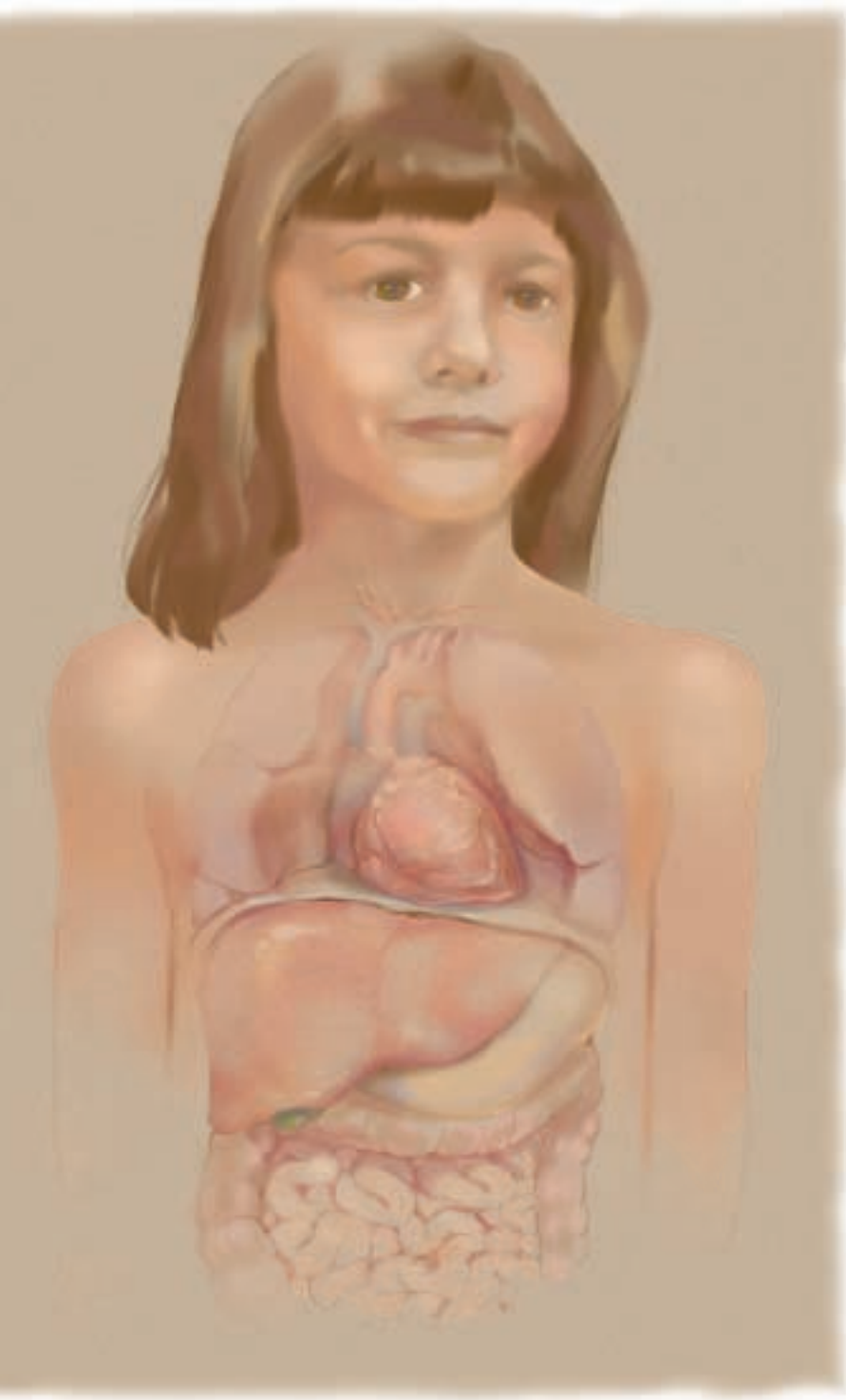


la gauche de la droite

par des protéines qui ne sont produites que par un seul côté de l'embryon.



15 000 présente un situs inversus, c'est-à-dire que la position de tous les organes internes est inversée par rapport à leur situation normale, dite situs solitus : le cœur et l'estomac sont à droite, le foie à gauche, etc. Ces personnes sont généralement en bonne santé, ce qui indique que l'orientation de l'ensemble des organes n'importe pas ; seul leur propre orientation et le respect d'une logique interne comptent.

En revanche, les personnes qui naissent avec des organes qui ne sont pas l'image dans un miroir du schéma habituel, une situation nommée situs ambigu, décèdent souvent prématurément de maladies cardiaques ou pulmonaires. De même, l'isométrie (avec deux côtés gauches ou deux côtés droits) est souvent associée à des troubles variés. Les personnes ont, par exemple, soit deux rates, soit aucune, et leur cœur est exactement symétrique. La liste des pathologies des personnes atteintes d'isométrie est longue. Toutefois, sans que l'on puisse l'expliquer, ceux qui ont une isométrie gauche se portent souvent beaucoup mieux que ceux dont l'isométrie est droite.

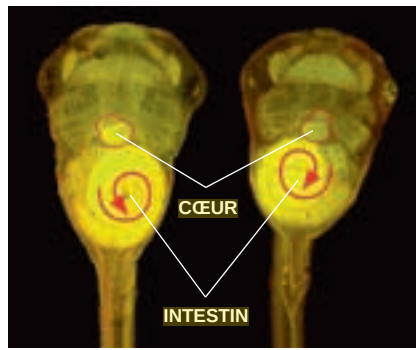
Les embryologistes ont élucidé beaucoup de mécanismes qui déterminent l'asymétrie gauche-droite en étudiant les stades précoces du développement embryonnaire du cœur (ce dernier est l'organe le plus sensible aux anomalies de l'organisation interne de l'organisme).

Tous les organismes asymétriques commencent sous une forme à symétrie bilatérale parfaite. Puis, assez rapidement, la symétrie disparaît. Le cœur se forme à partir de deux groupes symétriques de cellules précardiaques, qui fusionnent, puis forment le tube cardiaque, symétrique (voir la figure 3), qui se courbera vers la droite : c'est le premier signe visible d'asymétrie ; cet événement détermine la structure du double système de pompage.

En 1995, Clifford Tabin, de l'École de médecine de Harvard, et Claudio Stern, de l'Université de Columbia, ont observé que, chez les embryons de poulets, la courbure du tube cardiaque n'apparaît que lorsqu'une protéine nommée Sonic Hedgehog est synthétisée du côté gauche. Cette protéine doit

son nom («hedgehog» signifie «hérisson», en anglais) à l'aspect des larves de la drosophile qui en sont dépourvues. Elle est produite par un groupe de cellules embryonnaires, nommé nœud de Hensen. Il s'agit de la zone d'un tout jeune embryon de poulet qui s'enfonce sous d'autres cellules et forme ainsi la première structure en trois dimensions (un nœud analogue existe chez les mammifères). Lorsque la protéine Sonic Hedgehog est synthétisée du côté droit du nœud, l'ébauche du cœur s'enroule vers la gauche.

D'autres protéines interviennent également dans l'asymétrie gauche-droite du cœur des vertébrés : les protéines Nodal et Lefty, ne sont présentes que du côté gauche du tout jeune embryon, tandis que les protéines Activine β B, Snail et FGF8 ne sont produites que du côté droit. Quand l'une de ces protéines est produite à un endroit ou à un moment inapproprié, des anomalies apparaissent.

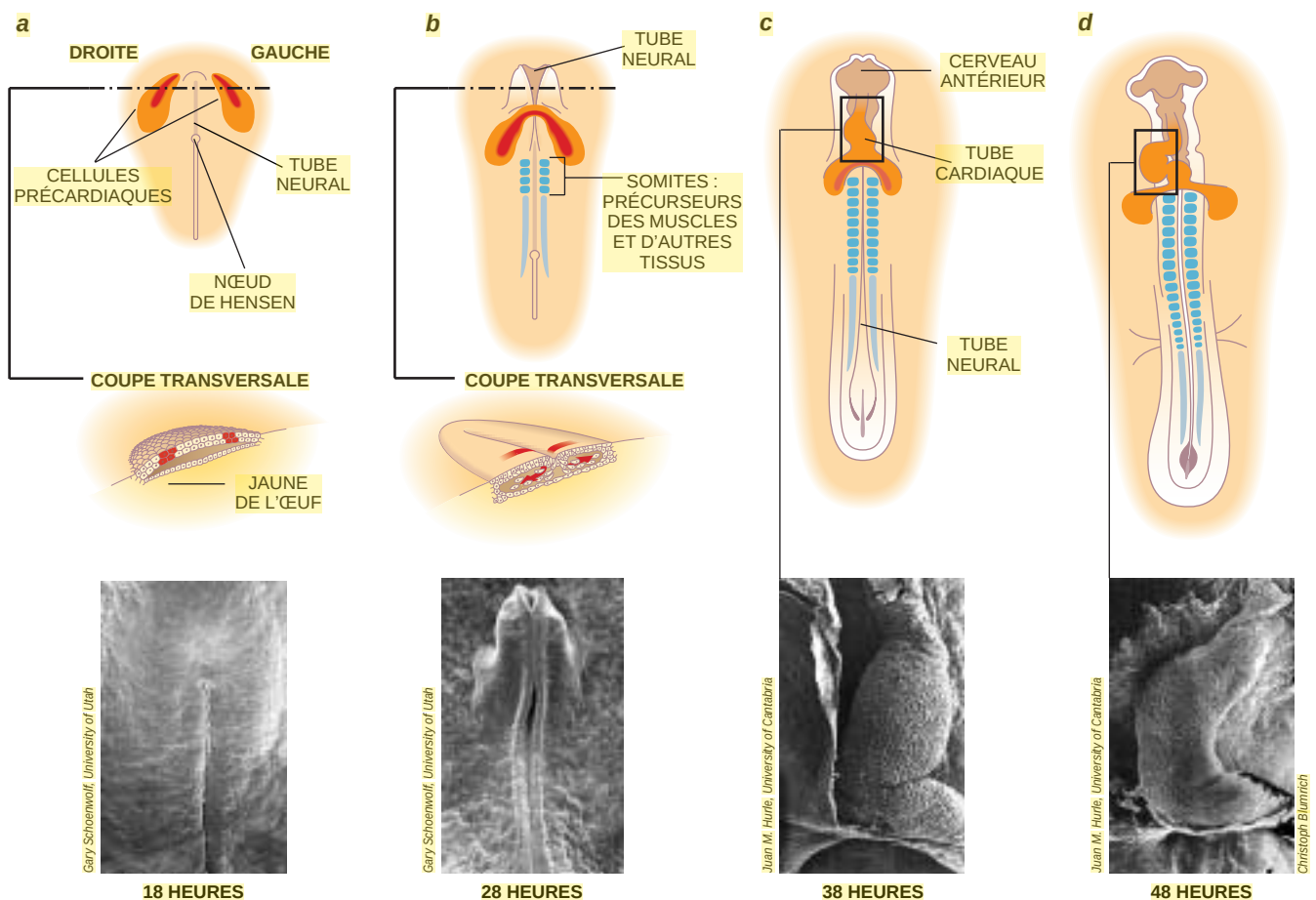


2. UN TÊTARD NORMAL (à gauche) a un cœur orienté vers la droite et un intestin enroulé dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Cette asymétrie est due à la protéine *Pitx2*, qui n'est synthétisée que du côté gauche. Chez un animal où le gène *Pitx2* ne s'exprime que du côté droit (à droite), le cœur s'oriente vers la gauche, et l'intestin s'enroule dans le sens des aiguilles d'une montre.

Par exemple, dans les embryons de poulet, les protéines Sonic Hedgehog et Nodal du côté gauche du nœud de Hensen, et l'Activine β B du côté droit, provoquent la formation d'un cœur

normalement asymétrique. En revanche, lorsque les deux côtés du nœud sont exposés aux protéines Sonic Hedgehog et Nodal, l'Activine β B devient alors inopérante, et le développement est perturbé : les cœurs de la moitié des embryons se forment normalement, tandis que les tubes cardiaques de l'autre moitié se courbent dans la direction opposée. Un ou plusieurs facteurs supplémentaires interviennent peut-être en induisant automatiquement une courbure : les protéines Sonic Hedgehog, Nodal et Activine β B influencent alors sa direction. D'autre part, la présence de la protéine Hedgehog des deux côtés du nœud entraîne la synthèse de la protéine Nodal également des deux côtés. Faute de signaux clairs, l'ébauche de cœur s'incurve au hasard.

Lorsque les deux protéines Sonic Hedgehog et Nodal sont absentes des deux côtés, le résultat est identique. Ainsi, l'absence de signaux sur le nœud ou la présence de signaux des deux côtés provoque une courbure aléatoire



3. LE CŒUR D'UN EMBRYON DE POULET, comme celui de n'importe quel vertébré, se développe à partir d'un tube cardiaque qui s'incurve vers la droite (ici, l'embryon est vu du dessus). Le tube est formé par deux populations symétriques de cellules (a, en rouge et en orange) de la surface de l'embryon. Ces cellules migrent vers

un pli, au-dessus d'une région nommée nœud de Hensen. Après leur fusion (b), ces deux populations forment un tube initialement symétrique qui se courbe rapidement vers la droite (c et d). Les images au microscope électronique montrent les stades de développement correspondant aux schémas.