



Le voyage vers la naissance : le parcours et l'arrivée

Charles R. Scriver

C.R. Scriver: Institut de recherche, Centre universitaire de santé, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie et de génétique humaine, 2300, rue Tupper, Montréal (Québec) H3H 1P3, Canada.

Toute personne qui s'engage dans le processus de la reproduction espère qu'elle pourra mener à terme une grossesse saine et sans risque qui conduira au développement normal du fœtus. Les femmes en âge de procréer représentent environ 20 % de la population des pays développés.

T. Dobzhansky affirmait qu'en biologie rien n'a de sens sans l'évolution; et l'on pourrait ajouter qu'en médecine, rien n'a de sens sans la biologie. La reproduction est un processus biologique fondamental et essentiel, et l'ontogenèse humaine reproduit la phylogenèse biologique. Déjà, le Projet Génome nous révèle l'importance du rôle du génome d'un organisme dans ses programmes de développement. Ainsi, chez *Caenorhabditis elegans*, on retrouve des programmes universels issus de la complexité métazoaire déjà présente au moment de l'explosion cambrienne. Certains gènes propres à ces organismes sont des gènes « inventés » ou encore égarés dans une lignée phylogénétique particulière [1]. Le Projet Génome, à la fois dans ses phases structurelles et fonctionnelles, entraînera inévitablement une meilleure compréhension du développement fœtal et embryonnaire de l'être humain.

La reproduction est essentielle à la survie de toute espèce et elle repose sur deux paradigmes de la biologie: (1) la transmission de l'information

veille à la fidélité de la réplication et de la transmission de l'information codée par l'ADN d'une génération à l'autre, bien qu'il faille reconnaître les erreurs (mutations) de transmission et d'information qui peuvent affecter le phénotype; (2) l'utilisation de l'information crée les phénotypes. La sélection naturelle agit sur le phénotype; elle se manifeste à trois étapes différentes du développement de l'organisme: le gamète, l'embryon ou fœtus et le nouveau-né. En d'autres mots, la biologie a pour objet le passage d'une génération à l'autre, et la médecine se préoccupe surtout de la génération actuelle [2]. Le chemin qui mène du gamète au nouveau-né demeure l'un des plus dangereux parcours pour l'être humain: seulement un cinquième de ces voyages se terminera par une naissance vivante.

Dans toute société dans laquelle on observe une diminution importante des taux de fertilité, l'infertilité biologique constitue un obstacle tragique pour ceux qui veulent avoir des enfants. Comme le risque d'infertilité touche 10 % des couples, il constitue un sujet d'étude tout désigné. Quand un ovocyte fécondé entreprend le voyage pour devenir embryon, il doit, pour se nourrir, s'implanter dans la muqueuse utérine. Il est donc important d'améliorer nos connaissances dans les domaines de la biologie de l'implantation et de la biologie du placenta. Entre-temps, les recherches

entreprises pour développer un placenta artificiel aussi efficace que le placenta naturel n'ont pas encore porté leurs fruits. Dans la plupart des cas, le placenta est un hôte généreux pour le fœtus, mais il peut à l'occasion transmettre des substances toxiques de la mère au fœtus – et vice versa – causant ainsi du tort à l'un ou à l'autre. Dans d'autres cas, le placenta ne fournit pas la nutrition adéquate. Ainsi, 10 % des prématurés et 3 % des enfants nés à terme souffrent d'un retard de croissance intra-utérin. Chacun de ces phénomènes constitue un champ d'intérêt pour la recherche orientée vers le patient, la recherche orientée vers la maladie et la recherche fondamentale.

Lorsque leurs propres capacités de reproduction échouent ou qu'il existe un risque grave – hérité ou congénital – pour la santé de l'enfant, les couples peuvent faire appel aux « nouvelles techniques de reproduction ». Au Canada, une Commission royale a conclu qu'il fallait « procéder avec prudence » quant au recours à ces nouvelles techniques [3]. Par ailleurs, l'utilisation d'un « fécondostimulant » peut parfois entraîner des naissances multiples (triplés, quadruplés, et plus) et les enfants, habituellement nés prématurément, sont tous de très faible poids à la naissance. L'enfant prématuré et l'enfant de faible poids constituent tous deux des problèmes importants de la biologie humaine et de la médecine périnatale. Karn et Pen-

rose [4], et Terrenato *et al.* [5], ont démontré qu'un poids au-dessus ou au-dessous de la normale – ou encore une naissance prématurée – conduit inexorablement à une sélection naturelle négative. Le poids humain à la naissance est, en effet, un exemple classique de « sélection stabilisatrice » et l'accouchement prématuré constitue une « sélection directionnelle » [5, 6]. Ainsi, au Canada, entre 7% et 10% des grossesses se terminent par la naissance d'un enfant prématuré ou d'un enfant de faible poids, et l'on attribue à cette cohorte 75% de la mortalité de la petite enfance et des incapacités à long terme. Les responsables de l'élaboration des politiques de santé publique peuvent se demander pourquoi nous ne comprenons pas encore les mécanismes fixant le moment de la naissance [7], qui nous permettraient de contrôler et de prévenir les naissances prématurées et le faible poids à la naissance. La solution réside surtout dans le domaine de la biologie. Les données recueillies au cours d'une période de 20 ans [5] démontrent que, alors que les facteurs de risque « non biologiques » de la grossesse et de la parturition sont en voie d'être éliminés, l'importance relative de facteurs biologiques causant le faible poids à la naissance (l'héritabilité du problème) sont en augmentation.

À la naissance de leur enfant, les parents espèrent tous qu'il sera bien constitué. Le développement de tout organisme multicellulaire peut emprunter d'innombrables chemins, déterminés génétiquement [1]. Ainsi, l'identification des gènes responsables du développement du visage et des membres progresse à une vitesse encourageante, et nous pouvons expliquer biologiquement de nombreux défauts et syndromes. Ces découvertes peuvent aider les parents à faire face à ces problèmes et, mieux encore, contribuer à leur prévention – ou du moins à celle de leur récurrence au sein d'une même famille. Quand il existe un risque que l'enfant ne naisse pas en bonne santé, les parents font appel au conseil génétique, qui peut inclure le diagnostic prénatal. Dans nombre de sociétés, le diagnostic prénatal utilisant diverses méthodes fait maintenant partie intégrante des soins de santé dispensés pendant la grossesse. Il suscite toute-

fois plusieurs points de vue (parfois conflictuels), qui ont été présentés dans le Rapport final de la Commission royale sur les technologies de reproduction [3].

Vouloir s'assurer que le développement cognitif de l'enfant est normal est une préoccupation particulièrement humaine. L'émergence des technologies appropriées et des études scientifiques ont amélioré nos connaissances quant aux causes et aux catégories de « retard mental », et aux mesures à prendre pour prévenir certaines de ses formes. Par exemple, les programmes de dépistage chez les nouveau-nés permettant le diagnostic précoce et un traitement pour la phénylcétonurie font maintenant partie des soins de santé périnataux à l'échelle du globe. De telles approches démographiques sont devenues les signes avant-coureurs de l'utilisation de nos connaissances des variations génétiques individuelles dans le contexte des tests génétiques et de l'évaluation des risques chez les individus et les familles [8]. En biologie, l'empreinte génétique, également appelée « l'effet positionnement », est un fait depuis longtemps reconnu [9]. Lorsque la composition du chromosome entier provient de la contribution d'un seul des deux parents, il en résulte un échec du développement. Pour se développer, l'être humain a besoin de deux parents, chacun ayant un génome différent. La contribution génétique paternelle joue un rôle important dans le développement placentaire, alors que la contribution maternelle est nécessaire au développement de l'embryon lui-même. Le phénomène de disomie uniparentale, identifié dans certaines maladies, comme les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman, a démontré l'importance des régions du génome dont l'empreinte couvre des domaines plus grands que celui des gènes uniques. Même si le mécanisme biochimique de l'empreinte génétique est très peu compris, nous savons qu'il existe une série d'étapes mettant en cause l'effacement de l'empreinte, la création d'une nouvelle empreinte appropriée au genre, la transmission d'un génome complet dont l'empreinte est adéquate, et l'héritage d'empreintes maternelles et paternelles utilisant la division des cellules somatiques.

Il nous reste encore beaucoup de choses à découvrir sur ce voyage qui nous conduit de l'union gamétique à la naissance d'un être vivant. Or, si nous nous préoccupons des enjeux et des problèmes s'y rapportant, la recherche sur tous les aspects de la biologie de la reproduction et du développement fœtal doit continuer. La science s'attaque à notre ignorance ; son héritage prend la forme de concepts, de bases de données et de technologies. Les présentations de ce numéro de *médecine/sciences* sont la suite logique d'autres articles de cette série publiée par *médecine/sciences* – « Révolution du génome » (janvier 2000), « Développement et évolution » (février 2000) – et elles précèdent de façon très appropriée le numéro d'avril 2000, « Le temps en biologie » qui sera soumis à notre réflexion ■

RÉFÉRENCES

1. Ruvkun G, Hobert D. The taxonomy of developmental control in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1998; 282: 2033-40.
2. Scriver CR. Disease, war, and biology: languages for medicine and pediatrics. *Pediatr Res* 1995; 8: 819-29.
3. Royal Commission on Reproductive Technologies. *Proceed with care: final report of the Royal commission on new reproductive technologies*, 2 vol. Government of Canada, 1993.
4. Karn MN, Penrose LS. Birthweight and gestation time in relation to maternal age, parity and infant survival. *Ann Eugenics* 1951; 15: 206-33.
5. Terrenato L, Gravina MF, San Martini A, Ulizzi L. Natural selection associated with birthweight. III. Changes over the last twenty years. *Ann Hum Genet* 1981; 45: 267-78.
6. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The genetics of human populations*. San Francisco: W.H. Freeman, 1971.
7. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1: 460-3.
8. Scriver CR. Book review: assessing genetic risks. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 814-6.
9. Sapienza C, Hall JG. Genome imprinting in human disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle E, Childs B, Vogelstein B, Kinzler K, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw Hill, 2000 (sous presse).

TIRÉS À PART

C.R. Scriver.