

1/ INTRODUCTION

Les problèmes du développement embryonnaire et de la construction de l'organisme d'une manière générale, qu'il s'agisse de notre propre genèse ou de celles des animaux domestiques, sont de ceux qui ont aiguisé la curiosité humaine depuis les temps les plus anciens. D'un point de vue historique, l'étude du développement de l'œuf de poule, du fœtus de mammifère ou même celui des œufs d'amphibiens s'est rapidement imposée d'une manière naturelle dans sa forme la plus simple. Pendant longtemps, cependant, l'analyse n'a guère dépassée l'observation grossière, faute d'outils adéquats et aussi parce que l'esprit de l'époque ne le permettait pas. Ce n'est qu'avec le XIX^{ème} siècle que l'embryologie s'est vraiment constituée comme une science moderne.

En effet, les stades initiaux de l'ontogenèse*, qu'il s'agisse de la cellule œuf ou des stades ultérieurs du développement (segmentation*, gastrulation*), se déroulent à l'échelle microscopique. La plupart des œufs d'invertébrés ont un diamètre de 100 à 200 μm et ceux des amphibiens, généralement un diamètre de 1,5 à 2 millimètres. On peut cependant trouver des œufs beaucoup plus gros comme ceux des oiseaux ou des poissons, mais le volume total ne doit pas faire illusion, car la partie « organogène » proprement dite, ne représente qu'une partie très limitée de l'œuf, au moins au début. Ainsi, si l'on considère l'œuf de poule, le jaune, majoritaire, ne représente que des réserves nutritives permettant le développement d'une petite plage blanchâtre, la cicatricule, région fondamentale et organogène, à l'origine de l'embryon proprement dit, située superficiellement au pôle supérieur de l'œuf.

A l'origine, faute de moyens optiques appropriés (microscope, loupe perfectionnée), les observations ne pouvaient être que très superficielles. En effet, le premier microscope ne fut inventé qu'en 1590 par les Hollandais Hans et Zacharias Janssen et la première notion de cellule fut posée par Robert Hooke en 1665.

Lors des phases précoces du développement, l'embryon n'augmente pas ou très peu de volume mais des feuillettes cellulaires distincts se mettent en place rapidement et se déplacent les uns par rapport aux autres dans le cadre de mouvements dits « morphogénétiques » : l'étude microscopique de l'anatomie et des structures internes de l'embryon comme celle de la position et du devenir des feuillettes cellulaires nécessitait la réalisation de coupes histologiques.

Les techniques histologiques ont fait des progrès décisifs dans le dernier quart du XIX^{ème} siècle et ont alors permis à la communauté scientifique d'avoir une vision descriptive du développement embryonnaire beaucoup plus claire.

Par la suite, les embryologistes se sont tournés vers l'expérimentation qui a vraiment permis de poser les concepts modernes de la biologie du développement et de la faire progresser rapidement. Ce qui allait

devenir « l'embryologie expérimentale » (où « embryologie causale »), a nécessité l'emploi de techniques opératoires qui feront leur apparition à partir de 1880. L'introduction de nouvelles techniques a permis des progrès considérables. Ces techniques, dont nous aurons l'occasion de reparler par la suite, ont été largement utilisées, au moins dans la première partie du XX^{ème} siècle. Parmi elles, on peut citer la technique des « marques colorées », l'utilisation du micromanipulateur de Chabry, la pratique des greffes embryonnaires développées par Spemann et son école, la culture *in vitro* d'explants de tissus, les traitements par des substances morphogènes, mais également l'utilisation de modèles animaux judicieux, comme le modèle « amphibiens urodèles ».

L'« explosion » de la biologie moléculaire à partir des années 1970, mais également le rapprochement de l'embryologie classique et de la génétique, provoque un tournant important dans l'étude du développement embryonnaire. L'embryologie expérimentale devint alors embryologie « moléculaire » et l'étude des mécanismes régulant le développement embryonnaire fit l'objet d'une nouvelle science, la biologie du développement, issue de la convergence entre l'embryologie classique et les approches de la biologie moléculaire, de la génétique et de la biologie cellulaire.

2/ LES PREMICES DE LA RECHERCHE EMBRYOLOGIQUE DE : L'ANTIQUITE AU MOYEN ÂGE

2-1/ L'antiquité

Dès l'Antiquité, les philosophes et les naturalistes se sont intéressés à la genèse de l'individu ainsi qu'à certains développements embryonnaires. Ils ont essayé d'en comprendre différents aspects et en même temps d'ébaucher les principes de l'expérimentation. Dans la Grèce ancienne, trois noms ont marqué leur époque : Ceux du médecin Hippocrate (460-377 av. J.-C.), du philosophe Aristote (384-322 av. J.-C.) et un peu plus tard, de Galien (131-201), qui était aussi médecin.



Hippocrate

C'est sans doute Hippocrate qui eut la première approche scientifique des questions de développement. Dans le contexte des idées de l'époque, il proposa des explications en termes de chaleur, d'humidité et de solidification, concepts déjà abordés par de nombreux philosophes présocratiques. La théorie des humeurs est en effet une des bases de la médecine antique. Selon cette théorie, le corps est constitué des quatre éléments fondamentaux, air, feu, eau et terre, possédant quatre qualités : chaud ou froid, sec ou humide. Ces éléments, mutuellement antagoniques (l'eau et la terre éteignent le feu, le feu fait s'évaporer l'eau), doivent coexister en équilibre pour que la personne soit en bonne santé. Tout déséquilibre mineur entraîne des « sautes d'humeur », tout déséquilibre majeur menace la santé du sujet. Pour Empédocle (495-430 av. J.-C.), qui était médecin, par exemple, le sexe de l'enfant dépend de la chaleur des parents: une mère chaude donne naissance à une fille, une mère froide à des garçons, et l'inverse pour le père.

Les pythagoriciens considéraient le sperme comme une sécrétion du sang élaborée par le corps à partir des substances nutritives excédentaires. Pour eux, l'embryon naît du sperme car il apporte au nouveau corps des composants fins et nobles et des *katamenia*, représentant la substance de base des composants corporels nutritifs plus grossiers. Ils affirmaient que le sperme renfermait une force germinative immatérielle. Hipponax d'Ephèse (vers 550-500 av. J.-C.) considérait que d'un sperme épais naissait un mâle et que d'un sperme légèrement fluide, une femelle. Dès le VI^{ème} siècle avant J.-C., la question de la prise de nourriture par l'embryon, et donc de sa croissance était posée : Alcmeon de Croton affirmait que l'embryon grossissait en prenant sa nourriture par le corps tout entier, qu'il s'en imprégnait à la manière d'une

éponge. Un peu plus tard, Démocrite (vers 460-370 av. J.-C.) contredit cette opinion, considérant que l'embryon peut déjà, dans l'utérus, prendre la nourriture avec sa bouche : c'est pourquoi les nouveau-nés sont capables d'ingérer du lait rapidement à la naissance.

Dans son traité *De la génération*, Hippocrate postule pour la première fois que l'homme et la femme sécrètent chacun une semence, dont le mélange des deux donnera, comme produit, le fœtus. Cependant, Hippocrate développe une théorie de la pangenèse, théorie qui postule que toutes les parties du corps produisent des entités impliquées dans la génération. Pour lui, en effet, la semence de chacun des deux sexes est produite par les parties entières des corps. Le sexe est déterminé par la proportion de semence « forte » ou « faible » sécrétée par l'un et l'autre, l'homme et la femme possédant chacun une semence mâle et une semence femelle. Les semences proviennent de toutes les parties individuelles du corps et sont donc représentatives de ces parties. Cette théorie impliquait qu'une personne privée d'une de ses parties ne pourrait donc transmettre de semence correspondante.

Pour Hippocrate et son école, l'étude du développement du poussin à l'intérieur de sa coquille était déjà un sujet de préoccupation. Cette expérimentation est sans doute une des toutes premières réalisée en biologie et elle peut également être considérée comme la toute première tentative d'embryologie comparée puisque le développement d'un oiseau y est comparé jusque dans les moindres détails à celui de l'homme.

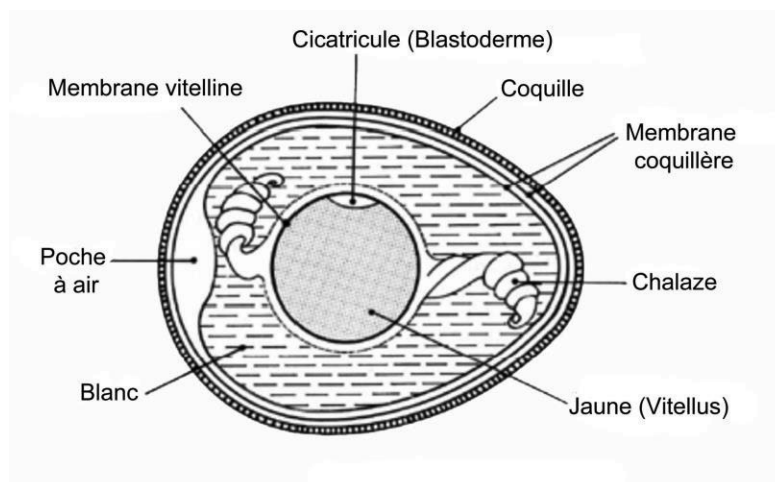
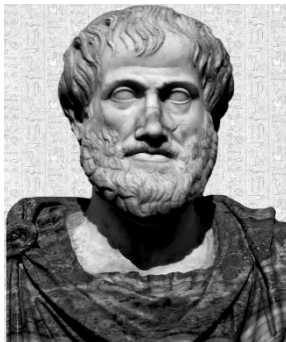


Figure 1. Représentation d'un œuf de poule en coupe sagittale. Le blastoderme, organogène, est situé superficiellement au pôle supérieur de l'œuf et repose sur le « jaune », formé de réserves nutritives (Vitellus*). Les deux chalazes, fixées à la membrane coquillière interne, maintiennent le jaune suspendu dans l'œuf.

Les hippocratiques, qui analysaient des séries d'œufs de poule couvés, en tirent des conclusions sur le développement et la croissance du fœtus humain, considérant alors l'analogie comme une preuve. Pour eux, par exemple, le poussin se forme à partir du jaune de l'œuf alors que le blanc apporte à l'embryon la nourriture nécessaire par l'intermédiaire d'un cordon ombilical, comme l'embryon de mammifères est approvisionné de manière identique en sang et en air par le cordon ombilical.

On sait maintenant que ce que les hippocratiques appelaient « cordon ombilical » chez l'embryon d'oiseau n'était rien d'autre que les chalazes de l'œuf (*Fig. 1*), deux cordons d'albumine fixés à la membrane coquillière interne qui maintiennent le jaune suspendu dans l'œuf et orientent l'axe antéro-postérieur de l'embryon perpendiculairement au grand axe de la coquille. Ils n'ont rien en commun sur le plan fonctionnel avec le cordon ombilical du fœtus de mammifère ! Ces conclusions erronées pointent les limites de cette méthode d'expérimentation et de raisonnement, basée sur la comparaison et l'analogie, très développée par les hippocratiques, à une époque où les moyens d'observation étaient très limités.



Aristote

Une étape importante fut franchie avec Aristote. Dans son *Traité de la génération des animaux*, il décrit les différentes façons de naître (oviparité, viviparité), les clivages de différents types d'œufs et aborde les fonctions du placenta et du cordon ombilical. Aristote présente en particulier une description très détaillée pour l'époque du développement du poussin. Cette description témoigne de l'examen de très nombreux œufs couvés et rend compte d'une véritable expérimentation au sens moderne du terme, plus poussée que les études d'Hippocrate. Les connaissances restant encore très superficielles faute de moyens techniques, Aristote procède, comme ses contemporains, par l'hypothèse et la spéculation. Il pose notamment une question qui va dominer les réflexions en matière d'embryologie jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle : comment se forment les différentes parties de l'embryon ? Il pose alors deux hypothèses, tout en défendant la deuxième :

- 1/ dès le début de l'embryogenèse, toutes les structures embryonnaires sont préformées et le développement correspond à un simple accroissement de taille,
- 2/ au cours de l'ontogenèse, les nouvelles structures apparaissent progressivement, au cours d'un phénomène qu'il appelle épigenèse, c'est-à-dire « formation par-dessus ».

Dans une vision toujours comparative, Aristote a également jeté des bases solides de l'embryologie des poissons sélaciens et aussi abordé l'embryologie des poissons téléostéens. En se basant en particulier sur la fécondation externe des poissons, pour Aristote, la femelle fournit la matière qui va nourrir l'embryon, et le mâle, pour sa part, fournit "le mouvement" et "l'idée" qui sont contenus dans le sperme et qui permettent d'obtenir la forme que prendra le fœtus. Par la suite, les organes se forment successivement, le cœur en premier. Selon Aristote, la nature mâle est clairement immatérielle. Il écrit dans son *Historia Animalium* : « *Je dois rappeler ici que la nature mâle est immatérielle, active et mouvante, formante, et que la nature femelle est, au contraire, passive et matérielle de fait* ». La physiologie de la fécondation telle que la conçoit Aristote va dominer l'interprétation biologique de ce phénomène pendant plus de deux mille ans. Il discute, critique et contredit l'idée hippocratique suivant laquelle la totalité du corps devait participer à l'élaboration de la semence mais il ne prend pas conscience de la fonction des testicules dans la production du sperme et considère qu'ils ne sont pas nécessaires à la reproduction.

Les fondements de la pensée d'Aristote reposent sur l'animisme et la finalité : la vie est conçue comme un principe immatériel animant la matière et la nature est ordonnée par une intelligence suprême en vue d'un but.

Jusqu'aux travaux de Galien, peu de progrès furent réalisés dans le domaine de la genèse et de l'embryologie. Hérophile de Chalcédoine (vers 335-280 av. J.-C.), qui fonda l'école médicale d'Alexandrie, découvrit cependant les ovaires des mammifères et probablement aussi les oviductes. Il examina également bien plus précisément qu'on ne l'avait fait avant lui l'appareil génital mâle et développa une théorie qui est restée pendant des siècles un sujet de discussions embryologiques : le principe de l'égalité morphologique et fonctionnelle des organes génitaux mâles et femelles où il expliquait que les ovaires étaient l'équivalent des testicules. Ceci allait dans le sens du point de vue hippocratique selon lequel le mâle et la femelle produisaient tous deux un liquide spermatique actif dont l'union des forces construisait l'embryon. Il concluait cependant que le sperme femelle se perdait avec l'urine et n'avait donc rien à voir avec la formation de l'embryon...

Galien marquera, pour les études embryologiques, la fin de la période grecque. S'appuyant sur de très nombreuses dissections (en particulier du fœtus de chèvre) et sur la vivisection, il produira plusieurs écrits sur la formation de l'embryon et du fœtus. Il poursuit, synthétise, discute, enrichit et quelquefois s'oppose aux travaux d'Hippocrate et d'Aristote dans des ouvrages comme *Sur la semence* et *De l'utilité des parties*. Par exemple, il estime, que le foie est le premier organe à se former, suivi du cœur et du cerveau. Il va dans le sens des résultats d'Hippocrate en exposant l'existence d'une semence mâle et d'une semence femelle participant activement à la formation de l'embryon, ajoutées



Galien

aux *katamenia* nutritifs. Il s'oppose donc sur ce sujet à Aristote qui avait clairement expliqué que la « semence femelle » ne participait à la formation de l'embryon qu'à l'état de *katamenia* passifs. En étudiant le résultat de castration animale, mais également de castration humaine, Galien rectifie également une erreur d'Aristote en considérant que les testicules sont certainement les organes qui produisent la semence mâle, perfectionnant la semence préparée dans les vaisseaux sanguins qui mènent à eux, mais où elle est produite à l'état imparfait. Pour lui, la semence femelle se forme dans

les ovaires, après une phase initiale identique au niveau des vaisseaux.

Pour Galien, le corps des mammifères, une fois achevé, est constitué de composants blancs et de composants rouges : les composants blancs sont les *spermaticae*, issus du sperme et les rouges sont les *sanguinae*, dérivés du sang. Le sang forme les muscles et les organes de l'abdomen. L'œil est en partie spermatique (le blanc de l'œil, la cornée) et en partie sanguin (les parties les plus sombres). Galien n'hésite pas à parler de la faculté générative du sperme et de la faculté d'accroissement de l'embryon.

S'appuyant sur ses dissections et sur l'étude des produits d'avortements, Il distingue 4 phases dans le développement de l'embryon : une première phase consiste en une solidification du mélange amorphe des semences mâles et femelles pendant qu'une membrane enveloppante se met en place autour de cette substance intérieurement blanche, quelque chose de vivant, destiné à se développer. La deuxième phase est caractérisée par l'apparition du réseau veineux et la formation du fœtus. Au cours de la troisième phase, le foie, le cœur et le cerveau se dessinent nettement à l'intérieur du fœtus. Dans une quatrième phase où phase terminale, tous les contours extérieurs ainsi que les organes intérieurs sont achevés, y compris les os et les articulations : on parle alors d'enfant.

Galien mit aussi en évidence, grâce à ses dissections et ses observations pertinentes, des formations anatomiques propres au fœtus, comme le *foramen ovale* (ou trou de Botal, une communication physiologique entre les deux oreillettes, qui se ferme à la naissance) et le canal de Botal (Canal qui fait communiquer l'aorte et l'artère pulmonaire, court-circuitant la circulation pulmonaire. Il s'oblitére normalement à la naissance et s'atrophie pour donner le ligament artériel), ainsi que le canal d'Arantius qui sera redécouvert en 1564, comme nous le verrons par la suite.

2-2/ La période médiévale

Après l'effondrement du monde gréco-romain et les invasions barbares, le Moyen Âge occidental est caractérisé par un déclin de la pensée philosophique antique et par une chute de l'esprit de curiosité pour la nature qui ne subsiste que dans des lieux isolés fondés par l'église (premières Universités). Ère de la théologie et de la scolastique, peu de progrès dans le domaine des sciences biologiques verront le jour au Moyen Âge.

Les XII^{ème} et XIII^{ème} siècles sont marqués par une première redécouverte des textes grecs et latins par la traduction des textes des savants de l'empire arabo-musulman. Ceux-ci restent fidèles aux théories biologiques de Galien et d'Aristote, et notamment à la théorie des quatre humeurs ainsi qu'à leurs conceptions de la naissance.

Albert le Grand (1193 ?-1280) et son élève, Thomas d'Aquin (1224/25- 1274) discutent et critiquent les textes antiques sur bien des points. S'interrogeant sur la génération de l'homme, Albert le Grand reprend les conceptions issues d'Aristote et de Galien et en particulier l'idée aristotélicienne selon laquelle l'homme est le principe formel de la génération, tandis que la femme n'est que le principe matériel. Il propose d'ailleurs une curieuse théorie : l'œuf de poule donnerait naissance à un coq si sa forme se rapproche de celle de la sphère (figure géométrique parfaite), à une poule s'il est allongé ; théorie supportant l'idée de la supériorité du « principe mâle » sur le « principe femelle »... Cette conception de la genèse fait sourire l'embryologiste contemporain qui sait qu'un œuf peut se développer par parthénogenèse, alors qu'un spermatozoïde seul, ne peut rien donner ! Elle met surtout en relief le fait que toutes les théories ou hypothèses, avant d'être acceptables, doivent être soumises au contrôle rigoureux de l'observation *et* de l'expérimentation, et ceci, quelles que soient l'autorité et l'ingéniosité de leurs inventeurs...

Dans le livre d'Albert le Grand, *De Animalibus*, cependant, l'embryologie du poussin y est analysée de manière très détaillée et y est surtout mieux appréhendée qu'elle ne l'avait été au cours des siècles précédents. Son analyse du développement des poissons représente aussi une avancée importante dans le domaine. La méthode d'Albert le Grand pour ses études embryologiques est proche de celle d'Aristote : il cherche à découvrir, par une approche comparative, des correspondances entre les organes des oiseaux, ceux des mammifères et ceux d'autres vertébrés ; ceci en expliquant que la physiologie, l'anatomie et l'embryologie de l'homme et des animaux sont en tous points identiques puisque la matière, qui est soumise aux mêmes forces, à un comportement similaire.

Les travaux d'Aristote et de Galien sur l'embryologie sont très largement acceptés et développés dans les ouvrages de l'italien Alberto Magno (1206-