

Actualités

Biologie du développement

Comment l'embryon se replie

Les premiers stades du développement des vertébrés s'apparentent à un jeu de pliage selon des pointillés.

Le développement précoce de l'embryon, pure biologie ou mécanique ? Depuis quelques années, les preuves s'accumulent en faveur d'un mélange des deux. Diverses équipes ont découvert que les contraintes mécaniques jouent un rôle important dans le modelage des tissus au cours de l'embryogenèse. Notamment, en 2009, Emmanuel Farge, de l'Institut Curie à Paris, et son équipe ont montré que des déformations mécaniques d'un embryon de drosophile entraînent l'expression de gènes du développement.

Toutefois, comment tout cela commence-t-il ? La première impulsion est-elle mécanique ou biologique ? Pour enquêter sur cette question digne du paradoxe de l'œuf et de la poule, trois physiciens et un biologiste ont scruté les premiers moments d'un embryon... de poulet. Ils ont ainsi montré qu'un mécanisme physique simple, une sorte de jeu de pliage selon des pointillés, transforme en une étape la petite masse informe de cellules des premiers instants en une organisation complexe de tissus distincts bien délimités.

Les études sur le sujet se concentraient sur la drosophile, la grenouille et la souris, tous manipulables génétiquement, mais dont les embryons en développement étaient difficiles à filmer à cause du caractère tridimensionnel des mouvements. Plat comme une omelette, l'embryon de poulet des premières heures est suffisamment mince pour que l'on puisse suivre au microscope les mouvements des cellules qui le constituent. Vincent Fleury, du laboratoire Matière et systèmes



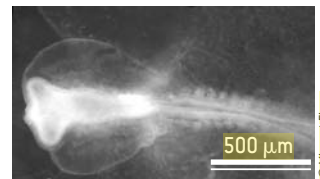
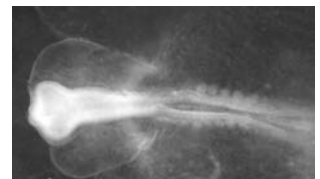
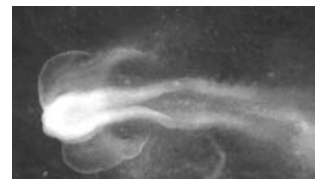
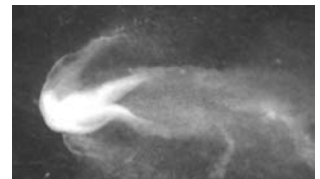
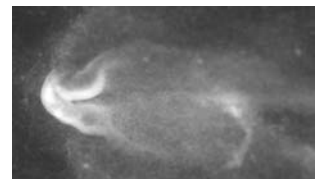
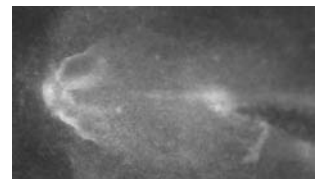
Au tout début de son développement, l'embryon de poulet se replie sur lui-même et délimite le tube neural (à droite, de haut en bas, images séparées de 100 minutes). Ci-dessus, l'embryon dix jours plus tard.

complexes (CNRS/Université Paris Diderot), et ses collègues ont ainsi filmé son développement pendant plusieurs heures et distingué les groupes de cellules qui le composent.

Au départ, l'embryon est un disque formé d'anneaux concentriques de cellules : un anneau périphérique avec de grandes cellules, un anneau intermédiaire avec des cellules moyennes et un disque central avec de petites cellules. Puis, au fil des heures, le disque se replie sur lui-même selon un axe (qui sera celui de l'animal), jusqu'à former le tube neural, qui donnera naissance à l'encéphale et à la moelle épinière. En suivant chaque anneau de cellules, Vincent Fleury et ses collègues

ont montré que non seulement ces domaines conduisent à des tissus différents (nerveux, musculaire, digestif, etc.), mais que la frontière entre deux domaines se plie dès le deuxième jour de développement.

La différence de taille des cellules d'un anneau à l'autre crée une différence de rigidité entre les deux domaines (plus les cellules sont petites, plus le domaine est rigide). Les frontières entre domaines constituent donc des discontinuités (les pointillés du pliage) où des plis se forment lorsqu'une force adéquate est appliquée. D'où vient cette force ? De la migration des cellules au fur et à mesure de leurs divisions, migration qui allonge peu à peu l'embryon. D'ailleurs, si



© Vincent Fleury

Médecine

Maladie de Lyme : une épidémie sournoise

Les cas de maladie de Lyme, transmise par des tiques, sont en augmentation dans de nombreux pays. Christian Perronne, qui dirige le Département d'infectiologie à l'hôpital de Garches, nous explique pourquoi cette affection bactérienne est sous-diagnostiquée.

les chercheurs étirent eux-mêmes l'embryon, ils obtiennent les mêmes repliements.

Alors, qui a commencé ? Si la biologie est certes un déclencheur par les divisions cellulaires qu'elle produit, la mécanique agit elle aussi dès le début du développement. Mieux, à elle seule, elle expliquerait à la fois comment l'embryon acquiert sa forme et comment les cellules s'organisent en domaines spécialisés au stade précoce du développement.

Mais les interactions de la biologie et de la mécanique dans le développement embryonnaire sont encore loin d'être toutes comprises. Encore récemment, l'équipe de Magali Suzanne, du Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération (CNRS/Université de Toulouse), a établi un lien inattendu entre les deux. En étudiant la formation du bourgeon de patte d'une drosophile, elle a montré que la mort programmée des cellules, l'apoptose, y joue un rôle mécanique clé.

On pensait que l'apoptose participait à la formation des structures par la réorganisation passive des cellules comblant les « trous » laissés. Les biologistes ont montré que les cellules mourantes ont un rôle actif : une sorte de dernier soubresaut les fait exercer une force sur leurs voisines *via* leurs jonctions, ce qui augmente la tension cellulaire. La synergie de plusieurs cellules apoptotiques dans un domaine restreint permet ainsi, elle aussi, la formation d'un pli. En biologie, la question de l'œuf et de la poule se poserait donc à toutes les étapes du développement...

Marie-Neige Cordonnier

V. Fleury et al., Eur. Phys. J. E.,
12 février 2015 ; B. Monier et al.,
Nature, 21 janvier 2015

Qu'est-ce que la maladie de Lyme ?

Christian Perronne : La borréliose de Lyme tient son nom de la petite ville du Connecticut aux États-Unis, où l'on a découvert vers 1975 *Borrelia burgdorferi*, une bactérie transmise par les tiques. Elle présente le même tableau clinique de fièvres récurrentes, de douleurs articulaires et de problèmes cardiaques que nombre de maladies auto-immunes, et c'est pourquoi beaucoup de patients ne sont pas diagnostiqués.

On ne les teste pas ?

C. P. : Si, mais la sérologie n'est pas fiable. Outre le fait que les tests ont été développés pour identifier la souche américaine historique de *B. burgdorferi*, le seuil de détection a été fixé comme si la borréliose de Lyme était une maladie rare. En effet, lors de la mise au point du test, on n'a pas pu disposer d'un groupe témoin fiable, puisque le tableau clinique de Lyme évoque d'autres maladies. Résultat : à Boston, un groupe d'experts a fixé le seuil de détection en fonction de la prévalence plausible il y a 30 ans, soit 5 % maximum. Cela n'a plus aucun sens aujourd'hui.

Pourquoi ?

C. P. : Parce que, depuis, les recherches ont montré que plusieurs espèces du genre *Borrelia* provoquent des maladies similaires, dites de type Lyme. Bon nombre des personnes qui les ont contractées ne sont pas diagnostiquées.

Que leur arrive-t-il ?

C. P. : La maladie se développe, devient cyclique et la vie des patients se détériore, tandis qu'ils errent d'un médecin à l'autre. On finit souvent par les orienter vers des psychiatres censés les aider à maîtriser leurs troubles psychosomatiques...



Christian Perronne,
hôpital de Garches

Que fait-on lorsque la maladie est diagnostiquée ?

C. P. : Si elle l'est à la phase primaire de l'érythème migrant – une éruption cutanée circulaire – ou peu après, une antibiothérapie de deux ou trois semaines éliminera la bactérie ; sinon, il faut parfois plusieurs mois de traitement, sans certitude de réussite. Dans mon expérience, environ 20 % des patients atteints d'une maladie de Lyme chronique guérissent ; 60 % voient leur état s'améliorer fortement ; environ 20 % ne guérissent pas.

Le nombre de cas de borréliose de Lyme explose-t-il ?

C. P. : Il augmente beaucoup, et même officiellement, puisque sa prévalence officielle en France est passée en quelques années de 9 à 43 cas pour 100 000 habitants.

Comment cela s'explique-t-il ?

C. P. : D'une part par une prise de conscience de cette maladie : les patients, qui s'organisent, tentent de se faire entendre, et les médecins y pensent davantage. L'augmentation de la prévalence peut par ailleurs être liée à l'explosion des populations de cervidés, qui alimentent des tiques porteuses de *Borrelia*.

Comment pourrait-on améliorer la situation ?

C. P. : En commençant par en prendre la vraie mesure. Pour cela, il faut mieux détecter. Dans ce domaine, les vétérinaires ont beaucoup d'avance sur les biologistes médicaux. Murielle Vayssier, de l'École vétérinaire de Maisons-Alfort, emploie une méthode d'amplification génique (PCR) pour identifier les microbes. Sans doute est-ce là une des techniques utiles pour développer des tests diagnostiques humains plus fiables, afin de mieux détecter et de soigner plus tôt.

Les borrélioses sont-elles donc une nouvelle épidémie ?

C. P. : Une épidémie oui, mais nouvelle, non : mort il y a plus de 5000 ans, Cetz, l'homme des glaces, était atteint d'une borréliose. La bactérie qu'il portait avait 60 % de gènes en commun avec les *Borrelia* actuelles. Nous sommes dans une guerre ancienne face à un ennemi qui s'adapte en permanence !

François Savatier

C. Perronne, Front. in CIB, 2014