

Introduction

Embryologie : intérêt clinique et perspective historique

INTÉRÊT CLINIQUE

Passer d'une cellule unique à un nouveau-né en 9 mois, voici un processus de développement qui intègre de façon fascinante des phénomènes biologiques de complexité croissante. L'*embryologie* est l'étude de ces phénomènes. Son champ d'investigation inclut les recherches sur les facteurs moléculaires, cellulaires et structuraux qui contribuent à la formation d'un organisme. Son intérêt réside entre autres dans le fait qu'elle fournit les connaissances fondamentales nécessaires à l'amélioration des stratégies de santé propres à améliorer les résultats cliniques dans le domaine de la reproduction, de la grossesse et de la naissance. Ainsi, les progrès de nos connaissances en embryologie ont eu pour conséquence l'élaboration de nouvelles techniques de diagnostic prénatal, de traitements, de nouvelles procédures pour prendre en compte les problèmes d'infertilité et de méthodes de prévention des malformations congénitales, principales causes de mortalité infantile.

Ces progrès en matière de médecine prénatale et de connaissance de la pathologie de la reproduction sont significatifs pour de meilleures conditions de naissance, mais ils ont aussi une incidence à long terme après la naissance : en fait, nos capacités cognitives et nos caractéristiques comportementales sont affectées par notre contexte prénatal, et des facteurs maternels comme le tabagisme, la nutrition, le surmenage physique et/ou psychique, le diabète, etc., jouent un rôle sur notre santé bien après la naissance.

En outre, ces expériences prénatales, associées aux paramètres moléculaires et cellulaires, déterminent notre potentiel à développer certaines maladies à l'âge adulte, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires. Ainsi, notre développement prénatal a de nombreuses conséquences affectant notre santé à court et à long terme. Ceci fait de l'étude de l'embryologie et du développement fœtal une matière importante pour tous les professionnels de santé. À l'exception de quelques spécialistes, la grande majorité des médecins et des professionnels de la santé ont l'occasion d'intervenir auprès de femmes en âge de procréer, ayant ainsi l'opportunité de contribuer à une amélioration du développement *in utero* et des problèmes éventuels qui peuvent en résulter.

GÉNÉRALITÉS ET RAPPEL HISTORIQUE

À partir de la cellule initiale, le développement de l'embryon au cours des 8 premières semaines constitue l'*embryogenèse*, et les ébauches des organes se mettent en place (*organogenèse*). La période embryonnaire va de la fécondation à la 8^e semaine. Au cours de la période suivante, appelée *période fœtale*, qui va de la fin de la 8^e semaine à la naissance, se poursuivent la différenciation et la maturation des tissus et organes, et la croissance du fœtus en taille et en poids.

Au cours des siècles passés, les progrès de l'embryologie ont bénéficié du perfectionnement de nombreux moyens d'observation au premier rang desquels les techniques d'anatomie : microscopie optique et électronique, imagerie, techniques de microdissection. Le développement des travaux d'anatomie

comparée et les études phylogénétiques ont contribué de manière majeure à la compréhension des étapes du développement. Enfin, l'étude clinique des malformations congénitales et la comparaison des anomalies du développement avec le développement normal ont permis de mieux comprendre les mécanismes de ce dernier. L'étude des causes des anomalies du développement constitue la *tératologie*.

Le ^{xx} siècle a été marqué par l'essor de l'embryologie expérimentale. De nombreuses techniques expérimentales ont été élaborées pour suivre les cellules au cours de leur développement et déterminer leur devenir. Parmi les premières de ces méthodes, il faut citer l'observation au microscope d'embryons transparents d'invertébrés contenant des cellules pigmentées dont l'évolution peut être suivie au cours du développement. Par la suite, on a utilisé les colorants vitaux pour marquer les cellules et suivre leur devenir, puis, à partir des années 1960, les techniques de marquage radioactif et d'autoradiographie. Les premiers marqueurs génétiques sont apparus à la même époque avec la création des chimères d'embryon de caille et de poulet. Dans cette approche, les cellules de la caille, qui ont un mode unique de distribution de l'hétérochromatine autour du nucléole, sont greffées chez des embryons de poulet aux stades initiaux du développement. À un stade ultérieur, les embryons sont examinés histologiquement et le devenir des cellules greffées peut être étudié.

Un perfectionnement de cette approche a été le développement d'anticorps spécifiques des antigènes des cellules de caille, technique qui a beaucoup contribué à l'identification de ces cellules. L'étude de leur devenir grâce à ces techniques, et à d'autres plus récentes, fournit des informations précieuses sur l'origine des différents organes et tissus.

Les greffes expérimentales ont également permis de commencer à comprendre la transmission des signaux entre les tissus, par exemple la greffe du nœud primitif à un endroit autre que sa position normale dans l'axe du corps, qui montre que cette structure peut induire un second axe corporel, ou encore celles qui utilisent les bourgeons de membres. Cette stratégie a permis de montrer que si du tissu de la limite axiale postérieure d'un membre était greffé à la limite antérieure d'un second membre, les doigts du membre hôte étaient dupliqués de telle sorte que les doigts réalisaient une image en miroir les uns des autres. Cette région postérieure émettant des signaux a été appelée zone d'activité polarisante (*ZPA, zone of polarizing activity*), et on sait maintenant que la molécule responsable de la signalisation est *Sonic hedgehog*.

À la même époque (1961), la tératologie a fait d'immenses progrès à partir de la découverte qu'un médicament, en l'occurrence la thalidomide, donné alors comme calmant et antinauséux aux femmes enceintes, peut provoquer des malformations congénitales graves incluant des anomalies particulières des membres, par exemple l'absence d'un ou de plusieurs membres (*amélie*), ou encore des os longs, de telle sorte que seulement une main ou un pied étaient attachés au corps (*phocomélie*). La relation entre la prise du médicament et les malformations congénitales a été reconnue indépendamment par deux médecins, W. Lenz et W. McBride, et a montré que l'embryon pouvait être sensible à des facteurs maternels qui traversaient le placenta. Peu après, de nombreux modèles animaux expérimentaux ont prouvé qu'il existait une relation entre facteurs environnementaux, médicaments et gènes, permettant d'autres avancées sur les relations entre les événements survenant au cours du développement et l'origine des malformations congénitales.

Aujourd'hui, les approches moléculaires font partie des stratégies innovantes ajoutées à la liste des modèles expérimentaux utilisés pour étudier le développement normal et anormal. De nombreuses techniques d'identification des cellules embryonnaires utilisent le marquage de gènes reporters, les sondes fluorescentes et d'autres techniques ont amélioré notre capacité à établir la carte des lignées cellulaires. L'utilisation d'autres techniques pour modifier l'expression des gènes, telles que l'inactivation (*knock-out*), la surexpression (*knock-in*) ou la technique anti-sens, a créé de nouvelles voies pour provoquer un développement anormal et permettre ainsi avec précision l'étude de la fonction d'un gène dans un tissu donné. Ainsi, l'avènement de la biologie moléculaire a élargi le champ de l'embryologie et, à mesure que nous déchiffrons le rôle de chaque gène individuellement et leurs interrelations avec les facteurs environnementaux, nous comprenons mieux les processus normaux et anormaux du développement.