

PATHOLOGIES DU DEVELOPPEMENT

I. MORPHOGENESE ET DYSMORPHOGENESE

A. RAPPELS SUR LA MORPHOGENESE

À la fin de la 3ème semaine, le disque embryonnaire est **tridermique**. Au-delà, il va subir une étape que l'on appelle la **délimitation**, l'embryon va **se replier** sur lui-même, les tissus homologues vont venir fusionner et se souder et on obtiendra un **embryon cylindrique entièrement délimité par de l'épiblaste secondaire**. On appelle cette étape la **morphogenèse primaire** (de type I).

Cette étape de morphogenèse résulte d'une **croissance différentielle** entre les différentes structures embryonnaires. Par exemple le développement du neur ectoblaste et de la cavité amniotique sont très importants par rapport au développement de la vésicule vitelline secondaire. Tout ceci favorisant le repli de l'embryon sur lui-même.

Cette croissance différentielle est contrôlée par différents évènements cellulaires :

- **Modifications de la forme et du phénotype des cellules**, par exemple lors de la gastrulation avec les cellules de l'épiblaste primitif qui vont migrer au travers de la ligne primitive pour former l'entoblaste et le mésoblaste.
- **Modifications du nombre et de la position des cellules**, par exemple, ce sont tous les épaisissements de l'épiblaste secondaire que vous pouvez observer lors de la formation des placodes.
- **Phénomènes d'adhésion et de migration cellulaire**, par exemple, des cellules de l'épiblaste ou de celles des crêtes neurales.

Si un **mécanisme perturbateur**, comme une **mutation génétique** ou une **agression environnementale** (agents tératogènes), survient pendant ces étapes de modifications d'adhésion et de migration des cellules, cela va aboutir à une anomalie que l'on appelle la **dysmorphogenèse**.

B. DYSMORPHOGENESE

Une dysmorphogenèse est une **anomalie congénitale** qui peut résulter d'une **malformation** ou d'une **déformation**.

- **Malformation** : anomalie morphologique **primaire**. Elle affecte directement un organe ou une partie du corps par anomalie du développement ou de la genèse de l'organe. C'est le cas, par exemple, de l'anomalie de fermeture du tube neural.

• **Déformation (ou difformité)** : anomalie morphologique **secondaire**. Elle peut affecter un organe ou toute une partie du corps par pression mécanique sur l'organe ou la région du corps concernée. Il s'agit par exemple du pied bot *varus équin* par malposition ou compression du fœtus, ou bien par insuffisance de liquide amniotique dans la cavité.



Dans les cas de **malformations primaires multiples**, on parle de **syndrome**. Le plus connu est le syndrome de Down (trisomie 21). Un autre syndrome bien connu est lié à l'imprégnation alcoolique, on l'appelle le syndrome alcoolique fœtal (SAF).



Les malformations sont en principe **irréversibles**. Maintenant, grâce aux progrès thérapeutiques, médicaux et chirurgicaux, de nombreuses malformations peuvent être **traitées dès la naissance**, voire en **anténatal**. Les principales malformations qui peuvent être traitées chirurgicalement sont par exemple les becs de lièvre et les malformations cardiaques.

Les causes de ces malformations sont multiples :

- Génétiques 10%
- Environnementales 10%
- Multifactorielles 30%
- Inconnues 50%

Les malformations peuvent être classées selon leur **étiologie** (=leur cause) :

- Les **malformations primaires** : elles ont une **étiologie / cause intrinsèque**. C'est par exemple le cas des anomalies génétiques de l'ADN. Cela peut concerner des mutations ou bien des anomalies de structure ou du nombre des chromosomes.
- Les **malformations secondaires** : en rapport avec des **causes d'origine extrinsèque**, c'est à dire qu'elles sont liées à l'interférence de **facteurs exogènes** sur un embryon qui aurait eu a priori un **développement normal**. Ce sont par exemple les **maladies dont la mère est porteuse**, comme le diabète, ou bien les **agents tératogènes** que nous définirons plus loin.

II COMMENT ETUDIER LES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT

L'étude des mécanismes contrôlant le développement embryonnaire nécessite le recours à l'**expérimentation animale**. Différentes espèces, vertébrées ou non, sont couramment utilisées en biologie du développement :

- La **drosophile** (*drosophila melanogaster*) reste un des **invertébrés** les plus utilisés du fait de son développement rapide (embryogenèse $\approx 1j$) et de la possibilité d'étude des gènes contrôlant son développement. De plus, son **cycle de vie est court** ($\approx 9j$), ce qui permet l'étude de plusieurs générations de drosophiles assez rapidement. Elle est particulièrement utilisée pour réaliser des expériences de **mutagenèse** et d'**observation des phénotypes**. C'est à dire que l'on va introduire volontairement des mutations au niveau de l'ADN par l'action de divers agents mutagènes, physiques ou chimiques. Ensuite, on observera les phénotypes obtenus, c'est à dire les effets des mutations, et

on pourra déduire quels sont les rôles des gènes impliqués.

- Le **poisson zèbre** (*Danio rerio*) : **vertébré** largement utilisé du fait des potentialités des modifications génétiques par les expériences de mutagenèse. De plus, son **embryogenèse est courte** et son embryon a l'avantage d'être **transparent**, ce qui permet également une étude macroscopique des phénotypes observés.
- La **souris** (*Mus Musculus*) : modèle **vertébré** de choix pour l'étude des **maladies génétiques humaines**. C'est un petit mammifère dont le cycle de reproduction est assez rapide aux alentours de 9 semaines. Elle est particulièrement utilisée pour réaliser des **modèles transgéniques** qui sont des modèles de maladies humaines qui consistent en l'invalidation de certains gènes d'intérêt et l'observation du phénotype obtenu.
- Le **poulet** (*Gallus Gallus*) : **vertébré** utilisé pour les expériences d'**excision** et de **greffe** : création de chimère
- Les **embryons d'oiseaux** : ont l'avantage d'être facilement accessibles puisqu'ils sont externalisés dans un œuf. Ils ont été beaucoup utilisés pour expliquer la **morphogenèse** et les mécanismes de **croissance différentielle** et de **migration cellulaire**. En effet, comme les embryons se développent en dehors de l'organisme maternel, ils peuvent être accessibles à tout moment du développement embryonnaire pour être étudié.

Mais pour pouvoir observer ces mécanismes de migration cellulaire, il faut pouvoir **marquer** les cellules de manière à ce qu'elles soient observables. Le marqueur utilisé ne doit pas être toxique afin de modifier le moins possible les conditions physiologiques, il doit être stable et ne pas diffuser aux cellules avoisinantes. L'utilisation de ces marqueurs colorants ou radioactifs est donc complexe et risque d'engendrer des **biais**. C'est ainsi qu'une **expérience de chimère** a été proposée et réalisée par Mme Le Douarin : l'idée était d'associer des cellules appartenant à deux espèces différentes afin de pouvoir les distinguer.

C'est ainsi que des **expériences de greffe** ont été réalisées. Des cellules d'embryon de caille ont par exemple été introduites dans un embryon de poulet ou vice versa, créant une **chimère**. Les cellules de ces deux espèces ont des caractéristiques nucléaires différentes, ce qui a permis de les observer et d'étudier leur migration pendant le développement embryonnaire, mais également à l'âge adulte par la création d'un phénotype différent.

Différents mécanismes plus ou moins complexes sont possibles pour permettre de savoir si un gène ou un type cellulaire est responsable d'un phénotype observé lors du développement embryonnaire :

- **L'embryologie expérimentale par des techniques d'excision, de greffe et de marquage** (ex de la chimère caille-poulet). Cela permet de savoir si un type cellulaire ou un tissu est suffisant ou nécessaire (=obligatoire, requis), ou alors non impliqué dans le développement embryonnaire.
- **Visualisation de l'expression des gènes**. C'est le cas de l'**immunohistochimie** qui va révéler l'expression d'une protéine. Elle fonctionne selon un principe de réaction entre un antigène généralement présent dans la cellule ou le tissu à observer et des anticorps spécifiques qui portent le marqueur qui permet l'observation. C'est le cas aussi de l'**hybridation in situ** qui va révéler la présence d'ARNm. Elle fonctionne un petit peu selon le même principe, à partir d'une sonde d'ARN spécifique

qui vient se fixer sur l'ARN messager que l'on souhaite étudier. Ces deux techniques permettent de **localiser dans un tissu ou un organisme l'expression des gènes ou des protéines.**

- **La manipulation de l'expression des gènes.** On va pouvoir induire une expression erronée ou ectopique d'un gène, ou alors bloquer son expression. Ceci permet de savoir si un gène est suffisant, inutile ou nécessaire au développement d'un phénotype spécifique

III. LES PATHOLOGIES DES 1^{ER} ET 2^{EME} SEMAINES DE DEVELOPPEMENT

Il y a **peu ou pas de malformations ou d'embryopathie** au cours des deux premières semaines de développement, car les atteintes de l'embryon précoce sont pour la plupart **incompatibles avec la vie**. Cependant à ce stade, le taux de mortalité est très élevé, aboutissant à un **avortement spontané qui passe très souvent inaperçu**, car la grossesse à ce stade est encore ignorée.

On peut tout de même évoquer une pathologie rare à ce stade, qui est une **pathologie placentaire** que l'on nomme la **môle hydatiforme ou grossesse molaire**. La môle hydatiforme est une dégénérescence kystique des villosités chorales du futur placenta associé à une prolifération tumorale du trophoblaste. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de vraie grossesse associée. Le risque majeur, c'est la transformation en une tumeur maligne trophoblastique gestationnelle, c'est à dire une transformation en cancer.

IV. LES PATHOLOGIES DE LA 3^{EME} SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

Dès la 3eme semaine de développement embryonnaire, des **malformations congénitales graves** peuvent survenir par altération du développement d'un embryon a priori normal. A ce stade, l'embryon présente **une grande vulnérabilité aux agents tératogènes et aux infections**. Le problème, c'est qu'à ce stade, la grossesse est souvent **ignorée**.

Tératogène : se dit de toute substance pouvant entraîner des malformations de l'embryon. Ce sont par exemple les **toxiques** comme l'alcool, le tabac et les stupéfiants, ou bien certains **médicaments** :

- **Thalidomide** : médicament administré dans les années 50 pour son rôle **anti nauséeux**, il était responsable de malformations des membres et notamment d'une atrophie des membres que l'on appelle la **phocomélie**.
- **Distilbène** : il a été prescrit un peu plus tard, entre les années 50 et 80, aux femmes enceintes pour **éviter les fausses couches**, mais les filles de ces femmes traitées par Distilbène sont nées avec des **malformations génitales** et sont souvent atteintes d'**infertilité**.
- **Dépakine** : plus récent, dans les années 2010, c'est un **anticonvulsivant** donné chez des patients qui présentent des **épilepsies** ou certains **troubles psychiatriques**, responsable de nombreuses **malformations congénitales ou de mort fœtale in utero**.

Enfin, certains médicaments anodins, comme les **anti-inflammatoires** et les **antibiotiques**, sont également responsables de **malformations congénitales**.

Les **radiations ionisantes**¹ sont également considérées comme des agents tératogènes. Il s'agit par exemple des traitements de **radiothérapie**² que l'on administre pour certains cancers, ou bien tout simplement d'**examens de radiologie conventionnelle**³, comme par exemple une radiographie du thorax⁴.

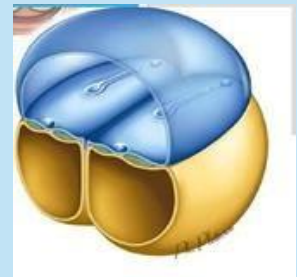
(ce paragraphe est l'occasion pour moi de vous rappeler de bosser la biophysique, notamment les cours sur ¹les interactions rayonnements ionisants/matière, ²la radiothérapie, ³la radioprotection, ⁴les rayons X ! :))

L'embryon présente également une grande vulnérabilité aux **infections virales et parasitaires**, comme par exemple la **toxoplasmose**.

Pathologies essentiellement liées à des troubles de la gastrulation

Ces anomalies de la gastrulation vont être responsables **d'anomalies de l'organisation axiale de l'embryon**.

Il s'agit par exemple de l'apparition de **deux lignes primitives** sur la face dorsale de l'embryon, donnant naissance à des **jumeaux** dans le meilleur des cas, ou à des **siamois**.



Des anomalies de la corde dorsale pourront être responsables **d'anomalies de la formation de la gouttière neurale et du rachis**.

Enfin, on retrouve les anomalies du mésoblaste intra-embryonnaire. Ces anomalies sont rares et sont représentées ici par une pathologie que l'on nomme la **dysplasie caudale**, liée à un **défait de croissance et de migration du mésoblaste intra-embryonnaire** entre le feuillet épiblastique et le feuillet entoblastique. Cette absence de mésoblaste est responsable d'une anomalie des vertèbres qui peut être totale, c'est ce que l'on appelle une **sirénomélie**, qui correspond à une **fusion complète des membres inférieurs**. (comme une sirène quoi).



L'ensemble de ces anomalies pourront être décelées au cours de la grossesse par les différentes échographies de surveillance.

Anomalies de fermeture du tube neural

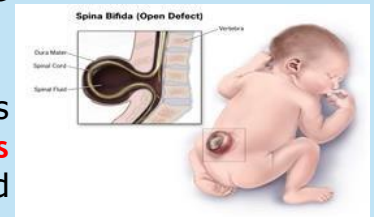
Elles sont liées à un **défaut de maturation du neuro épithélium** ou bien à un **défaut d'induction de l'arc vertébral**. Toutes ces situations où le canal vertébral va rester **ouvert dorsalement** s'appellent des **spina bifida**. Il existe différents niveaux de gravité de la spina bifida dépendant de :

- sa localisation sur l'axe nerveux
- de l'étendue de la lésion
- des tissus annexes qui sont impliqués

Par exemple, plus la lésion est **antérieure ou cérébrale**, plus le **nombre de tissus impliqués est important** et plus la pathologie est **grave**.

On peut distinguer deux groupes de spina bifida :

- La spina bifida **occulta** : forme **bénigne**. C'est une forme fréquente, de découverte souvent fortuite (=liée au hasard) et elle est le plus souvent asymptomatique. Il s'agit d'une anomalie de fusion des arcs vertébraux **sans participation de la moelle épinière ni des méninges**. Le revêtement cutané en regard de l'anomalie vertébrale est intact. Parfois, on peut observer une touffe de poils en regard de cette anomalie.
- La spina bifida **aperta** : concerne une déhiscence au niveau des structures osseuses associée à une **malformation au niveau des méninges et/ou de la moelle épinière**. Le revêtement cutané au regard de la malformation peut être **intact ou absent**.
- L'**anencéphalie** : la **forme la plus sévère de spina bifida** (non viable). Absence de fermeture du neuropore antérieur.



IV. LES PATHOLOGIES DE LA 4^{ÈME} SEMAINE DE DEVELOPPEMENT

Les malformations des membres

Celles-ci peuvent être réductrices :

- Membre **absent** : l'**amélie**
- Membre **trop court** : la **phocomélie** (cf photo) (cas des bébés thalidomide) (*traitez moi de monstre si vous voulez, mais pour retenir cette patho je pensais à des phoques, vu qu'ils ont vraiment les mêmes bras mdr*) (en fait je viens de voir sur wikipédia le nom de la maladie vient de là donc me traitez pas de monstre) (il est 3h du matin jsuis fatigué)
- **Absence d'un ou plusieurs doigts ou orteils** : l'**ectrodactylie**



Ces malformations réductrices des membres et notamment l'amélie font écho à l'actualité. Il y a quelques années, dans l'Ain, plusieurs bébés étaient nés malformés, sans bras (causes non encore complètement identifiées).

D'autres malformations des membres existent, comme des malformations **surnuméraires** : la **polydactylie** qui est le fait d'avoir plusieurs **doigts ou orteils surnuméraires**. (*s'il fait pas du piano plus tard je comprends pas*)



Des malformations de **dysplasie** existent aussi :

- La **syndactylie** : **fusion** d'un ou plusieurs doigts ou orteils (cf photo)
- L'**achrodolichomélie** : mains ou des pieds **disproportionnés** ou trop grands.

Les malformations crânio-faciales

- **Les malformations du crâne** :

Les plus fréquentes sont les **craniosténoses**. Elles concernent environ **1 naissance pour 2000**. Il s'agit de la **fusion prématurée des sutures**, responsable d'une atrophie cérébrale et de déformation du crâne.

- **Les malformations de la face** :

La plus fréquente est le **bec de lièvre**, que l'on nomme également **fente palatine**. Cette anomalie peut être plus ou moins sévère en fonction du **degré d'absence de fusion entre le massif médian et les bourgeons nasaux interne ou externe** et en fonction de l'**extension plus ou moins profonde**, par exemple avec une absence de fermeture du palais.

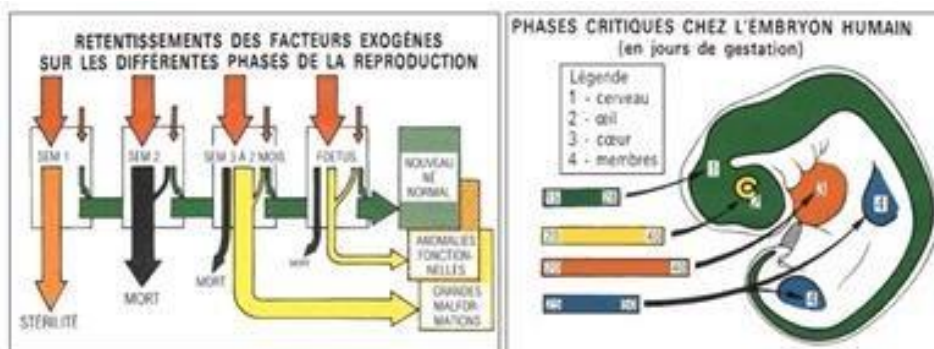
Les autres anomalies, plus rares, sont souvent liées à des **anomalies du développement du système nerveux central** :

- L'**agénésie du bourgeon frontal** : le bourgeon frontal ne se développe pas.

- La **cyclopie** : un seul globe oculaire est présent et une seule cavité orbitaire est visible sur l'axe médian.
- Le **syndrome du premier arc branchial** : syndrome malformatif complexe qui résulte d'une **évolution anormale des dérivés du premier arc branchial**. L'expression la plus commune de ce syndrome est l'**hypoplasie mandibulaire**, parfois associée à des **malformations de l'œil et de l'oreille externe**.

CONCLUSION

- **L'œuf humain est très sensible au risque tératogène.**
Le processus de **mutagenèse** et l'**atteinte de l'ADN** reste presque toujours le point de départ des malformations. Dans tous les cas, il faudra penser à rechercher un **facteur d'agression environnemental**.
- Le risque de tératogénèse dépend du **moment** précis où l'embryon est soumis à l'agression :
 - **1ere/2eme semaines** : essentiellement **stérilité et/ou de fausses couches** qui passent souvent inaperçues
 - **2eme semaine → 2eme mois** : surtout **grandes malformations d'organes**
 - **Après le 2eme mois** : **Anomalies sectorielles et fonctionnelles**, à ce stade les risques tératogènes diminuent.
- La sensibilité aux agents tératogènes au cours du développement est **différente selon les organes** :



Pr D. Balas d'après Tuchmann-Duplessis 1991: sensibilité différentielle aux agents tératogènes au cours du développement

Par exemple au niveau du **tube neural et du cerveau**, la période tératogène se situe **entre le 15ème et le 25ème jour de développement**, pour le **cœur**, la période tératogène, où le risque est maximum, se situe **entre le 20ème et le 40ème jour**.

- Certaines anomalies congénitales peuvent être **prévenues**, tout simplement par la **vaccination** ou par l'administration de **compléments vitaminiques** comme l'acide folique ou par des compléments iodés. Le rôle de la **prévention primaire** et de l'**éducation** est très important pour lutter notamment contre l'abus des toxiques.

A la 4eme semaine, l'embryon est peu vulnérable aux agents tératogènes car la majorité des ébauches d'organes ont déjà été formées. V ou F ?

Dédi aux ronéistes d'embryo !