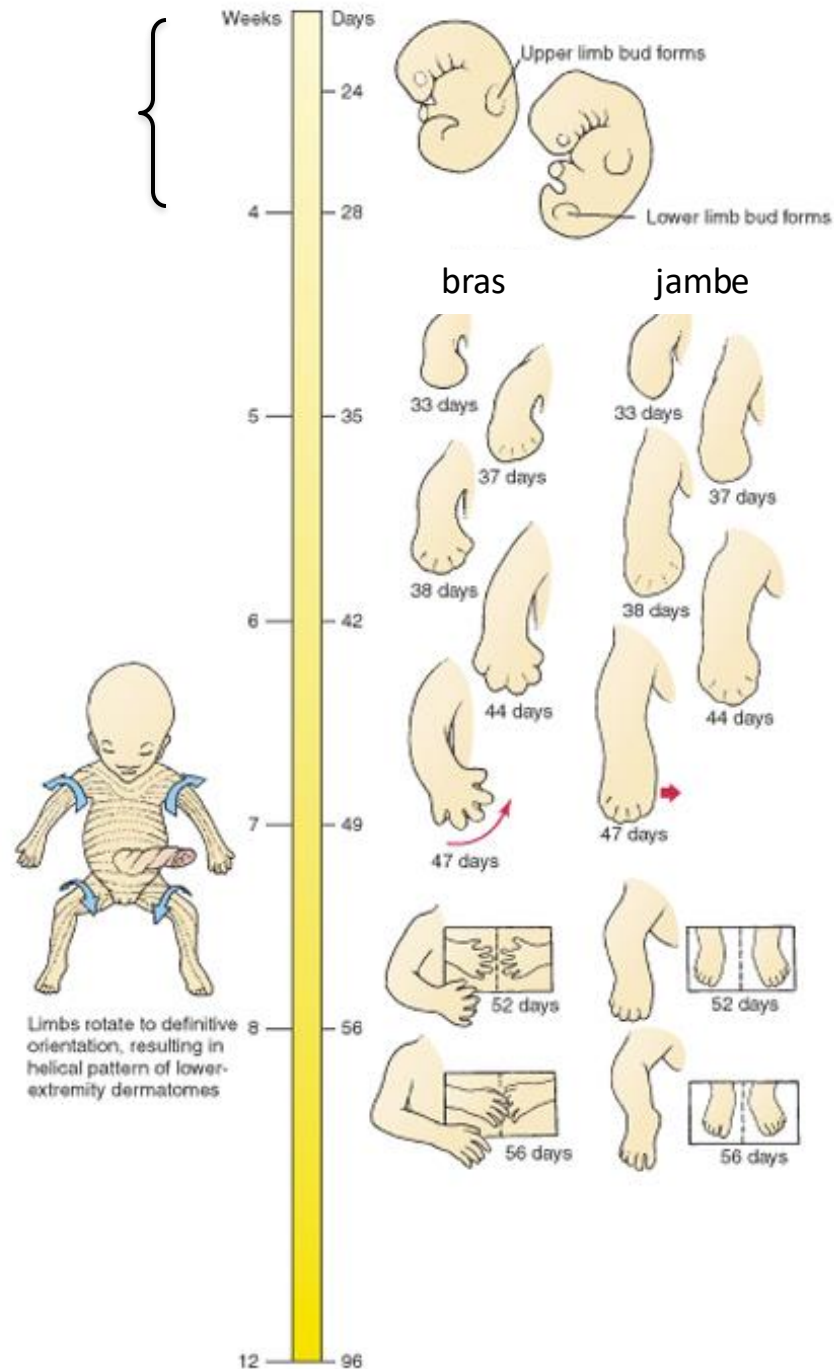




FIGURE 10-5 Scanning electron micrograph of a 4-week human embryo (5 mm), with 34 pairs of somites. Toward the lower left, the right arm bud protrudes from the body.

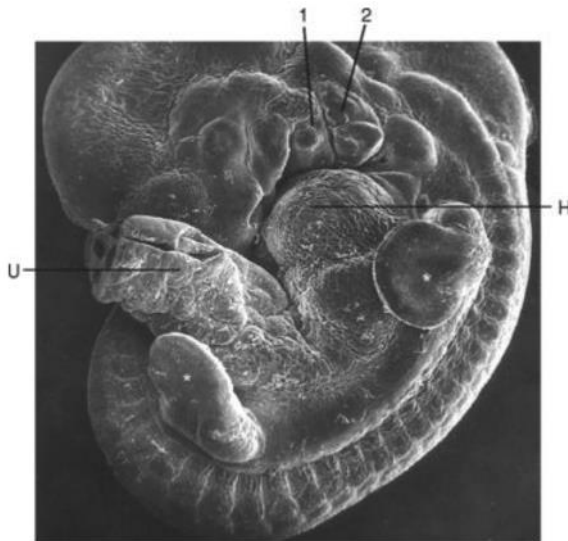
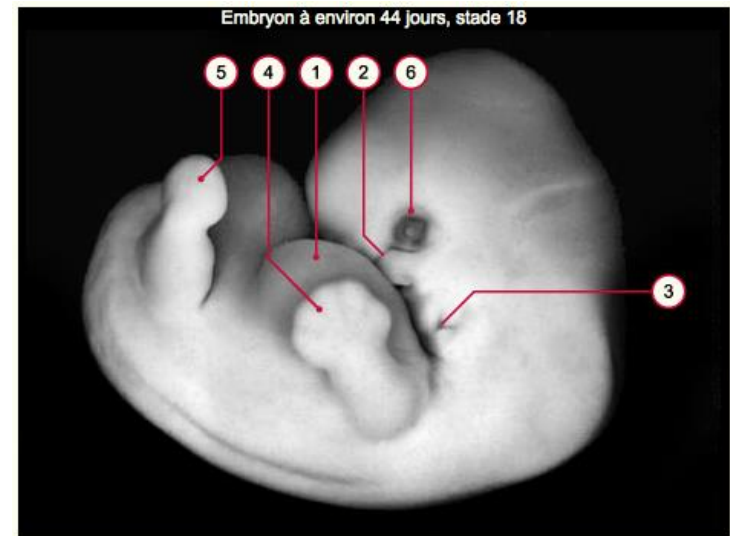
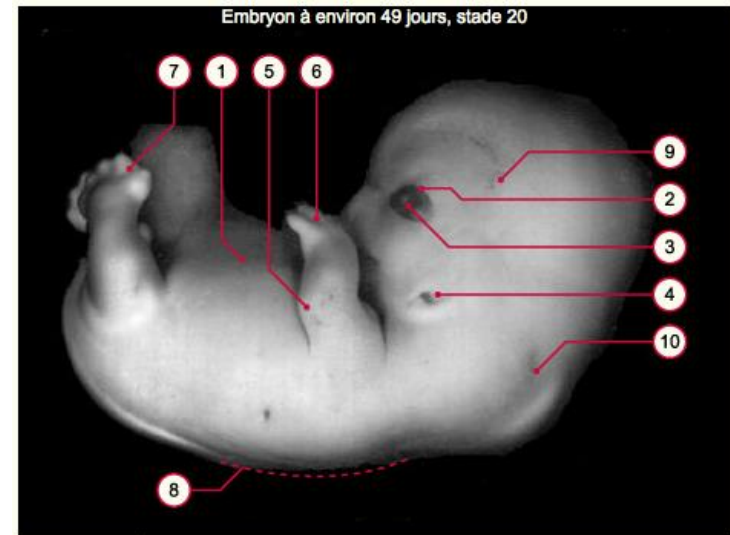


FIGURE 10-7 Scanning electron micrograph of a 5-week human embryo (10 mm). The arm and leg buds (*asterisks*) are in the flattened paddle stage. H, heart; U, umbilical cord; 1, 2, pharyngeal arches 1 and 2.



- 1 Eminence cardiaque
- 2 Sillon lacrymo-nasal
- 3 Conduit auditif externe
- 4 Palette de la main avec sillons interdigitaux
- 5 Palette du pied avec ébauche des orteils
- 6 Paupière

7è sem.: début

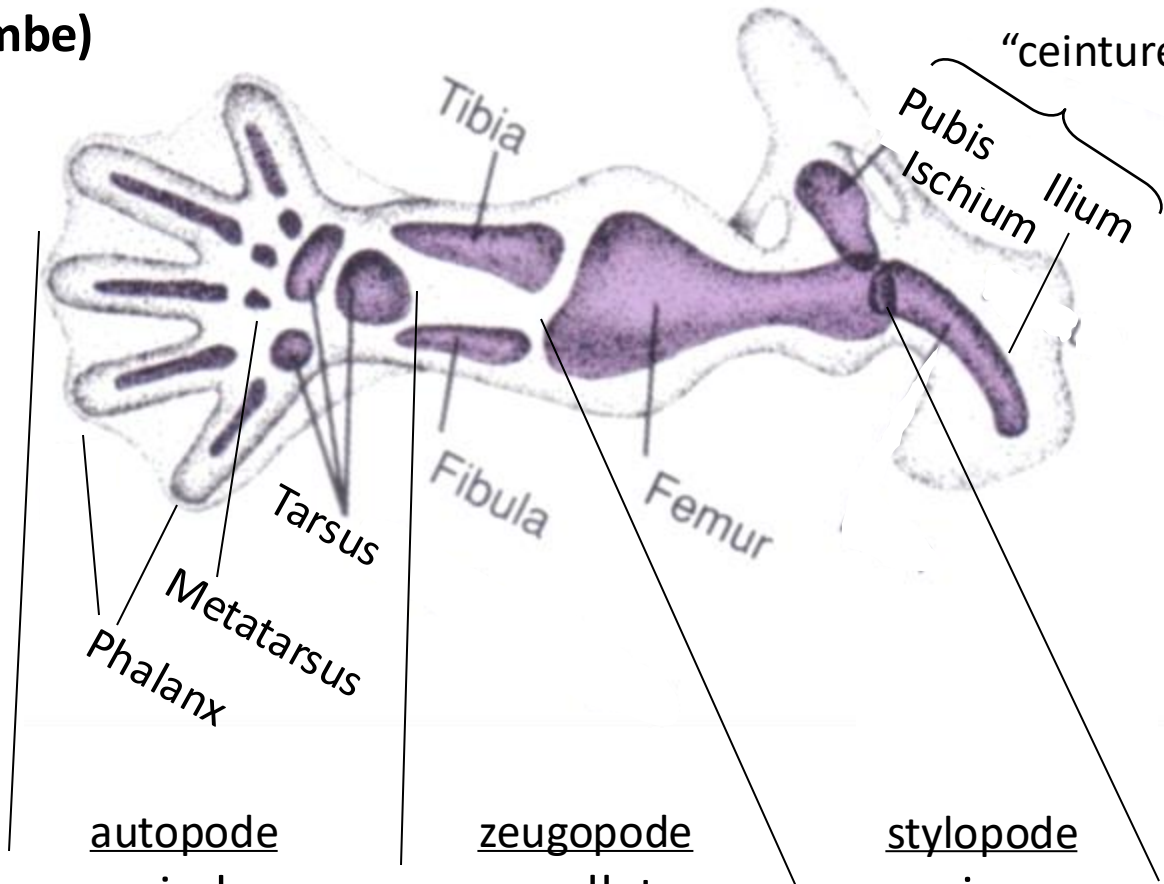


- 1 Eminence hépatique
- 2 Paupière
- 3 Oeil
- 4 Conduit auditif
- 5 Coude
- 6 Doigts
- 7 Orteils en formation
- 8 Redressement du tronc
- 9 Plexus vasculaire
- 10 Flexion cervicale

7è sem.: fin

Le membre pentadactyle (chiridium) des tétrapodes

(jambe)



(bras:
"ceinture" scapulaire;
omoplate et clavicule)

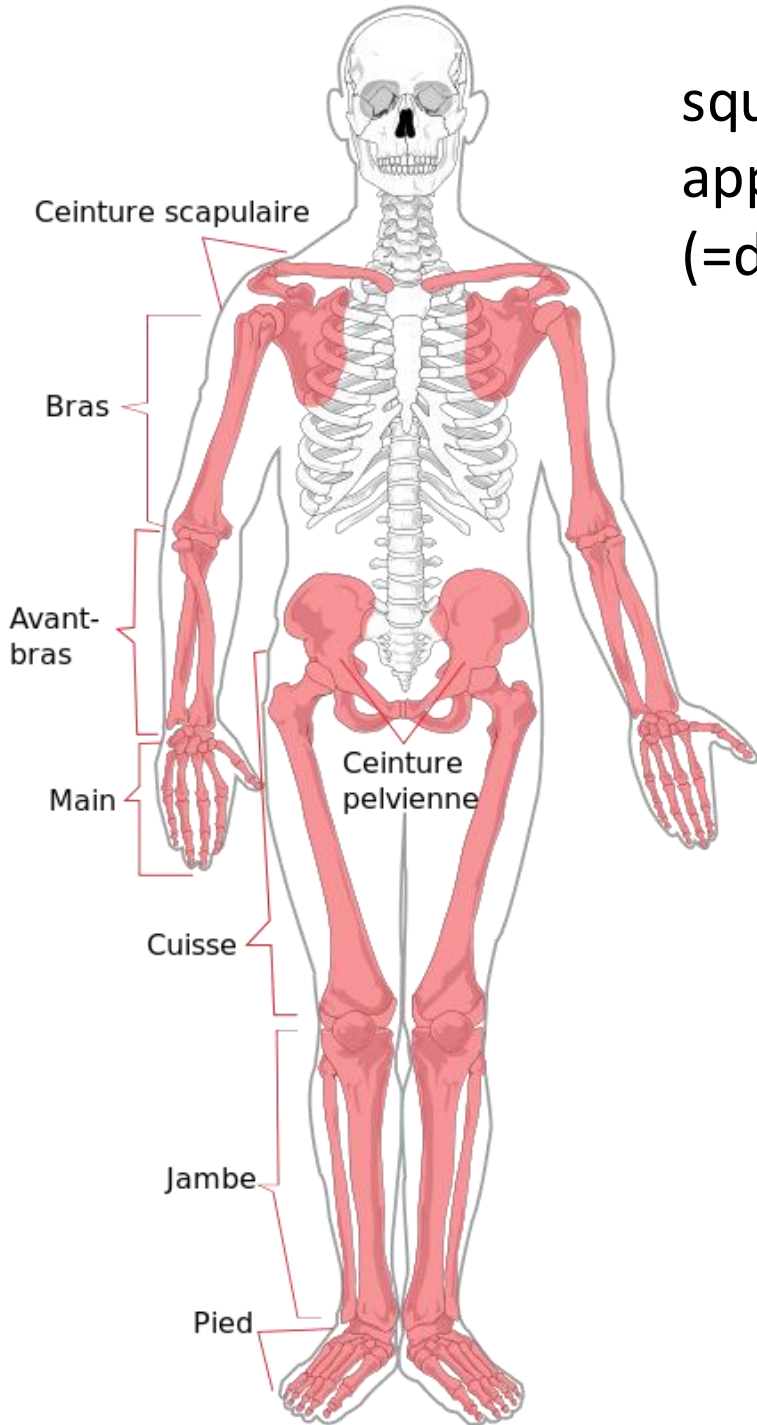
autopode
pied
(main: *carpus*,
metacarpus, *phalanx*)

zeugopode
mollet
(avant-bras:
radius, *ulna*)

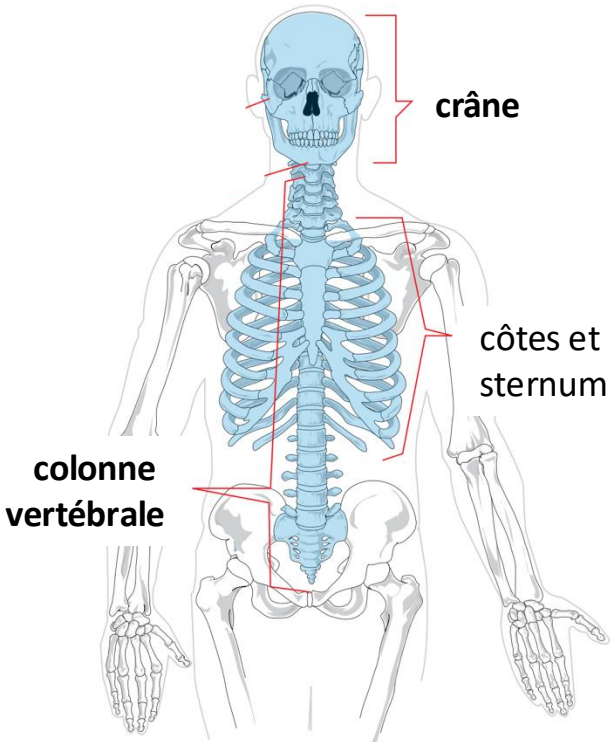
stylopode
cuisse
(bras: *humerus*)

distal ← (axe longitudinal) → proximal

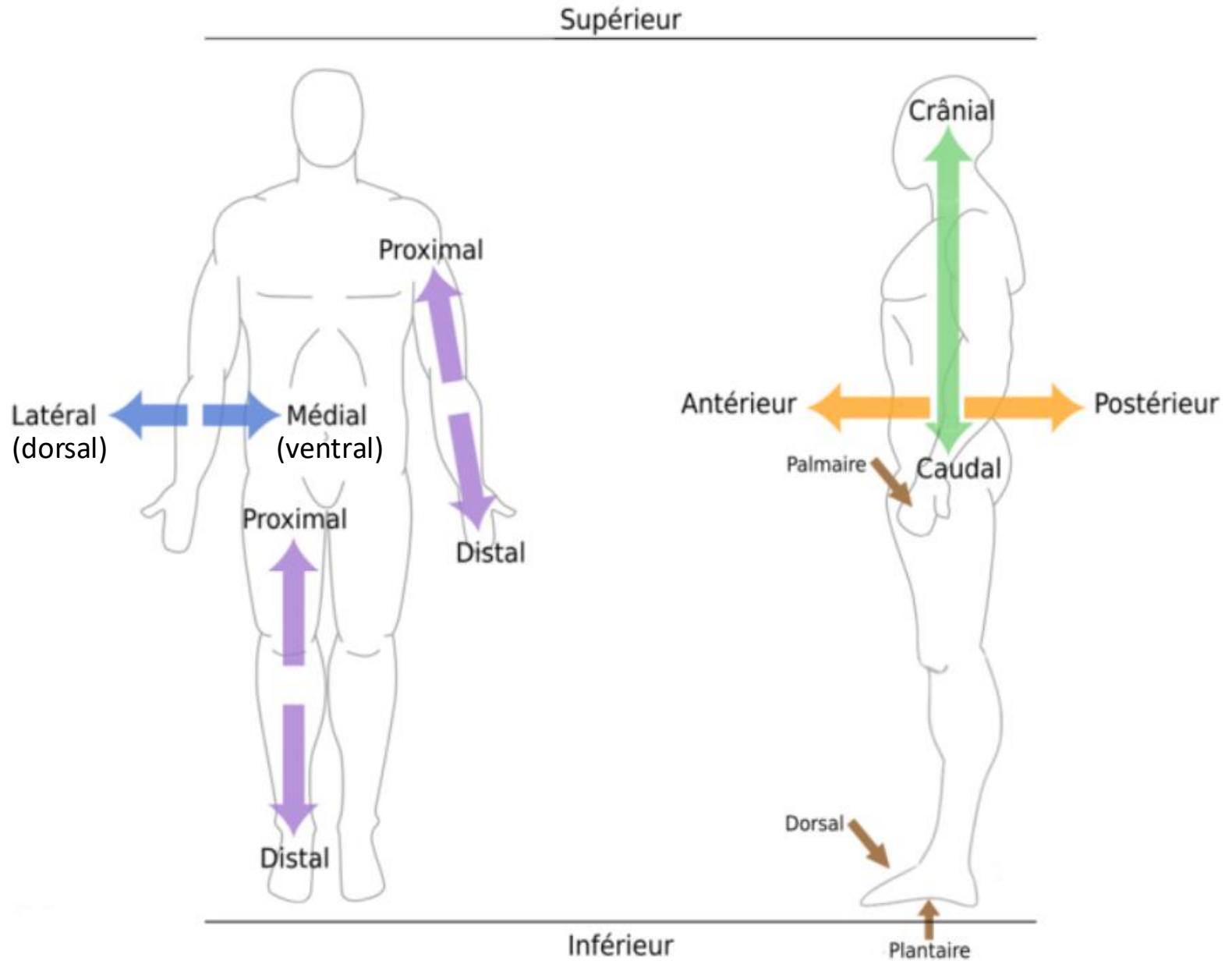
squelette
appendiculaire
(=des membres)

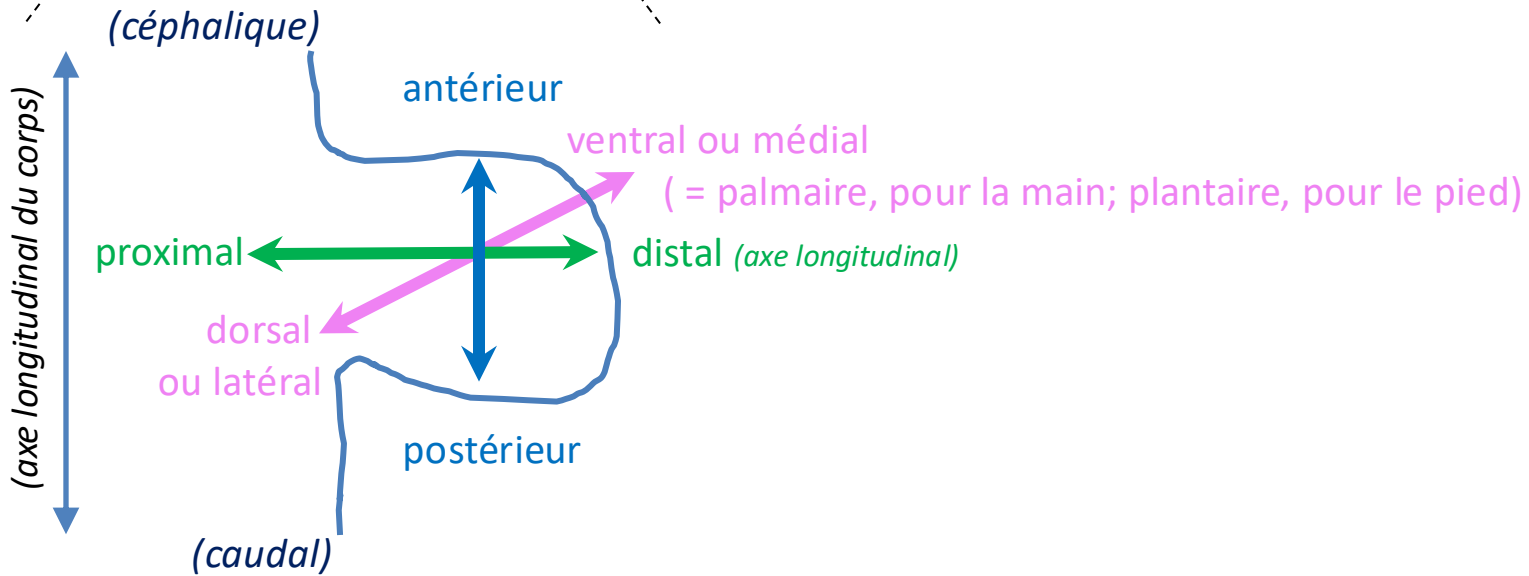
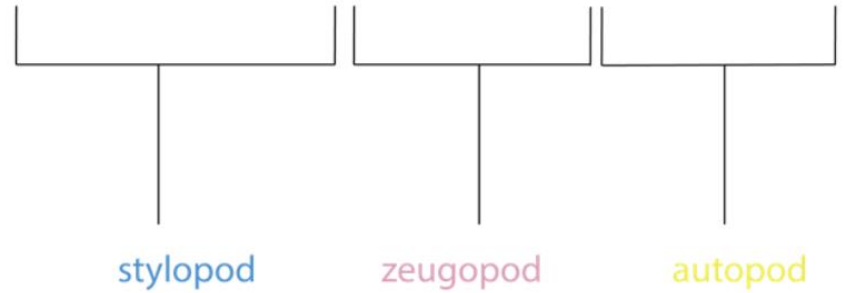
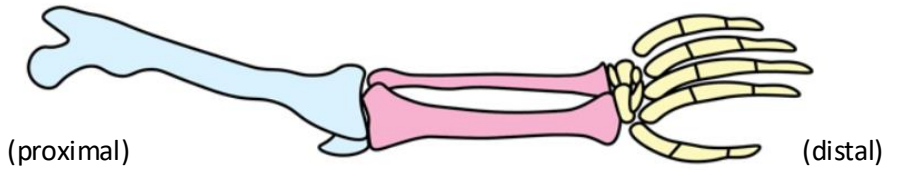
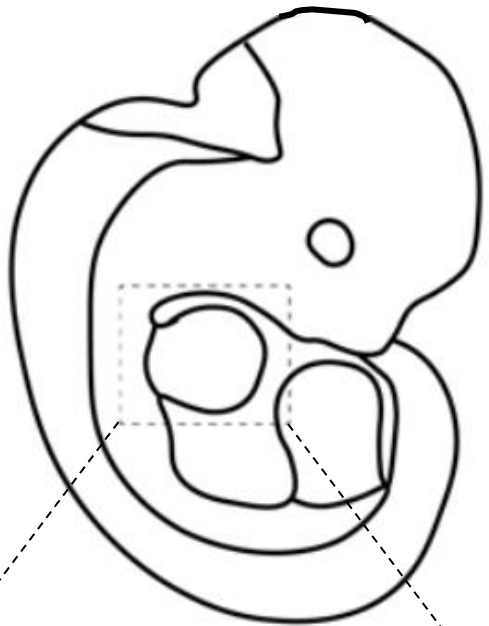


squelette axial
(=tête et tronc)



position anatomique de référence

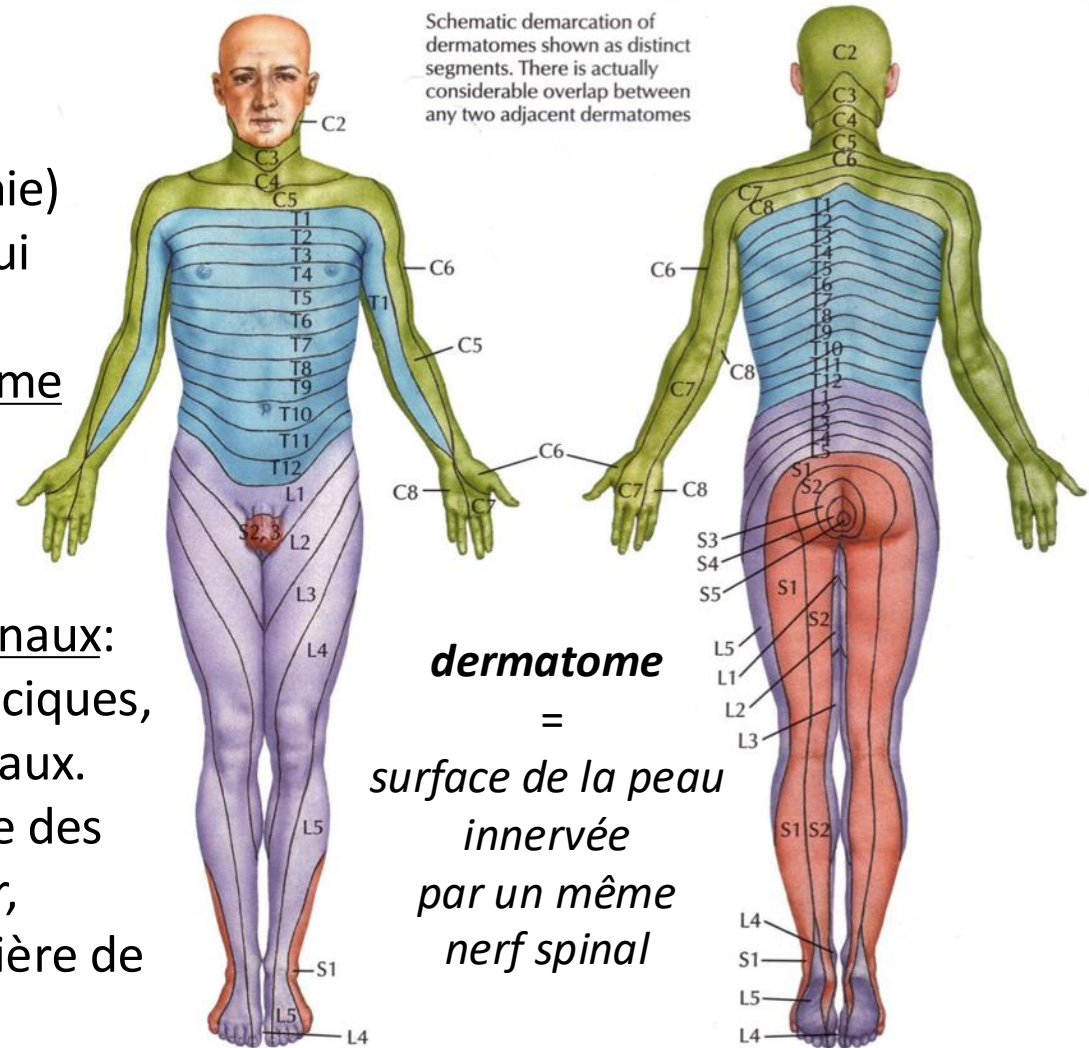




Segmentation (métamérisation) du corps

Le dermatome (en anatomie) est la surface de la peau qui est innervée par un nerf spinal, et chaque dermatome dérive d'une paire de somites.

il y a 30 paires de nerfs spinaux: 8 nerfs cervicaux, 12 thoraciques, 5 lombaires et 5 nerfs sacraux. Chacun de ces nerfs envoie des signaux, comme la douleur, depuis une région particulière de la peau vers le cerveau.



dermatome
=
surface de la peau innervée par un même nerf spinal

Levels of principal dermatomes

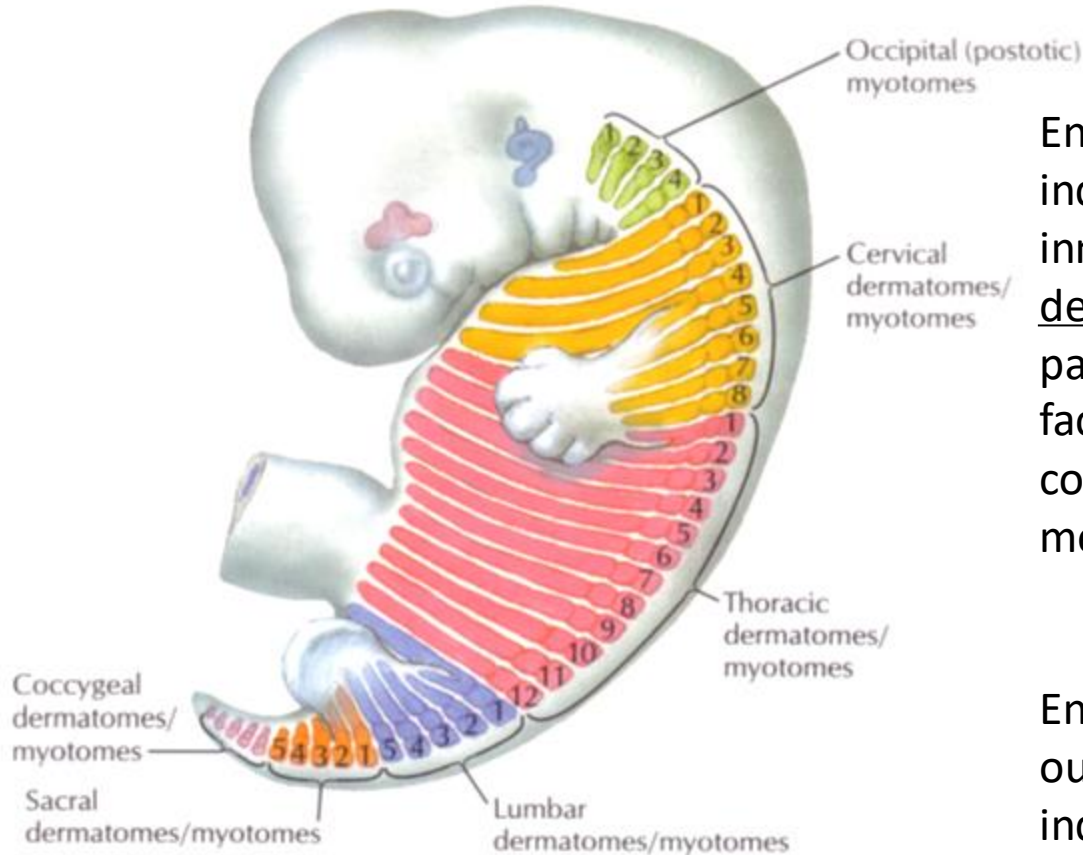
C5	Clavicles
C5, 6, 7	Lateral parts of upper limbs
C8, T1	Medial sides of upper limbs
C6	Thumb
C6, 7, 8	Hand
C8	Ring and little fingers
T4	Level of nipples

T10	Level of umbilicus
T12	Inguinal or groin regions
L1, 2, 3, 4	Anterior and inner surfaces of lower limbs
L4, 5, S1	Foot
L4	Medial side of great toe
S1, 2, L5	Posterior and outer surfaces of lower limbs
S1	Lateral margin of foot and little toe
S2, 3, 4	Perineum

Segmentation (métamérisation) du corps :

Formation des membres à partir du mésoderme latéral et des somites

Segmental distribution of dermatomes/myotomes in embryo of 6 weeks

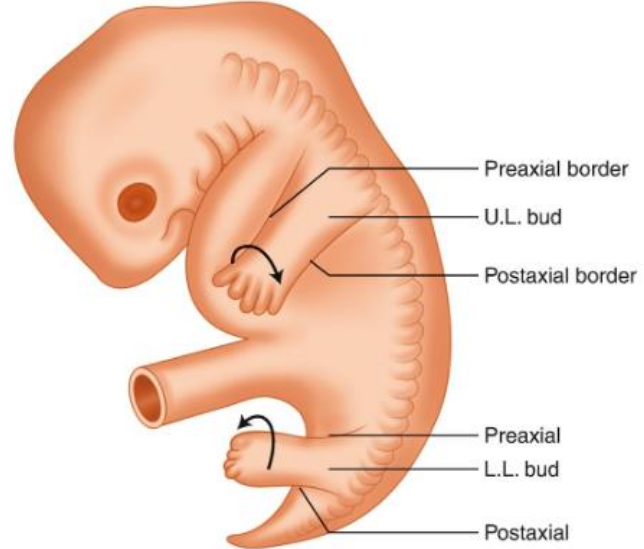
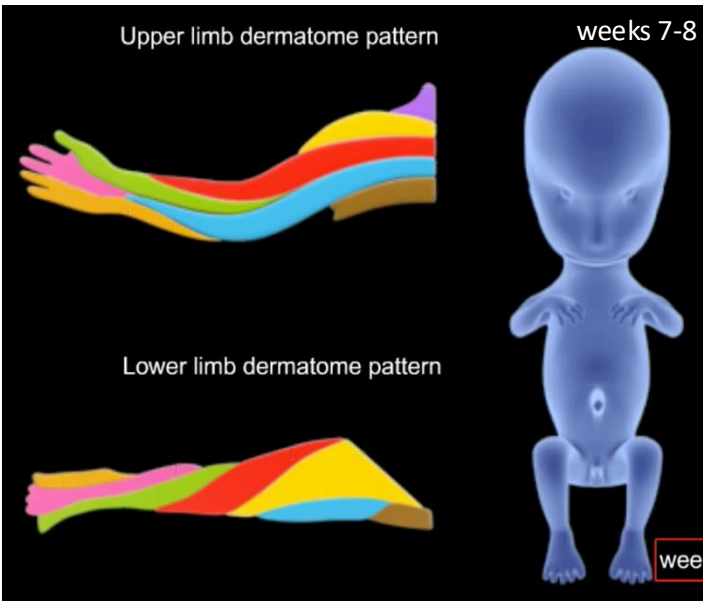
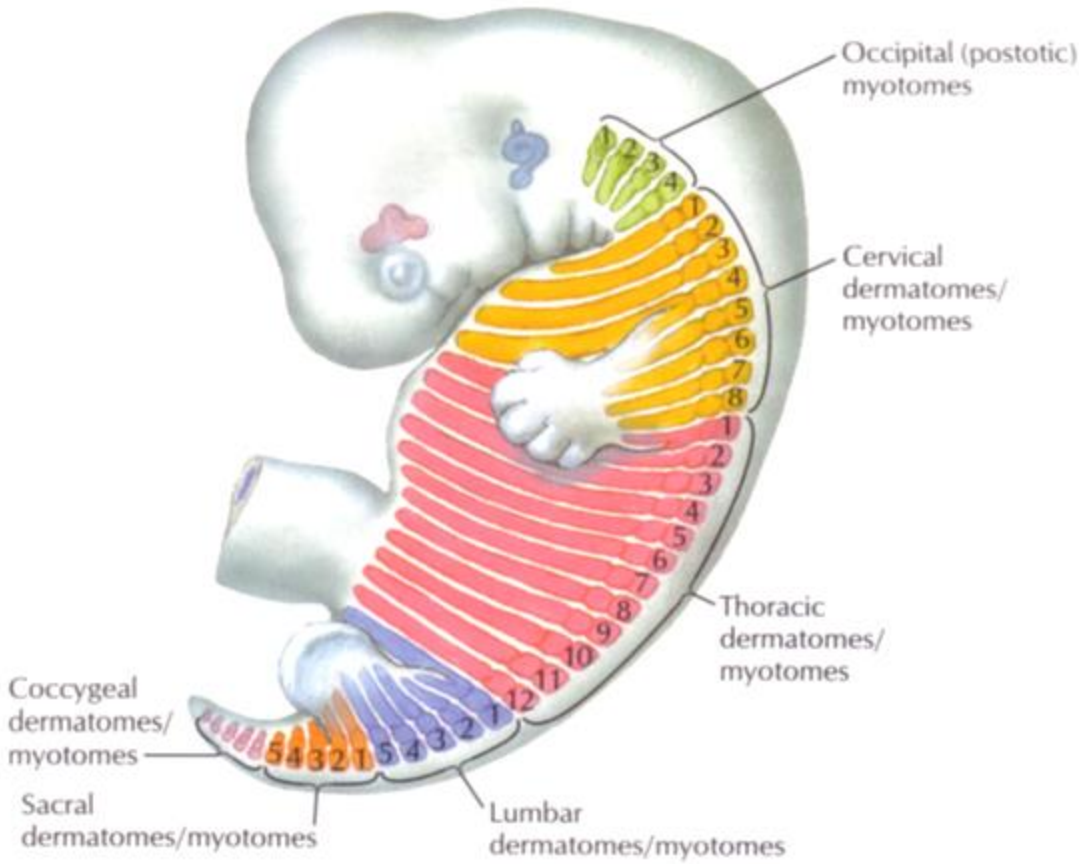


En anatomie, le terme dermatome indique la surface de la peau qui est innervée par un nerf spinal, et chaque dermatome dérive d'un somite particulier. De cette façon on peut "voir" facilement quels sont les somites qui contribuent au développement des membres.

En embryologie, le terme "dermatome" ou "dermotome" (du "dermomyotome") indique l'un des éléments des somites, celle qui forme le derme de la peau.

Formation des membres à partir des somites C4 - T2 (bras) et L2 - S3 (jambes)

Segmental distribution of dermatomes/myotomes in embryo of 6 weeks



BRAS: dermo/myotomes des somites C4-8 et T1-2 (p.ex.: C6 forme le pouce)

JAMBE: dermo/myotomes des somites L2-5 et S1-3 (p. ex.: L4 forme le gros orteil)

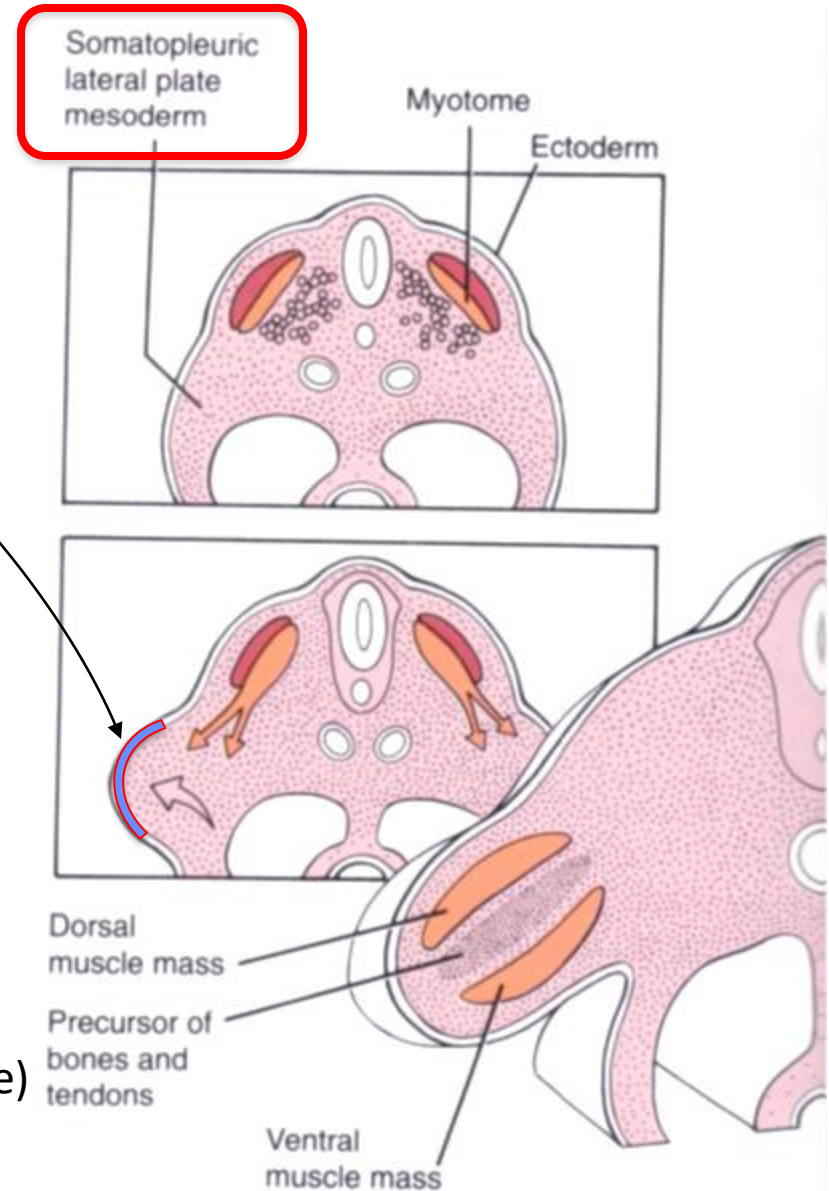
- Initialement, le bourgeon est formé exclusivement par des cellules du mésoderme latéral de la somatopleure.

Ces cellules interagissent avec l'ectoderme dit « AER »

bouffet (côte) ectodermique apical (inducteur du « bourgeon du membre »; « AER »)

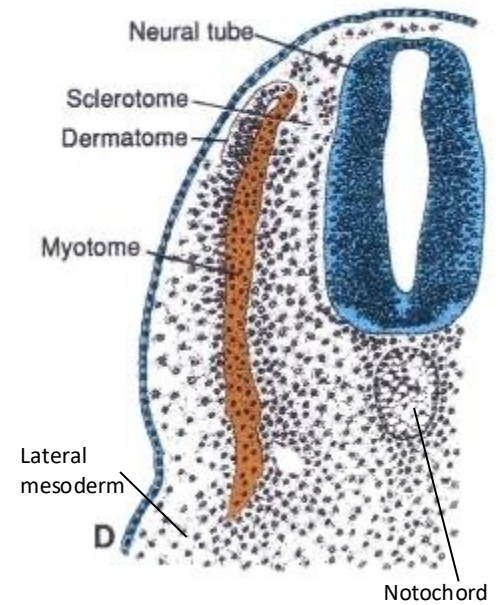
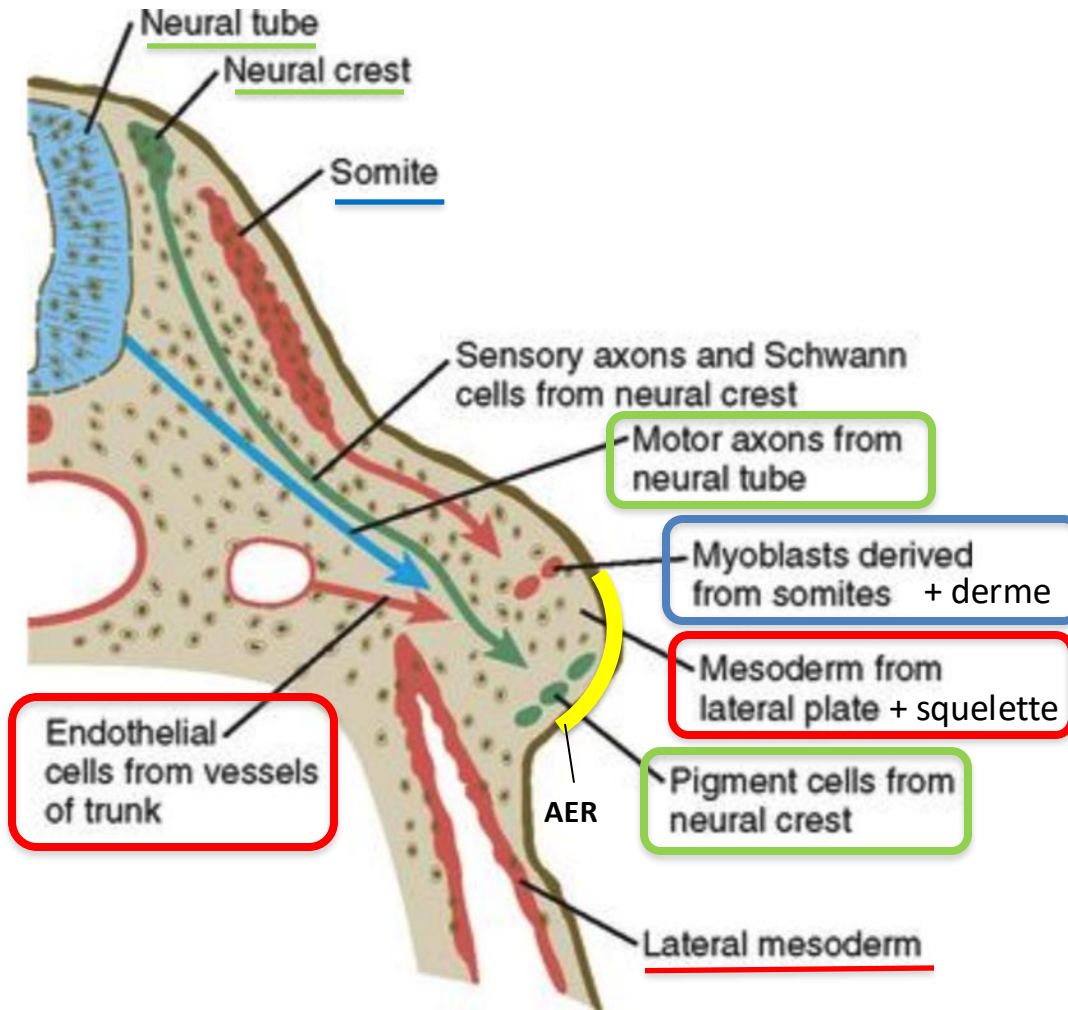
- Des cellules du mésoderme *paraxial* (des somites) migrent dans le bourgeon du membre, pour former les *muscles* (à partir du myotome) et le *derme* (à partir du dermotome)

- Les os dérivent du mésenchyme du mésoderme *latéral* (ossification endochondrale)

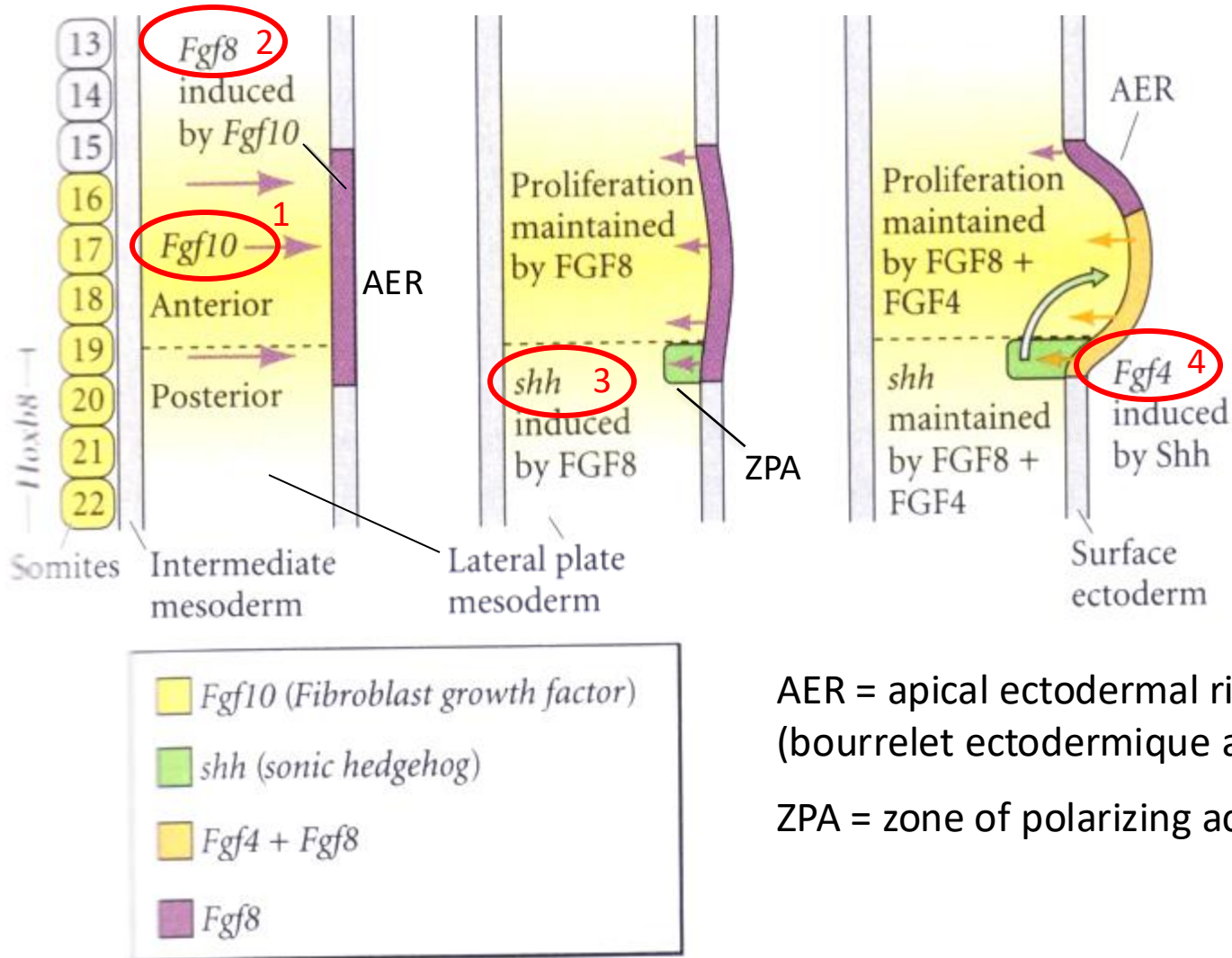


Les différents types de cellules qui “entrent” dans le bourgeon du membre :

- mésoderme latéral
- somites
- tube + crête neural



inductions réciproques : épithélium-mésenchyme, et bourgeonnement des membres



AER = apical ectodermal ridge
(bourrelet ectodermique apical)

ZPA = zone of polarizing activity

Sous l'effet inducteur du mésoderme paraaxial des somites, le mésoderme latéral sécrète du Fgf10. L'AER est compétent, et répond en produisant du Fgf8. Le Fgf8 induit la prolifération du mésoderme latéral, et le bourgeon du membre apparaît, et commence à grandir. Fgf8 induit aussi la production de Shh dans un groupe de cellules du mésoderme latéral : la ZPA. Shh à son tour induit la production de Fgf4 par la partie postérieure de l'AER, qui, avec Fgf8, assure la croissance du bourgeon.

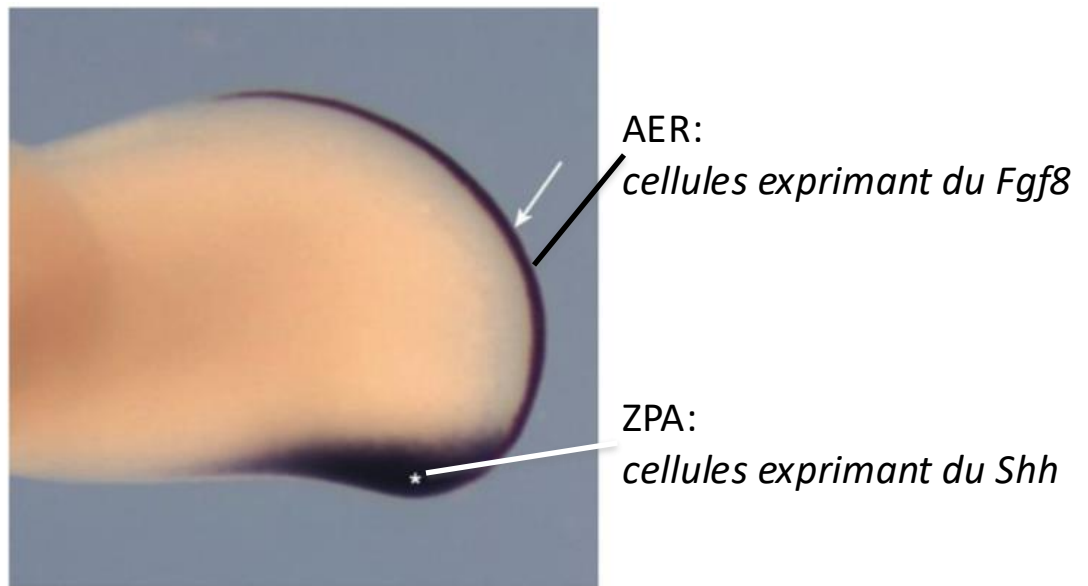


FIGURE 10-15 Whole-mount preparation (double in situ hybridization) of a late chick limb bud showing the expression of FGF-8 in the apical ectodermal ridge (*arrow*) and shh (*asterisk*) in the zone of polarizing activity, which has moved distally as the limb bud has grown outward.

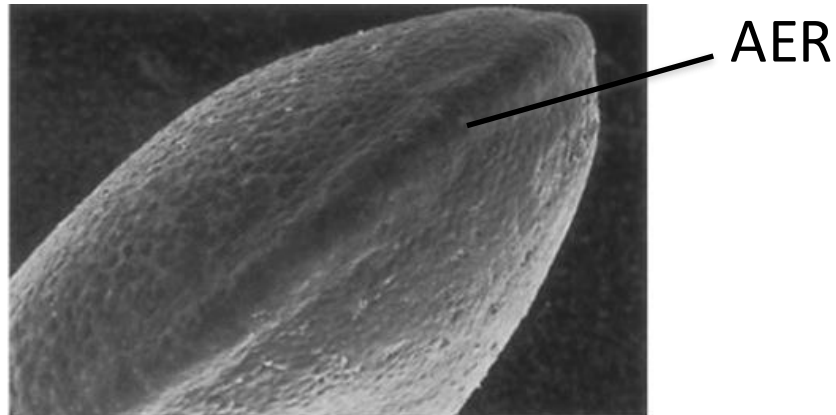
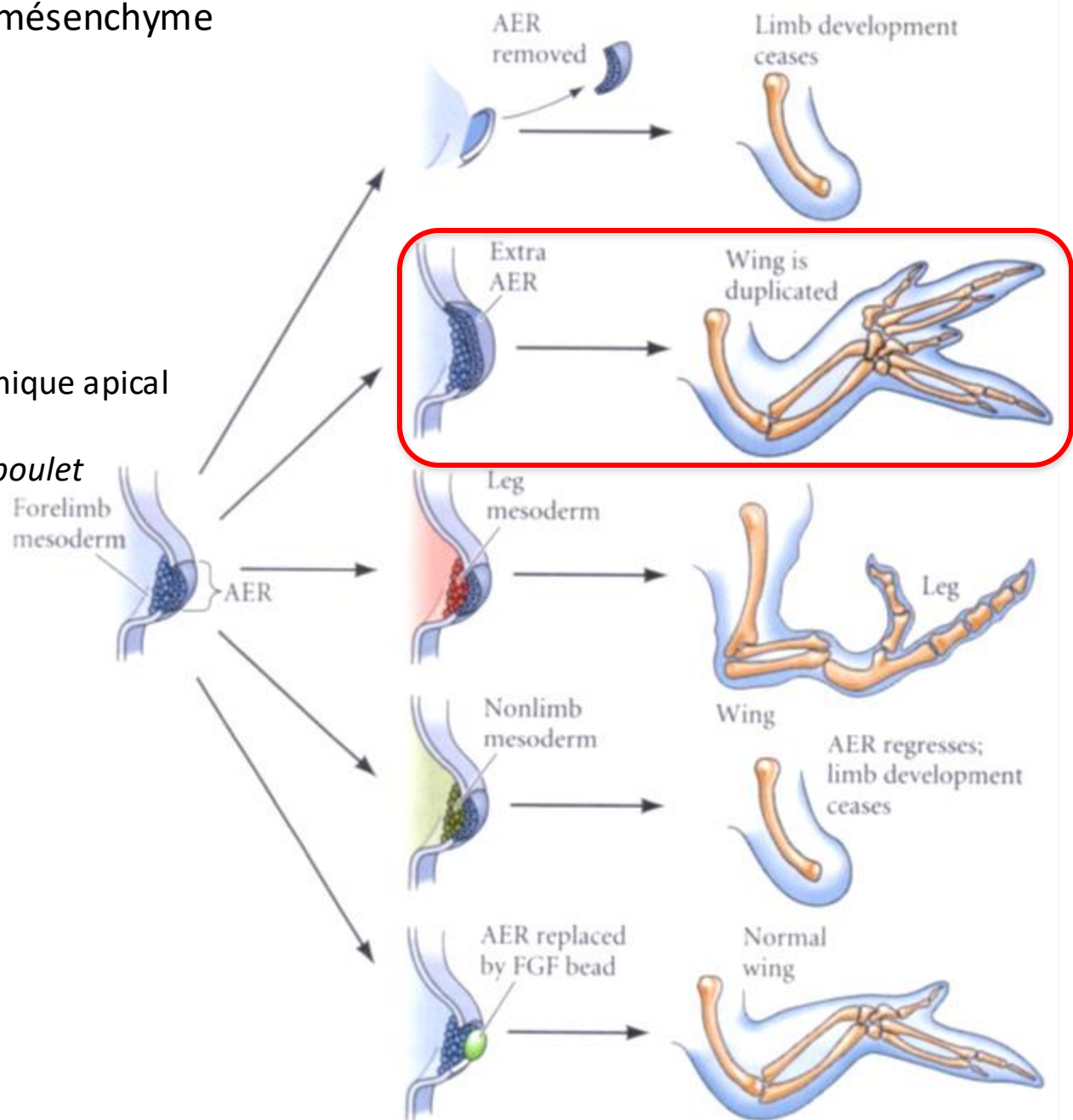


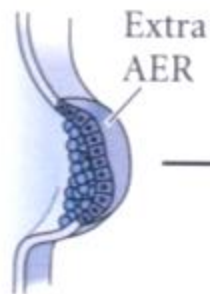
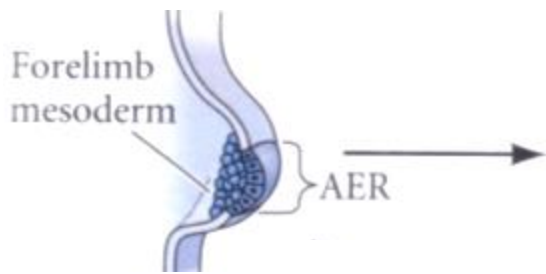
FIGURE 10-6 Scanning electron micrograph of the flattened limb bud of a human embryo showing the prominent apical ectodermal ridge traversing the apical border.

Induction épithélium-mésenchyme

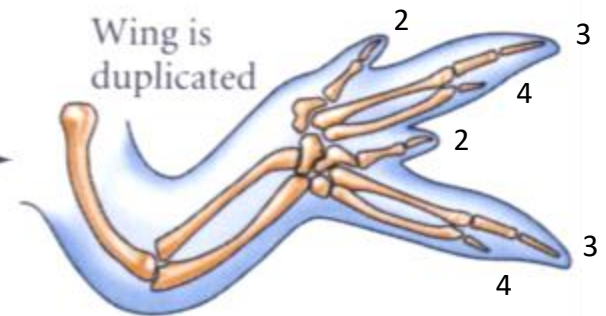
bourettelet ectodermique apical
(AER)
embryon de poulet



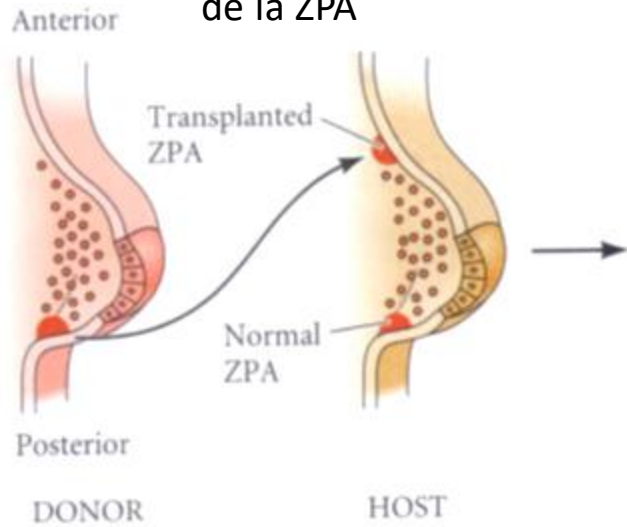
DUPLICATION
du bourrelet
ectodermique apical



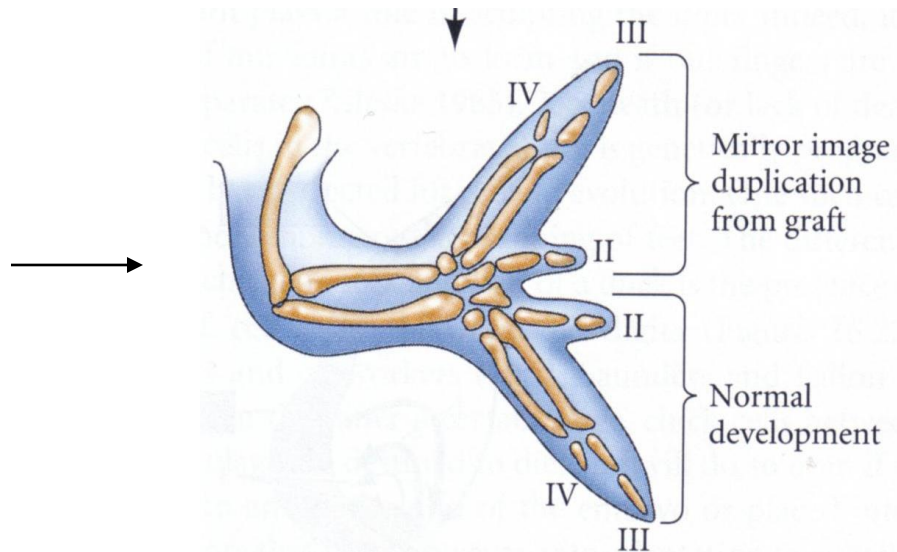
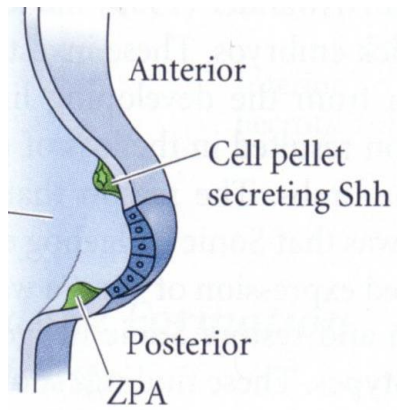
duplication "en séquence"



DUPLICATION
de la ZPA



duplication "en miroir"



...c'est le mésoderme latéral qui donne l'information de « position »

Polydactylie « en miroir »



Polydactylie « en miroir »

(diplopodia)



Tbx5 et Tbx4: inducteurs des bras et des jambes

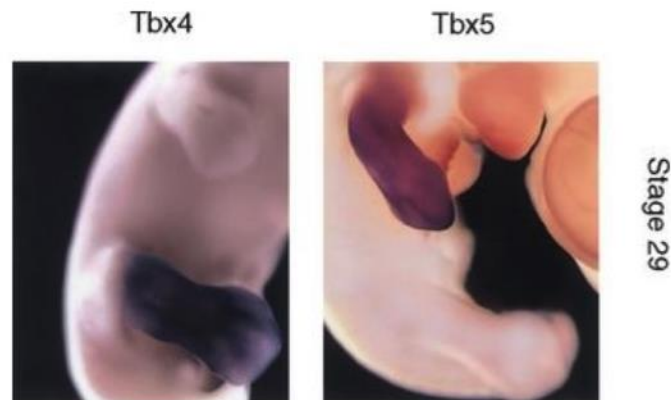
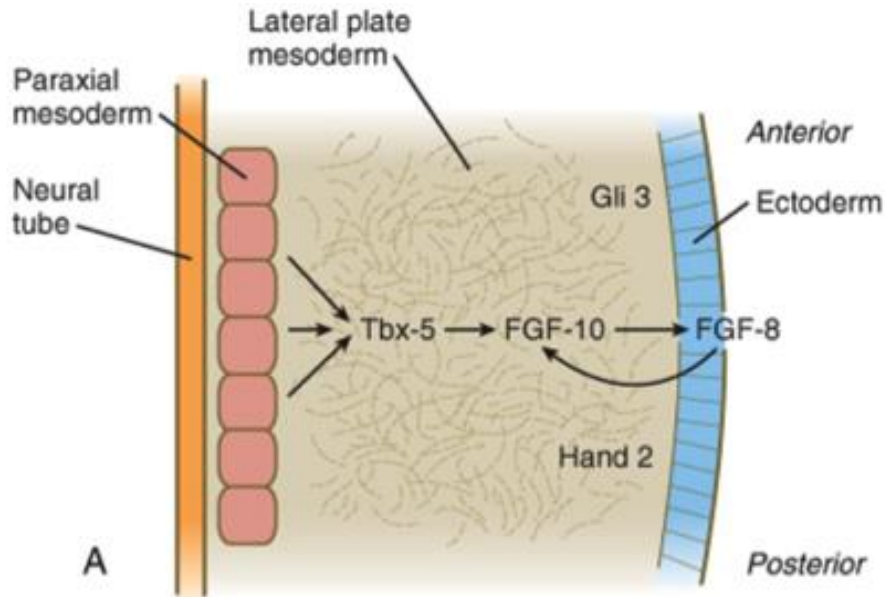


FIGURE 10-14 Whole mount in situ hybridization preparations of stage 29 chick embryos showing the localized expression of the mRNAs to Tbx4 in the hindlimb and Tbx5 in the forelimb.

inactivation du gène Tbx5

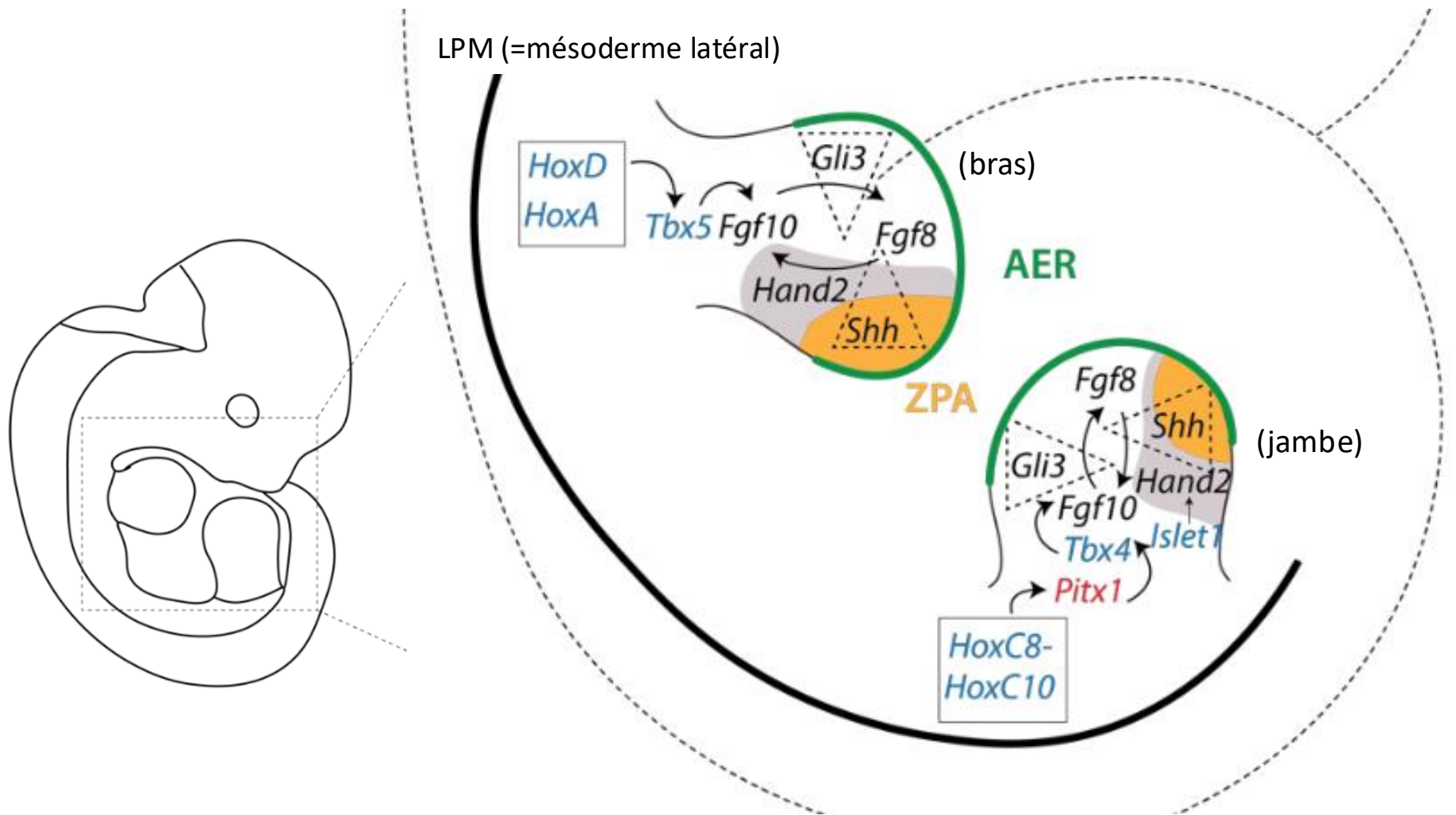
("souris KO"; système Cre / loxP) : *Prx1-Cre; Tbx5^{loxP/loxP}*

→ → agénésie des membres antérieurs (amélie)



A, Molecular interactions involved in the initiation of limb development. **B**, Absence of forelimb formation after deletion of *Tbx-5* in the limbs. (B from Minguillon C, Buono JD, Logan MP: *Tbx5* and *Tbx4* are not sufficient to determine limb-specific morphologies but have common roles in initiating limb outgrowth, *Dev Cell* 8:75-84, 2005.)

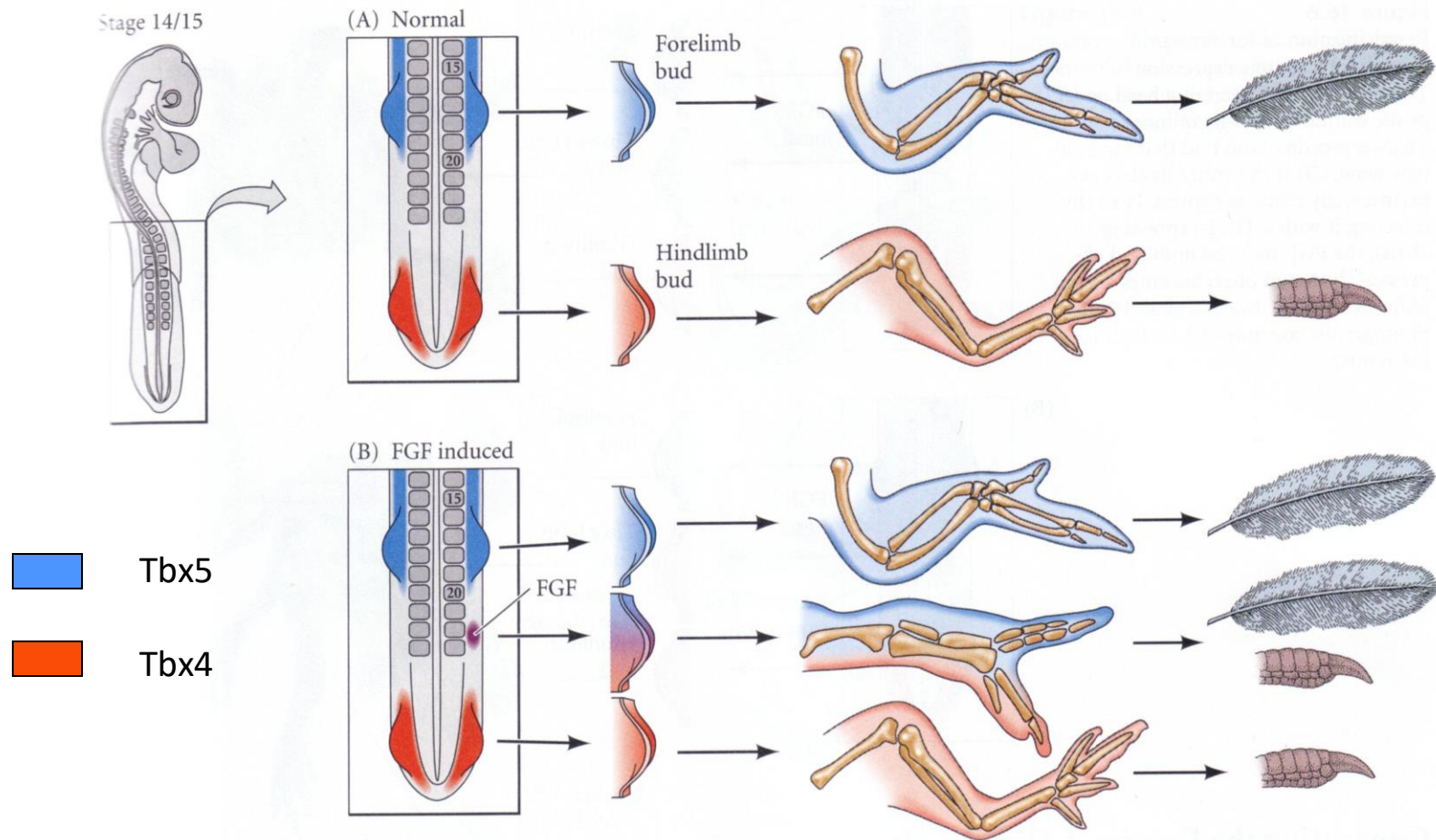
(Prx1 est un gène homéothique exprimé dans le mésoderme; important pour les cellules souches mésenchymales)

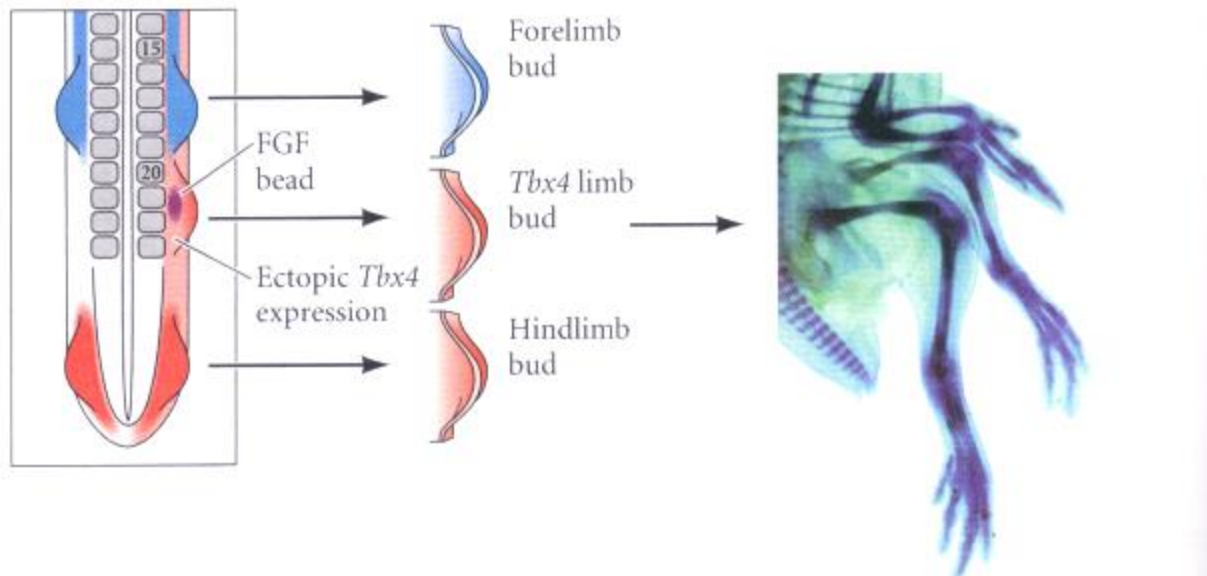
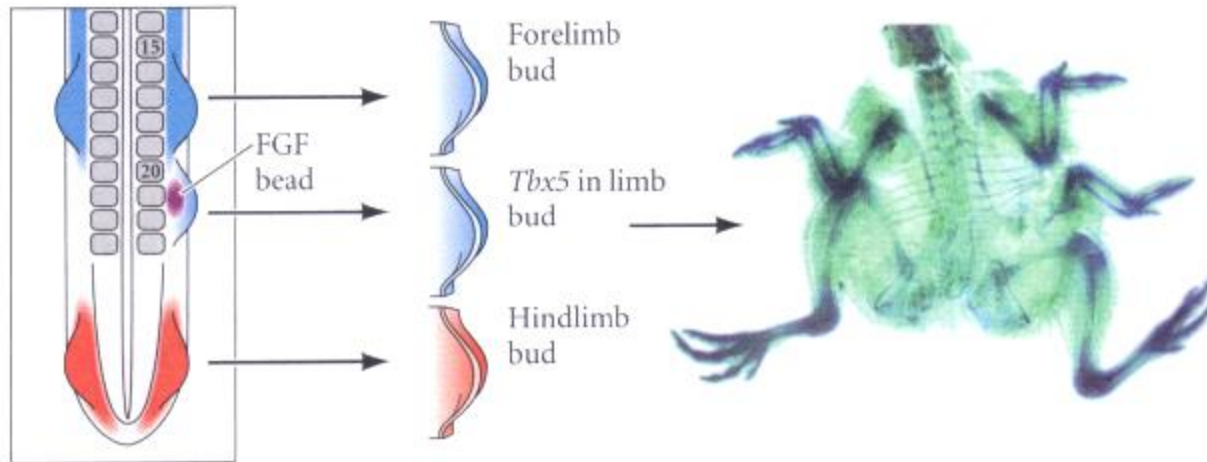


Limb development gene regulatory network. HOX factors position the limbs along the LPM and induce *Tbx5* transcription in forelimbs which in turn activates *Fgf10* and *Fgf8*; *HoxC* genes induce *Pitx1* in hindlimbs which activates *Tbx4*. *Gli3* and *Hand2* determine the anterior-posterior axis. The *Shh* gradient acts antagonistically to *Gli3* and specifies digits II-V. In black non-limb specific genes, in blue, genes expressed exclusively in fore- or hindlimb, in red *Pitx1*, the hindlimb specifying gene.

Induction épithélium-mésenchyme

Tbx5 et Tbx4: inducteurs des bras et des jambes (*fgf10* mésodermique)

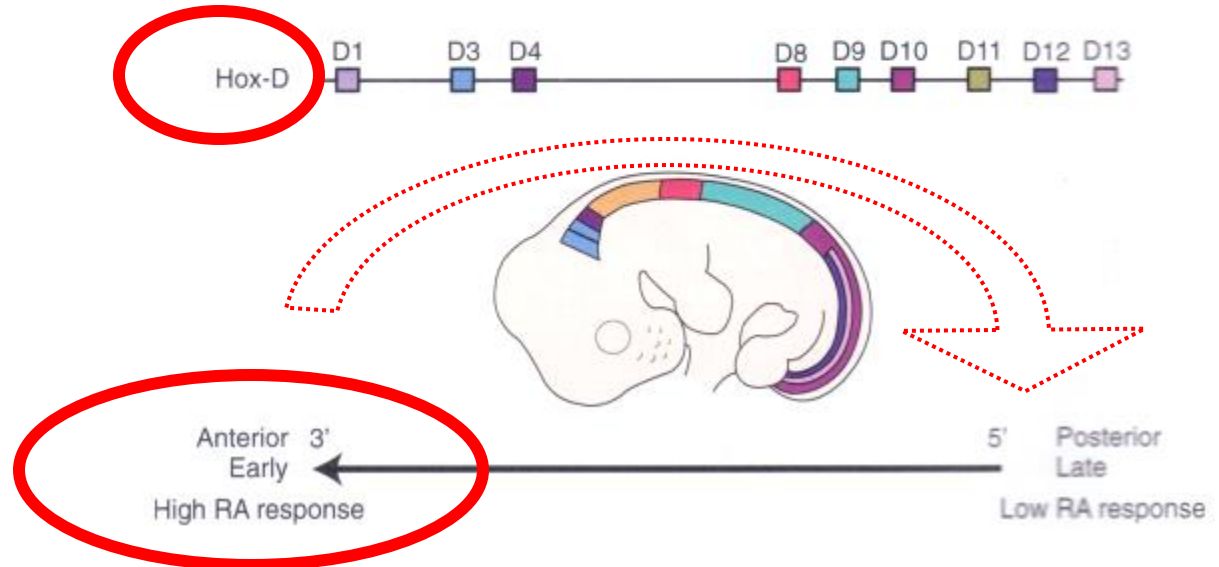
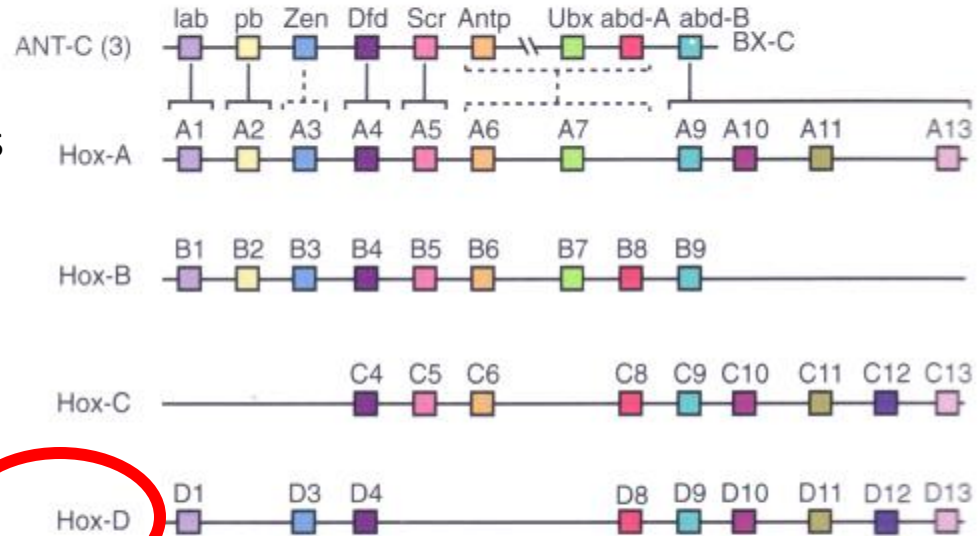
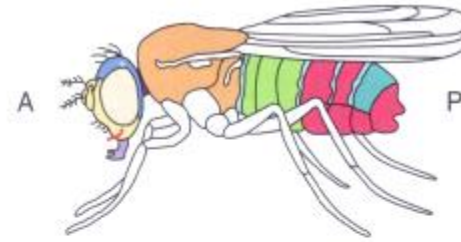




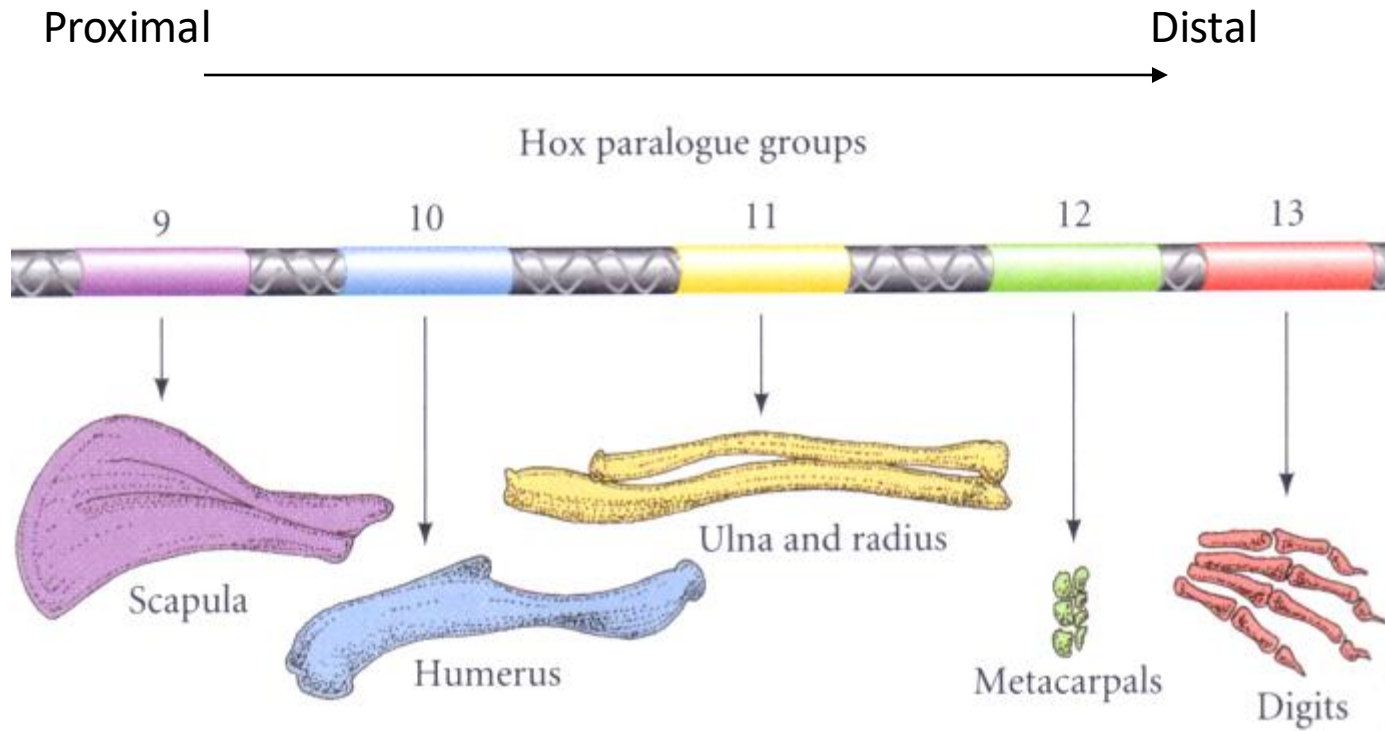
■ Tbx5

■ Tbx4

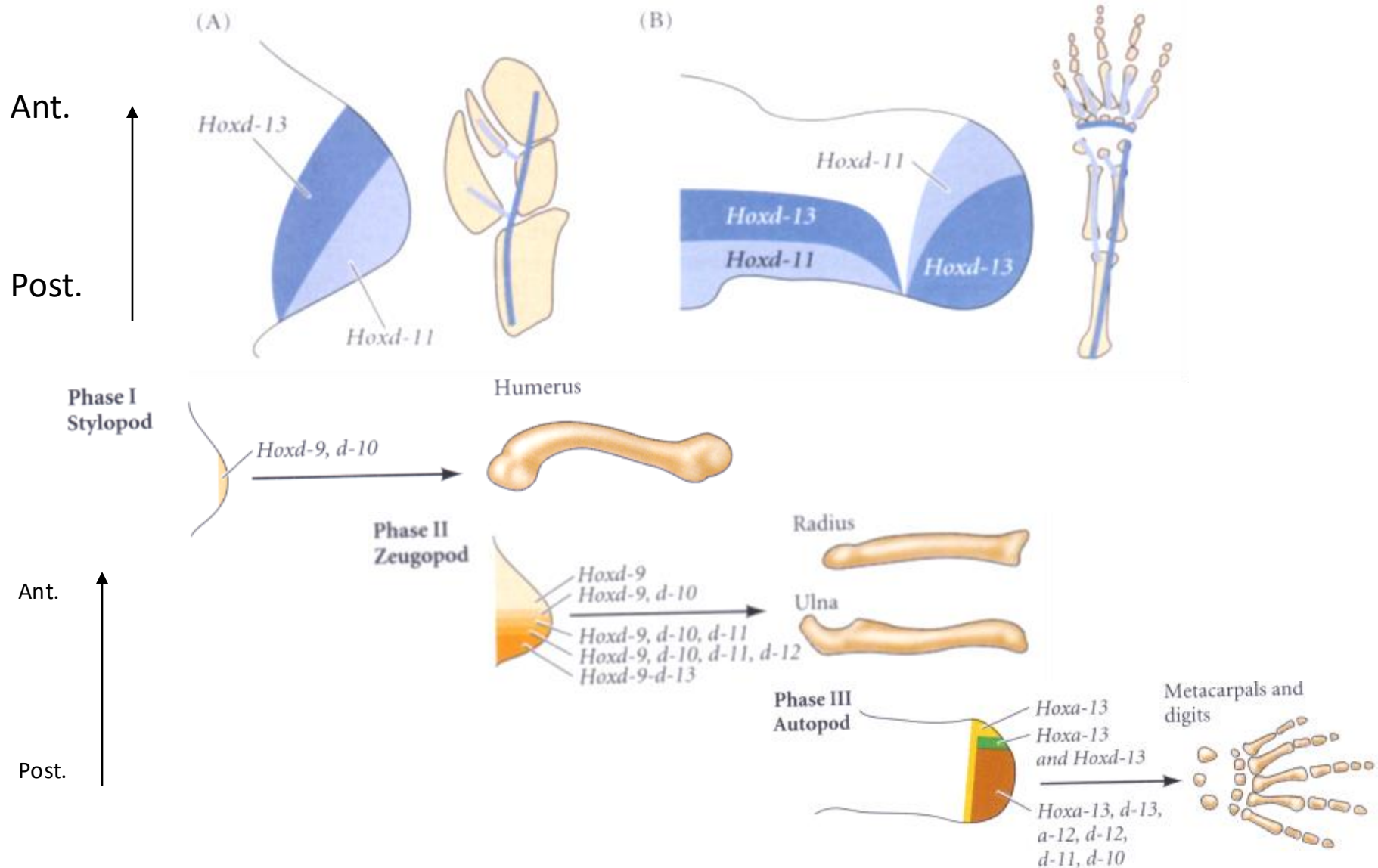
Les gènes HOX
 (complexes A-D;
 4 familles de gènes dupliqués, sur
 4 chromosomes différents)
 contrôlent la régionalisation
 corporelle, antéro-postérieure, des
 somites, selon le principe de la
colinéarité.



Les gènes Hox-D contrôlent également la régionalisation longitudinale du chiridium...

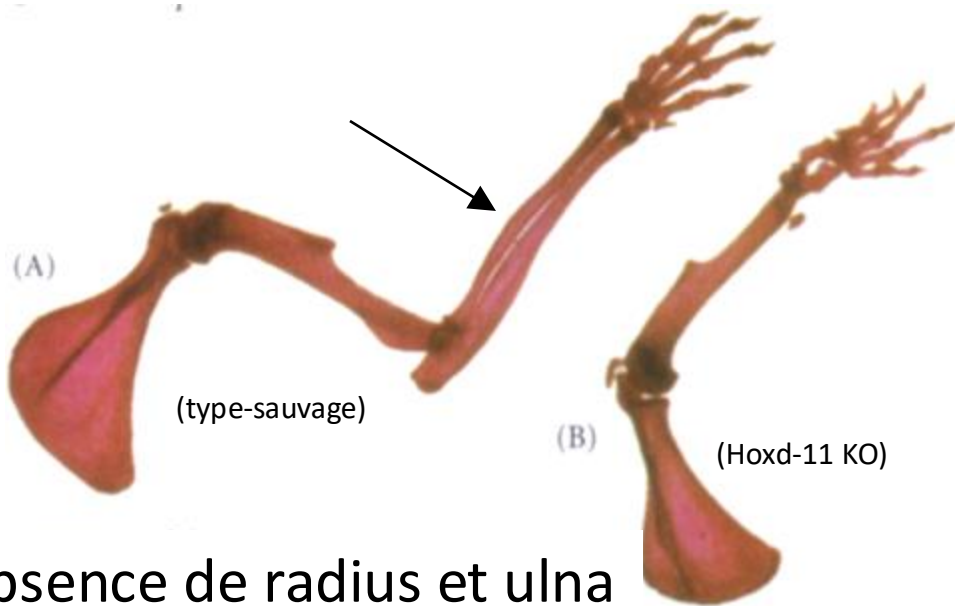


...mais aussi la régionalisation antéro-postérieure, du chiridium



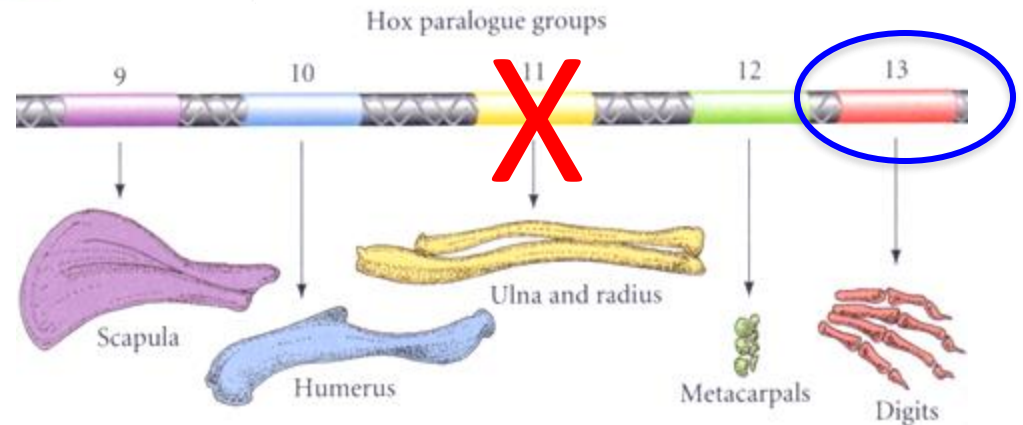
Mutations dans les gènes du complexe *Hoxd-11*...

...et des gènes des loci *Hoxd-13*

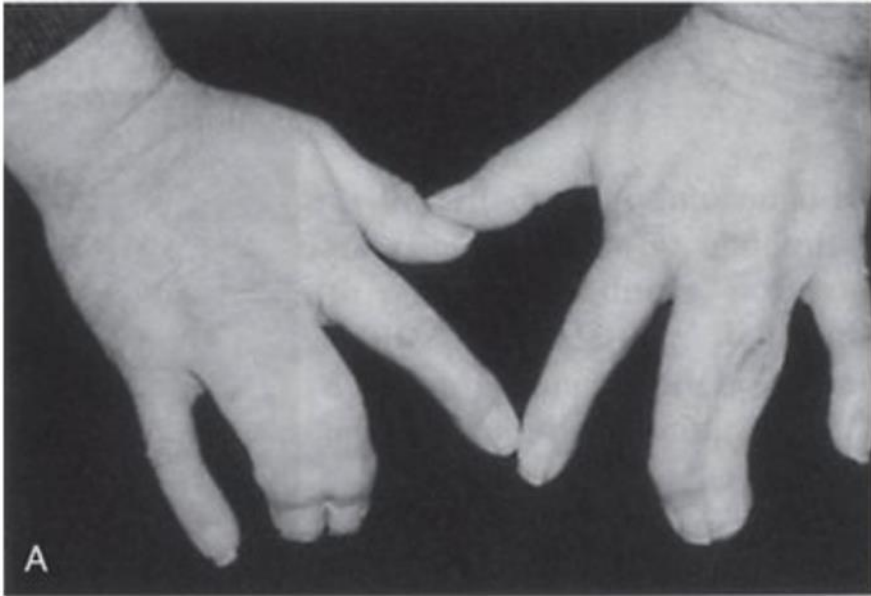


synpolydactyly

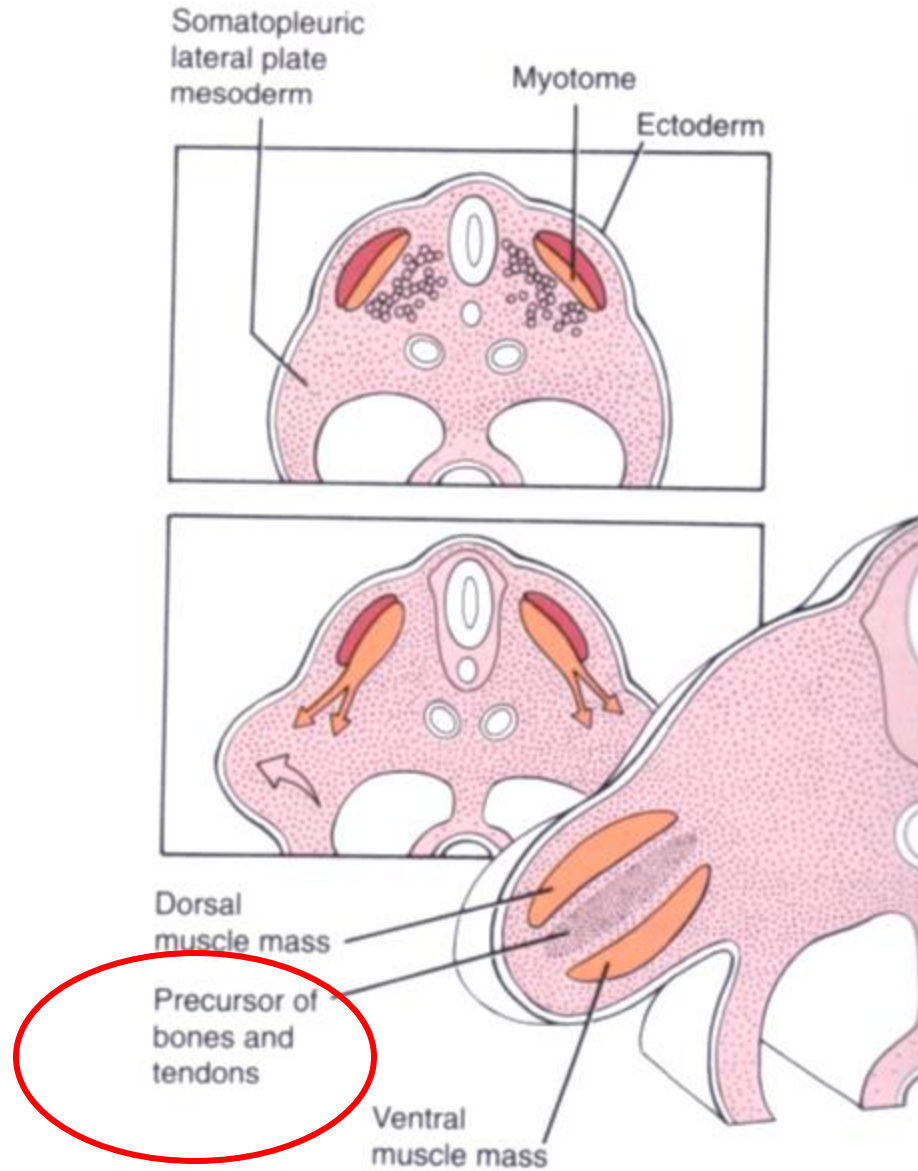
absence de radius et ulna
(zeugopode)



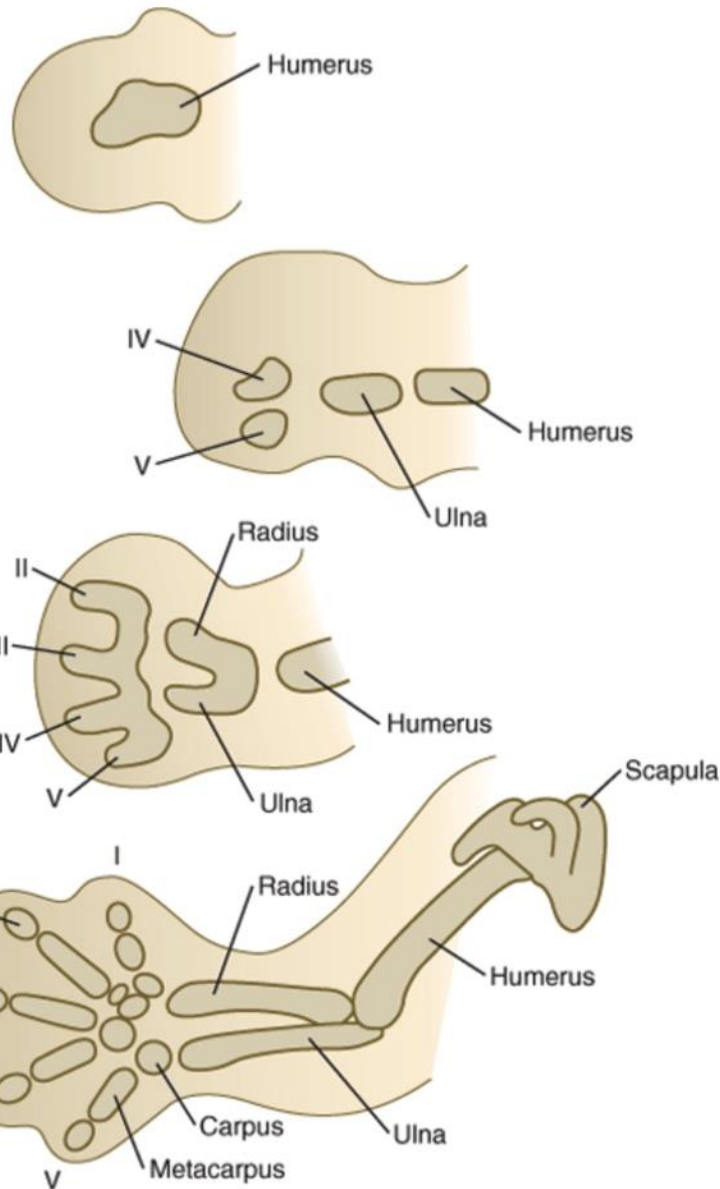
???



Le squelette du membre



Le squelette du membre: ossification endochondrale



1. Formation du modèle cartilagineux : Des cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes, qui produisent une matrice cartilagineuse, formant un modèle miniature de l'os futur.

2. Croissance du cartilage : Les chondrocytes (cellules cartilagineuses) se *multiplient* et s'hypertrophient, augmentant la taille du modèle.

3. Calcification et dégénérescence : La matrice cartilagineuse se calcifie, ce qui empêche l'approvisionnement en nutriments des chondrocytes hypertrophiés, entraînant leur mort (apoptose).

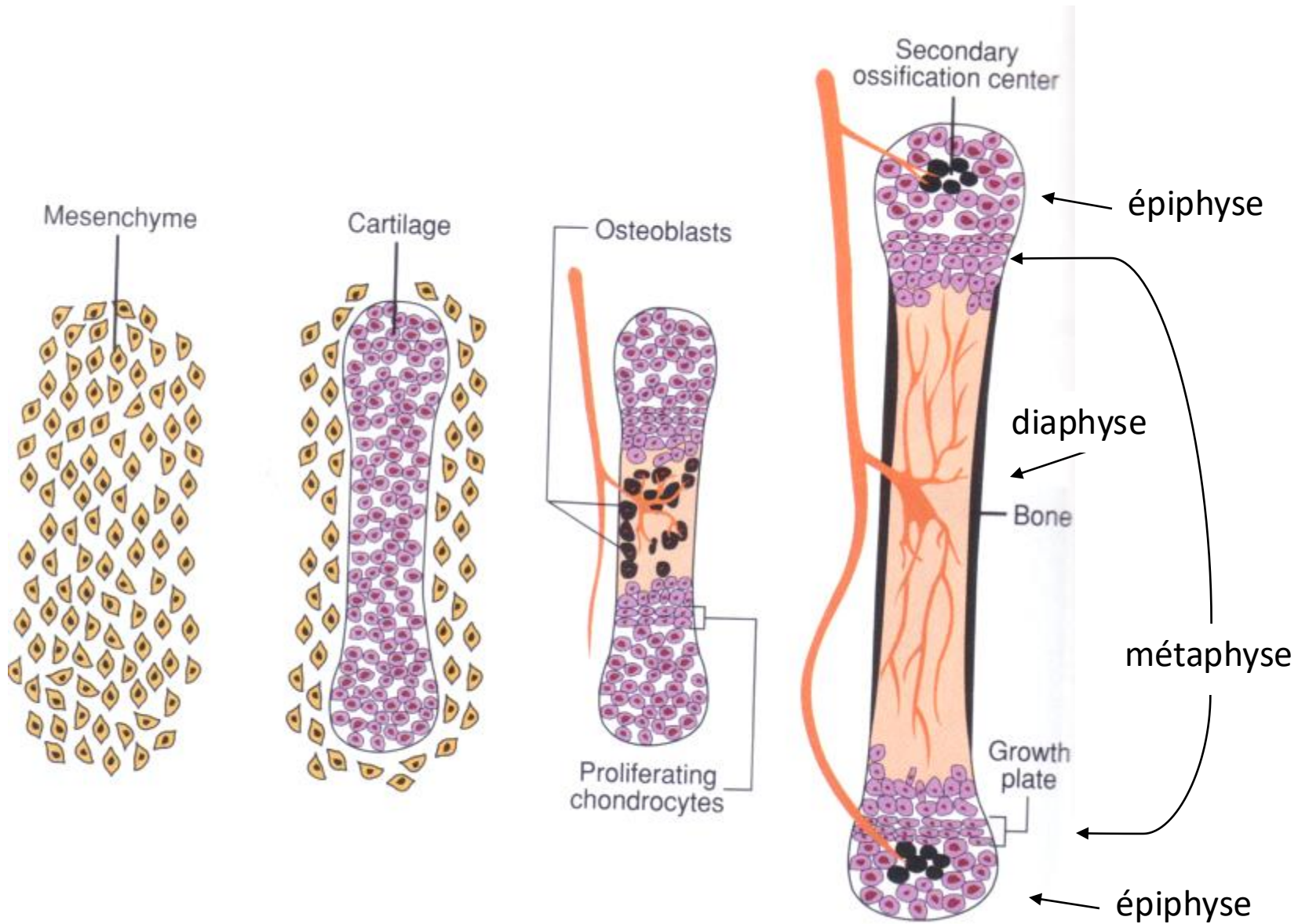
4. Invasion vasculaire et formation osseuse : Des vaisseaux sanguins envahissent l'espace laissé vacant. Ces vaisseaux apportent des ostéoblastes (cellules formatrices d'os) qui commencent à déposer de la matrice osseuse sur les restes du cartilage calcifié.

5. Formation du centre d'ossification primaire : Le premier centre d'ossification se forme dans la diaphyse (partie centrale) de l'os long.

6. Formation du centre d'ossification secondaire : Des centres secondaires apparaissent plus tard dans les épiphyes (extrémités) de l'os.

7. Remodelage : L'os immature initialement formé est progressivement remodelé en os lamellaire mature (os solide et résistant).

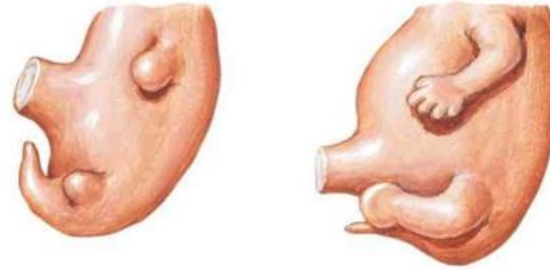
ossification endochondrale



Importance de la mort cellulaire programmée dans le développement embryonnaire:

- formation du système nerveux
- formation des doigts et des orteils
- formation de cavités (tube digestif, vaisseaux, articulations...)

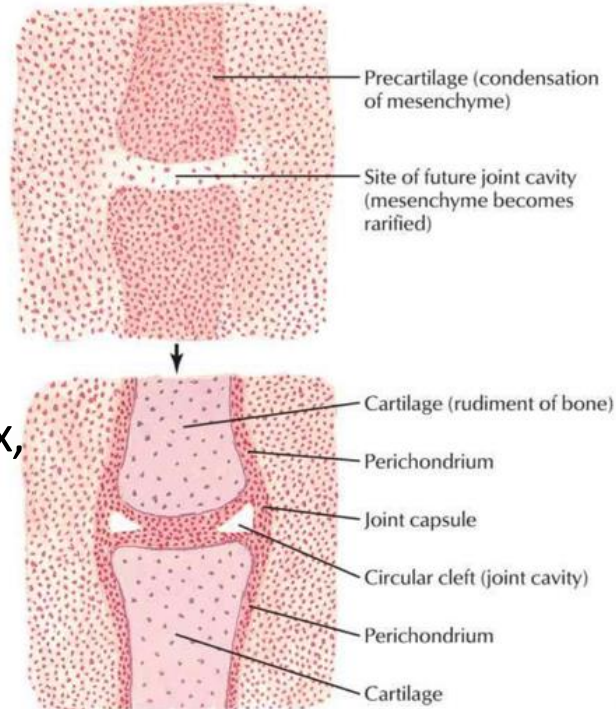
Upper and lower limb buds at 5 and 6 weeks



A. An obvious function of apoptosis is the disappearance of a large number of tissues and structures in development. Fingers and toes form by the elimination of tissue between them.

B

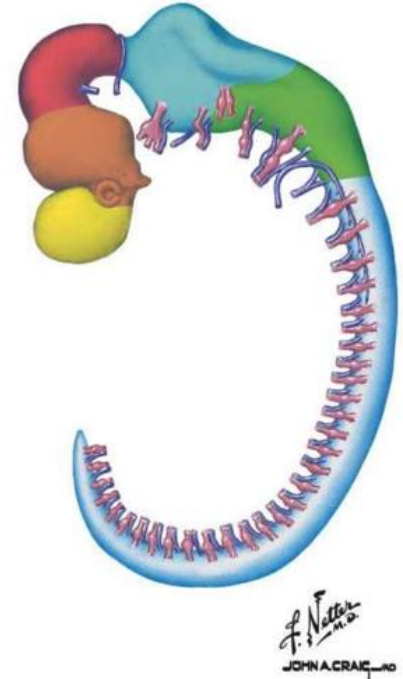
Formation of a joint cavity between two developing bones



B. Apoptosis plays an important role in cavitation and the shaping of structures. The lumen of vessels, ducts, hollow organs, and other spaces form via apoptosis.

C

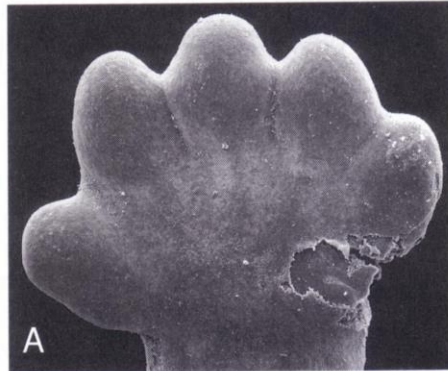
Cranial and spinal nerves at 36 days



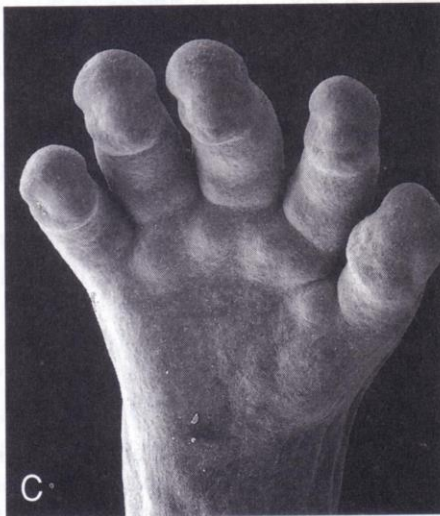
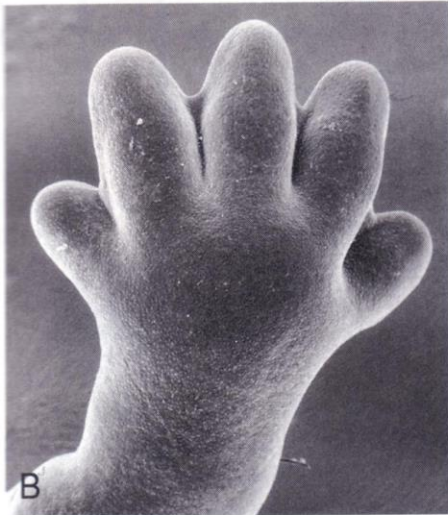
C. Another important role of apoptosis is the cell selection process that occurs in the development of most organs. This is particularly significant in the nervous system, where huge numbers of neurons die to allow for the proper connections and functions of the remaining cells.

La formation des doigts

48 jours



51 jours



41,000–37,000 years ago
Cave paintings from
El Castillo, Spain

56 jours

...se fait par un processus de mort cellulaire programmée
(dans les régions interdigitales)

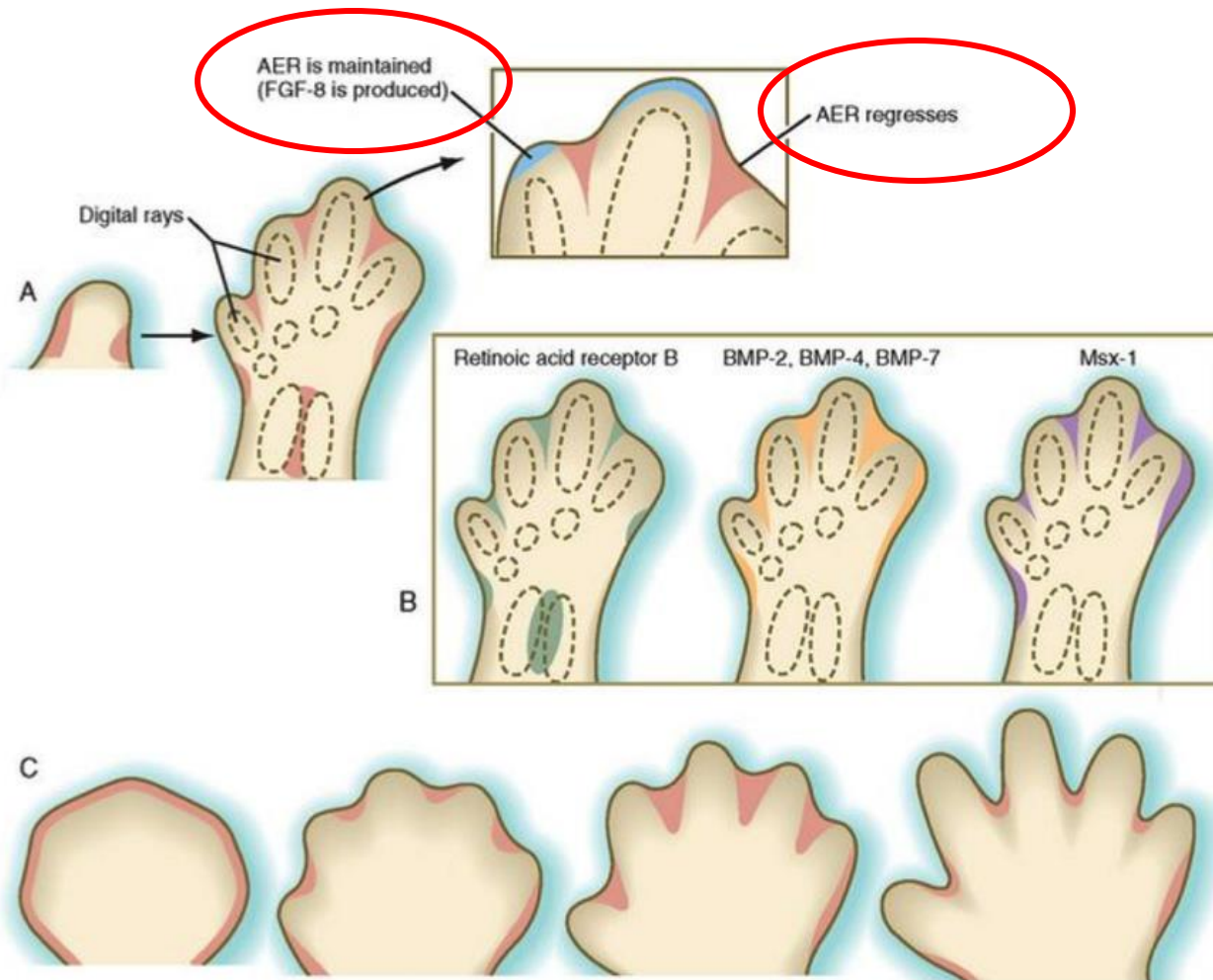
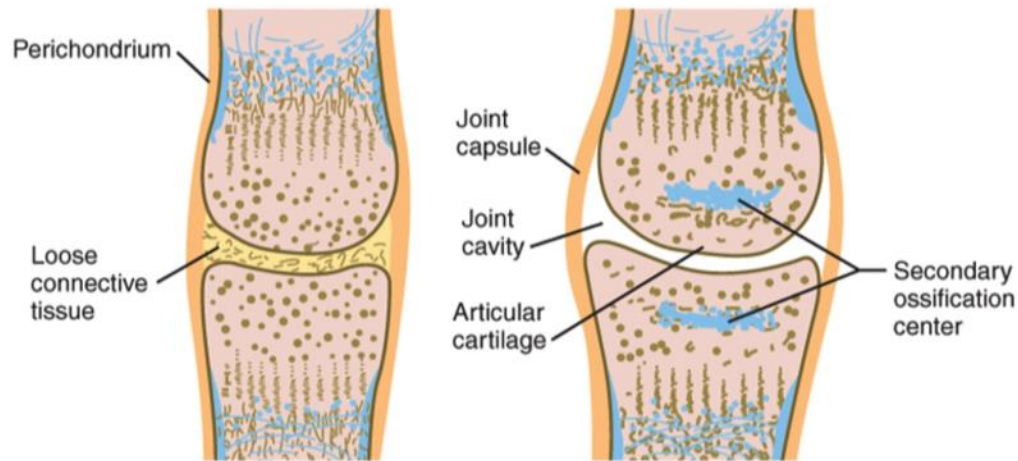
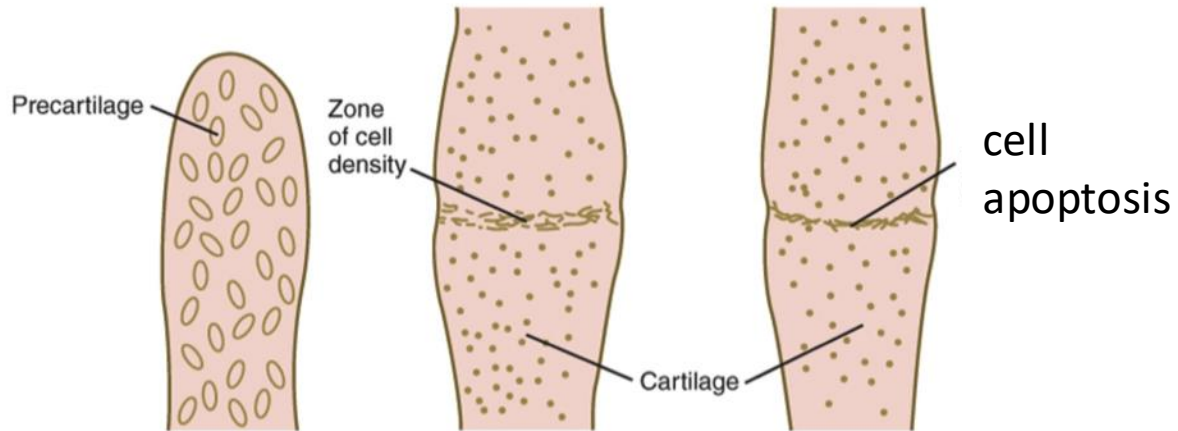


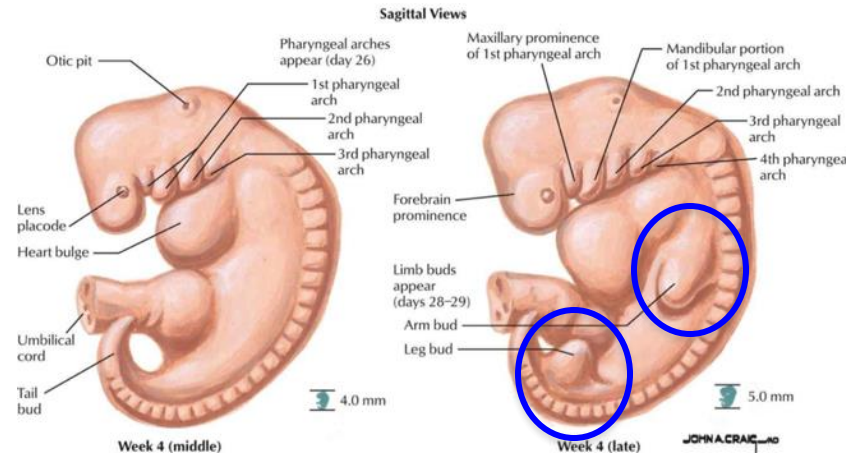
FIGURE 10-21 Cell death in the development of the hand and digits. **A**, Cell death in the chick limb bud. **B**, Gene expression in zones of cell death of the chick embryo. **C**, Cell death in the developing human hand. AER, apical ectodermal ridge; BMP, bone morphogenetic protein.

Les articulations entre les os se font par apoptose cellulaire (processus de *cavitation*)



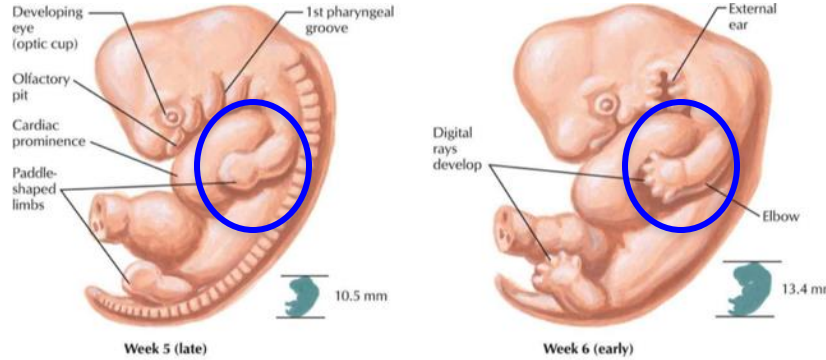
RÉSUMÉ

4ème semaine



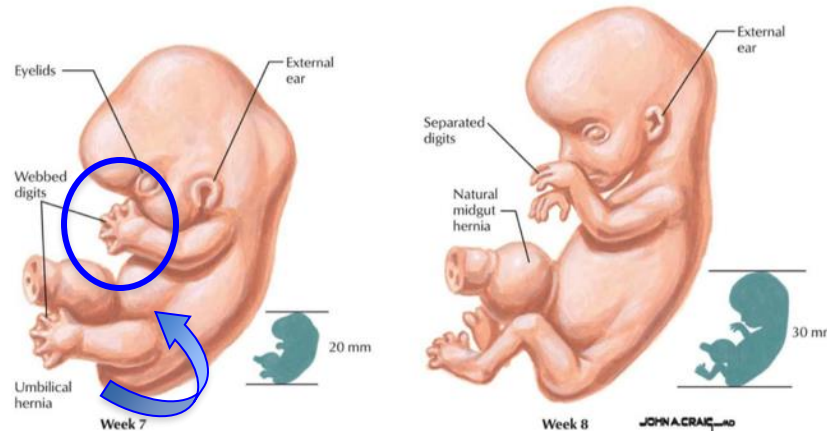
fin de la
4ème semaine:
*formation
des bourgeons des membres*

5ème semaine:
*formation
des palettes distales*



6ème semaine:
*formation
des rayons digitaux*

7ème semaine:
*disparition
des membranes interdigitales;
rotation des jambes en dedans,
et des bras en dehors*



8ème semaine:
doigts séparés