

Poursuite organogénèse

PATHOLOGIES

Rappels Morphogénèse :

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

La morphogénèse 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 **dysmorphogénèse**.

Une dysmorphogénèse 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 ?

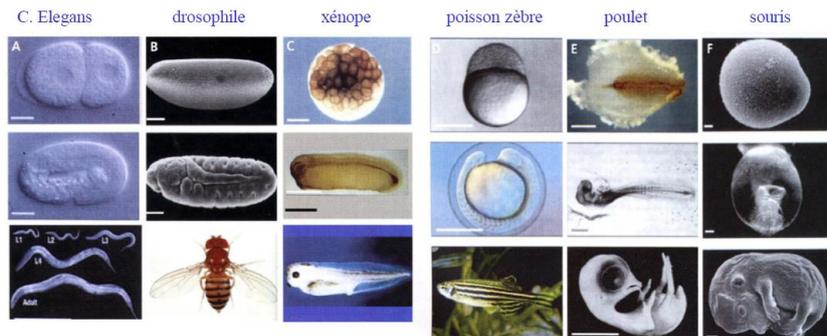
Grâce à des **modèles animaux vertébrés et invertébrés**

- ↳ La **drosophile**: *Drosophila melanogaster* (= mouche du vinaigre) est un des invertébrés les + utilisés car :
 - Embryogénèse rapide ($\approx 1j$) et cycle de vie court ($\approx 9j$) 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 étudié 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 choriales 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 : entraîne 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



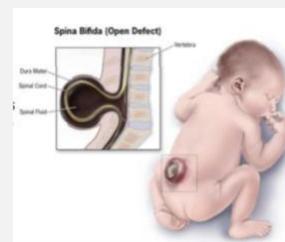
Ces anomalies pourront être décelées au cours de la grossesse par **échographies** de surveillance.

- **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.

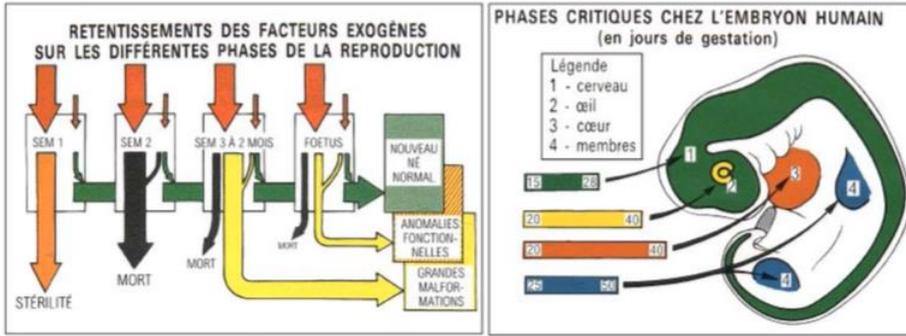
CONCLUSION :

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
- a. S1-S2 : stérilité et/ou fausse couche (souvent inaperçues)
 - b. S2-M2 : grandes malformations d'organes
 - c. 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 :
- a. La vaccination, l'acide folique/ l'iode
 - b. 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.