



Holoprosencéphalie alobaire, cyclopie et associations énigmatiques chez des lapins nouveau-nés

Serge Bonin, Michel Gruaz, et Esther van Praag

L'holoprosencéphalie est une malformation congénitale grave et complexe du cerveau, due à un défaut du clivage médian du prosencéphale en deux hémisphères cérébraux. Elle est caractérisée à des anomalies cranio-faciales typiques.

Le mot cyclopie vient du grec ancien Κύκλωψ (Kyklops), soit œil rond. Il se réfère à des êtres étranges dans la mythologie grecque, des géants ne possédant qu'un œil au milieu de la face, sinon normale. Leurs parents d'Ouranos (le Ciel) et de Gaïa (la Terre) ont donné naissance à trois enfants dotés de force, de pouvoir et d'armes particulièrement dangereuses. Il y a eu les

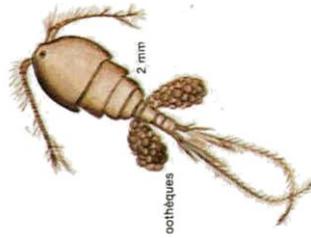
cyclopes ouraniens, forgerons, bâtisseurs et pasteurs. Certains y voient une analogie avec l'œil central des volcans plutôt que d'êtres vivants. D'autres civilisations possèdent aussi des croyances ou légendes où apparaissent des êtres avec un seul œil central. Tel est le cas chez les Irlandais et les Ossètes. La réalité de l'homme ou de l'animal né avec une cyclopie est,



Figure 1 : Découverte extrêmement rare : nouveau-né Géant des Flandres présentant une association d'anomalies morphologiques cérébrales et faciales majeures.

malheureusement, tragique, car la plupart des cas ne sont pas viables. Mais elles peuvent être à l'origine de ces histoires terrifiantes de monstres géants.

Il existe par ailleurs un petit crustacé d'eau douce, le cyclope, qui ne possède qu'un œil médian simple. D'où son nom.



Cyclopie chez les vertébrés

Le développement du système nerveux et de l'encéphale est complexe chez l'embryon. Il se forme à partir de la notochorde, une structure cartilagineuse qui deviendra l'origine de la plaque neurale et des corps vertébraux. Le mécanisme d'induction neural aboutira à la formation d'un tube neural, qui se fermera progressivement sur toute la longueur de la région cervicale vers la région caudale. Des défauts de fermeture entraînent différentes pathologies chez le nouveau-né:

- Un défaut de fermeture de l'ouverture antérieure du tube neural (neuropore) est

caractérisé par une absence de cerveau chez l'embryon (anencéphalie), soit l'apparition d'un cerveau en dehors du crâne (hernie du cerveau ou encéphalocèle) (Figure 2).

- Un défaut de fermeture de l'ouverture postérieure du tube neural provoque une malformation de la colonne vertébrale appelée *spina-bifida*.

Coordination de l'expression génétique

Les processus à l'origine du cerveau et l'apparition de neurones moteurs sont sous le contrôle de la glycoprotéine Sonic Hedgehog (SHH). Cette protéine de la voie de signalisation Hedgehog (mise en place des organes durant le développement embryonnaire) intervient dans la régulation de la formation des doigts et l'organisation du cerveau. Elle se propage selon un gradient de concentration dans l'embryon et contribue à l'apparition de l'axe dorso-ventral chez celui-ci. L'effet produit sur les cellules est différent selon sa concentration.

Une concentration anormale de la protéine Sonic Hedgehog affectera le développement du cerveau. Elle peut avoir



Figure 2 : Lapins nouveau-né présentant un défaut de fermeture du tube neural durant le développement embryonnaire, causant un cèle du cerveau (gauche) ou un spina bifida (droite, https://www.devtox.org/nomenclature/ml_imag_im.php?img=1.1117.5226-3-01).

	Divisions embryologiques		Divisions anatomiques	
Encéphale	Prosencéphale	Télocéphale	Cerveau	
		Diencephale		
	Mésencéphale	Mésencéphale	Tronc cérébral	
	Rhombencéphale	Métencéphale		Protubérance annulaire
				Cervelet
Myélocéphale	Moelle allongée	Tronc cérébral		
Moelle spinale			Moelle épinière	

Table 1 : Division du cerveau lors du développement de l’embryon vertébré. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rhombencéphale>

une origine génétique comme par ex. une mutation des gènes impliqués dans la régulation de SHH. Les gènes de facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) semblent aussi jouer un rôle dans le contrôle de la concentration de SHH dans le cerveau en formation. Finalement, un stéroïde alcaloïde végétal est capable de bloquer la voie de signalisation SHH.

Formation du cerveau

La formation du cerveau s’effectue progressivement au-dessus de la moelle épinière (Table 1, Figure 3). Différentes structures se constituent par

bourgeonnement.

Le prosencéphale : cette structure va se diviser en deux vésicules secondaires, le diencephale et le télencéphale. Ce dernier donnera naissance aux deux hémisphères cérébraux.

Le mésencéphale dérive de la vésicule cérébrale moyenne de l'encéphale primitif. Il assure le contrôle moteur des muscles et les réflexes sensoriels de la vision et de l’audition.

Le rhombencéphale représente la partie postérieure du cerveau. Il se subdivise en deux portions (métencéphale et

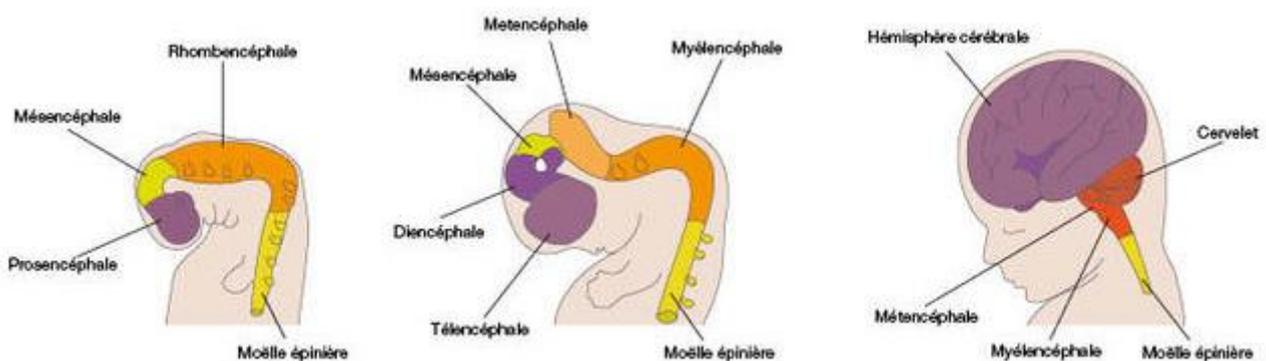


Figure 3 : Développement et division du tube neural et formation de différentes parties composant le cerveau.

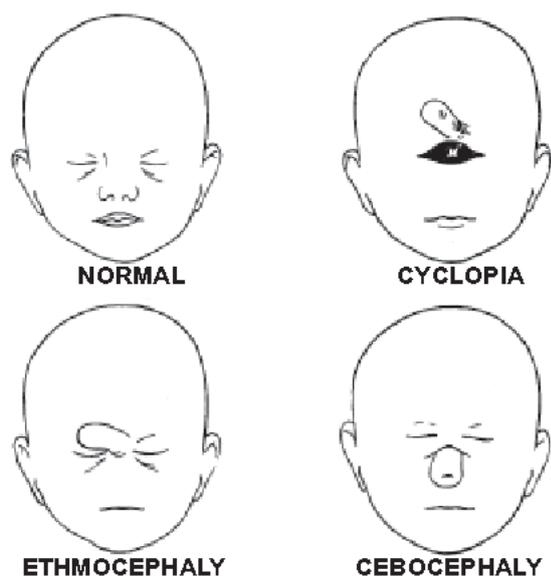


Figure 4 : Caractéristiques cranio-faciales évocatrices de l'holoprosencéphalie alobaire chez l'homme.

myélocéphale) qui donneront naissance au cervelet et au bulbe rachidien (moelle allongée).

Division médiane

Durant l'embryogénèse, la division normale longitudinale du cerveau primitif en deux hémisphères cérébraux et deux ventricules est étroitement coordonnée par de différents gènes. Ces derniers régulent la synthèse de protéines de signalisation, qui vont indiquer aux cellules du cerveau primitif de former les hémisphères droit et gauche. L'inactivation de plusieurs gènes ou la mutation d'un gène aura des répercussions structurelles graves au niveau du cerveau, associée à des malformations congénitales spécifiques et plus ou moins graves du crâne et de la face. Selon la sévérité de l'anomalie, l'altération du processus entraîne un clivage médian partiel ou une absence totale de clivage du prosencéphale en deux hémisphères cérébraux distincts.

Cet ensemble de malformations congénitales particulières est appelée holoprosencéphalie. Les individus naissant avec une telle malformation ne sont souvent pas viables.

L'holoprosencéphalie présente une grande variabilité de phénotypes. Plus l'altération du clivage du cerveau antérieur apparaît tôt dans le développement de l'embryon, plus la pathologie sera sévère.

Holoprosencéphalie alobaire

L'holoprosencéphalie alobaire est l'atteinte la plus sévère des malformations congénitales du cerveau et de la face (Figure 4). Les individus atteints par cette malformation ne sont en général pas viables.

Causes

Les causes ont des origines variées.

L'holoprosencéphalie alobaire est souvent associée à une aberration chromosomique. Elle peut aussi avoir une origine multigénique chez l'homme. Quarante pourcent des cas sont causés par des mutations dans les gènes impliqués dans la production et la propagation d'une molécule spécifique dans le tube neural. Cette dernière induit la différenciation correcte des structures ventrales du cerveau. Seize autres gènes mutés cibles ont été identifiés à ce jour. Ils agissent collectivement dans la régulation de l'activité de cette molécule. Tout défaut à ce stade embryonnaire entrainera l'apparition d'un phénotype holoprosencéphalique de type cyclopie. La maladie est donc caractérisée par une grande complexité génétique.

Il a aussi été suggéré que la cyclopie soit causée par le gène récessif *cy* chez les lapins. D'autres causes génétiques incluent une consanguinité élevée, du 2ème degré,

par ex. entre des membres d'une même nichée.

Une plante peut causer une holoprosencéphalie lorsqu'elle est ingérée par des femelles gestantes dont les embryons sont à un stade de développement précoce. Il s'agit de la vérâtre de Californie (*Veratrum californicum*). Cette plante contient un alcaloïde stéroïde : la cyclopamine et la jervine (Figure 5). Ces molécules bloquent la voie de signalisation Hedgehog et induit ainsi un retard de développement chez les embryons. Des molécules tératogéniques comme la thalidomide peuvent aussi induire une holosencéphalie chez le lapin.

Enfin, des causes environnementales ne peuvent pas être exclues, comme une maladie préexistante liée au métabolisme du cholestérol, l'hyperglycémie ou une infection virale chez la lapine gestante.



The Lamb and the Flower

The sheep, born in Idaho, were a victim of the wild corn lily (inset). This flower contains a potent chemical called cyclopamine that was eaten by the lambs' mother, causing a birth defect. The chemical caused lambs to be born with a single eye and a malformed brain, but now it is serving as the blueprint for new cancer drugs.

Figure 5 : La vérâtre de Californie (*Veratrum californicum*) cause une holoprosencéphalie lorsqu'elle est ingérée chez des femelles gestantes dont les embryons sont à un stade de développement précoce.

Pathogénèse

L'absence complète de clivage et de diverticulation du cerveau primitif en deux hémisphères cérébraux entraîne une holoprosencéphalie alobaire. Le cerveau est ainsi constitué d'une cavité ventriculaire unique en forme de fer à cheval. La scissure longitudinale entre les hémisphères cérébraux est absente. De ce fait, les fibres nerveuses interconnectant les deux hémisphères cérébraux (corps calleux) sont également absentes. Les noyaux gris centraux et les thalami rudimentaires (diencéphale) sont fusionnés sur la ligne médiane. Le tronc cérébral et le cervelet sont en général présents, mais ils sont malformés. Il y a une unique artère cérébrale antérieure.

Le cerveau est bordée de parenchyme cérébral à l'avant et délimitée par une paroi fine dans sa partie postérieure. Le système ventriculaire, représentant normalement un ensemble de cavités situées à l'intérieur du cerveau, fusionne et forme une cavité unique (monoventricule). Vers l'arrière du cerveau, le monoventricule peut se transformer en une poche liquidienne (sac dorsal) qui exerce une pression sur le parenchyme cérébral périphérique. La taille du monoventricule est variable. En effet, la quantité de liquide céphalorachidien (LCR) dans le système des ventricules cérébraux est régulée par l'aqueduc de Sylvius. Chez les individus souffrant d'holoprosencéphalie alobaire, l'ouverture de cet aqueduc est absente (atrésie), entraînant une accumulation de liquide et, par conséquent, la dilatation du ventricule cérébral unique (hydrocéphalie).



Figure 6 : Lapin nouveau-né présentant une l'holoprosencéphalie alobaire d'apparence ethmocéphalie, avec un proboscis au-dessus d'une orbite unique, une formation oculaire duplexe et un appareil nasal atrophié.
https://www.devtox.org/nomenclature/ml_manus.php?mno=110325066&spc=3).

Cette malformation entraîne également des anomalies faciales de la ligne médiane (Figures 6, 7, 8). Les plus évocatrices sont :

- La présence d'une seule orbite oculaire située sur la ligne médiane. Dans le cas de la cyclopie, il contient un œil unique. Dans le cas de la synophtalmie, il y a un dédoublement des structures internes de l'œil à des degrés variables, voire la

présence de deux yeux joints. Dans le cas d'une cébocéphalie, les deux yeux hypotéliques sont distincts et très rapprochés. Les nerfs optiques sont en général fusionnés en un nerf unique ;

- L'absence du système olfactif, de nez ou arrhinie. Les tractus olfactifs sont fusionnés en un tractus unique, mis peuvent aussi être absents ;



Figure 7 : Lapin nouveau-né cyclope de type *Astomia agnathia*, avec un œil unique sur la face, une absence de nez, une atrésie des mâchoires et une rotation des oreilles. Vidéo : JoAnna Bova <https://www.youtube.com/watch?v=vQwMhyuUUwA>

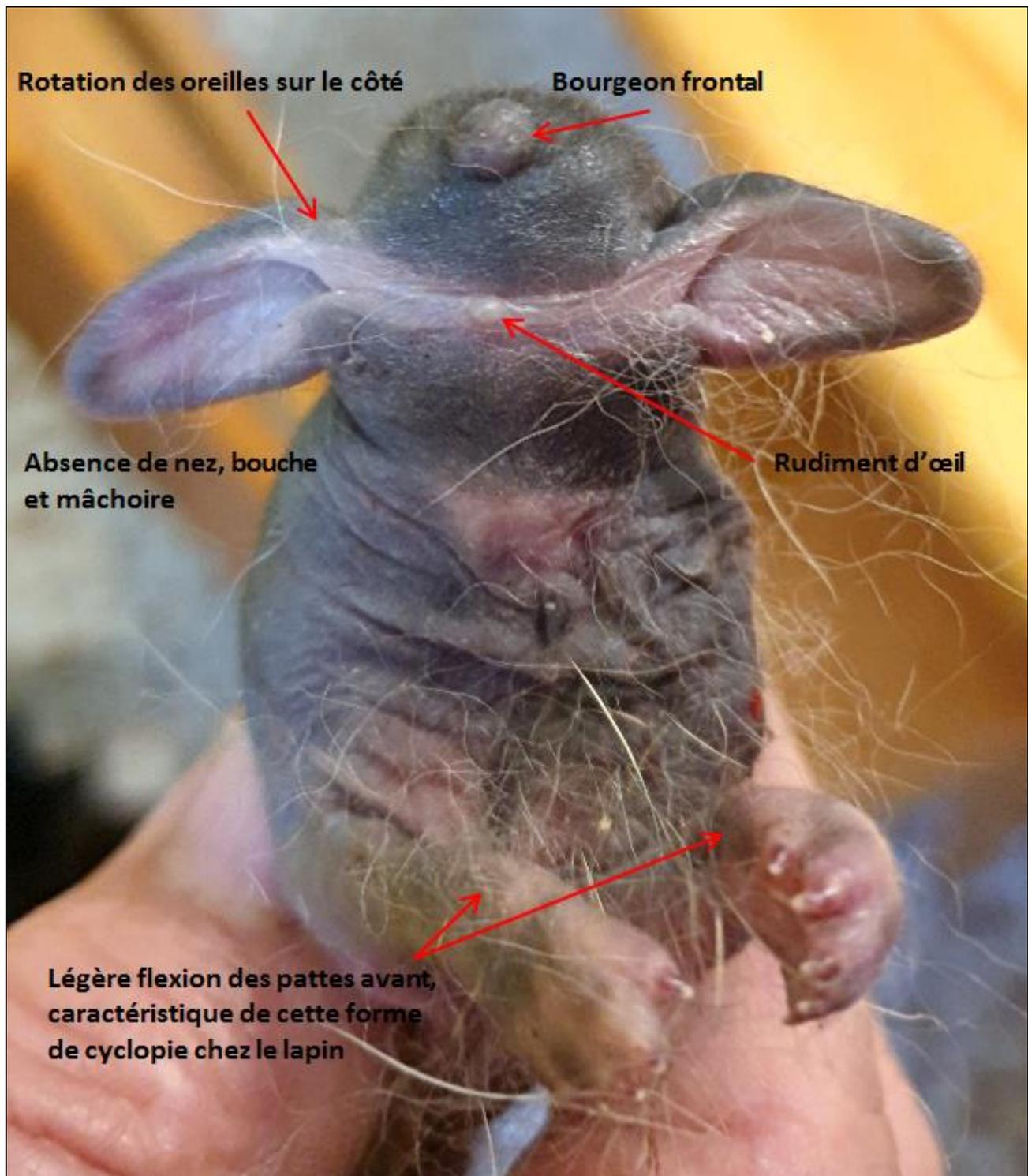


Figure 8 : Malformations cranio-faciales sévères chez un lapin nouveau-né, avec un positionnement caudale des oreilles, sans nez (arrhinie), sans bouche (astomie) et sans mâchoires (agnatie).

- La présence d'une trompe ou proboscis, aussi appelée nez tubulaire. Il résulte d'une absence de développement du revêtement du bourgeon frontal. Cet

appendice est situé sur la ligne médiane sus-orbitaire de la tête (ethmocéphalie), au-dessus de l'œil. En effet, en raison de la non-séparation des ébauches oculaires,

le nez ne peut pas migrer vers le bas de la face durant le développement embryonnaire.

Association énigmatique

L'holoprosencéphalie alobaire avec cyclopie est exceptionnellement associée à d'autres malformations allant de l'absence de la mâchoire à un défaut de migration des oreilles de la position ventrale vers la position crâniale durant l'embryogenèse (otocéphalie). Ces dernières restent au niveau des joues, sur le côté de la tête. Des études chez l'homme ont montré que cette forme très grave d'holoprosencéphalie concerne surtout des individus de sexe féminin. Le monde animal n'est pas épargné. De tels individus ont été observés chez les cochons d'Inde, les moutons, les souris et les lapins (Figures 7, 8). Ils souffrent habituellement d'autres malformations congénitales. La plus fréquente est un arrangement spatial anormal des organes internes, pairs ou non, dans le thorax et/ou la cavité abdominale (hétérotaxie), par rapport à un axe de symétrie droite/gauche chez un individu normal. Les causes et la pathogénèse de cette association restent énigmatiques. Elle apparaîtrait liée à une altération de l'action inductrice de la plaque préchordiale (qui donnera plus tard l'ouverture buccale) sur les tissus de la portion prosencéphalique du tube neural et les cellules de la crête neurales. Au niveau du crâne, une partie de ces cellules se différencie normalement en cartilage, en os et en ganglions. D'autres contribuent à la formation de la mâchoire et de l'oreille moyenne, entre-autres. Pas chez ces individus. Mais cela n'explique pas toutes les manifestations cliniques observées chez les individus affectés.

Conclusion

Le développement des structures crânielles et faciales et celles du cerveau est

le résultat de relations complexes entre la coordination génique et différents mécanismes de signalisation. Une anomalie ou un défaut peut intervenir à tout moment de ce stade crucial du développement embryonnaire, expliquant un large spectre clinique large avec une grande variabilité de phénotypes chez les nouveau-nés lapins affectés.

Références

- Booth JL, Peng X, Baccon J, Cooper TK. Multiple complex congenital malformations in a rabbit kit (*Oryctolagus cuniculi*). *Comp Med*. 2013 Aug;63(4):342-7.
- Hersh JH, McChane RH, Rosenberg EM, Powers WH Jr, Corrigan C, Pancratz L. Otocephaly-midline malformation association. *Am J Med Genet*. 1989; 34:246-249.
- Keeler RF. Teratogenic compounds of *Veratrum californicum* (Durand) X. Cyclopia in rabbits produced by cycloamine. *Teratology*. 1970 May;3(2):175-80.
- Lindsey JR, Fox RR. 1994. Inherited diseases and variations. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE. *Biology of the laboratory rabbit*. San Diego (CA): Academic Press.
- Matsubara Y, Mikami T. [Teratogenic potentially of single dose of thalidomide in JW-NIBS rabbits]. *Jikken Dobutsu*. 1985 Jul;34(3):295-302.
- Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, Tsui LC, Muenke M. 1996. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357-360.
- Sawin PB, Crary DD. 1964. Genetics of skeletal deformities in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Clin Orthop Relat Res* 33:71-90. Wright S. Factors which determine otocephaly in guinea pigs. *J Agric Res*. 1923; 26:161-181.
- Wright S. On the genetics of subnormal development of the head (otocephaly) in the guinea pig. *Genetics*. 1933; 19:471-503.
- Wright S, Wagner K. Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearing on the classification and interpretation of vertebrate monsters. *Am J Anat*. 1934; 54:383-447.
- Zusman, I., Ornoy, A. (1990). Embryonic resistance to chemical and physical factors: manifestation, mechanism, role in reproduction and in adaptation to ecology. *Biological Reviews* 1990; 1-18.