

La mathématisation complète d'un vertébré s'avère possible

VINCENT FLEURY

*Institut de Physique et d'Ingénierie
Université de Rennes 1*

Introduction.

Ce chapitre traite de la compréhension physico-mathématique du développement des embryons.

La biologie du développement a accompli de formidables progrès ces vingt dernières années notamment avec la découverte de gènes «architectes», les gènes *hox*, qui sont réputés établir, ou participer à l'établissement, des diverses parties du corps (00). Il faut noter également d'énormes progrès en imagerie des tissus, marquages histochimiques, microscopie de fluorescence, confocale et multiphoton, animaux transgéniques GFP etc.

Cependant, la description génétique du développement d'un embryon se heurte toujours à des difficultés conceptuelles très réelles. Tout d'abord, toute croissance, allongement, pli, ne peut avoir lieu qu'avec l'exercice d'une force, et d'un trafic de matière qu'il faut donc *in fine* coupler aux expressions de gènes. Mais qu'est-ce qui garantit que ce n'est pas plutôt l'inverse : que les forces induisent les expressions et que les organismes

ne sont pas plutôt des sortes de cartes de contraintes, comme on en obtient, par exemple, en regardant par polariscopie du plastique contraint (00)? Par définition, les gènes du développement doivent être mécano-actifs, ou mécano-sensibles (00,00), et probablement les deux, en vertu du principe de Le Châtelier.

En second lieu, la description des actions génétiques en termes d'inductions de gènes les uns sur les autres est très floue, et conduit le plus souvent à des régressions en spirale descendantes, dont on ne voit pas la fin : à un moment, quelque chose disparaît souvent « sous le tapis ». Ainsi, on peut expliquer le développement d'un membre par l'organisation de champs de diffusion dans un bourgeon de membre. Mais alors, qu'est-ce qui établit le bourgeon de membre? Et le mécanisme de formation des membres n'est-il pas déjà entièrement contenu dans la formation de ce bourgeon?

Par ailleurs, le réemploi constant de gènes dans l'organisme paraît un peu mystérieux, fruit du hasard, forcément, ou d'un mécanisme biochimique complexe, renvoyé à une boîte noire dont le détail requiert de formidables outils d'analyse. Si des gènes se mettent, subitement, à être réactivés en arrière d'un organe en croissance, par exemple, c'est forcément, dans la logique actuelle, qu'une cascade chimique s'est trouvée, fortuitement, solliciter à nouveau ce gène. Le détail du mécanisme échappe donc à une compréhension simple, puisqu'il suppose de comprendre le formidable réacteur chimique qu'une cellule peut être. La compréhension de ce genre d'enchaînements biochimiques n'est pas à la portée de n'importe qui; il est presque non vulgarisable, et conforte le scientifique dans l'idée que le développement est une loterie.

Sur le plan paléontologique, la situation, vue du point de vue d'un physicien ou d'un mathématicien, n'est guère satisfaisante non plus : des modifications de parties du corps sont attribuées à des adaptations ou évolutions de certaines parties, sans que le mécanisme même de cette modification soit, le plus souvent, éclairci. L'évolution n'est pas une théorie prédictive, comme le fait justement remarquer Morange (00). La description biochimique donnée ci-dessus conforte l'idée d'un développement sans direction, presque sans logique. Quel sens a une expression comme « un membre de tétrapode dérive d'un pli ectodermique »?

Cette situation, et la difficulté, évidemment, d'interpréter les archives paléontologiques, dont on ne saurait blâmer les paléontologues, conduit à des études très complexes sur le plan descriptif des homologues entre parties du corps, qui sont âprement débattues. Quand bien même une homologie ne serait qu'un petit glissement de matière, comment s'opèrent ces glissements, et, lorsque des parties du corps ne sont pas exactement homologues, comme les mains ou les nageoires, à quoi l'attribuer? En l'absence d'une compréhension mécaniste de l'établissement d'un organe ou d'un membre, les débats relèvent souvent de la rhétorique. Cette rhétorique est facilitée par la vision actuelle du développement qui repose sur des chaînes de réactions déterminées par des processus aléatoires, en sorte que les inductions des parties les unes sur les autres sont largement aléatoires elles-mêmes, et permettent toutes les interprétations. En un mot : le développement d'un individu ne relève pas d'une théorie unique, mais d'un ensemble de micro-phénomènes empilés les uns sur les autres au cours du développement, d'un long et patient bricolage. Tout ou presque est possible. Dans cette vision, nous aurions aussi bien pu avoir une trompe, ou des cornes.

A contrario, un certain nombre d'auteurs créationnistes, dont certains sont de bonne foi, défendent des idées de « dessein intelligent » (00), ce qui pollue gravement le débat en suscitant des polémiques stériles, sinon ravagantes. Ils sont de bonne foi car ils n'arrivent pas à croire que la théorie Darwinienne ait pu produire ce qu'elle a produit. Le cœur répond mais si. Cependant, les idéologies religieuses, téléologiques, font un grand tort à la pure science, en ce sens qu'elles rendent suspectes des concepts très simples de physique, comme le concept de dynamique : une bille descend une pente pour aller s'arrêter dans une vallée, personne ne songe à invoquer l'intervention de Dieu. Pourtant, si l'on avance l'idée que des mécanismes très simples de physique puissent induire une direction à tout ou partie de l'évolution d'un organisme l'idée soudain est horifiante.

Le fond même de ces polémiques a sa raison d'être : il existe un problème avec les théories actuelles du développement. La plupart des animaux apparaissent au cours d'un événement rapide, appelé explosion du Cambrien (00), puis les plans d'ensemble des animaux sont assez stables, et ne subissent que des modifications de détail, voire minimales, souvent dans le sens d'un accroissement de la partie supérieure du corps (appari-

tion du cou, du crâne, complexification des membres etc.), mais en même temps de la partie inférieure (apparition de jambes, et comme par hasard, la taille du cerveau augmente quand l'homme se relève), ce qui semble pointer vers l'homme et excite le petit fond de charlatanerie tapi en chacun de nous. À l'intérieur des plans d'ensemble, les inductions sont « bizarrement » très limitées : on ne verra pas un vertébré avec une pince de crabe, un vertébré octopode. Et pourquoi pas, s'il suffit d'une induction génétique ?

Le terme d'explosion s'est imposé de lui-même, il n'a pas été forgé par des créationnistes. Existe-t-il une théorie Darwinienne de l'explosion ? Dans un livre récent, un auteur présente l'évolution de proche en proche des membres des animaux comme autant de preuves de la théorie Darwinienne de l'évolution, ce qui semble raisonnable¹. Cette démonstration prouve que la théorie darwinienne peut rendre compte d'une évolution de détail, comme la transformation de poils en plumes ou l'allongement progressif d'un membre. La même démonstration qui explique qu'en cinq cent millions d'années on peut passer d'un poisson à un primate, rend impossible l'apparition en dix millions d'années d'un poisson à partir de... on ne sait quoi. L'évolution ne rend pas compte, ou fort mal, de « sauts » évolutifs qu'on attribue, par exemple, à des concentrations réduites d'animaux dans des poches isolées, où la dynamique de l'évolution peut être accélérée.

Le second problème de la théorie du développement est lié à la complexité effarante de la biologie moléculaire, qui explique très mal la stabilité et la banalité des organismes vivants (00). Ainsi, tous les arbres, pris au hasard, sont, en gros, des cylindres, malgré la diversité de leurs génomes. Cette forme typique en cernes concentriques n'a sans doute rien à voir avec la génétique, mais avec quelque chose de plus fondamental : la croissance radiale à partir d'un centre induit automatiquement une croissance cylindrique, dont le développement est plus rapide sur les bords, moins contraints, qu'au centre, où, pour rajouter une cellule, il faudrait déplacer beaucoup de matière. C'est pourquoi les arbres sont, en gros, des fûts cylindriques croissant rapidement sous l'écorce et très peu dans l'aubier. La diversité des organismes est trompeuse.

1 Machin

Je vais dans ce texte présenter une théorie nouvelle de l'origine des vertébrés, et particulièrement, des tétrapodes (00). Cette théorie *n'est pas* rhétorique. C'est une théorie mathématique, qui décrit dans un extrême détail un événement qui existe, et qui est décrit expérimentalement par ailleurs, j'en donne les références (00). Cette théorie a pour vocation de décrire la position de *chaque* cellule, oui, je dis bien de *toutes* les cellules d'un organisme comme un vertébré tétrapode. De même qu'un tronc d'arbre est un cylindre dont on peut décrire simplement toutes les positions des cellules en coordonnées polaires, il existe une façon de voir les vertébrés, particulièrement les tétrapodes, à un certain stade de développement, qui permet de voir, de débobiner en quelque sorte, le fil de l'animal, et de positionner la totalité des cellules, suivant un système de coordonnées pertinent. C'est pourquoi, le titre de la conférence était : la mathématisation complète d'un vertébré s'avère possible.

Cet événement est connu depuis longtemps, ce n'est rien d'autre que «la gastrulation» (00). Cet événement, supposé créer l'estomac (*gaster* en latin), crée en fait à peu près tout, comme il sera montré ici. Avant la gastrulation, les organismes sont informes : ce sont des sphères ou des disques; après la gastrulation, ce sont des animalcules de quelques millimètres, complets quoique inachevés : ils ont des rudiments de poumon, sinon un poumon achevé, des rudiments de membres, sinon des membres entiers *etc.* Cette théorie démontre, ou montre, qu'il est possible que les vertébrés soient apparus très rapidement, peut-être en *une seule* génération. Il est possible que, parmi les vertébrés, les tétrapodes soient eux-aussi apparus en *une seule* génération. Oui : a contrario des idées habituelles, on peut montrer qu'un ensemble très important de propriétés d'un organisme arrivent *ensemble*, au cours d'un écoulement de matière très simple. Je donnerai de nombreux exemples dans cet article. Pour cette théorie, les vertébrés ne sont que le résultat d'un écoulement hyperbolique planaire croisé avec un flambage dans la direction perpendiculaire (00). C'est tout. Si peu de chose : d'un coup d'un seul, un organisme apparaît, qui a un axe dorsal, une tête à un bout, une queue à l'autre, des tubes digestifs et cardiaques, et très sûrement des membres ou en tout cas des nageoires. Ces traits arrivent ensemble, sans que l'évolution n'ait la possibilité de choisir ou d'évoluer indépendamment les sous-parties. La nature n'a pas «essayé» des animaux avec une tête aux deux bouts, ou une queue aux

deux bouts, des vertébrés à six ou huit pattes. L'espace des possibles est très restreint. Pourtant, elle a essayé certaines choses : le poisson torpille, le chat, l'homme. Nous verrons pourquoi il est plus facile de faire un chat à partir d'un poisson torpille, qu'un centaure, à partir d'un homme, par exemple. Des modifications simples du mécanisme, possiblement induites par la génétique, évidemment, occasionnent des bonds : l'apparition d'une paire de nageoires pelviennes, par exemple, est fort simple, et ne requiert aucune duplication de gènes. Nous verrons comment les parties utilisent des gènes communs automatiquement, de part la nature même du mouvement qui les établit (les parties). Ainsi, cette théorie ne contredit pas l'évolution, au contraire, elle fournit à l'évolution l'explication de certains sauts qualitatifs. Mais ces sauts qualitatifs ne sont pas n'importe quoi : pour changer un organisme dans son entier ou presque, il faut agir sur l'ensemble de la dynamique du mouvement or ce mouvement d'ensemble a ses contraintes physiques.

En quelque sorte, les animaux sont un tout, de même qu'un nœud papillon, et on ne saurait les comprendre en traitant chacune des parties séparément. Une des conclusions de ce travail est qu'il n'existe pas de cellules totipotentes : il existe, sans doute, des cellules capables de *tout* faire, c'est-à-dire de faire *le tout*, un bébé par exemple, mais il n'existe pas de cellule capable de produire n'importe quelle partie, séparément : on ne peut pas produire une mâchoire, une boîte crânienne, un morceau de bassin ou une vertèbre toutes seules « dans le vide » d'une boîte de Petri, alors qu'on peut produire des morceaux d'os ou de poumon, une dent ou de la peau. Nous verrons clairement pourquoi dans la suite.

Cette théorie donne à craindre qu'une partie de la biologie du développement repose sur une interprétation erronée des expériences, interprétation qui découle du point de vue adopté. Si l'on suppose que les formes apparaissent par inductions chimiques les unes sur les autres, par exemple, qu'il doit exister un gène induisant les vertèbres, alors on trouve fatalement que le gène Hox 11 est le gène de la vertèbre lombaire ou sacrale N° tant. Et pourtant, il n'existe peut-être *rien* de tel qu'un gène de vertèbre.

J'ai déjà été accusé deux fois de créationnisme, une fois dans le secret des rapports anonymes de referee, une fois publiquement au milieu d'un séminaire à Paris, dans un département de mathématiques (!), où je m'attendais pourtant à trouver mes plus empathiques soutiens. Je me crois

autorisé, compte tenu de ce type de réactions, de l'émotion qu'elles suscitent (surtout chez ceux qui en sont victimes), à dire explicitement que je ne suis pas un scientifique habité par une croisade religieuse. Je présente simplement la modélisation mathématique la plus plate, d'un phénomène parfaitement connu et observé. Les équations parlent d'elles-mêmes : rien n'est plus simple que d'obtenir le plan d'un vertébré tétrapode, cela prend moins d'une seconde dans un ordinateur, avec la bonne équation. Dieu n'est pas une hypothèse nécessaire. Chacun est libre de croire en Dieu ou pas, mais dire que les plans d'ensemble d'animaux peuvent apparaître en une seule génération avec de nombreux traits établis d'un coup, car reliés par les lois de conservation de la physique, ne signifie pas qu'on attribue cette apparition à Dieu, pas plus que l'existence du presque innombrable 3.1415926 n'est d'essence divine. Mon propos est purement scientifique, il met peut-être en péril une partie de l'activité des biologistes et des paléontologues, j'ai jusqu'ici plutôt l'impression que c'est moi qui suis mis en péril, l'univers de la recherche est souvent impitoyable...

Cependant, une fois ce modèle établi, un nombre considérable d'observations s'éclairent d'un coup. La nature a fait les choses, et elle les a bien faites. La plus remarquable d'entre elles est sans doute que les vertébrés ne peuvent avoir que 4 membres, situés pour deux d'entre eux au-dessus et pour deux autres au-dessous du nombril, les membres de gauche et de droite ayant une symétrie miroir, et les membres du haut et du bas ayant partiellement une symétrie miroir.

Dans ce modèle, les bras et les jambes tournent en sens opposés, les bras remontent aux coudes et les jambes descendent aux genoux à l'envers. Ce simple fait expliqué par le modèle très naturellement, n'a reçu aucune explication en biologie du développement, sauf à supposer des «inductions», dupliquées «par miracle» du haut du corps, vers le bas du corps (c'est-à-dire, par hasard). Si duplication il y avait eu, les membres auraient la même topologie, or ce n'est pas le cas : tous les tétrapodes ont des coudes et des genoux à symétrie miroir (00). Pas plus que je ne mène une croisade religieuse, je ne mène une croisade anti-biologique. Il va de soi que le modèle que je présente ici est parfaitement compatible avec les faits biologiques. C'est cela qu'il faut expliquer, et rien que cela.

Je donnerai en première partie les faits sur lesquels je m'appuie. En seconde partie le modèle, en troisième partie les confirmations expéri-

mentales, ou simplement observationnelles sans rapport avec les faits eux-mêmes. En regardant certains animaux, sans aucun microscope, on peut lire d'emblée le modèle. Ceci illustre un point banal en science : quand on tient le bon bout, on parvient à expliquer des observations qui n'étaient même pas dans le corpus initial qui posait question. Cela illustre aussi un autre point : les embryons, entre le millimètre et le mètre, ont le bon goût de grandir sans aucune morphogenèse. Il suffit de regarder un animal, d'une certaine façon, pour voir l'embryon de quelques jours. C'est pourquoi l'essentiel est parfaitement visible pour les yeux, à notre échelle, sans microscope.

Je finirai en rappelant la conférence de Feynman (00) sur la différence entre l'astrologie et la science : en science, quand on a une théorie correcte, plus on affine la théorie, plus on augmente les échantillons, plus la théorie est claire. En astrologie, plus on augmente l'échantillon, et plus il faut faire rentrer de paramètres agissant de façon contradictoire : à un signe supposé donner certains caractères on ajoutera un ascendant qui peut changer le caractère du tout au tout, puis l'influence d'autres astres mineurs, permettant de faire tenir dans le modèle toutes les contradictions possibles. Je ne saurais, ici, comparer la description de la biologie moléculaire, toute pleine d'activateurs et d'inhibiteurs agissant en sens antagonistes, à l'astrologie. Cependant, je pense qu'il existe une vision différente du développement : un ensemble de déformations dynamiques, œuvrant en continu sur une matière particulière qui réagit activement aux contraintes. Les événements qui se suivent ne sont pas induits les uns par les autres avec des règles biologiques de type «stop and go», mais découlent automatiquement d'un enchaînement causal organisé par les lois de conservation de la physique. Ceci est mon préjugé, et, poussé au bout, peut-être trop loin, il aboutit à un scénario de la morphogenèse relativement simple et prédictif.

I. Les faits.

Après fécondation l'ovocyte se divise pour acquérir, au cours du premier jour, une forme dite de «blastula». Chez les oiseaux, cette blastula a la forme d'un disque plat. Je traiterai donc ce cas-là, formellement plus

simple, laissant en exercice au lecteur la transposition à une sphère. Au cours du deuxième jour, quand l'embryon a environ 50000 cellules, la blastula se met en branle. Un mouvement proprement gigantesque a lieu, à cette échelle, en quelques heures, qui réorganise complètement la blastula. Les événements qui se succèdent sont les suivants.

Les cellules semblent migrer vers le pôle «sud», mais ce n'est pas complètement clair : ça bouge aussi ailleurs dans l'autre sens, notamment le long de l'axe du (futur) corps. [J'utilise comme convention un disque orienté avec le nord vers la (future) tête et le sud vers la (future) queue.]

Avec ce mouvement, la déformation commence. En cours de mouvement, mais vers le début, un sillon apparaît au centre de la blastula. Une partie du feuillet supérieur de la blastula rentre dans le sillon. En cours de mouvement, mais vers le milieu du mouvement, le sillon se referme. Le mouvement se poursuit avec l'apparition de plis. Ces plis se rapprochent et tout à coup, force est de constater qu'on a sous les yeux un petit animal, et non plus un disque. En fait, le mouvement d'ensemble est presque impossible à décrire, car certaines régions remontent pendant que d'autres descendent, certaines régions vont vers le centre d'autres s'en éloignent, il faut un traitement global du problème. Pour qui a l'habitude des écoulements en hydrodynamique, le mouvement a l'air composé de «vortex». Le terme admis par les biologistes pour la déformation du blastodisque est celui d'«extension-convergente» (00).

Voilà, pour les faits qui se résument en quelques lignes, il ne faut rien de plus pour générer un petit animalcule d'environ 5 millimètres. J'ai négligé évidemment une masse de détails, sans objet pour la théorie ci-dessous (par exemple : la composition chimique, qui sera absorbée dans un paramètre «viscosité» de l'embryon).

La théorie présentée dans la prochaine partie vise à décrire ce phénomène physiquement. Pour cette théorie, tous ces événements successifs n'ont qu'une seule cause, et le passage d'un disque à un petit animal est, sous cette influence, *automatique*. Cet animal exhibera un certain nombre de traits qui dépendent de quelques paramètres, assez clairs dans le modèle, et évidemment de la dynamique, du «film» de cet événement. Quelques conséquences simples, certes un peu plus spéculatives, permettent d'éclairer la différence entre un animal comme un poisson-torpille, et un chat. En poussant un peu les conclusions du modèle, on peut proposer une théorie

physique de l'évolution, ce que j'oserai faire en conclusion, avec la permission de l'éditeur de ce numéro. Il ne fait pas de doute pour moi que les animaux apparaissent dans un certain sens, conditionné non pas du tout par Dieu, mais par la façon dont peuvent s'enchaîner, ou ne pas s'enchaîner ces événements. En particulier, les animaux auront d'abord des nageoires pectorales, puis des nageoires pelviennes, d'abord des nageoires puis des membres articulés, d'abord une petite tête rentrée dans les épaules, puis un cou etc. On peut, évidemment, croire que Dieu a fixé les paramètres du problème, de même qu'il aurait fixé la constante cosmologique ou la masse de l'électron, mais ce n'est pas notre problème.

II. Le modèle.

Au stade de développement qui nous préoccupe, l'embryon est une gelée très légère, sirupeuse, analogue à de la gelée de méduse. Je vais donc le considérer comme pratiquement incompressible. Dans le cas de la blastula des oiseaux, le disque est très fin. Son épaisseur est de l'ordre de 2 cellules, alors que sa surface est de l'ordre de 50000 cellules. Par conséquent, le disque est environ cent fois plus large qu'épais (Figure 1).



Figure 1. Schéma du blastodisque vers 1 jour de développement.

Dans cette configuration, on peut faire une approximation dite de lubrification. Le champ de déformation $U(x, y, z)$ est considéré comme un champ planaire $U(x, y)$ croisé avec une variation dans l'épaisseur $h(z)$. La vitesse varie beaucoup dans l'épaisseur, peu dans la couche. Ce faisant, le mouvement est décomposé en un mouvement plan, qui traduit le mouvement moyen dans la « crêpe » (la blastula) et une variation rapide à travers la crêpe. Si le matériau est un liquide newtonien ou un solide parfait cette variation est parabolique. S'il y a des termes de rhéo-fluidification ou de fluage à seuil, la variation peut être non-parabolique et avoir ce qu'on appelle un profil bouchon, comme le dentifrice qui sort du tube. Peu

importe, nous allons traiter uniquement le comportement du champ de vecteur $U(x, y)$. Notre but est de calculer en tout point de la blastula le champ de vecteur $U(x, y)$. Si nous y parvenons nous aurons le déplacement de toutes les cellules, partout.

J'ai montré récemment que le champ de vitesse $U(x, y)$, dans ce cas de figure satisfait une équation simple de Stokes (00) :

$$-\mathbf{vgrad}P + (h^2/12) \Delta \mathbf{U} = -\mathbf{f}$$

Pour calculer *exactement* le mouvement, il suffit de connaître le terme de force : qu'est-ce qui met en branle le disque ? Une remarque sur le terme *exactement*. L'habitude des physiciens n'est pas de traiter un problème compliqué comme la somme de parties, mais d'essayer de trouver une solution approchée, mais complète, que l'on peut ensuite raffiner. On trouve dans la littérature des modélisations du développement qui essaient d'ajouter des choses de nature différente les unes aux autres : épibolie, changements de conformations, chemotactisme etc. en sorte que les modèles obtenus ne permettent pas de se faire une idée simple de ce qu'est un animal (mais peut-être n'existe-t-il pas d'idée simple de ce qu'est un animal). Je vais donc proposer ici une vision diamétralement opposée : une solution mathématique complète du problème de la formation d'un plan de vertébré, complète et exacte, mais dans les hypothèses : le blastodisque est très plat, et se comporte comme un corps visqueux parfait, ou un solide élastique incompressible (ce qui est à peu près pareil ici). Cette solution permet de se faire une idée d'ensemble de ce qu'est un animal, qui est exact, dans ces hypothèses. C'est-à-dire qu'un animal comme celui que je vais décrire aurait pu exister, et il existe sans doute transitoirement pendant les premiers mouvements du blastodisque. C'est pourquoi le titre initial n'est pas mensonger : la mathématisation complète d'un vertébré s'avère possible ; ce vertébré-là, que je présente plus bas est entièrement mathématisé, exactement. Pour lui, il existe une équation unique le décrivant complètement. Ainsi, le fantasme d'une équation unique permettant de décrire un animal n'en est pas un, et cette équation satisfait l'idée simple qu'en 2006, tout de même, il n'est pas normal qu'on n'ait pas encore une idée claire de ce qu'est un animal.

Dans la littérature, des auteurs pensent avoir montré que le disque est mis en branle par un croissant de cellules spécial appelé croissant de Koller et situé dans la région postérieure (00). Très bien, dans ce cas, il suffit d'écrire le terme de force comme une série de petites forces tirant dans le plan du disque (Figure 2).



Figure 2 Terme de force dans le blastodisque.

S'il y a d'autres termes de source, rien ne s'oppose à les introduire dans l'équation ci-dessus.

Cette équation a une solution très simple, le champ de vitesse est le rotationnel d'une fonction scalaire appelée fonction de courant (00). Les lignes de niveau de Ψ sont les lignes de courant. Dans ce modèle, il n'y a pas de croissance. La gastrulation, comme je l'ai dit, est rapide, et je crois que chez certains animaux (les grenouilles), elle est si rapide qu'il n'y a pour ainsi dire pas de divisions cellulaires. En tout état de cause, quand on regarde le développement d'un embryon de poulet, l'accroissement du blastodisque ne dépasse pas 20 % entre le début et la fin de la gastrulation. Le modèle montre que le mouvement suffit à lui seul à créer un animal. Ce n'est pas la croissance qui crée, en elle-même le plan global de l'animal, on pourrait l'incorporer, mais notre but n'est pas de présenter un modèle compliqué, au contraire. On écrira donc :

$$\mathbf{U}(x, y) = \text{rot } \Psi$$

$$\text{avec } \Delta \Psi = (v/h^2) (\text{curl } (f))$$

$$\Psi(x, y) = x/(x^2 + y^2)^{1/2}$$

En fait, l'équation de l'hydrodynamique est ici analogue à celle du magnétisme. Chaque cellule peut être visualisée comme un petit aimant, ou une spire de courant, et un groupe de cellules peut-être vu comme une bobine, un solénoïde. Le champ «magnétique» du problème, c'est le champ de déformation dans le disque (il n'y a évidemment *pas* de champ magnétique : c'est une analogie formelle).

Le modèle permet donc de trouver le champ de déformation dans tout le disque. la figure suivante donne quelques solutions typiques : elles dépendent de la position du croissant de Koller.



Figure 3 Champ de déformation typique dans le disque, soumis à une traction le long d'un segment localisé dans la partie sud.

L'entraînement du disque dans l'écoulement provoque progressivement sa déformation. La forme caractéristique obtenue est celle d'une queue qui s'étend un peu vers l'arrière, ou bien d'un grand 8, dont le «creux», le cintrage, est centré sur le terme de force, tout dépend de la position des forces, et de la taille du cercle. Ce type de 8 est observé constamment dans le développement des vertébrés. Par exemple : le blastodisque aviaire prend globalement une forme de 8 (Fig. 4), et s'agissant d'animaux entiers, les raies et les poissons torpilles, qui sont les vertébrés les plus proches de la structure plate du blastodisque, exhibent très clairement un cintrage qui correspond presque parfaitement au modèle, une forme de 8 (Fig. 5).

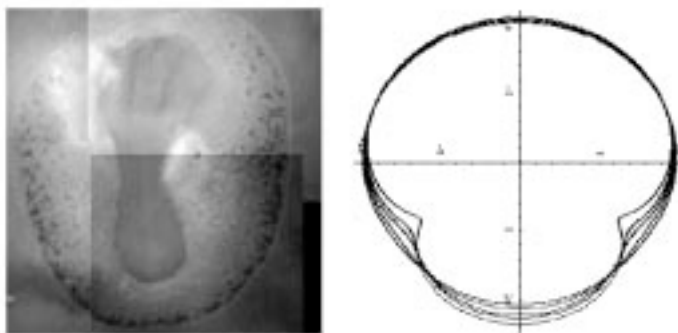


Figure 4 Blastodisque aviaire (à gauche). À droite, exemple de calcul. Le calcul le plus simple reproduit la forme du huit, cependant, ce huit est un peu trop «gros».

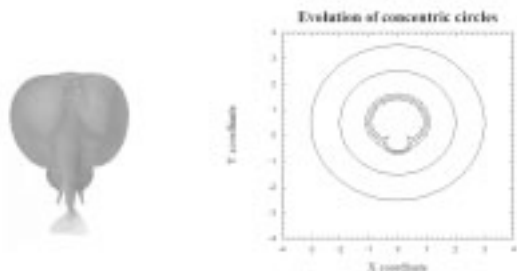


Figure 5 Contour d'un poisson plat (poisson torpille) montrant l'effet du champ hyperbolique sur la forme globale. À droite exemple de calcul. Il manque la queue dans le calcul : le pli de la crête neurale induit visiblement une force supplémentaire le long de l'axe, qu'on pourrait en fait rajouter dans le modèle (termes de quadrupôles orientés le long du dos).

J'attire en particulier l'attention sur la forme de la ré-entrance (le «creux» du 8), qui remonte exactement comme dans les poissons torpilles.

Le modèle présente quelques traits évidents du point de vue mathématique : il y a un allongement vers l'arrière, dû à la convergence vers le centre des termes de force. C'est un simple effet de conservation. Ce qui arrive dans une direction, doit repartir dans l'autre. La forme du 8 dépend du diamètre : les 8 centraux sont plus «tendus» que les 8 plus extérieurs. Les tissus semblent s'engouffrer dans un espèce d'entonnoir situé.... sur les hanches, en face de ce qui sera le nombril. L'écoulement est globalement convergent vers le centre dans la direction horizontale, divergent dans la direction de l'axe nord sud, en raison des lois de conservation des fluides. Par conséquent, c'est l'origine de «l'extension convergente» dont parlent les biologistes. Le modèle est un modèle «conservatif», avec une loi physique simple, mais rien n'interdit, en principe, de traiter des fluides plus complexes, ou des lois de comportement actives : par exemple, si les cellules se déplacent plus vite dans certaines directions que dans d'autres, ou changent de conformation dans certains gradients de contrainte (pour s'aligner par exemple avec les lignes de pente de force) on pourrait l'incorporer. Cependant, ces raffinements ne modifient pas le tableau global. La topologie du problème est celle d'un écoulement hyperbolique, centré sur un point particulier d'un disque, assez bas vers le sud. Si la force est juste sur le bord du disque (ou même à l'extérieur), l'animal n'a pas de «bas du corps» (pas de bassin, pas de jambes, cf infra).

L'équation ci-dessus nous donne donc une solution mathématique du mouvement, en supposant connu le terme de source, qui permet de comprendre bien des choses. Cependant, peut-on traiter le sillon qui apparaît en cours de mouvement? Il existe des modèles à la Turing de la formation du sillon. Je ne les comprends pas, et ne les décrirai pas ici (00).

Partant du préjugé que tous les événements s'enchaînent causalement, il faut expliquer pourquoi le mouvement créerait un trou dans l'embryon. J'ai proposé que le sillon ait pour cause la tension dans le disque, quand les cellules convergent vers le centre. Nous rentrons ici, pour un paragraphe, dans une *spéculation*. En effet, les cellules qui convergent vers le centre prennent appui sur leur matrice extra-cellulaire, par conséquent, la force de traction est maximale dans la région du centre. Chacun sait que des «déchirures» peuvent se produire lorsque la contrainte en tension dépasse une certaine valeur. Cependant, bien que la matrice extra-cellulaire soit tendue et tirée de façon centrifuge, les cellules, elles, convergent vers le point, la matrice est donc tendue, tandis que les cellules sont comprimées (effet «tir à la corde»). L'embryon est dans un état subtil sur le plan mécanique ou deux feuillettes ont des forces opposées, l'un prenant appui sur l'autre. Par conséquent, dès qu'un trou apparaît, les cellules peuvent s'engouffrer (mouvement vers l'avant) dans le trou, tandis que les lèvres du trou s'écartent (mouvement de recul).

Quelle que soit l'origine du sillon, dès lors que des cellules s'engouffrent dedans, la solution mathématique présentée ci-dessus n'est plus correcte. Pourquoi?

Nous avons traité l'écoulement du fluide à l'aide d'un champ de vitesse conservatif (rien ne se perd). Mais, quand le trou apparaît, des cellules se déversent dans le trou, et sont donc perdues pour le dessus, par conséquent l'écoulement n'est plus conservatif. Évidemment, l'écoulement est de même nature physique², mais c'est l'existence de ce trou qui rend l'écoulement non conservatif. Que se passe-t-il quand le trou existe? Nous revenons maintenant à un calcul exact, ce qui se passe quand le trou est ouvert étant indépendant de comment le trou s'ouvre.

2 En réalité, il est connu que les cellules se séparent dans le trou, mais cela ne change pas grand chose au problème, sur le plan physique.



Figure 6 Schéma du déversement de cellules dans le trou. les cellules convergent vers le trou, y font demi-tour et repartent par en dessous en sens inverse.



Figure 7. Flots avant l'ouverture et après l'ouverture. Dans le premier cas, il y a quatre tourbillons partageant le même plan. Dans le second cas, tout se passe comme si l'ouverture du trou séparait physiquement deux demi-plans pliés. Pour illustrer ce propos, on a légèrement déplié le plan.

Les figures 6 et 7 montrent l'écoulement juste avant l'ouverture du trou, et pendant que le trou existe. Tout se passe comme si les cellules entraînent, faisaient demi-tour et repartaient à la surface d'un plan plié en U. Cependant, si l'on regarde ce qui se passe le long de la lèvre du pli, on constate que le flux de ce qui sort d'en haut constitue le flux de ce qui rentre en bas : le terme de « puits » en haut est le terme de « source » en bas, mais plié de manière à devenir miroir, au dessous, du dessus. Tout ce passe comme si le modèle mathématique courait sur un plan plié. Non pas un plan plié, mais deux plans pliés en fait, un pour chaque moitié, dont la somme reconstitue le dessus de l'embryon. Ainsi, pendant que le plan est ouvert, chaque moitié se comporte comme si l'autre n'existait pas, et on peut traiter l'écoulement avec non pas deux dipôles tête-bêche situés dans un même plan, mais avec deux plans indépendants contenant chacun son dipôle, les deux plans étant situés de façon tête-bêche. Ceci change tout. Avant l'ouverture du trou, l'écoulement est conservatif, et quadrupolaire; après l'ouverture du trou, il est dipolaire et non conservatif. Pour retrouver la forme du blastodisque, il suffit alors de traiter les deux moitiés séparément, dans chaque moitié : on laisse l'écoulement se poursuivre dans un dipôle, et on raboute les deux moitiés pour former l'image de l'embryon global.

La figure suivante Figure 8, montre un tel traitement du disque. Le résultat est très simple qualitativement : le disque est plus allongé et plus maigre, plus maigre car il a perdu, au-dessus, ce qui a été gagné par le dessous. Ceci explique la différence globale entre les animaux à sac vitellin «(à nombril)» et les autres : les animaux à nombril sont plus allongés que les animaux sans nombril. Par exemple, ci-dessus, Figs. 4 et 5, le 8 de la zona pellucida, autour du poulet est plus allongé que le 8 du voile ectodermique formant les nageoires du poisson torpille.

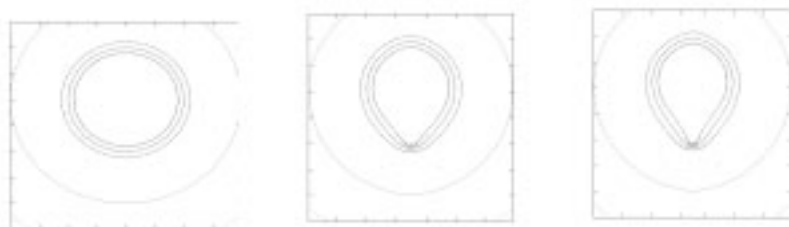


Figure 8. Résultat d'un écoulement dans deux dipôles séparés, chacun dans son demi-plan, puis recollés pour former l'embryon entier. Ce calcul traite la perte de matière par le milieu.

Mais pourquoi le sillon se referme-t-il? Dans le modèle mécanique, l'explication est très simple, les cellules effectuant un demi-tour exercent une contrainte en sens opposé de celles qui sont au-dessus. Si vous imaginez un jeu de tir à la corde : si une corde casse et que la moitié des tireurs se retournent, les bouts de corde pendante vont se rapprocher. Ainsi, la fermeture du sillon est automatique, ce n'est qu'une conséquence... de son ouverture! Plus précisément, si l'on regarde un dipôle et qu'on le plie par la moitié, on voit que les vecteurs vitesse sont en sens opposés au-dessus et au-dessous, ce qui implique que la somme totale des cisaillements est nulle quand la moitié du dipôle est rentré.

Le déversement de cellules dans le trou entraîne donc sa fermeture, exactement comme les bourrelets cicatriciels des arbres progressent et se referment automatiquement au fur et à mesure qu'ils avancent en faisant demi-tour.

Une fois que le disque est refermé, il faut revenir à la solution à deux dipôles dans un seul plan, et la suite de la croissance donne la figure ci-dessous, Figure 8, où l'on reconnaît sans peine la forme globale des

embryons de poulet vers le début du deuxième jour de développement, y compris le renflement du bourgeon caudal.

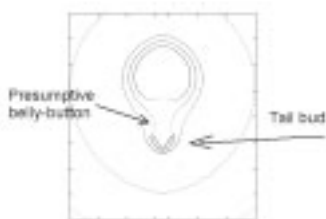


Figure 9 Résultat après ouverture et re-fermeture du sillon. On reproduit la tendance générale de l'embryon à être cintré, avec une extension vers le bas. Cette extension forme la queue présomptive. Cependant, chez beaucoup d'animaux, le bourgeon de queue poursuit sa croissance et s'allonge. Il emporte avec lui des fragments de plis hyperboliques, qui constituent les nageoires dorsales. On explique ainsi simplement l'existence de deux nageoires dorsales dans le poisson torpille ci-dessus, qui correspondent à l'advection vers le bas des plis ectodermiques happés par le tourbillon hyperbolique et déposés sur le dos (00).

La partie supérieure du blastodisque commence à évoquer la cage thoracique, et la pointe inférieure le début de la queue.

Ainsi, le modèle explique très simplement comment se chaînent les événements depuis le mouvement initial, l'ouverture du sillon, la fermeture du sillon. Ces événements sont causalement reliés, et non induits par des successions de gradients d'espèces chimiques. En tout état de cause, l'hypothèse des déplacements cellulaires soumis à des gradients d'espèces chimiques se heurte à deux difficultés énormes, insurmontables : pendant la phase d'ouverture du sillon, les cellules du blastodisque migrent en sens opposé sur l'épiblaste, *et juste en dessous*, puisqu'elles ont fait demi-tour en entrant dans le sillon. On voit mal comment des cellules situées exactement au même endroit en x, y mais à quelques dizaines de nanomètres en z reniflraient des gradients chimiotactiques en directions opposées. En second lieu, le premier sillon s'ouvre, et se referme en sens opposé, comme si on «passait le film à l'envers», ce qui sort tout naturellement d'un mécanisme de fissure qui se referme est extrêmement difficile à expliquer avec du chimiotactisme (retournement des maxima de concentration et diffusion ultra rapide d'un bout à l'autre du sillon...).

Nous allons maintenant faire trois raffinements du modèle. Tout d'abord, nous changeons le terme de force alignée le long du croissant qui est trop filamentaire, trop «singulier» en une bande de force qui tire entre deux points. Ceci revient à dire que le terme de traction n'est pas une ligne de cellules uniques, mais un secteur de disque, ce qui paraît plus naturel. L'analogie magnétique montre que, quel que soit le secteur choisi, tout se passe comme si la traction était effectuée par un aimant ayant la forme correspondante (deux aimants tête bêche, s'entend, Figure 10). Pour faire un traitement approché de ce cas, nous remplaçons le dipôle magnétique donné par deux tourbillons magnétiques situés aux extrémités de la bande. Sur le plan mathématique, cela revient à relaxer la singularité, et choisir le dipôle comme limite de deux vortex.



Figure 10 Deux secteurs de cercles tête-bêche produisent des recirculations qui ont la forme de deux champs magnétiques produits par des solénoïdes.

En fait, dès lors qu'un écoulement est de nature dipolaire, il sera associé à des tourbillons, et, sur le plan topologique, il aura la même forme que celui que nous proposons dans l'équation :

$$\mathbf{U} = \text{curl}(\Psi)$$

$$\Psi = \log[(x-x_0)(x-x_0) + (y-y_0)(y-y_0)] - \log[(x-x_0)(x-x_0) + (y+y_0)(y+y_0)] + \log[(x+x_0)(x+x_0) + (y-y_0)(y-y_0)] - \log[(x+x_0)(x+x_0) + (y+y_0)(y+y_0)]$$

+/- x₀ et +/- y₀ désignent les coordonnées des centres des tourbillons

On pourrait traiter le cas de tourbillons statiques, par exemple entraînés par des pales. Cependant, les solutions mathématiques des tourbillons se déplacent au cours du temps avec une vitesse qui est égale à la vitesse créée par tous les autres tourbillons. C'est l'origine de la translation des ronds de fumée, par exemple. Dans cette hypothèse, le terme de force doit se rapprocher du centre, puis repartir dans la direction perpendiculaire, et l'on peut traiter le déplacement des tourbillons comme une collision élas-

tique de singularités en prenant x_0 y_0 dépendant du temps, chaque centre de tourbillon se déplaçant à la vitesse imposée par les autres tourbillons.

L'amélioration du modèle consiste donc à traiter l'écoulement comme une somme de vortex, à laisser ces vortex libres de s'écouler dans le mouvement, en supposant les impulsions exercées par les cellules libres de s'écouler dans les écoulements créés par les autres cellules. Pour comprendre ce phénomène, il suffit d'imaginer une cellule statique : elle serait entraînée par le mouvement de toutes les autres. En vertu du principe de Newton, une cellule en mouvement propre est également entraînée par le mouvement crée par toutes les autres. Mais une cellule crée deux tourbillons (et chaque tourbillon doit être déplacé dans l'écoulement crée par tous les autres, en sorte qu'une cellule seule, dans un milieu statique, se déplace avec la vitesse qu'elle s'impose à elle-même sur le substrat, en supposant celui-ci rigide).

Dans les calculs présentés jusqu'ici, le terme de force n'était pas déplacé dans le champ, alors qu'en tout rigueur, il faut traiter ce déplacement. Pour ce faire, on utilise donc le déplacement des tourbillons dans la somme de tous les autres, le résultat est un allongement de l'axe tête-queue.

Dans les images précédentes j'ai montré que le déplacement du contour du blastodisque permet d'obtenir la forme globale d'un poisson comme un poisson torpille, ou une forme plus allongée comme celle d'un embryon d'oiseau. Cependant, le mouvement qui déplace l'intérieur du blastodisque est le même que le mouvement qui déplace le bord du blastodisque. On peut donc traiter le déplacement de l'ensemble du disque, et même l'animer. On obtient un film typique comme celui de la figure 11

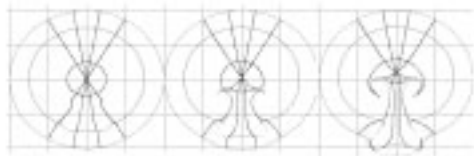


Figure 11 «Film du mouvement». Le mouvement vers l'avant du centre est moins important que ce qui est réellement observé. Il faudrait rajouter un terme d'extension proportionnel à l'alignement avec le champ de contrainte. Les cellules s'alignent sur le champ de contrainte, et en outre leurs divisions sont orientées par la force qu'elles subissent. Ainsi, le mouvement d'aplatissement est exalté par les cellules et leur croissance. Dans le modèle de cette figure il n'y a pas de croissance. (Techniquement, un terme d'extension conservative correspond à un quadrupôle constitué de deux dipôles orientés en sens opposés, et positionnés le long du dos).

On observe un aplatissement des tissus le long de l'axe nord-sud, un enroulement autour des centres des vortex. Du fait que le terme de source est initialement dans l'hémisphère sud, la partie arrière s'étend, tandis que la partie avant est infléchie en forme de U inversé par l'étirement dans l'écoulement (la recirculation du «liquide» qui, remontant, redescend). L'ensemble de ce mouvement semble coordonné, il ne l'est nullement, il ne s'agit que de la circulation d'un disque dans un écoulement simple. Ce U inversé dans la région de la tête est parfaitement observé en biologie du développement, le terme préféré étant en général celui de «fer à cheval». La différence entre la tête et la queue, dans ce modèle est juste que la contraction ayant lieu dans l'hémisphère sud, elle mobilise vers la queue des régions «sur le bord» de la blastula, alors que vers la tête elle, mobilise, des régions situées vers le centre (quoique déformées). Le pli aura alors une fermeture en forme de sphère vers la tête, alors qu'il aura une fermeture en forme d'éventail tronqué, vers la queue.

On observe la formation de quatre régions entortillées, qui correspondront aux bourgeons de membre et qui, notons-le, ont une symétrie miroir par rapport au nombril. Cette symétrie n'est que partielle, puisque l'écoulement a lieu dans la partie sud du blastodisque qui, elle, n'a pas la symétrie miroir par rapport au point hyperbolique. On notera cependant que le champ de déformation comme le champ de contrainte ont une forme en croix. Les contraintes principales sont orthogonales au centre, en contraction dans la direction horizontale, en traction dans la direction verticale.

Ceci, selon moi, est l'explication naturelle du fait que les vaisseaux sanguins vont former une croix centrée sur le nombril, la partie verticale de la croix formant les artères dorsales, et la barre horizontale correspondant aux artères vitellines qui se déversent dans le sac vitellin. Plus généralement, les vaisseaux sanguins décorent la structure matérielle en suivant les lignes de pente de contrainte. Ce point est un peu subtil : un fil souple dans un champ de forces tend à s'aligner avec la ligne de plus grande pente de contrainte normale. Les vaisseaux sanguins, tant qu'ils peuvent s'ajuster dans le tissu vont naturellement «échouer» le long de ces lignes particulières. Ainsi le dessin des vaisseaux décore le champ de contrainte pré-existant dans l'embryon. Je ne traiterai pas plus en détail cette question qui mériterait un article entier à lui tout seul, sauf pour insister sur le fait que les écoulements/ déformations dans l'embryon créent de véritables routes

qui servent ensuite pour positionner automatiquement un certain nombre d'éléments, comme les vaisseaux, les nerfs, les muscles.

Pour finir sur cette partie bi-dimensionnelle, notons que les cellules qui s'engouffrent dans le trou sont perdues pour l'embryon, en conséquence de quoi l'embryon est cintré dans la région du nombril, comme observé. Ainsi, le creux présent entre nos hanches et le haut du corps a servi à former notre placenta. Les lignes d'écoulement, qui sont ici parallèles aux lignes de gradient de contrainte vont constituer les trajets des os longs comme les côtes, et les aplatissements des tissus le long de la ligne médiane vont générer les vertèbres, qui, dans ce modèle, ne sont que des côtes «chiffonnées». C'est pourquoi, le modèle prédit qu'il n'y a pas de «gène d'une côte» ou d'une vertèbre. Pour faire une côte ou une vertèbre, il faut un champ de déformation à la fois simple et complexe, mais qui impose la forme à la chose en question (vertèbre ou côte).

La structure animale la plus simple et la plus déterminée, «le quantum d'animal», dans ce modèle, est une succession de cercles concentriques présentant des rayons, un peu comme des cernes d'arbres. Cette structure planaire et radiale est celle d'une nageoire de poisson. Dès que le disque en question est mis en mouvement, plié, chiffonné, il va engendrer un animal dans lequel il sera difficile de reconnaître les «trajets», cependant, les parties ne sont pas dues à des inductions sélectionnées en tant que telles, elles sont dues aux plis. En l'absence de gastrulation, l'animal pourrait aussi bien rester circulaire, et devenir une sorte de petit disque contenant des cartilages en anneaux ou en rayons. Évidemment, les plis eux-mêmes peuvent néanmoins entraîner des inductions effectives, par exemple des renforcements de cartilages, des accélérations de croissances etc. Ainsi, il y a bien un lien direct entre les plis, les nageoires et les membres, mais le lien est fait par le mouvement, et l'on ne peut comprendre l'évolution des membres sans comprendre les flux cellulaires et les déformations associées.

Évidemment, pour reprendre le mode de pensée des paléontologues, il est peu probable qu'un animal constitué seulement d'une nageoire toute circulaire puisse devenir bien grand, manger et proliférer. Le fait de plier pour générer un axe avec des plis en forme de tuyaux est bien utile pour assurer sa survie et son déplacement.

IV La formation des plis

Jusqu'ici, j'ai décrit des écoulements plans. Or, bien entendu, les animaux sont à 3D. Il faudrait en toute rigueur traiter les plis en 3 dimensions. J'attribue ces plis tout simplement au flambage des feuillettes, dans l'écoulement créé par les cellules. Pour comprendre ce flambage, regardons l'aisselle d'un arbre, comme un châtaignier. Les branches des arbres sont des cylindres croissant de façon radiale. Au raccord entre deux branches, la surface de l'arbre est hyperbolique, la croissance des branches a donc une composante de stress dans le plan de l'écorce. Cette force est maximale au point col, et orientée d'une des branches vers l'autre. Le résultat est un flambage de l'épiderme de l'arbre (Figure 12).



Figure 12. Aisselle d'un arbre, où l'on observe un pli hyperbolique. Le pli a la forme d'un 8 semblable à la forme de la crête neurale, vers le début du 2e jour de développement d'un embryon de poulet.

Ce qui pourrait n'être qu'un exemple, est en fait une réelle analogie, car le champ de force est assez voisin : il y a un terme de force hyperbolique composé de deux forces têtes-bêches au centre des deux branches.

Ceci provient du fait que la croissance des branches est radiale, et que la projection de ce vecteur croissance sur la surface de l'aisselle admet une composante tangentielle. On observe dans la nature un pli en forme de 8 allongé, franchement très évocateur de la gouttière neurale, notamment dans sa partie céphalique. En outre, ayant pris un cliché à un an d'intervalle, j'observe l'apparition d'un deuxième pli, à l'intérieur du premier, et plus petit; le mécanisme, quoique déterministe, produit des formes relativement complexes. Personne, je pense, n'attribuerait ces plis à des inductions génétiques. C'est bien la contrainte tangentielle qui est la cause de ce phénomène.

Au passage, on remarquera que ces plis évoquent le sexe de la femme, ce qui est, évidemment, un peu intentionnel dans le cadre de cette conférence. Mais, on peut dire à ce propos deux choses, la première est que la géométrie de l'entre-jambes est proche de celle d'une aisselle d'arbre, ce qui pourrait être la cause des plis de la vulve, et en second lieu, que si jamais c'est le cas, les femmes ont, dans la région du sexe, une sorte de petit homoncule qui n'est pas terminé, des petits plis embryonnaires en forme de gouttière neurale, ce qui laisse songeur.

Mais revenons à l'arbre : on peut pratiquer dans un jeune arbre une petite entaille allongée (Figure 13) et observer le développement d'un bourrelet cicatriciel au sens des botanistes, qui a la forme de deux plis qui finissent par rentrer en collision et se souder l'un à l'autre.



Figure 13. Résultat d'une petite entaille pratiquée dans un jeune arbre : on obtient un bourrelet cicatriciel en forme de gouttière neurale.

Ce type d'expérience me permet d'avancer l'idée, sinon de prouver, que les chordés ont pu apparaître en une seule génération. L'arbre produit une « gouttière neurale » spontanément, dès lors qu'on l'incise. Il est possible que, dès que la force des filopodes des cellules du blastodisque ait été suffisante pour le déplacer, le mouvement d'ensemble ait conduit à la formation de la chorde en une seule génération : une fois lancé, l'écoulement hyperbolique et les plis ne s'arrêtent pas, tant qu'aucune force ne vient lier les tissus entre eux, donc tant que les plis ne se sont pas rapprochés et soudés les uns aux autres. Le mouvement des filopodes et l'aptitude à la cicatrisation ont sans doute précédé la formation des chordes, sur une bête sphérique ou discoïdale, mais, ces deux faits étant donnés, si les filopodes étaient assez forts pour induire le mouvement du blastodisque au-dessus d'une certaine taille du disque (env. 50 000 cellules, rappelons-le), le mécanisme conduit au chordé avec des petites nageoires en forme de torpille d'un coup d'un seul.

Le modèle laisse donc présager que les grandes nageoires arrondies de la torpille sont bien homologues des membres supérieurs et inférieurs des tétrapodes, ce qui n'est pas bien original, mais on comprend au moins comment ça se passe. Le lien entre les deux est très simple : la nageoire des poissons sollicite un voile ectodermique plus allongé, un plus grand rayon du disque, la contraction dans la région ombilicale est plus prononcée chez les poissons-torpille (par exemple), tandis que les nageoires conduisant aux membres sont plus écartées dans une simulation qui prétendrait décrire ce qui se passe chez les tétrapodes. On pourrait s'arrêter ici, beaucoup ayant été dit, et moins démontré. Cependant, on ne peut s'empêcher d'aller un pas plus loin, et d'expliquer l'origine du membre tétrapode lui-même.

Évidemment, il existe un énorme corps de travaux qui a prouvé l'existence d'expressions de gènes dans la formation du membre des tétrapodes. Ce type de travaux fait l'objet de présentations par des confrères dans cet ouvrage (Chapitres X, X, X). Je ne reviens pas dessus, puisque le but de cet exposé est de présenter, jusqu'au bout, une logique différente.

Cette logique cherche à décomposer le *mécanisme* exact d'établissement d'un membre, comme un mouvement de cellules apportant les pièces là où elles doivent être positionnées finalement. Au cours de l'extension-

convergente, et de la formation du centre hyperbolique, les tissus s'enroulent au-dessus et au-dessous du centre hyperbolique.



Figure 14. Le mouvement hyperbolique entortille les tissus de part et d'autre du centre hyperbolique, en créant des flux de cellules antagonistes (à gauche). Sous l'effet du pliage de la partie centrale, les plis se regroupent le long du flanc (à droite).

Ceci produit quatre «protubérances» en forme d'olive situées sur les flancs. Ceci est parfaitement observé, cette région porte le nom de plaque latérale, et elle est connue pour «induire» les membres. Du point de vue développé ici, la plaque «n'induit pas» des événements; le simple fait qu'elle existe est consubstantiel des champs d'orientation qui produisent le membre (figure ci-dessus). La croissance du membre est un mouvement d'ensemble de cette partie³. Mais il faut remarquer un fait très important. Alors que l'écoulement lui-même, hyperbolique, a une symétrie miroir, le disque lui-même n'a pas cette symétrie miroir : le disque est orienté du centre vers le bord. Les protubérances, ou entortillements de l'ectoderme font face à une surface ectodermique orientée dans la même direction, centrifuge. On s'attend donc, si les plis font des rayons comme des doigts, à ce que les membres avant et arrière pointent avec la même symétrie, et plutôt vers l'arrière du corps, ce qui est le cas de la nageoire pectorale et pelvienne des poissons, comme, grossièrement des doigts des membres supérieurs et inférieurs qui pointent plutôt «vers le bas», en particulier pendant le développement de l'embryon, avant que les membres ne fassent leur rotation en sens opposé qui déterminera la forme des coudes et des genoux.

3 Notons, que, selon la théorie présentée ici, l'enroulement est la cause de la possibilité même de tourner les membres.

Et pourtant, après cette rotation, associée au développement de la cuisse et de l'avant-bras, les genoux et les coudes plient en sens opposé, comme s'ils avaient, eux, hérité de la symétrie miroir de l'écoulement. Comment est-ce possible? Je vais proposer ici une explication de ce phénomène. Au cours de l'extension convergente, l'écoulement hyperbolique entortille le feuillet ectodermique de façon hyperbolique. Au moment des plis, le large 8 formé par le feuillet se plie suivant une forme de huit (Figures 4,5). Cette forme de 8 présente des directions de croissances antagonistes le long de son contour, par rapport aux flancs, ce qui induit naturellement une sortie en 3d de la palette, ou de la crête formant la future nageoire (Figure 14 ci-dessus).

Je vais traiter le cas du membre inférieur, le membre supérieur se traitant de façon «miroir». Le pli à l'extrémité distale de cette palette formera les segments terminaux : rayons des nageoires, doigts. Mais les os des bras et avant-bras, jambes et cuisses se forment entre le flanc et cette crête. Le tissu formant cette partie du membre est composé de deux parties, un versant distal et un versant proximal du pli. Pour être plus clair, j'ai tracé sur le dessin ci-dessous, le pli dont je parle qui va occasionner l'existence ou l'apparition, si on parle d'évolution, d'une seconde partie du membre, et donc un saut entre une nageoire et un membre.



Figure 15. Le huit se déforme en s'enroulant pour prendre la forme de deux arrondis collés aux flancs. Cependant, au cours de leur aplatissement contre les flancs, les bourgeons présumptifs se plient, ils ont un pli descendant dans la région distale, et un pli montant dans la région proximale. Ces deux plis se replient l'un sur l'autre en portefeuille, ce qui crée le pattern de la cuisse et de la jambe.

Lorsque le pli indiqué ci-dessus se rabbat contre le flanc, le versant proximal du pli passe en dessous de la partie distale, en faisant un demi-tour le long de la ligne de crête du pli. Comme on l'observe sur des embryons de poulet, le pli ne remonte pas complètement sur le côté de l'embryon, il repose un peu comme «une mèche de cheveu», qu'il faut se

représenter en trois dimensions (Fig. 15). L'arrondi situé donc sur le côté du corps des embryons et qui va donner les membres est en fait constitué de deux parties, une partie haut de «cuisse» constituée d'ectoderme et de mésoderme habituel, une partie «bas de jambe», constituée d'un pli reposant sur une partie de la cuisse présomptive.

Si l'on superpose les champs d'orientation des tissus du versant supérieur et du versant interne, on s'aperçoit que suite au pli, ces orientations ont des directions séparées d'environ 90° , avec une symétrie miroir dans le bras et dans la jambe. La partie supérieure de l'entortillement/future jambe est constituée d'un morceau unique, et la partie inférieure d'un morceau double. C'est pourquoi la partie distale comportera deux os, alors que la partie proximale n'en comportera qu'un.



Figure 16. Dans ce modèle, le pattern d pattes présente un os unique près des flancs, et deux os ensuite. Ces os ont la configuration ci-dessus, et les bras ont une configuration miroir.

Le pli réalise une symétrie miroir le long du pli, en sorte que la partie «jambe» du membre a un champ de croissance global tourné à approx. 90° de la partie cuisse. Ainsi, le tibia et le péroné sont la continuité du *même* os, le fémur, mais plié : le membre tétrapode serait une nageoire (la main, le pied) au bout d'une côte tordue, pliée en deux. Pour rentrer dans des arguments rhétoriques remarquons que la jambe ou le bras sont toujours constitués d'un os principal (tibia, cubitus) et d'un os secondaire (péroné, radius). Les modèles d'inductions chimiques à la Turing, considérant les condensations cartilagineuses comme des foyers de concentration obtenus par réaction-diffusion d'activateurs et d'inhibiteurs devraient donner des os de taille identique. Par ailleurs, c'est en général la partie distale qui croît en premier et non la partie proximale, ce qui rend caduques les modèles de dichotomie progressive d'un champ de morphogènes.

Comme la partie proximale est celle qui se raccorde au flanc avec le maximum de rotation, lorsque l'avant-bras (par exemple) se développe, il

tourne le bras vers le bas, et quand croît la cuisse, elle fait remonter la jambe vers le haut. Pourquoi les parties proximales des membres se développent en dernier, je n'en sais trop rien, mais peut-être est-ce simplement dû au fait que, étant située plus profondément, sous le pli formant les parties distales, elles tardent à se lever sous la contrainte. Ceci est apparent dans le fait que les parties cuisses sont moins bien vascularisées que les parties distales, sous l'effet de la contrainte de compression (effet écrasement d'éponge).

Le bassin, lui, est le résultat de la fusion ensemble de plusieurs vertèbres contre le tissu entortillé. Cette fusion des vertèbres, et ce caractère étroit du bassin sont uniquement dûs au fait que l'écoulement hyperbolique ayant lieu vers le bas du blastodisque, l'écoulement est davantage contraint par le bord du disque et ne peut s'écarter aussi facilement qu'aux épaules, qui sont plus écartées que le bassin dans toutes les espèces, à ma connaissance.

Un point particulier concerne la colonne vertébrale. Si l'on étudie le devenir d'une structure régulière centrée sur le futur nombril, on s'aperçoit que, sous l'effet de l'étirement et de la contraction, une structure régulière prend une forme non intuitive, mais simple, comportant des segments larges en face du nombril et des segments étroits dans la direction de la tête et de la queue, ce qui est qualitativement la variation naturelle des intervalles vertébraux.

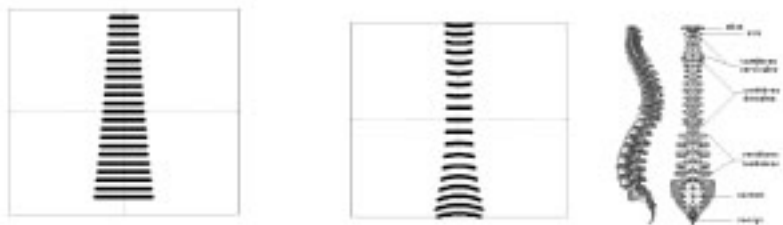


Figure 17. Prédiction de l'étirement et de la contraction de la colonne vertébrale

Si les vertèbres avaient chacune pour origine un gène particulier ou une série de gènes particuliers, comme on le pense généralement en biologie du développement, on verrait mal pourquoi les intervalles intervertébraux, et les largeurs des vertèbres associées varieraient aussi régulièrement du haut en bas, suivant ce qui semble bien une loi «globale», et non

une succession de segments obtenus par mutations aléatoires, puis corrigés par la sélection naturelle. Ainsi, l'étalement des tissus le long de l'axe tête-queue imprime un effet « accordéon » à une distribution de lignes venant du blastodisque, pour former des vertèbres et des côtes, ce qui fournit un mécanisme très simple de construction de la colonne vertébrale.

V. Images confirmant le modèle.

Voici, presque pour le plaisir, quelques confirmations du modèle : une photo de tétrapode au repos, il s'agit de mon chat. Une planche de poissons extrait d'un livre pour enfants. Un dessin extrait d'un manuel de dessin de chevaux expliquant que le dessin doit s'appuyer sur deux grands cercles ! Un poisson primitif ayant la tête bien dans les épaules, et des petits membres repliés sous les aisselles.

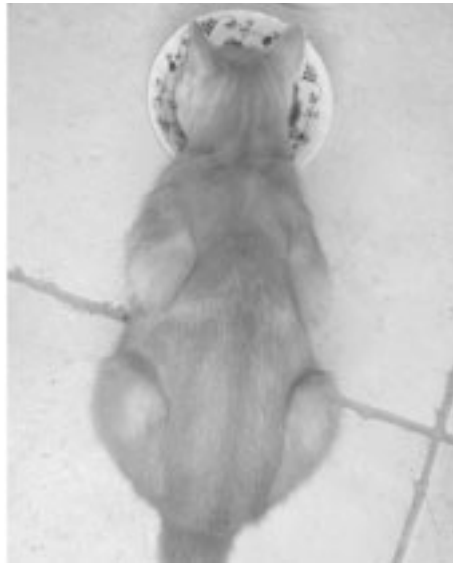


Figure 18. Mon chat Sushi (à gauche). Admirer la structure en quatre vortex, directement visible, et même la présence d'un relief de croix sur le dos du chat, visible dans la couleur des poils. Sur le ventre, les chatons exhibent souvent une distribution de lignes qui évoque la convergence vers le point hyperbolique (à droite).

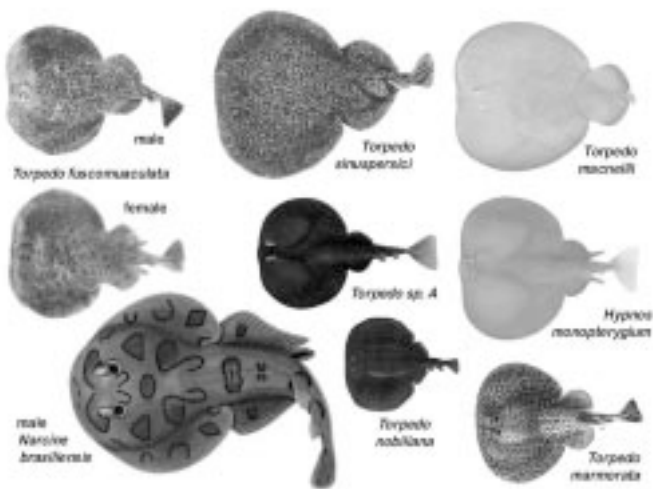


Figure 19 Planche de poissons torpilles, montrant la présence d’un grand huit avec un cintrage qui tend, au niveau de la «taille» du huit, à remonter vers le haut du corps. La queue s’apparente à une extension de la partie centrale qui vient s’ajouter à la contraction de l’ectoderme, emportant deux morceaux de voile ectodermique formant nageoires dorsales. Si par la pensée, on rétrécit la queue, les nageoires viennent se répartir autour du centre hyperbolique de l’écoulement initial.

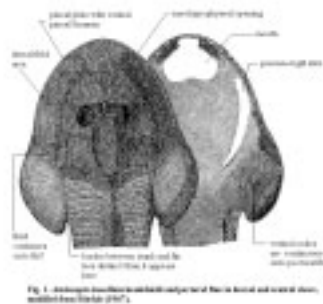


Figure 20 Poisson primitif montrant, comme sur le poisson torpille, la forme en fer-à-cheval de la tête, et l’enroulement du tissu formant les ébauches de nageoires.



Figure 21 Extrait d’un cours de dessin, expliquant comment réussir le dessin d’un cheval.

V. Discussion : vers une théorie prédictive de l'évolution.

J'ai présenté un modèle essentiellement physique, qui permet d'expliquer un grand nombre d'observations. Ce modèle explique la structure des animaux par les lois de conservations en physique. Plus spécifiquement, les lois de l'hydrodynamique et de l'élasticité. Je n'ai pas traité un grand nombre de phénomènes, comme le changement de conformation des cellules *etc.* qui pourraient être incorporés dans ce type de modèle (un changement de conformation étant la somme de quatre dipôles). Les conséquences du battement, qui vont naturellement propulser l'animal (brisure de symétrie) dans la direction de la tête, *etc.* On comprend, à partir de ce modèle, la logique des constructions, et l'on se rend compte que tout n'est pas possible, d'une part, et que la dynamique peut évoluer d'une certaine façon d'autre part, sans que cela ne suppose «un sens» téléologique. Le modèle laisse entrevoir un avenir extrêmement proche où l'on produira des plans d'animaux très facilement par ordinateur. À vrai dire, les figures ci-dessus montrent que c'est déjà le cas, et que nous entrons dans une époque de théorie prédictive de l'évolution et du développement. La présence d'un écoulement hyperbolique limite considérablement les plans d'animaux vertébrés, et l'on peut dire sans équivoque que les centaures ne sont pas possibles, pas plus que les anges : un vertébré ne peut pas avoir et des bras, et des ailes dans le dos, ce qui devrait suffire à combler d'aise ceux qui m'accusent de créationnisme.

Tentons quelques exemples d'évolution prédictive (mais pour le passé) : si les animaux forment des blastulas plus grandes, on s'attend à ce que des nageoires pelviennes apparaissent. Ces nageoires pelviennes auront des formes de plus en plus marquées au fil de l'accroissement de la blastula. Mais pourquoi, au fil de l'évolution, des blastulas plus grandes se formeraient-elles ? Si les segments des animaux sont associés à des gènes Hox, c'est-à-dire si l'animal de base est une succession d'anneaux en un certain nombre, alors on peut s'attendre, au fil de l'évolution à voir apparaître des blastulas plus grandes comportant davantage d'anneaux, et donc à voir apparaître des animaux tétrapodes un peu après des animaux bipèdes. Un point intéressant est que, si les animaux forment des anneaux dans le blastodisque, au départ, un fait nouveau dans le haut du corps est concomitant d'un fait nouveau dans le bas du corps, en suivant le fil de l'anneau.

Ainsi, on peut voir, peut-être, apparaître le cou, *en même temps que les jambes arrières*. Des corrélations de ce type deviennent inévitables, et elles ne sont pas un «réemploi» des gènes sous l'effet du hasard des inductions chimiques.

Autre exemple d'évolution pré (ou plutôt retro –) dictive : si les blastulas s'accroissent, les plis seront plus nombreux, ce qui induira une transformation progressive d'une nageoire plate, en membre tétrapode, sous l'effet de l'apparition d'un second pli sur l'entortillement hyperbolique. Si d'aventure davantage de plis apparaissaient, on verrait se produire un membre en zig-zag avec 1,2,4 os.

Un cas particulièrement sensible concerne l'évolution de la tête humaine et de son cerveau. On entend parfois dans le domaine paléontologique des expressions comme «et l'évolution s'engage sur la voie de...». Appliquons-là au développement du cerveau : il semble que la lignée humaine soit dès le départ «engagée» sur la voie de l'augmentation de la taille du cerveau, et que la succession des espèces pré-humaines puis humaines réalise de façon inéluctable un accroissement du volume crânien. Une fois encore, cette idée horrifie les adversaires du créationnisme. Pourtant, il n'y a, à mon sens, rien de créationniste à cette idée. Reprenons : le développement de la tête commence par l'extension plane, et vers l'avant, du sillon qui donnera la crête neurale. Sous l'effet de ce déplacement de matière, la matière située devant le sillon se courbe en fer à cheval, dans ce qui est simplement un «sillage», un peu comme, lorsqu'on pousse le fer à repasser, le tissu de la chemise adopte une forme de croissant en avant de la pointe du fer.



Figure 22 Situation dans la partie avant de l'embryon au fil de l'extension vers l'avant des tissus. Un bourrelet en fer à cheval se positionne devant le pli neural, par effet de sillage.

Au deuxième jour de développement, la région céphalique prend donc la forme d'une pioche, dont le manche est constitué de plis allongés, et

dont la cognée est constituée des deux bourrelets oculaires. Cette forme est strictement analogue à celle de la tête du requin marteau, ce qui n'est peut-être pas un hasard. Les plis de la région cérébrale présomptive sont légèrement écartés, davantage que ceux du torse (qui donneront eux la colonne vertébrale), car ils ont hérité du mouvement d'écoulement hyperbolique une forme ouverte en avant (comme le pli de l'arbre ci-dessus). Cependant, les cellules de la future boîte crânienne sont orientées perpendiculairement aux lèvres du pli, comme d'ailleurs les cellules sur les bourrelets cicatriciels des arbres, ce choix d'orientation n'est rien d'autre que l'alignement sous la tension le long du pli. Dans l'image suivante, les petits traits, verticaux ou presque, représentent l'orientation initiale des cellules situées sur le bord du pli.



Figure 23. Initialement, tout est plat. Cependant, l'apparition de plis sort les tissus en 3 dimensions. Au tout début, le pli naissant se présente comme une lèvre. Le long de cette lèvre, les cellules sont orientées vers le haut, prêtes à accroître la croissance hors du plan initial.

Le long de cette lèvre, la croissance des cellules s'apparente de nouveau à une injection de cellules, chacune formant dipôle. Pour être plus clair : le mouvement d'extension convergente a créé un pli formé de deux lèvres ; sur chacune des lèvres, les cellules forment un faisceau parallèle orienté perpendiculairement aux plis. La tête n'est pas une vertèbre, car les deux plis ne sont pas aplatis l'un contre l'autre, comme le long du dos. Le mouvement vers l'avant des cellules crée une force de type « champ magnétique » comme ci-dessus sur le blastodisque, qui tend à faire grandir le pli en éventail : au fur et à mesure de sa sortie du plan, le pli s'arrondit en divergeant ; par ailleurs, l'écrasement de la partie cognée de la pioche isole les futurs globes oculaires.



Figure 24. La sortie en relief libère les cellules qui font gonfler la vésicule céphalique dans un mouvement en éventail qui accumule des micro-déformations. Notons que à 2D, ce mouvement n'était pas possible à cause d'un effet de collision des jets de cellules, recirculant sur les côtés dans les vortex, au lieu de « gonfler ». La sortie à 3D du tissu permet le gonflement de la vésicule céphalique. La croissance en éventail commence à « écraser » le fer à cheval situé en avant de la tête.

La conséquence de ce mouvement est tout d'abord que la partie supérieure du crâne croît plus vite que la partie inférieure, ceci explique l'enroulement de la tête vers l'avant, avec la formation du pli de la mâchoire en dessous.



Figure 25 Sous l'effet d'éventail des cellules, la croissance est plus importante vers le sommet du crâne que vers la base. Ceci provoque une rotation, un basculement vers l'avant de la tête, et un écrasement de la « pioche » des yeux, qui formera le bourrelet sus-orbital. La pioche des yeux se scinde en deux vésicules en forme de larmes dont la pointe est orientée vers le milieu du visage. Sous le menton, des plis apparaissent qui formeront la mâchoire et les lèvres. (Pour les spécialistes : il y a en fait trois vésicules successives).

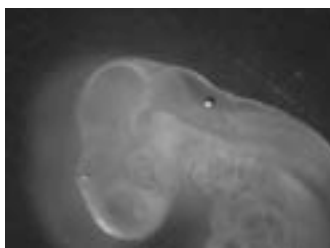


Figure 26 Tête d'embryon de poulet vers quatre jours de développement.

Le crâne prend dans ce mouvement une forme de haricot gonflé. Cependant en augmentant ainsi son volume et en pivotant vers l'avant, la tête écrase progressivement la région des yeux, et renfroge la mâchoire, c'est pourquoi, il est complètement naturel que l'accroissement de la taille du cerveau s'accompagne d'une diminution du prognatisme de la face, et d'une diminution de la taille de la mâchoire. Ces événements n'ont rien d'indépendant. On ne verra jamais un crocodile avec un très gros cerveau, ou un humain gracile avec une mâchoire avancée comme un saurien. Par ailleurs, sous l'effet de la rotation vers l'avant et de l'accroissement de volume de la vésicule céphalique, les yeux tendent à être projetés plus vers l'avant : les animaux avec un gros cerveaux auront naturellement les yeux sur le devant de la face. Si le mécanisme de croissance en éventail du cerveau se poursuivait, les animaux plus évolués que nous auraient des petits yeux enfoncés dans les orbites et un cerveau retombant vers le bas du front comme une courge. Il me semble que certaines pathologies (« éléphant man ») aboutissent à ce type de difformité. D'une certaine façon, il y aura une limite à l'accroissement de la taille du cerveau : l'enroulement vers l'avant de la tête fera disparaître progressivement les yeux, ce qui deviendra un inconvénient majeur (et nous ne serons justement plus là pour le voir).

En quoi ce scénario très simple et automatique que je décris est-il inévitable, quelle est la nature de l'« engagement » sur cette voie ? En fait, le champ de cellules à la surface de la vésicule céphalique est un champ global d'orientation de cellules elles-mêmes allongées dans un plan ; techniquement ces cellules sont contraintes dans une couche assez fine (la « coque » céphalique ou cortex), par leurs molécules d'adhésion à la matrice extra-cellulaire. La formation du pli initial positionne les cellules le long du pli dans une situation de fuite en avant orientée du cou vers le sommet du crâne. Ce mouvement est un simple écoulement, auquel fort peu de chose peut arriver, une fois qu'il est ainsi lâché. Il est concevable qu'il aille plus loin, ou s'arrête plus tôt, mais il n'y a pas matière à générer des choses beaucoup plus complexes au cours de ce mouvement. Modifier ce mouvement suppose de changer l'ensemble du champ d'orientation, ce qui est très difficile (l'énergie requise est très élevée). La séparation physique des plis gauche et droit due à la forme en huit de l'avant, évite à la région céphalique le même destin que le dos : la formation d'un tube segmenté en

vertèbres. Dans le dos, cet événement est possible car l'écrasement des plis l'un contre l'autre crée une structure tri-dimensionnelle en tube qui contre-carre l'ancrage à 2D des cellules dans la matrice extra-cellulaire. La segmentation «en rond de serviette» de la chorde, qui suppose une réorientation locale des cellules est plus facile sur le cylindre, que dans le plan de la coque céphalique dans laquelle les cellules sont ancrées.

Cependant, la poursuite du mouvement céphalique aboutira naturellement à des plis, et non à des «somites», sous l'effet de la contrainte tangentielle dans le cortex, rien de plus naturel, ce sont les plis du cerveau. De tels plis s'obtiennent très facilement en détendant du caoutchouc sur lequel on a étalé un rail de colle.

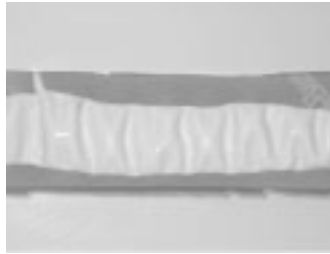


Figure 26 Expérience de flambage d'un film visco-plastique de colle (colle silicone type joint de baignoire, CAF 4 Rhodorsil) déposé sur un morceau de caoutchouc tendu. Une déformation de l'ordre de 25 % et un temps de durcissement de 20 minutes permettent l'obtention de ce type de pli, par détente du film caoutchouc.

Ainsi, le concept que j'avance est qu'une fois le champ d'orientation cellulaires établi, la nature peut facilement le faire aller plus ou moins loin, il est en revanche très difficile de le changer complètement. C'est pourquoi des évolutions incrémentales occasionneront des évolutions plus avant dans quelque chose qui semble déjà «engagé», c'est la nature de ces mouvements cellulaires, de ces glissements qui permettent de faire des homologues. On peut se demander pourquoi l'évolution favoriserait toujours une avancée du mouvement dans le même sens. Je doute que ce soit le cas, les mouvements pouvant évoluer dans les deux sens, mais une explication naturelle est que, sous l'effet de l'augmentation, par exemple, du nombre d'allèles des canaux pompes, des protéines liées aux filopodes, etc., le mouvement aille plus loin. Un point particulièrement intrigant est le fait que le développement des animaux qui ont des parties céphaliques plus grosses est en général beaucoup plus lent. Ce qui semble une contradiction

avec le modèle peut se résoudre ainsi : ce qui compte, c'est la durée du mouvement de croissance de la vésicule céphalique, or ce mouvement est contrecarré par l'ossification. Le point crucial, dans l'accroissement de la tête serait le retard de l'ossification, et non la dynamique de la croissance elle-même.

Évidemment, le modèle sous-entend que des transformations biochimiques des molécules jouent également un rôle. Si la quantité de collagène, ses propriétés rhéologiques, son pontage évoluent, alors la morphogenèse changera. En termes généraux, si l'on suppose que sous l'effet de l'évolution les animaux deviennent moins liquides et plus élastiques, on comprend que des membres apparaissent par pli (flambage élasto-plastique), pour remplacer des nageoires (écoulement purement planaire), ou qu'un cerveau soit plus ou moins plié.

Je ne suis pas très versé, je l'avoue, en paléontologie, donc je m'abstiendrai d'aller au-delà de ces considérations, qui paraîtront peut-être ridicules aux spécialistes, je m'en excuse. Le message pour finir, est qu'une compréhension mécaniste de l'établissement des parties des animaux doit permettre d'élucider des problèmes à la fois dans le domaine de la paléontologie et dans le domaine du développement, et donner un sens à des expressions comme «le membre des tétrapodes dérive d'un pli ectodermique».

Références

- (1) X Chapitre 00 de ce livre.
- (2) Fleury V., *Branching morphogenesis in a reaction-diffusion model*, Phys. Rev. E 61, 4156, (2000).
- (3) Farge E., *Mechanical inuction of twist in the Drosophila Foregut/Stomodeal Primordium*, Current Biology, 13, 1365-1377 (2003).
- (4) Lenoble F., Moyon D., Pardanaud L., Yuan L., Djonov V., Matthijsen R., Bréant C., Fleury V. and Eichmann A., *Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac*, Development 131, 361-375 (2004).

-
- (5) Morange M. , Les secrets du vivant, contre la pensée unique en biologie, Ed. La Découverte, Paris, 2005
 - (6) Numéro spécial Sciences et vie «L'évolution a-t-elle un sens? Le darwinisme explique tout» (sic) Décembre 2005».
 - (7) Behe, M. J., Darwin's black box : the biochemical challenge to evolution Free Press (1998, réed. 2006).
 - (8) Gould S. J., Wonderful Life : the Burgess shale and the nature of history, Norton and company (2000).
 - (9) Fleury V., *An elasto-plastic model of avian gastrulation*, Organogenesis, 2, (1), (2005).
 - (10) Callebaut M., Van Nueten E., Bortier H. and Harrisson F., *Positional information by Rauber's sickle and a new look at the mechanisms of primitive initiation in avian blastoderms*, Journal of morphology, 255, 315 (2003).
 - (11) voir aussi les films <http://www.gastrulation.org>, movie 15.1 et 15.3
 - (12) Gilbert S. *Developmental Biology*, Sinauer, (Sunderland MA 2003).
 - (13) Encyclopédie Wikipedia, entrée «Tetrapod limb».
 - (14) Feynmann R., Vous y comprenez quelque chose Monsieur Feynman?, Odile Jacob (Paris 1998).
 - (15) Keller R. and Danilchik M., Development 103 (1) 193.
 - (16) Voir par exemple Hydrodynamique Physique, Etienne Guillon et Jean-Pierre Hulin, CNRS ÉDITIONS.
 - (17) Painter K. J. Maini P. K., and Othmer H. G., A Mathematical model of primitive streak opening and retreat, Bull. Math.

