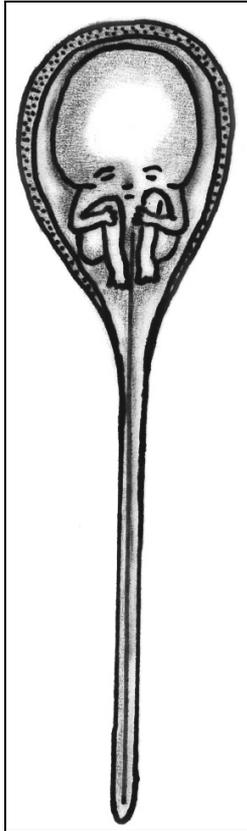


# LE PRÉ-EMBRYON : GÉNÉTIQUEMENT, C'EST UN INDIVIDU

La curiosité humaine a toujours été très sollicitée par le problème des origines. Quatre cents ans av. J.-C., dans son traité *De la génération des animaux*, Aristote remarque que la poule, tenue à l'écart du coq, pond des œufs mais que ceux-ci ne se développent pas. Il envisage alors que la femelle fournit la matière première de l'embryon et que le mâle lui apporte la forme. La vie est ainsi conçue comme un principe immatériel animant la matière et provenant d'une intelligence suprême qui poursuit un but : animisme et finalité sont les fondements de la pensée d'Aristote.

Cette conception dura plusieurs siècles. Les stades initiaux des embryons ont en effet une taille qui rend impossible leur observation à l'œil nu : le microscope ne sera inventé qu'au XVII<sup>e</sup> siècle et les techniques nécessaires à leur examen ne furent mises au point qu'à la fin du XIX<sup>e</sup>. Les stades fœtaux observables à l'œil nu étant très semblables à l'état du nouveau-né, l'idée vint donc que le développement n'était que l'agrandissement progressif d'un germe



minuscule mais présentant dès le début sa constitution finale, invisible parce que trop petite. On nommait ce petit être homoncule (du latin *homonculus*, petit homme) et on le situait, selon les théories ou l'importance relative qu'on accordait à chacun des deux sexes, soit dans le spermatozoïde (fig. 1), soit dans l'ovule. Dans ce dernier cas, le spermatozoïde était censé apporter l'âme au corps... Ainsi survivait, habillée de religion, la pensée aristotélicienne. Cette théorie de la préformation allait plus ou moins régner jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, malgré l'existence de précurseurs.

#### Figure 1. Le préformisme

Après la découverte des « animalcules spermatisques », les spermatozoïdes, les animalculistes ont situé l'individu préformé dans l'animalcule tandis que les ovistes le situaient dans l'ovule ; le schéma présente l'une des nombreuses versions que l'on donnait du spermatozoïde au XVIII<sup>e</sup> siècle.

Un médecin anglais notamment, Harvey, subodora, en 1651, à la suite d'observations sur l'œuf de poule et l'utérus gravide de mammifère, que l'extraordinaire complexité des êtres vivants ne se réalisait que progressivement à partir d'un œuf de structure plus simple : il inventa l'*épigenèse* (du grec *epi*, sur), qui, rejetant l'homoncule, s'opposa à la préformation (fig. 2).

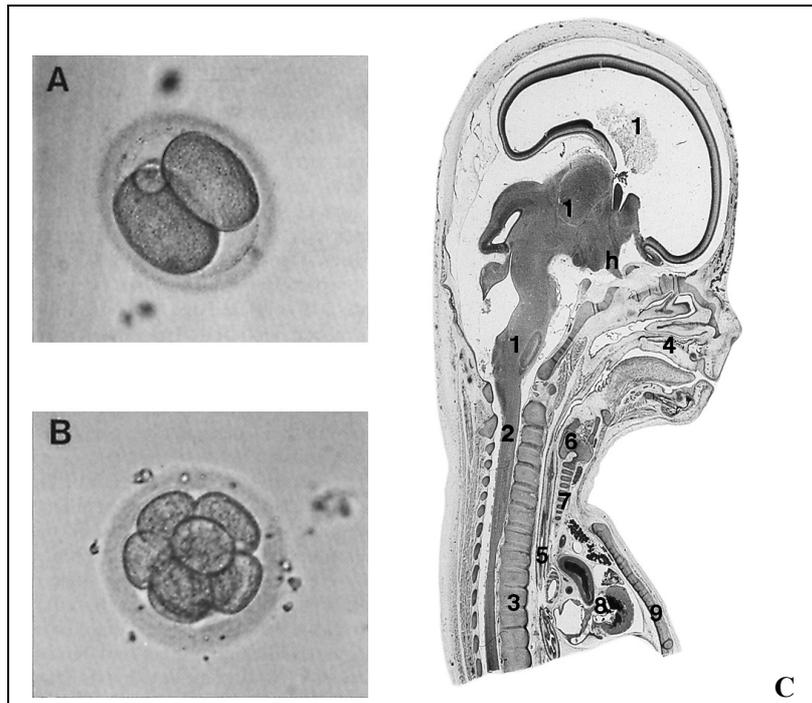


Figure 2. **L'épigenèse**

Passage d'une forme pré-embryonnaire simple à une forme organique complexe. **A.** Pré-embryon humain de 2 cellules, entourées de la membrane pellucide (du latin *pellucidus*, peau transparente) qui assure la cohésion de l'ensemble ; le petit globule situé entre les deux cellules est un reliquat de la méiose féminine, appelé à dégénérer (grossissement : 300). La séparation accidentelle des deux cellules est à l'origine des vrais jumeaux. **B.** Pré-embryon humain de 8 cellules (2 cellules, situées en arrière du plan de la figure, ne sont pas visibles) (G : 300). (A et B : fécondation *in vitro* et clichés effectués par le Dr M. Bergère). **C.** Fœtus humain d'environ 75 jours. Coupe sagittale, au niveau du nez, de la moitié supérieure du corps. On distingue : (1) l'encéphale (avec, en h, l'hypothalamus, voir p. 45) ; (2) la moelle épinière ; (3) la colonne vertébrale ; (4) le massif facial avec la cavité buccale et les fosses nasales ; (5) l'œsophage ; (6) le larynx ; (7) la trachée ; (8) les cavités cardiaques ; (9) le sternum (G : 2.2).

Les affrontements furent rudes entre les partisans des deux théories et ce n'est que lentement que l'épigenèse gagna du terrain : il fallut en effet attendre la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle pour qu'elle dame le pion au préformisme. Von Baer montra alors que les différentes parties de l'embryon se développaient à partir de trois lames cellulaires primitives, aussi différentes de l'homoncule qu'un sandwich de trois tôles peut l'être d'une automobile.

Paradoxalement, la compréhension du phénomène initial précédant l'existence du pré-embryon posa moins de problèmes. Dès 1672, en Hollande, de Graaf découvrit au microscope le *follicule ovarien* des mammifères femelles (groupement cellulaire au centre duquel il ne distingue pas encore l'*ovocyte*) et, cinq ans plus tard, Leeuwenhoek observait, chez les mâles, les « animalcules spermatiques » c'est-à-dire les *spermatozoïdes*. Spallanzani, en Italie, après avoir réussi chez la chienne, en 1780, la première insémination artificielle, démontrait, chez la grenouille, que si les mâles étaient revêtus de caleçons imperméables avant le rapprochement sexuel, les œufs ne se développaient pas. Dès la fin du XVIII<sup>e</sup>, une notion s'impose donc à tous : la rencontre intime du mâle et de la femelle et, plus précisément, du follicule ovarien (confondu avec l'*ovocyte*) et du spermatozoïde, est nécessaire à la fabrication de l'embryon, donc, en employant la terminologie récente, du pré-embryon. Enfin, au XIX<sup>e</sup> siècle, la découverte du véritable ovocyte des mammifères par Von Baer achevait de généraliser cette perspective.

## LA FABRICATION DU PRÉ-EMBRYON

Le pré-embryon succède à la fécondation, c'est-à-dire à la pénétration d'un spermatozoïde dans l'ovocyte. Lorsque celui-ci, au moment de l'ovulation, est alternativement pondu par l'un des deux ovaires, une fois par mois dans l'espèce humaine, il est happé par la trompe utérine correspondante qui va le conduire vers l'utérus. Si, en chemin, il rencontre les spermatozoïdes déposés par le mâle, il pourra être fécondé (par un seul d'entre eux). C'est une possibilité, pas une certitude : sur 100 couples sans problème, environ 25 attendront un enfant après un rapport en période ovulatoire. La proportion de succès étant la même pour les 75 couples restants et ainsi de suite, il faudra environ 15 mois pour que les 100 attendent un enfant. D'où, en ajoutant les 9 mois d'une gestation présumée, le délai de 24 mois sans grossesse que les médecins réclament pour pouvoir se prononcer sur la stérilité d'un couple.

Les particularités génétiques aboutissant à l'individualisation du pré-embryon se préparent au cours de la formation des gamètes (du grec *gamète(s)*, épouse, époux) produits par les parents, c'est-à-dire spermatozoïdes et ovocytes. Je n'entrerai pas ici dans les détails de la formation des gamètes (voir la bibliographie) et n'envisagerai, essentiellement, que les phénomènes génétiques à l'origine de l'individualisation du pré-embryon.

*Ovocyte et spermatozoïde : des moitiés d'individu génétiquement uniques*

Les 46 chromosomes d'une cellule humaine ordinaire contiennent tous les gènes caractéristiques de l'espèce, codés

par l'ADN<sup>1</sup>. L'ensemble de ces informations constitue le *génom*e. Parmi ces 46 chromosomes, 23 sont d'origine paternelle et 23 d'origine maternelle : on dit que, chez l'homme,  $n = 23$ , chacune des cellules de l'individu comportant  $2n = 46$  chromosomes<sup>2</sup>. Quand cette cellule se prépare à donner deux cellules-filles, elle double d'abord, par synthèse d'ADN, sa quantité d'information pour que chaque fille puisse recevoir 46 chromosomes. Les cellules à l'origine des gamètes se multiplient d'abord de la même manière. Supposons qu'elles évoluent telles quelles : un spermatozoïde à 46 chromosomes rencontre un ovule à 46 chromosomes et ils fabriquent ensemble un individu à 92 chromosomes. Celui-ci produit des gamètes à 92 chromosomes dont l'un, avec un gamète de l'autre sexe, fabriquera un individu à 184 chromosomes, et ainsi de suite. Ces additions générationnelles seraient bien sûr incompatibles avec la conservation des caractères d'une espèce. La nature s'y oppose donc : avant leur transformation en gamètes, les cellules à 46 chromosomes ne vont pas doubler leur ADN et ainsi, grâce à un phénomène qu'on appelle *méiose* (du grec *méiosis*, décroissance), elles donneront chacune deux cellules-filles à 23 chromosomes. Dès lors, lorsqu'un spermatozoïde et un ovocyte s'associeront, ils donneront un enfant à 46 chromosomes, conforme à l'espèce.

À chacun des 23 chromosomes paternels correspond un homologue maternel et leur accolement aboutit à la formation de paires qu'on numérote de 1 à 23 chez l'humain.

---

1. Acide désoxyribonucléique, dont les différents agencements moléculaires codent les différents gènes.

2. Le nombre  $n$  varie avec les espèces animales ou végétales : chez la mouche  $n = 6$ , l'oignon  $n = 8$ , le chat  $n = 19$ , le singe rhésus  $n = 21$ , la pomme de terre  $n = 24$ , l'âne  $n = 31$ , le chien  $n = 39$ , la carpe  $n = 52$ , etc.

Durant cet accolement, les chromosomes de chaque paire vont réciproquement échanger des informations sous la forme de séquences d'ADN. Dans l'espèce humaine, il existerait de 25 000 à 30 000 gènes : même s'ils ne sont pas tous concernés à chaque fois, loin s'en faut, le nombre des recombinaisons possibles entre les informations maternelles et paternelles est ainsi considérable. À cela s'ajoute le fait que la place de l'information peut changer la nature du message, comme la place d'un mot dans une phrase peut changer le sens de celle-ci.

Lorsque cette recombinaison génétique a eu lieu, les chromosomes de chaque paire se séparent simplement l'un de l'autre et vont, selon le hasard de leur position, vers l'une ou l'autre des deux cellules-filles pour former des gamètes à 23 chromosomes : c'est la fin de la méiose. Comme, dans notre espèce, il existe 23 de ces paires, il y aura  $2^{23}$  soit près de 8 400 000 distributions chromosomiques possibles pour un spermatozoïde ou un ovocyte donné. Il faut à ce nombre ajouter la diversité résultant des recombinaisons entre informations paternelles et maternelles. Les chiffres atteints dépassent alors l'échelle astronomique : l'homme, chez lequel la multiplication des cellules germinales est permanente à partir de la puberté, pourrait ainsi produire, au cours de sa vie, plus de spermatozoïdes génétiquement différents qu'il n'existe de particules dans l'univers. Le nombre de combinaisons est moins élevé chez la femme qui, à la puberté, dispose par ovaire d'un stock d'environ 400 000 ovocytes qui ne se multiplient plus. Ovocyte et spermatozoïde sont donc des cellules génétiquement uniques qui ne contiennent plus exactement les mêmes informations que celles qui caractérisent leurs producteurs respectifs. C'est si vrai que lorsque les spermatozoïdes entrent accidentellement en contact avec le sang de leur propriétaire, celui-ci les considère comme des corps étrangers et fabrique des anticorps

anti-spermatozoïdes qui peuvent le rendre infertile. Chez la femme, les dispositions anatomiques faisant que l'éventualité d'un contact des ovocytes avec le sang est moins probable, ce type de pathologie est moins connu.

Un autre phénomène complique encore la production des gamètes : il s'agit de l'empreinte parentale.

### *L'empreinte parentale*

Si l'on représente les gènes des gamètes par les lettres de l'alphabet, on a la série A, B, C... Z pour le spermatozoïde et la série A', B', C'... Z' pour l'ovocyte. Ces deux séries ont un potentiel informatif équivalent mais pas identique car les informations homologues (A et A', B et B'...) peuvent différer par quelque particularité. En outre, au cours des deux gamétogenèses, certaines de ces informations vont être revêtues de molécules méthylées ( $-CH_3$ ) : c'est l'empreinte parentale. S'ils sont méthylés, les gènes ne s'expriment pas. Or les méthylations diffèrent selon le sexe : A et A' peuvent être concernés, B l'être mais pas B', CD ne pas l'être au contraire de C'D', etc. À l'issue du processus les alphabets mâle et femelle s'exprimeront donc différemment, ce qui implique qu'au cours du développement du conceptus les contributions paternelle et maternelle seront différentes. Mais on sait, en outre, qu'elles sont complémentaires : par exemple, ce sont les informations maternelles qui règlent le développement du pré-embryon et les paternelles celui du placenta. Cette complémentarité est capitale : des expériences faites chez la souris ont en effet montré que si certaines des informations sont uniquement mâles ou uniquement femelles, soit la gestation ne se poursuit pas jusqu'au terme, soit les nouveau-nés sont anormaux.