

Poursuite organogenèse

PATHOLOGIES

Rappels Morphogenèse :

A la fin de la 3^{ème} semaine, l'embryon est tridermique puis grâce à la **morphogenèse de type I** (notamment la délimitation) on obtient un embryon cylindrique, délimité

La morphogenèse résulte d'une **croissance différentielle** entre les différentes structures embryonnaires

Cette croissance différentielle est contrôlée par différents événements cellulaires:

- **Modification de la forme / du phénotype des cellules** (ex : gastrulation)
- **Nombre / Position** (ex : formation placodes)
- **Adhésion / migration cellules** (ex : crêtes neurales)

Si ces événements cellulaires subissent des **mécanismes perturbateurs** comme des **mutations géniques** ou des **agressions environnementales** (agents tératogènes), la croissance différentielle va être anormale aboutissant à une **dysmorphogenèse**.

Une dysmorphogenèse est **une anomalie congénitale** qui peut résulter d'une :

♥ **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
 - ↳ Anomalie de fermeture du tube neural

★ En principe irréversible mais le **progrès thérapeutique** (ex : bec de lièvre, malformations cardiaques,...) permet de les traiter dès la naissance, voire même en anténatal. Les causes sont multiples :

- ↳ Génétique (10%)
- ↳ Environnementales (10%)
- ↳ Multifactorielles (30%)
- ↳ Inconnues (50%)

On peut les classer selon leur étiologies (causes) :

Les malformations **primaires**, qui ont une cause **intrinsèque** comme les **anomalies génétiques** :

- de l'**ADN** (mutations monogéniques récessives ou dominantes, autosomiques ou liées au sexe, mutations polygéniques)
- de la structure et/ou du nombre des chromosomes

Les malformations **secondaires**, étiologies **extrinsèques** liées à l'interférence de facteurs exogènes sur un embryon qui *a priori* aurait eu un développement normal.

- Maladies de la mère (diabète,...)
- Agents tératogènes

♥ **Déformation** (ou difformité) = anomalie morphologique secondaire

- Elle peut affecter un organe ou une partie du corps
- Par pression mécanique sur l'organe ou la région du corps
 - ↳ Pied bot varus équin par malposition/compression ou insuffisance de liquide amniotique

♥ Dans les cas de malformations primaires multiples on parle de **Syndrome**

- ↳ Syndrome de Down (Trisomie 21)
- ↳ Syndrome Alcoolique fœtal

Comment étudier les anomalies du développement ?

Grâce à des **modèles animaux vertébrés et invertébrés**

- ↳ La **drosophile**: *Drosophila melanogaster* (= mouche du vinaigre) est un des invertébrés les + utilisés car :
 - Embryogenèse rapide (≈ 1j) et cycle de vie court (≈ 9j) permet l'étude de plusieurs **générations**
 - Expérience de **mutagenèse** et observation des **phénotypes**
 - introduction volontaire de mutation dans l'ADN via agents mutagènes physiques ou chimiques pour en observer les effets pour en déduire le rôle des gènes impliqués

☞ **Poisson Zèbre:** *Danio rerio*

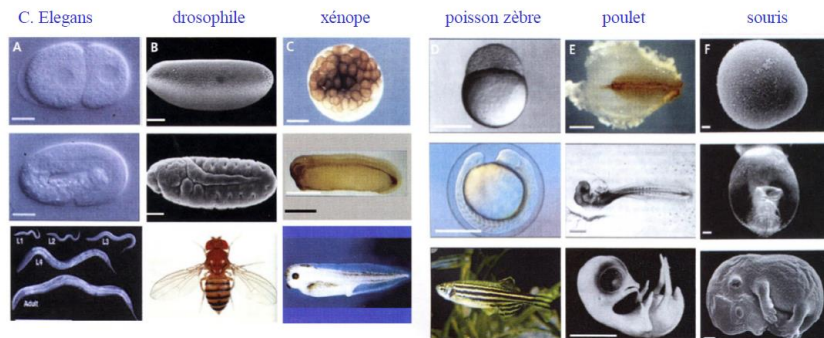
- Embryogenèse courte et embryon transparent (étude macroscopique des phénotypes)
- Expérience de **mutagenèse / phénotype**
- Visualiser les stries internes sans recours à l'histologie

☞ **Poulet:** *Gallus Gallus*

- Expérience d'excision et de **greffe**: création de **chimère**
- Facilement accessible à tout moment de son développement car extériorisé dans un œuf

☞ **Souris:** *Mus Musculus*

- Modèle transgénique : invalidation de gène et observation du **phénotype**
- Cycle de reproduction assez rapide : 9 semaine



Les **marqueurs** (colorants, radioactifs,...) utilisés pour observer les mécanismes de migration cellulaire :

- ne doivent pas être **toxiques** pour ne pas modifier les conditions physiologiques
- doivent être **stable**
- ne pas **diffuser** aux cellules avoisinantes

Leur utilisation complexe risque d'engendrer des biais, d'où l'expérience de **chimère** proposée et réalisée par *Mme Le Douarin* : association des cellules de 2 espèces différentes pour les distinguer. En sont issus des tentatives de greffes entre une caille introduit dans un embryon de poulet et vice versa.

Les caractéristiques nucléaires de ces 2 populations de cellules étant différentes, des observations ont pu être étudier leur **migration** durant le développement embryonnaire mais aussi à l'âge adulte lors de la création d'un **phénotype** différent.

Grâce à différentes **techniques d'études** :

☞ **Embryologie expérimentale par techniques d'excision, greffe et marquage** (ex : chimère)

- Permet de savoir si un type cellulaire ou un tissu **est suffisant et/ou nécessaire** (requis) ou non impliquée dans le **développement embryonnaire**

☞ **Visualisation de l'expression des gènes**

- **Immunohistochimie** (réaction Ag-Ac spécifique) : révèle l'expression protéique
- **Hybridation in situ** (*sonde d'ARN spécifique de l'ARNm*): Révèle la présence d'ARNm
- Permettent de **localiser** dans un tissu ou organisme l'expression des gènes ou des protéines

☞ **Manipulation de l'expression des gènes**

- Expression **erronée** ou ectopique
- **Blocage** de l'expression
- Permet de savoir si un gène est **suffisant, inutile ou nécessaire** au **développement** d'un **phénotype spécifique**

Pathologies de la 1^{ère} et 2^{ème} semaine :

Il y en a peu ou pas car les atteintes de l'embryon précoce sont pour la plupart incompatibles avec la viabilité. La mortalité est très importante à ce stade : **élimination abortive spontanée**, passant souvent inaperçue.

Une pathologie placentaire rare : le **mole hydatiforme** (grossesse molaire) est une dégénérescence kystique des villosités chorales associée à une prolifération tumorale du trophoblaste (aspect en grappe), dans la plupart des cas il n'y a pas de grossesse vraie associée. Le risque majeur est la **transformation en une tumeur maligne** (cancer) trophoblastique gestationnelle.

Pathologies de la 3^{ème} semaine :

L'embryon subit divers mécanisme de transformation, différenciation pour aboutir à la mise en place de tous les organes, des **malformations congénitales graves** peuvent donc altérer son développement.

A ce stade, l'embryon est **très sensible** :

- aux **agents tératogènes** (substances pouvant entraîner des malformations de l'embryon) comme :
 - les **toxiques** : alcool, tabac, stupéfiants
 - les **médicaments** (iatrogénie) :
 - **Distilbène** : prescrit aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches : entraînait des **malformations** génitales et **infertilités** chez le fœtus *féminin*
 - **Dépakine** : anticonvulsant pour femmes enceintes épileptiques responsable de **malformations** sévères, non viables ainsi que de **mort** fœtale
 - **Thalidomide** : prescrit contre les nausées chez les femmes enceinte, responsable de **phocomélie**
 - Certains **médicaments anodins** comme les anti-inflammatoires, antibiotiques
 - les **radiations ionisantes**
- aux **infections virales** et **parasitaires** (rubéole, toxoplasmose, CMV, VIH,...)

Or à ce stade, la mère **ignore** souvent qu'elle est enceinte donc ++ de risques.

Exemples de pathologies :

- Liées à des troubles la **gastrulation** qui entraînent des anomalies de l'organisation axiale de l'embryon
 - ☞ **Chorde dorsale** anomalies de la formation de la gouttière neurale et du rachis
 - ☞ **Apparition de deux lignes primitives** : jumeaux / siamois
 - ☞ **Défauts de croissance** et de **migration** du **mésoblaste intra-embryonnaire**

Exemple :

- **DYSPLASIE CAUDALE** :
 - Anomalie des vertèbres (avec malformation des membres)
 - Défauts de croissance et de migration du mésoblaste entre épiblaste et entoblaste
- **SIRÉNOMÉLIE** :
 - fusion complète des membres inférieurs (IVG proposée)
 - cas extrême de dysplasie caudale



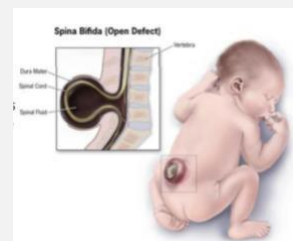
Ces anomalies pourront être décelées au cours de la grossesse par **échographies** de surveillance.

- **Anomalie de fermeture du tube neurale** par défaut de maturation du neuroépithélium ou à un défaut d'induction de l'arc vertébral.

Ces anomalies entraînant une persistance de l'ouverture du canal vertébral en dorsal sont des spina bifida dont la gravité dépend de sa **localisation** sur l'axe nerveux (+ *elle est céphalique + elle est grave*), de l'**étendu** de la lésion et des **tissus annexes impliqués** (+ *il y en a + c'est grave*). On en retrouve 2 types :

SPINA BIFIDA OCCULTA = canal vertébral ouvert en dorsal

- anomalie de fusion des arcs vertébraux (sans participation de la ME et des méninges)
- fréquente
- découverte fortuite
- asymptomatique (++)
- **le revêtement cutané est intact**, parfois on retrouve une touffe de poils



SPINA BIFIDA APERTA

- **déhiscence au niveau des structures osseuses** laissant passer les structures nerveuses entraînant des malformations au niveau des méninges et/ou de la moelle épinière
- **Ouverte**, plus grave, le revêtement cutané peut être intact ou absent

(En gros aperta en latin veut dire «ouvert» donc logiquement dans une SBA le système nerveux est ouvert quelque part)

ANENCÉPHALIE :

- **absence de fermeture du tube neural** au niveau du **neuropore antérieur**

- non viable

Pathologies de la 4^{ème} semaine :

On peut aussi rencontrer des **malformations des membres**, détectées à l'échographie. Ils peuvent être anormaux, absents en totalité ou partiellement :

- Malformations réductrices

Amélie	Membre absent
Phocomélie	Membre court ⇒
Ectrodactylie	Absence d'un ou plusieurs doigts/orteils

- Malformations surnuméraires
Polydactylie : **doigts/orteils** surnuméraires



- Dysplasie

Syndactylie	Fusion d'un ou plusieurs doigts/orteils
Achrodolichomélie	Mains ou pieds disproportionnés / trop grand

Les mécanismes complexes de formation de la face et du crâne expose aussi l'embryon à des **malformations crânio-faciales** comme :

1- Malformations du crâne

- **Les craniosténoses**: les plus **fréquentes** sont (1/ 2000 naissances)
 - Fusion prématurée des sutures (atrophie cérébrale et à des déformations du crâne)

2- Malformations de la face (plus rares et souvent liées à des anomalies du développement du SNC)

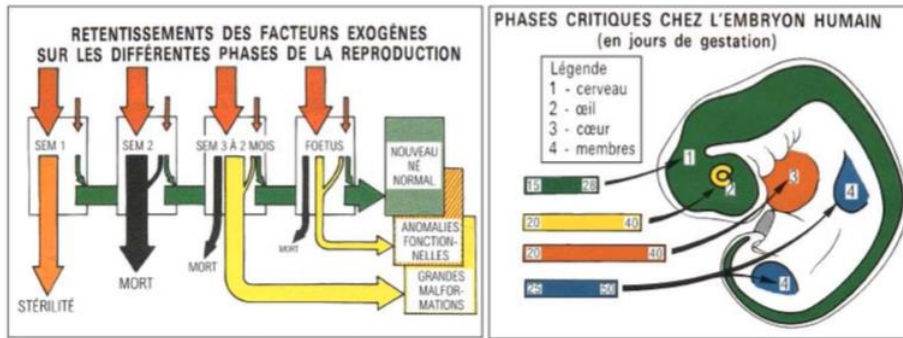
- Le « bec de lièvre » ou fente palatin est la plus fréquente et peut être plus ou moins sévère en fonction :
 - Du degré d'absence de fusion entre le massif médian et les bourgeons nasaux internes et externes
 - De son extension plus ou moins profonde (absence de fermeture du palais)
- Les autres plus rares et souvent liées à des anomalies du développement du SNC :
 - **Agénésie du bourgeon frontal**
 - **Cyclopie** (un seul globe oculaire et une seule cavité orbitaire sur l'axe médiane)
 - **Syndrome du premier arc branchial** : malformations complexes résultant d'une évolution anormale des dérivés du 1^{er} arc dont l'expression la plus commune est :
 - **L'hypoplasie mandibulaire** associée parfois des malformations
 - de l'œil
 - de l'oreille externe.

CONCLUSION :

1. **L'œuf humain est très sensible au risque tératogène**
 - a. Le processus de mutagenèse et l'atteinte de l'ADN restent presque toujours le point de départ de la malformation
 - b. Il faudra dans tous les cas chercher un facteur d'agression environnemental

2. Le risque de tératogénèse dépend du moment précis où l'embryon est soumis à l'agression
- S1-S2 : stérilité et/ou fausse couche (souvent inaperçues)
 - S2-M2 : grandes malformations d'organes
 - Après M2 : anomalies sectorielles et fonctionnelles, les risques tératogènes diminuent

Schéma important :



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

3. Certaines anomalies congénitales peuvent être prévenues :
- La vaccination, l'acide folique/ l'iode
 - La prévention primaire, éducation contre l'abus des toxiques

Cette fois c'est bon, tout est mis à jour selon les nouvelles diapos fournies par la prof ! J'espère que vous appréciez le support et que l'embryo est un petit rayon de soleil dans vos révisions.

Bon courage à vous : tenez bon, vous avez fait + de la moitié... des vrais soldats, vous pouvez être fiers.