

Je prépare

les concours paramédicaux

150 fiches visuelles de **biologie**

Concours AS, AP, Kiné, Psychomotricien, Manipulateur radio,
Ergothérapeute, Pédicure-Podologue, Orthoptiste, Audioprothésiste

- ▶ **Toutes les notions** du programme
- ▶ **Fiches synthétiques** illustrées
- ▶ **180 figures en couleur**
- ▶ Glossaire détaillé

Patrick Troglia

DUNOD

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du

droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2014
ISBN : 978-2-10-070920-5

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Introduction	1
Partie 1 La cellule et son étude	3
Cellules et biomolécules	
1. La cellule eucaryote animale	4
2. La cellule eucaryote végétale	6
3. La cellule procaryote	8
4. Les acides nucléiques : ADN et ARN	10
5. Les acides désoxyribonucléiques (ADN)	12
6. Chromosome et chromatine	14
7. Glucides, protides et lipides	15
8. Les enzymes	16
9. Variabilité génétique : mutations et réparation de l'ADN	18
10. La mitose	20
11. La réplication	22
12. L'expérience de Meselson et Stahl (1958)	24
13. L'expérience de Taylor	26
L'expression du patrimoine génétique	
14. Transcription et traduction	27
15. Le code génétique	29
16. Régulation de l'expression génétique	30
17. Le cycle cellulaire	31
Techniques d'études des biomolécules	
18. L'électrophorèse	33
19. La chromatographie	35
20. L'autoradiographie	36
21. La PCR	37
22. La réalisation d'un caryotype et technique FISH	38

Partie 2 La différenciation du sexe et la procréation 39

Devenir homme ou femme

23. L'homéostasie	40
24. Système de régulation (capteur/centre/effecteur)	42
25. L'expérience de Jost (1947)	43
26. L'AMH et la testostérone	45
27. Les gonadotrophines LH et FSH	47
28. Les étapes de la différenciation du sexe	48
29. L'appareil génital masculin	50
30. Le spermiducte	52
31. L'appareil génital féminin	53
32. La puberté	55
33. Le syndrome de Klinefelter	57
34. Le syndrome de Turner	58

Sexualité et procréation

35. Les différentes étapes du transport des spermatozoïdes	59
36. Régulation de la testostéronémie chez l'homme	60
37. La spermatogenèse	61
38. Le spermatozoïde	62
39. Le cycle utérin	63
40. Le cycle ovarien et le cycle folliculaire	65
41. Évolution de l'ovogenèse et la folliculogenèse au cours de la vie	67
42. Régulation hormonale du cycle ovarien chez la femme	68
43. L'ovulation	70
44. La fécondation	71
45. Le placenta	73

Maîtrise de la procréation

46. Test de grossesse (graphique taux hCG et principe test)	74
47. Les différentes techniques de maîtrise de la procréation	76
48. Contraception d'urgence : la pilule RU 486	78
49. La FIVETE	79

Partie 3 La vision	81
Structure de l'œil	
50. La lumière et ses propriétés	82
51. L'œil et sa structure	83
52. L'accommodation visuelle	85
53. Les deux types de photorécepteurs rétiniens	86
54. La structure cellulaire stratifiée de la rétine	88
L'information visuelle	
55. Codage de l'information visuelle par le cône rétinien	90
56. Sensibilité et spécificité des photorécepteurs rétiniens	92
57. Origine des gènes codant pour les opsines	94
58. Le codage de l'information visuelle	95
59. La fovéa et le trajet des rayons lumineux	96
60. Anomalies de la vision	97
61. Transmission de l'information visuelle	99
Partie 4 Génétique et évolution	101
Variation génétique et santé	
62. La phénylcétonurie	102
63. L'albinisme	103
64. La mucoviscidose	104
65. La drépanocytose	106
66. Les cancers	108
67. Les facteurs cancérigènes	110
68. Les leucémies et ses caractéristiques	112
69. Les antibiotiques et la résistance aux antibiotiques	113
70. L'antibiogramme	115
71. Cycles biologiques (reproduction sexuée)	116
72. La méiose	118
73. La fécondation	120
74. La trisomie 21 libre	121
75. La trisomie 21 par translocation	123

Diversification des êtres vivants

76. La polyploïdisation	124
77. Transformation, transduction et conjugaison bactériennes	125
78. La duplication génique	127
79. Les gènes homologues et les familles multigéniques	128

La lignée humaine

80. Les vertébrés tétrapodes amniotes	129
81. Les primates	130
82. Les homininés	131
83. L'acquisition du phénotype humain ou simien	133
84. La lignée humaine	135
85. Les australopithèques	137
86. Homme moderne et homme de Neandertal	138
87. Les autres représentants du genre <i>Homo</i>	140

Partie 5 Immunologie 141

Les acteurs de l'immunité

88. Immunité et évolution	142
89. Les barrières naturelles de l'organisme	143
90. Les cellules immunitaires	144
91. Les virus	145
92. Les marqueurs cellulaires de l'immunité : le CMH	146
93. Les marqueurs cellulaires de l'immunité : le TCR	147
94. Le répertoire des anticorps membranaires des LB	148
95. Le répertoire des LT et de leur TCR	149
96. Les organes lymphoïdes	150
97. La restriction au CMH des futurs lymphocytes T dans le thymus	151
98. La sélection négative des lymphocytes T	152
99. Les cellules présentatrices d'antigène	153
100. Les lymphocytes T	155
101. Les lymphocytes B, cellules de l'immunité à médiation humorale	156
102. Les anticorps	157

Les différents types de réactions immunitaires

103. La réaction inflammatoire	159
104. Les anti-inflammatoires	161
105. Chimiotactisme, margination et diapédèse	162
106. La phagocytose	163
107. L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée	165
108. La réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH)	167
109. La réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC)	169
110. L'opsonisation	171
111. Le complément	172

Évolution du phénotype immunitaire au cours de la vie

112. Le phénotype immunitaire	174
113. Le virus de la grippe et le VIH	175
114. Les étapes de l'infection par le VIH	176
115. La vaccination et la sérothérapie	178
116. Le vaccin contre la grippe	180
117. Les principaux vaccins et leurs constituants	182

Les techniques immunologiques

118. Test Elisa (immuno-enzymologie)	183
119. Western Blot	185
120. Les techniques d'agglutination	186
121. Les techniques de neutralisation	187
122. Immunoprécipitation radiale simple (technique de Mancini)	189
123. Immunoprécipitation radiale double (technique d'Ouchterlony)	190
124. Technique de production d'anticorps	192

Partie 6 Le système nerveux 193

Éléments du système nerveux

125. Le neurone	194
126. Le nerf	195
127. Le système nerveux central	196

Table des matières

128. Le cortex cérébral	198
129. Les nerfs rachidiens	200
Nature et propagation du message nerveux	
130. Le potentiel de repos	202
131. Le potentiel d'action	203
132. La conduction du message nerveux	205
133. Le potentiel diphasique	206
134. L'excitabilité des nerfs	207
135. Les potentiels post-synaptiques	208
136. Sommations spatiale et temporelle	210
137. Le cône axonique : codage de l'information nerveuse neuronale	211
138. Le récepteur sensoriel : le corpuscule de Pacini	213
139. Codage de l'information par le fuseau neuromusculaire	215
140. Les synapses chimiques	217
141. Effet des drogues sur le fonctionnement des synapses	219
Système nerveux et contraction musculaire	
142. La jonction neuromusculaire	221
143. Le potentiel de plaque motrice	223
144. Le réflexe myotatique et le réflexe d'inhibition réciproque	224
145. Le réflexe achilléen	226
146. Le maintien de la posture	228
Motricité volontaire et plasticité cérébrale	
147. La motricité volontaire	230
148. Le circuit de la récompense	232
149. La plasticité cérébrale	234
150. Glossaire	235
Index	241

Introduction

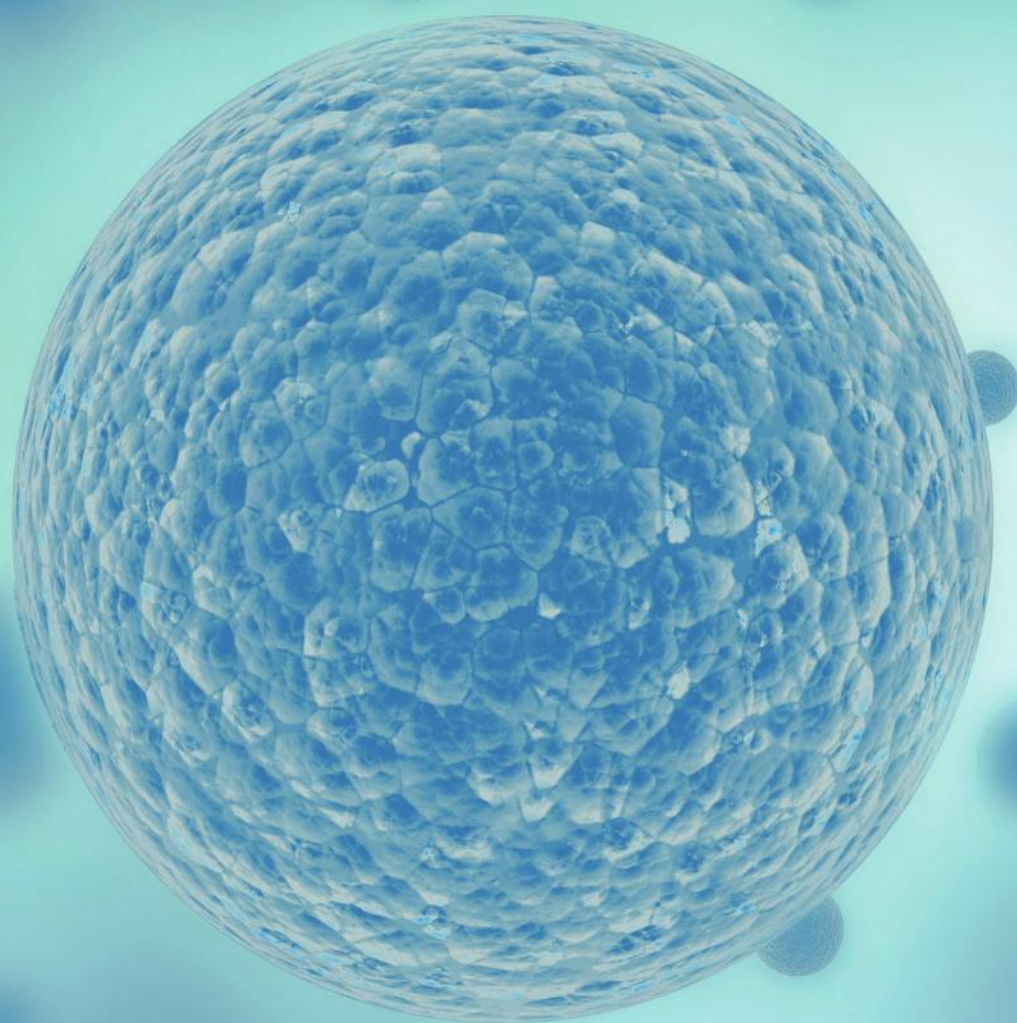
Les concours paramédicaux sont des concours très sélectifs qui nécessitent une grande rigueur dans l'exposé des connaissances ainsi qu'une excellente connaissance des notions au programme des épreuves. C'est pourquoi cet ouvrage vous propose un cours complet de biologie conforme au programme des différents concours.

Pour bien maîtriser les différents chapitres, il est indispensable de comprendre les nombreux schémas illustrant les notions au programme. En biologie, les représentations visuelles constituent le support permettant l'apprentissage le plus simple, le plus complet, le plus réaliste et le plus rapide par rapport à un simple cours magistral.

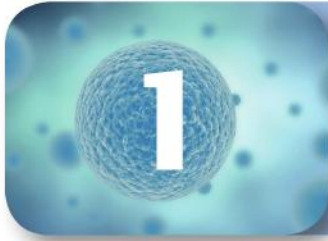
De plus, l'épreuve de biologie est particulière, en ce sens qu'il y est indispensable de réaliser des schémas pour exposer ses connaissances de la meilleure façon possible. Pour une bonne performance lors de l'épreuve, il vous faudra être capable de réaliser rapidement des schémas clairs, complets et de qualité.

Ainsi, pour vous aider à préparer votre concours, cet ouvrage présente toutes les notions au programme des épreuves de biologie des concours paramédicaux sous la forme de fiches visuelles : très concises (deux pages maximum), des schémas en couleur pour plus de clarté. Le but de cet ouvrage est de vous offrir le panorama visuel le plus vaste et le plus complet possible des six thèmes du programme, sans négliger les notions les plus difficiles qui ne font souvent l'objet que d'un petit encart dans les ouvrages de première et terminale scientifiques.

Pour vous qui préparez l'épreuve de biologie des concours paramédicaux, cet ouvrage va constituer une aide précieuse pour illustrer ou mieux comprendre les notions, mécanismes biologiques et expériences fondamentales.



La cellule et son étude



La cellule eucaryote animale

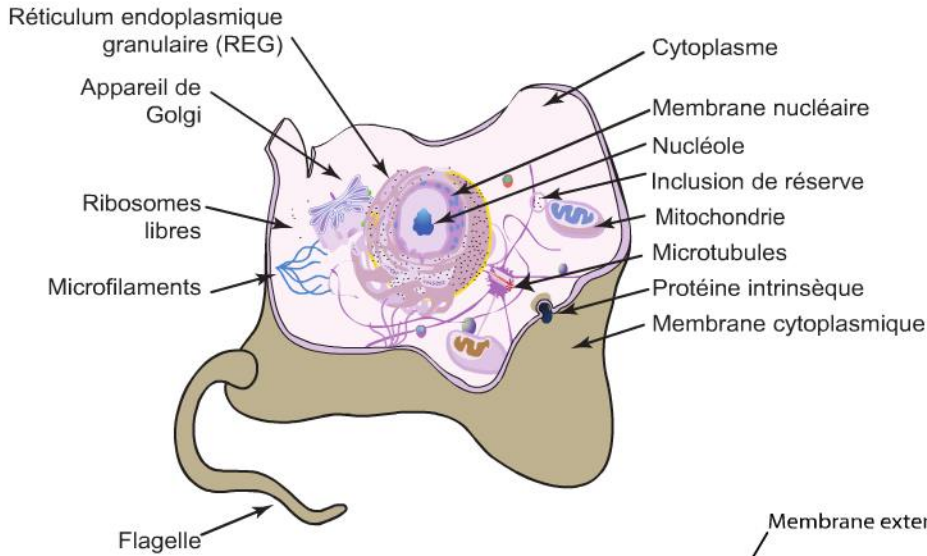
La cellule animale est nucléée

La cellule eucaryote est constituée d'un cytoplasme délimité par une membrane plasmique. Le noyau est délimité par une enveloppe nucléaire. Il contient des chromosomes constitués d'ADN et d'histones.

La cellule animale possède des organites

Les cellules eucaryotes sont caractérisées par l'existence de différents compartiments cellulaires ou « organites » qui sont des structures cytoplasmiques délimitées par (au moins) une membrane :

- Les **ribosomes** : outils de la synthèse protéique.
- Un réseau de citernes reliées entre elles et à la membrane externe de l'enveloppe nucléaire forme le **réticulum endoplasmique**. Le **réticulum endoplasmique granuleux ou REG** (ou **RER** pour **réticulum endoplasmique rugueux**) assure la maturation des protéines. Les citernes dépourvues de ribosomes forment le réticulum lisse ou **REL** (rôle dans le métabolisme lipidique).
- **L'appareil de Golgi** est constitué d'un empilement de saccules indépendants : modification, emballage et adressages des protéines dans des organites particuliers ou à la surface de la cellule ou éventuellement à leur exportation hors de la cellule.
- Les **mitochondries** sont le siège de la synthèse de la majorité de la molécule énergétique universelle : l'adénosine triphosphate ou « ATP ».



Structure d'une cellule (théorique) animale

Structure d'une mitochondrie

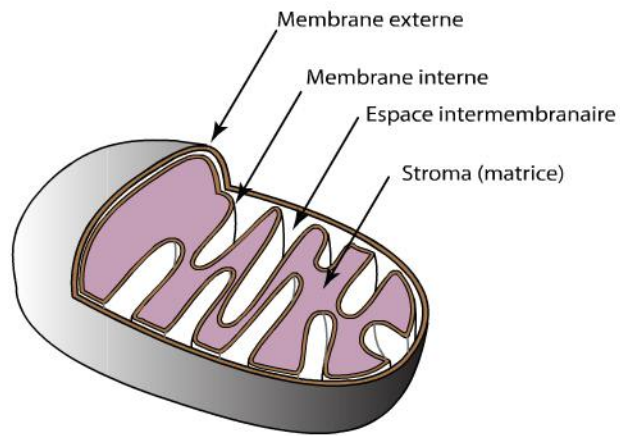


Tableau comparatif des cellules eucaryotes et procaryotes

PROCARYOTE	EUCARYOTE
Pas de noyau et une seule copie d'ADN circulaire (plasmide facultatif)	Noyau et plusieurs molécules d'ADN linéaire liées à des histones
Division cellulaire par scissiparité	Divisions cellulaires par mitose et méiose
Pas d'organites cellulaires	Nombreux organites (mitochondries, réticulum, Golgi, et plastes)
Paroi glycoprotéique	Paroi pectocellulosique chez les végétaux
ARNr caractéristiques	ARNr caractéristiques
Pas de cytosquelette	Cytosquelette (actine, microtubules)

2

La cellule eucaryote végétale

Les cellules végétales comportent en plus de tous les constituants des cellules eucaryotes plusieurs éléments caractéristiques :

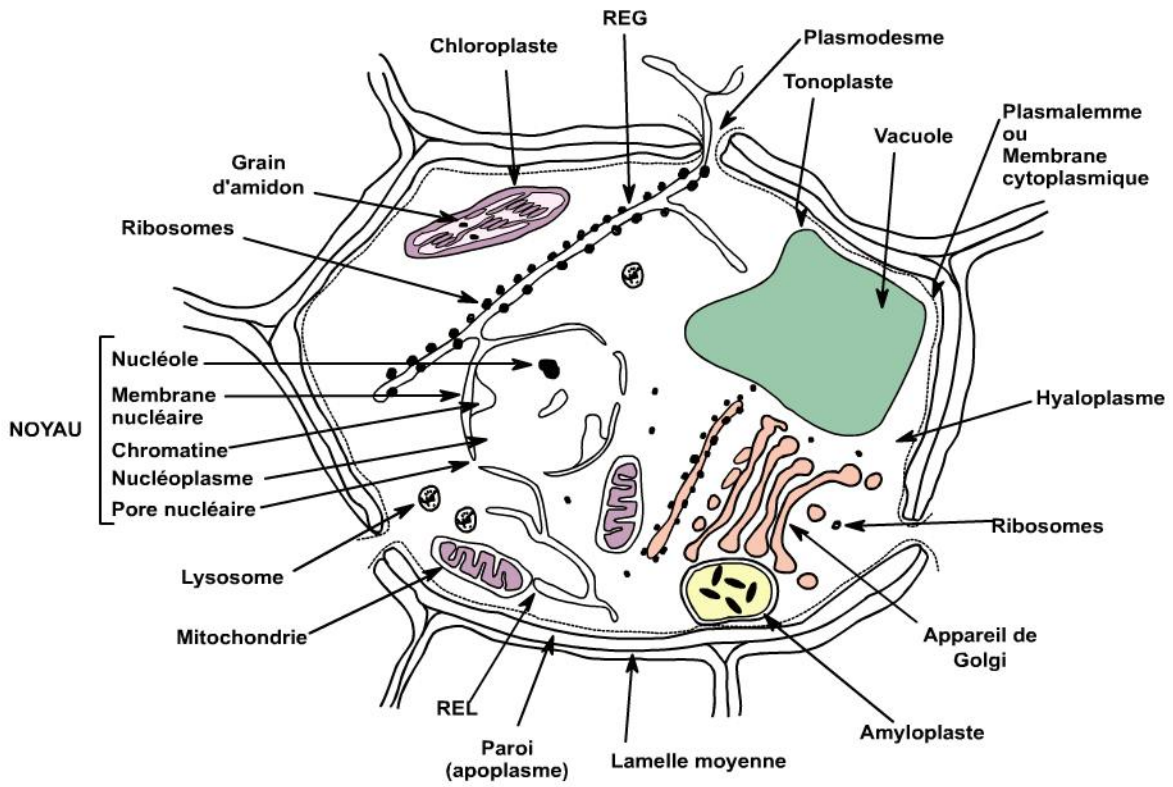
- une **vacuole** ;
- une paroi **pecto-cellulosique externe rigide** ;
- souvent des **chloroplastes** (siège de la photosynthèse) ;
- ainsi que des **amyloplast**s qui permettent la croissance des végétaux en fonction de la gravité (**géotropisme**).

La photosynthèse chez les végétaux photosynthétiques

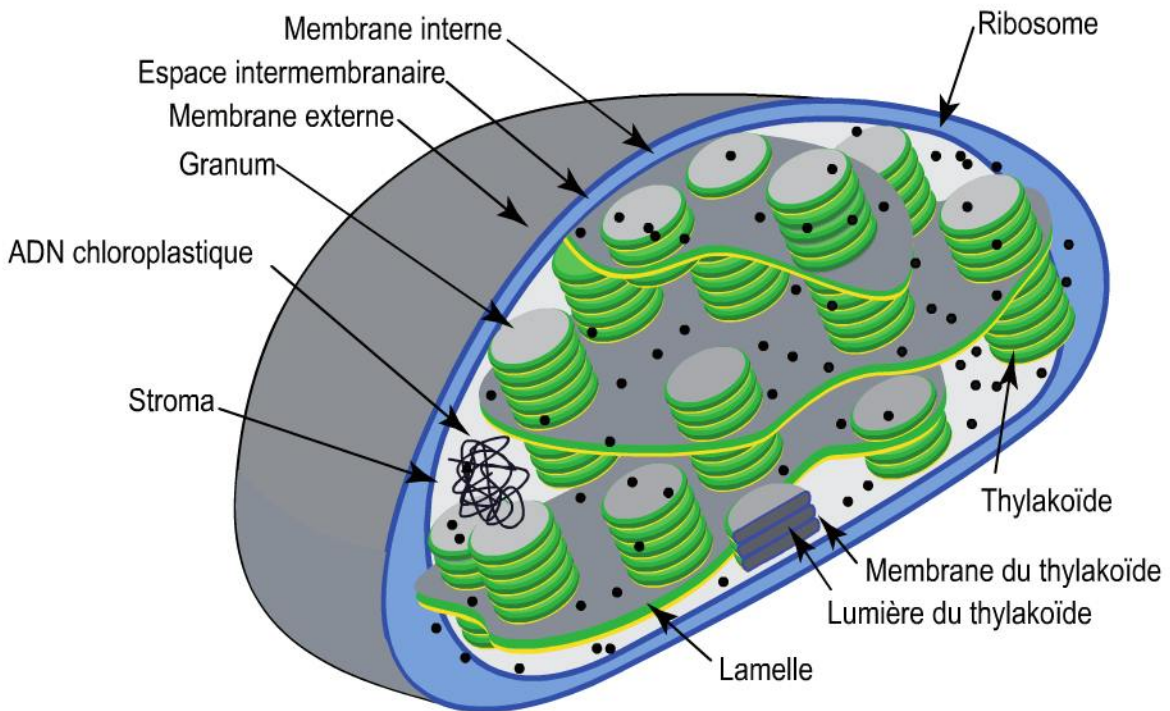
La photosynthèse est la fonction permettant à la plante de transformer l'énergie lumineuse en énergie chimique (ATP) et d'assimiler le gaz carbonique de l'air pour le transformer en matière organique grâce à l'ATP formé.

La photosynthèse se produit dans les **chloroplastes** grâce aux chlorophylles. On distingue deux réactions distinctes :

- Les réactions de la phase claire (réactions I) permettant la synthèse d'ATP grâce à la lumière. C'est la définition du phototropisme (conversion de l'énergie lumineuse en énergie chimique).
- Les réactions de la phase sombre (réactions II) permettant la synthèse de glucose à partir de CO_2 atmosphérique. C'est la définition de l'autotrophie (utilisation de CO_2 atmosphérique comme source unique de carbone). Cette réaction a lieu dans les chloroplastes grâce à une enzyme nommée Rubisco.



Structure d'une cellule eucaryote végétale



Structure d'un chloroplaste

3

La cellule procaryote

Les procaryotes (bactéries), sont des organismes vivants unicellulaires en forme de bacilles (longs) ou de coques (ronds ou ovales).

Les procaryotes sont caractérisés par la présence d'un seul compartiment dans le cytoplasme (pas d'organites individualisés par une double couche lipidique).

Morphologie bactérienne

Taille des bactéries de l'ordre du micromètre : de 0,5 μm (*Brucella*) à plus de 10 μm (*Spirochètes*), la grande majorité mesurant de 1 à 4 μm .

Trois formes principales : coques (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*...), bacilles (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Bacillus*...), bactéries spirales (*Spiroplasma*, *Rhodospirillum*...).

Structures bactériennes constantes chez les bactéries

Paroi (enveloppe externe rigide) : protection, rigidité, communication...

Membrane cytoplasmique (ou membrane plasmique) : échanges cellulaires, respiration cellulaire, métabolisme...

Cytoplasme contenant ribosomes, inclusions (lipides, glucides...).

Appareil nucléaire : un seul chromosome circulaire contenant le patrimoine génétique bactérien (ADN).

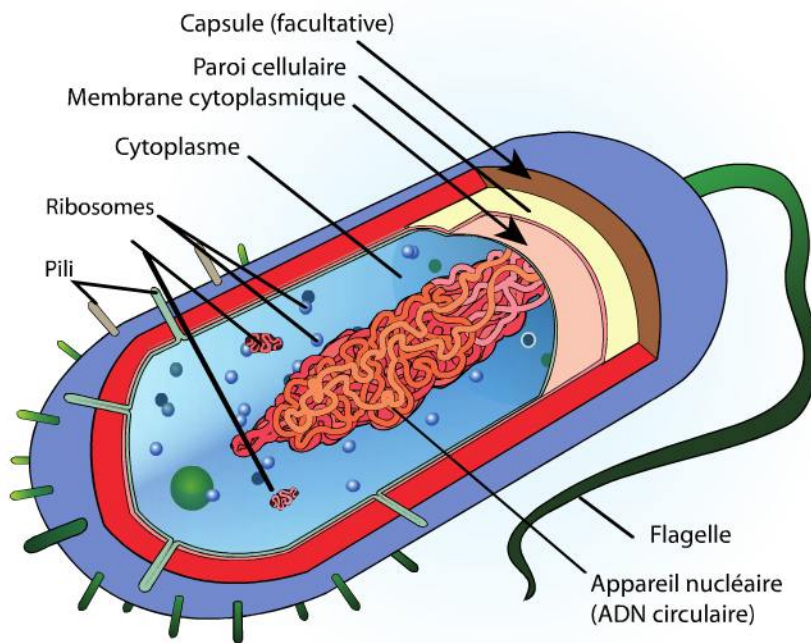
Structures bactériennes variables selon les bactéries

Capsule : enveloppe masquant la paroi et protégeant la bactérie contre la **phagocytose** ou la **déshydratation** (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus anthracis*...). Les bactéries sont alors qualifiées de **virulentes**.

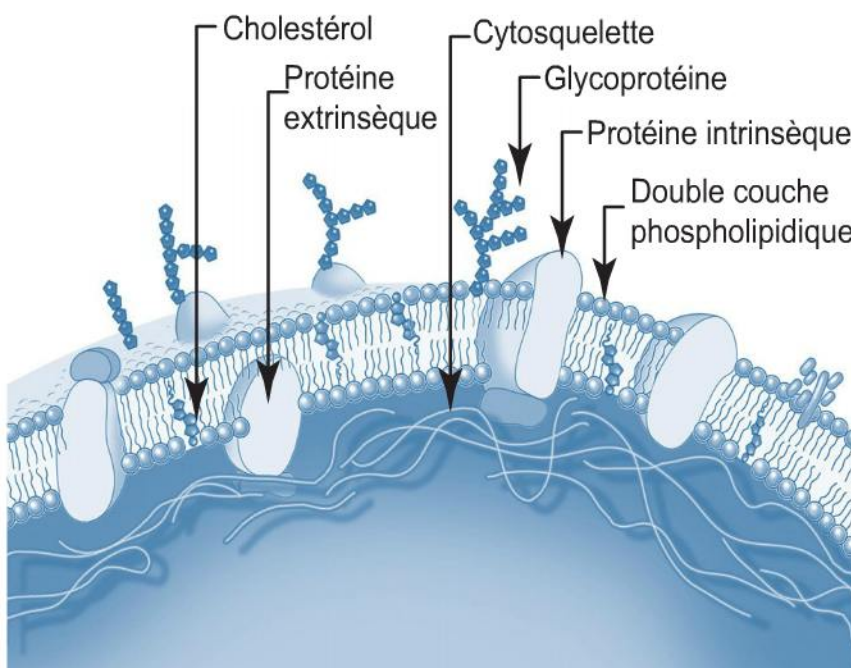
Flagelles ou cils : organes locomoteurs responsables de la mobilité de certaines bactéries.

Pili ou Fimbriae : les **pili communs** permettent la fixation des bactéries sur des cellules et les tissus de l'hôte (pouvoir pathogène) alors que les **pili sexuels** permettent les échanges d'ADN (plasmides) donc des informations génétiques transmissibles à d'autres bactéries, comme la résistance aux antibiotiques.

Spores : forme de résistance de certains bacilles permettant la survie du germe lorsque les conditions de vie deviennent défavorables (épuisement du milieu, déshydratation, élévation importante de la chaleur...).



Structure schématique d'une bactérie (bacille) capsulée



Structure schématique de la membrane cytoplasmique

4

Les acides nucléiques : ADN et ARN

Structure générale des acides nucléiques

On distingue deux types d'acides nucléiques dans les cellules (eucaryotes et procaryotes) ou les virus : les Acides DésoxyriboNucléiques (ADN) localisés dans le noyau des eucaryotes ou le cytosol des bactéries et les Acides RiboNucléiques (ARN) abondants dans le cytoplasme eucaryote.

ADN et ARN sont composés uniquement de trois éléments : un phosphate, un type donné de pentose et de bases azotées.

Il y a deux types de pentoses dans les acides nucléiques : le ribose pour les ARN et le désoxyribose pour les ADN.

Il existe plusieurs types de bases azotées selon l'acide nucléique : la cytosine (C), l'adénine (A) et la guanine (G) sont présentes tant dans les ARN que dans les ADN ; l'uracile (U) est présent uniquement dans les ARN ; la thymine (T) est rencontrée uniquement dans les ADN.

Le nucléotide est l'élément unitaire de l'acide nucléique. Selon la nature de l'ose on aura des ribonucléotides ou des désoxyribonucléotides.

Nucléotide = Nucléoside + Acide phosphorique

Nucléoside = Pentose (ribose ou désoxyribose) + Base azotée

Les acides ribonucléiques ou ARN

Groupe plus hétérogène que les ADN. Quatre bases azotées sont principalement présentes : A, G, C et l'uracile (U). Il n'y a jamais de thymine. Localisés principalement dans le cytoplasme des cellules même si on rencontre beaucoup d'ARN dans le noyau.

- **Les ARN de transfert (ARNt)**

Ils contiennent des bases azotées rares (pseudo-uridine, thymine, bases méthylées, soufrées...).

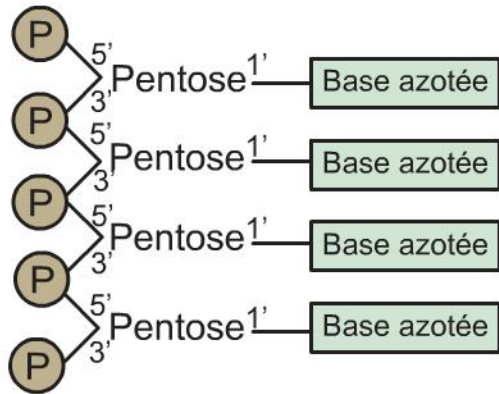
La boucle de l'anticodon assurera des appariements spécifiques avec le codon de l'ARNm. Ils transportent des acides aminés (fixés côté 3') qui seront intégrés dans le peptide synthétisé.

- **Les ARN messagers (ARNm)**

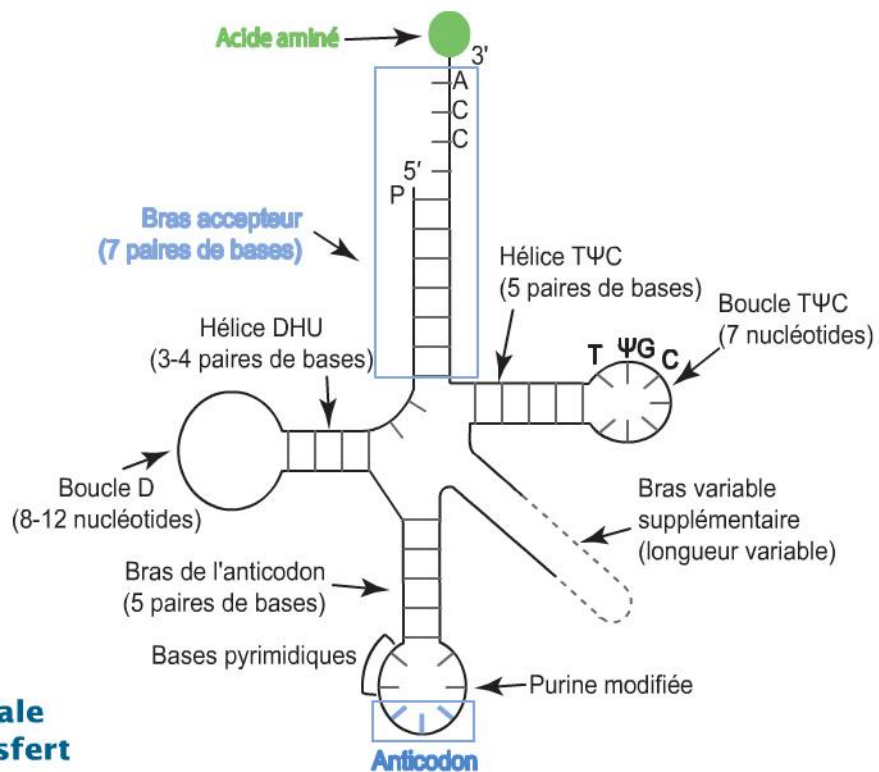
Constitués d'une chaîne unique et associés aux ribosomes pendant la synthèse protéique, sans pas de structure spatiale particulière.

- **Les ARN ribosomiques (ARNr)**

Synthétisés dans le **nucléole** du noyau et très liés aux protéines ribosomales pour constituer les **ribosomes**.



Structure générale d'un acide nucléique



Structure générale d'un ARN de transfert

5

Les acides désoxyribonucléiques (ADN)

L'ADN est constitué de nucléotides dont les bases azotées sont uniquement l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymine.

Structure des ADN

La **séquence** de l'ADN est l'ordre d'enchaînement des quatre bases azotées dans la molécule d'ADN. L'ADN a une structure en double hélice. Les deux brins d'ADN sont reliés par des liaisons faibles : les liaisons hydrogènes entre deux bases azotées qui se font face dans la molécule d'ADN. Il y a deux liaisons hydrogène entre A et T et trois liaisons entre G et C.

Les deux brins d'ADN formant la double hélice d'ADN sont complémentaires et antiparallèles.

Pour toutes les espèces : $(A + G) = (T + C)$ donc $(A + G)/(T + C) = 1$

Le rapport $(A + T)/(G + C)$ est variable d'une espèce à l'autre et caractéristique d'une espèce donnée.

Pour les cellules **eucaryotes**, l'ADN est toujours associé à des protéines pour former la chromatine. On trouve aussi de l'ADN dans les **mitochondries** des eucaryotes.

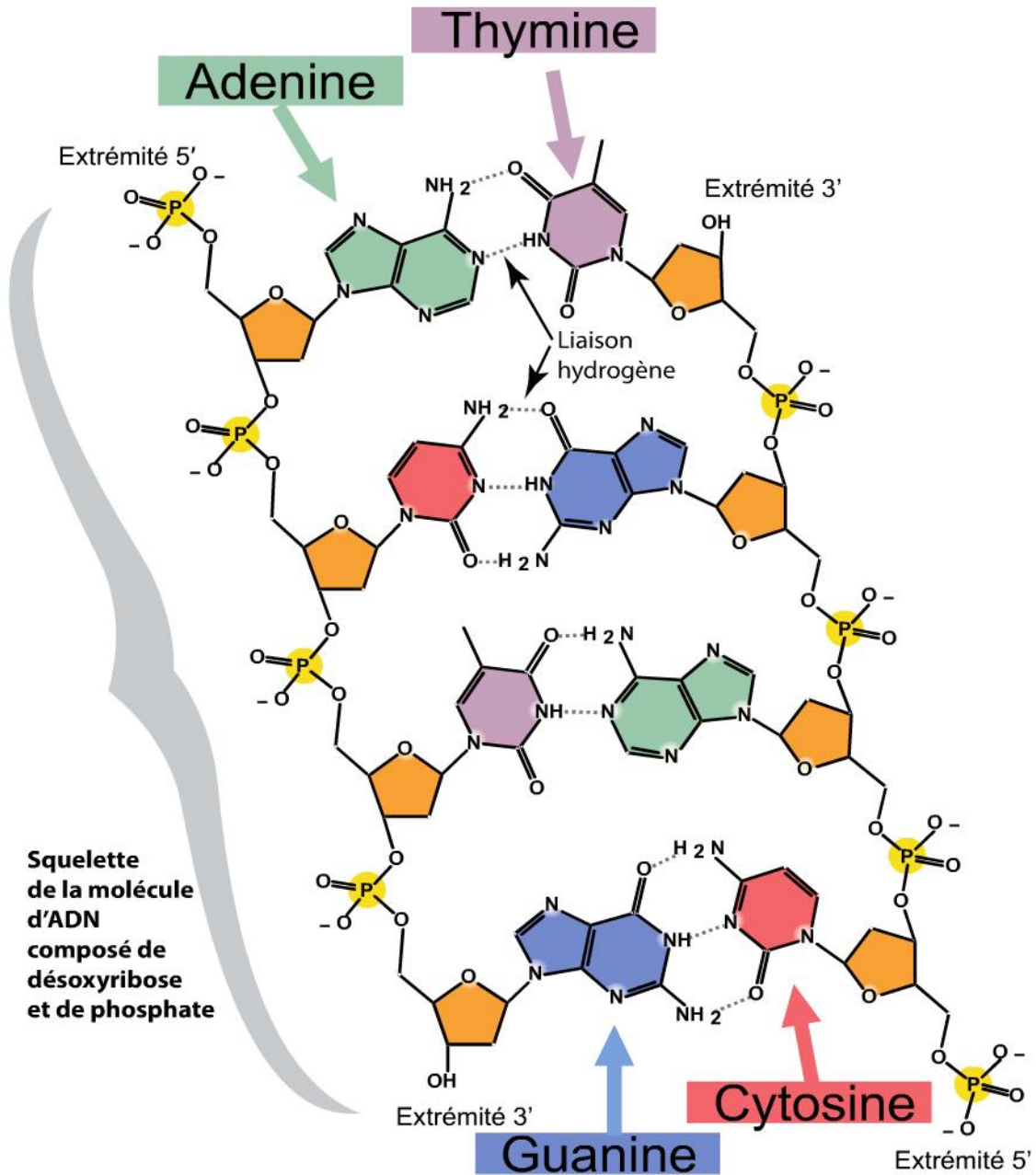
Chez les **procaryotes** (bactéries), l'ADN **chromosomique est circulaire**. De plus, beaucoup de bactéries contiennent une ou plusieurs molécules circulaires d'ADN libres dans le cytoplasme cellulaire : les **plasmides**.

Rôles des ADN

L'ADN est le support de l'information génétique de la cellule. Cette information génétique est sous forme **d'ADN** dans les noyaux et passe sous forme d'**ARN_m** lors de l'expression de cette information.

L'ADN permet aussi la transmission de l'**information génétique** d'une cellule à sa descendance en maintenant les caractères de la cellule mère.

L'ADN est aussi l'objet de **rare mutations** pouvant toucher de gros segments chromosomiques : ces modifications de la séquence de l'ADN assurent l'apparition de nouveaux caractères pour permettre à l'espèce de continuer à évoluer.



Squelette de la molécule d'ADN composé de désoxyribose et de phosphate

Structure développée de la double hélice d'ADN

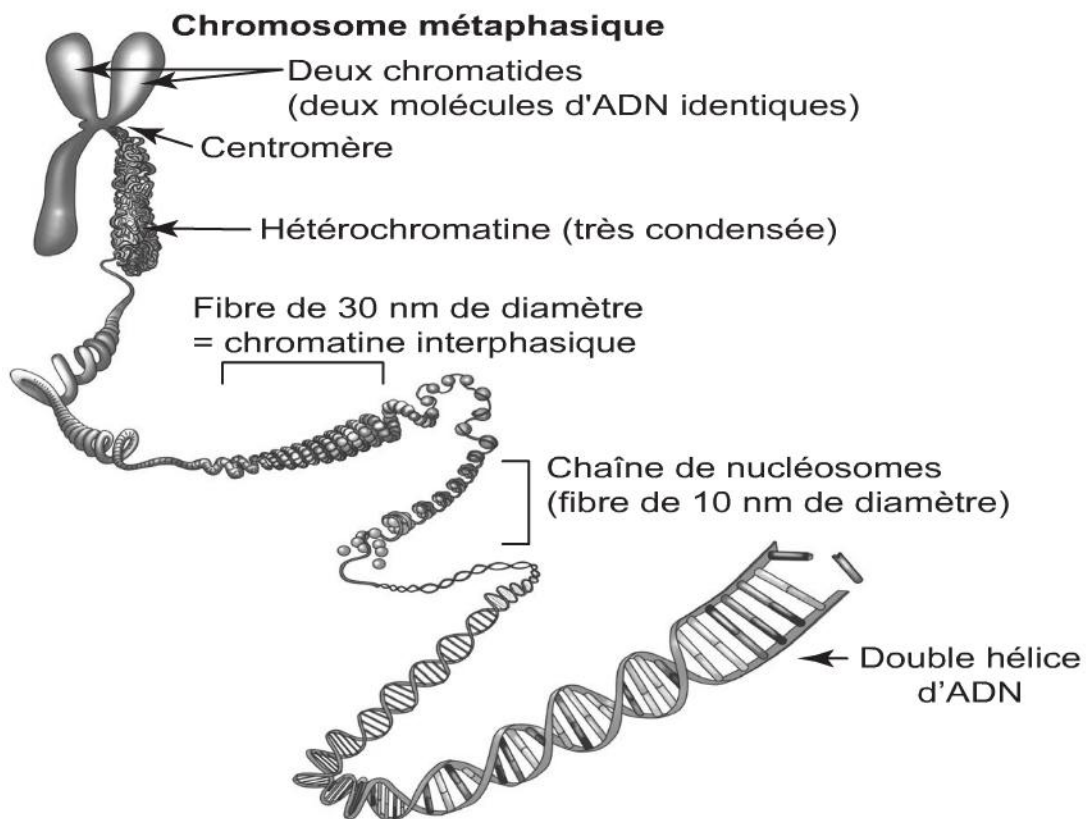
6

Chromosome et chromatine

Dans les cellules eucaryotes (nucléées) l'ADN n'est pas libre, mais contenu dans le noyau sous la forme de **chromosomes**. Ces chromosomes sont invisibles (mais présents) pendant l'**interphase** (entre deux divisions cellulaires) : la **chromatine** reste plus ou moins diffuse.

Des nucléoprotéines interviennent dans le repliement et la protection de l'ADN pendant la mitose durant laquelle l'ADN est très condensé par ces protéines. Elles régulent également l'expression des gènes cellulaires. La chromatine qui constitue les chromosomes est constituée d'**ADN** et d'**histones** qui replient la molécule d'ADN pour former les **nucléosomes**. L'ensemble des nucléosomes forme avec l'ADN la chromatine.

Attention : le chromosome bactérien est circulaire et de petite taille.

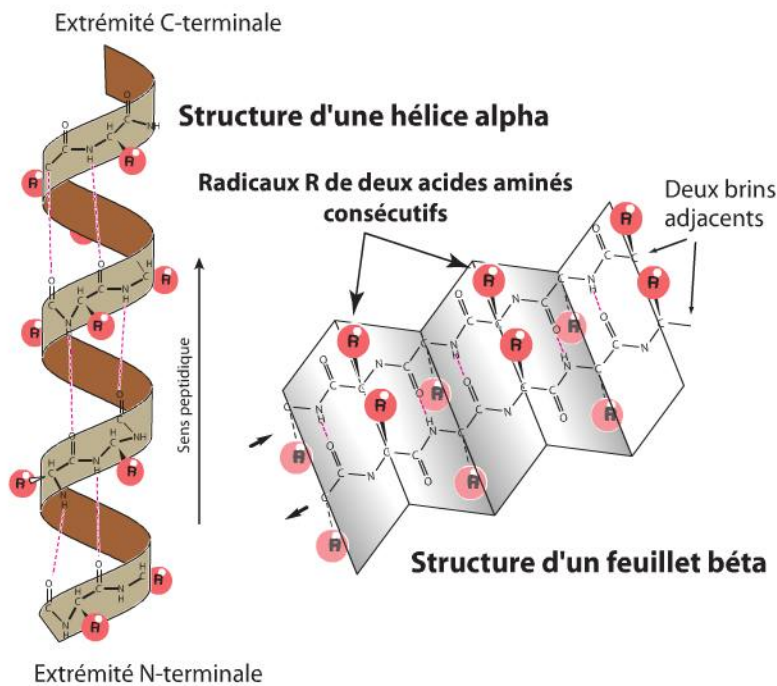


Les différents niveaux d'organisation de l'ADN eucaryote

Glucides, protides et lipides



Les **protides** sont composés de **20 acides aminés** formant les **peptides** et les **protéines**. Ils assurent la fonction cellulaire correspondant aux gènes : les protéines peuvent être des enzymes, des protéines de transport, des protéines de stockage, des protéines contractiles, de structure, de défense ou encore des **hormones**... La fonction d'une protéine est très liée à sa structure spatiale ; hélices et feuillets .



Les deux principales structures spatiales protéiques

Les **glucides** sont universellement répandus dans la matière vivante. Ils représentent environ 70 % du poids sec des végétaux et environ 5 % du poids sec des animaux. Ils ont des rôles structuraux, métaboliques (glucose)...

Les **lipides** sont constitués d'acides gras ou de cholestérol et assurent des fonctions de protection (membranes cellulaires), hormonales (stéroïdes) ou énergétiques (triglycérides...).

8

Les enzymes

Nature des enzymes

Les enzymes sont des **biocatalyseurs protéiques** qui possèdent des propriétés catalytiques remarquables : nettement plus efficaces que les catalyseurs chimiques, elles accélèrent la vitesse des réactions chimiques par des facteurs très élevés ($\times 10^6$ à 10^{12}) dans des conditions de réactions compatibles avec les phénomènes biologiques.

Les enzymes sont intactes à la fin de la réaction : elles ne modifient pas la nature d'une réaction chimique.

Spécificité enzymatique

Elle est due à une adéquation plus ou moins complète entre la configuration spatiale du substrat et celle de la partie fonctionnelle de l'enzyme, éventuellement induite par l'approche du substrat.

D'une part, une enzyme ne catalyse qu'un seul type de réaction, pour un substrat donné.

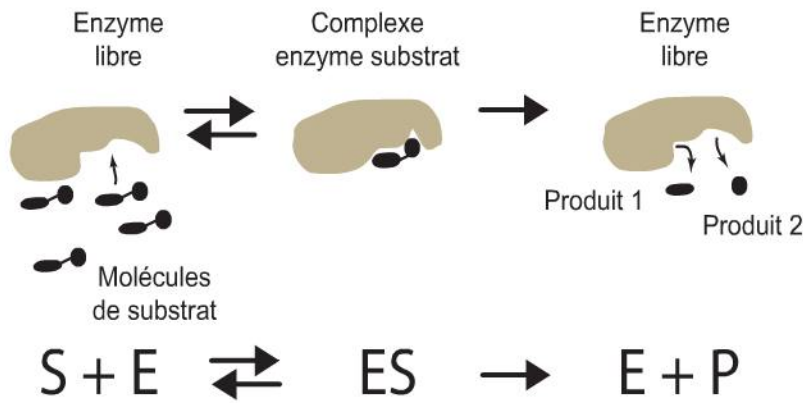
D'autre part, une **enzyme n'agit que sur un substrat ou une classe de substrat** : on distinguera une **spécificité étroite** (l'enzyme ne transforme qu'un seul substrat) d'une **spécificité large** (l'enzyme agit sur une certaine variété de substrats).

Site actif enzymatique

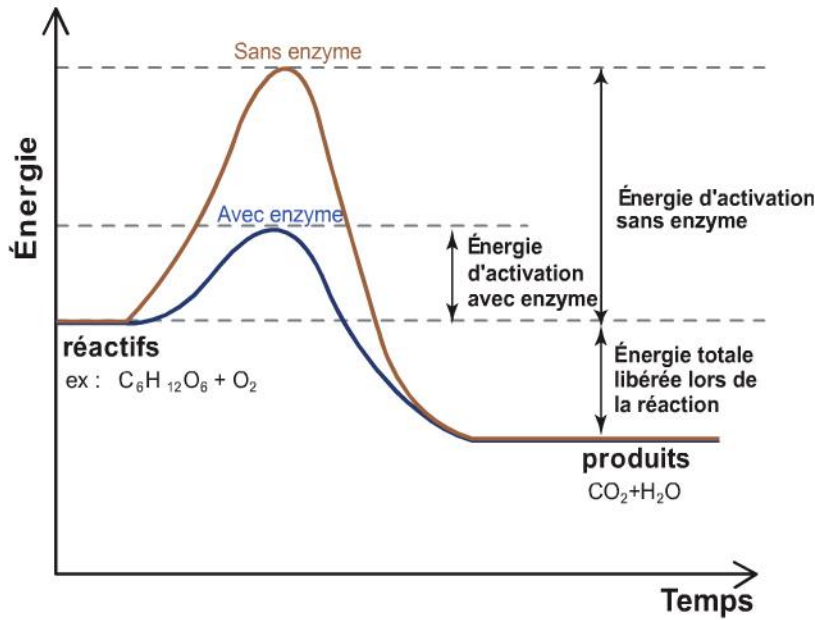
Le **site actif** d'une enzyme est une petite zone (quelques acides aminés) de la protéine enzymatique dont la structure spatiale a une importance considérable sur la spécificité. Il assure deux fonctions distinctes :

- Fixation (reconnaissance) du substrat grâce au **site de fixation**.
- Transformation du substrat grâce au **site catalytique**.

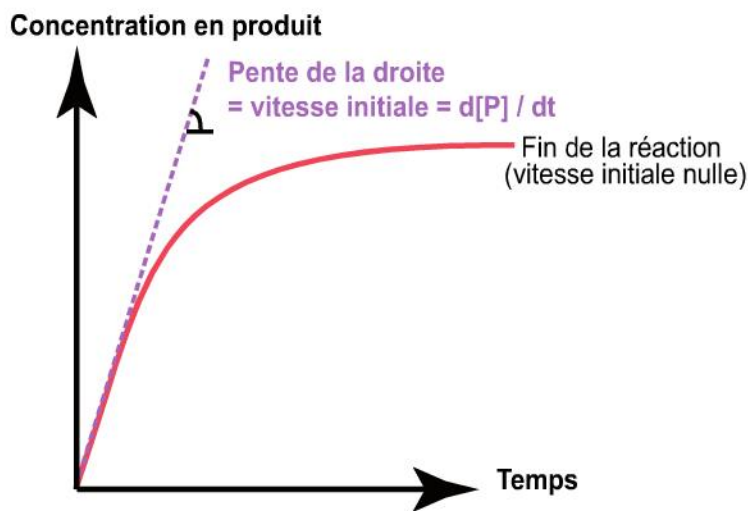
C'est en **abaissant l'énergie d'activation** nécessaire à la réaction que l'enzyme augmente la vitesse (on mesure la vitesse initiale) des réactions chimiques.



Mécanisme de la réaction enzymatique



Effet de la présence d'une enzyme sur l'énergie nécessaire au déroulement d'une réaction chimique



Cinétique de la réaction enzymatique

9

Variabilité génétique : mutations et réparation de l'ADN

Les différents types de mutations touchant l'ADN

Les mutations peuvent être spontanées ou induites lorsqu'on expose des cellules à un agent mutagène. Une mutation spontanée est **rare, spontanée** et **aléatoire**. Les mutations sont un changement de la séquence normale des nucléotides de l'ADN (et seulement de l'ADN, qu'il soit d'une cellule germinale ou somatique).

Les mutations ponctuelles (**1 à 5 nucléotides**) au niveau de l'ADN peuvent être :

- des **substitutions** de paires de nucléotides ;
- des **additions** d'une paire de nucléotides entre deux nucléotides ;
- des **délétions** : une paire de nucléotides de l'ADN est éliminée ;
- cas des **mutations non ponctuelles** : des **transpositions ou duplications** concernent les ajouts d'une séquence nouvelle d'ADN.

Les effets des mutations dépendent de la structure protéique

La mutation modifie la **séquence** de l'ADN et peut donc modifier la **structure** de la protéine (voir code génétique), mais pas obligatoirement (cas des **mutations « neutres »** et « **silencieuses** »).

Les mutations **somatiques** n'affectent que l'individu qui la subit (à condition que la mutation soit **génique donc ne touche qu'un gène**).

La **fonction** de la protéine sera donc souvent touchée car la structure primaire de la protéine est souvent modifiée suite à une mutation.

Les systèmes de réparation de l'ADN protègent des mutations

En temps normal, trois systèmes protègent l'organisme des mutations apparaissant naturellement et de leurs conséquences : les **systèmes de réparation de l'ADN**, les **mécanismes d'apoptose** (la mort cellulaire programmée est stimulée) et le **système immunitaire** (capable de détruire les cellules dont l'ADN est endommagé ainsi que les cellules cancéreuses).



Les différents niveaux de mutations

Effet des différents types de mutations sur la protéine

Mutation silencieuse (ou muette)	Le code génétique étant redondant, une substitution d'une paire de base dans un gène n'a aucune conséquence sur la structure primaire de la protéine (phénotype moléculaire identique).
Mutation neutre	Mutation faux sens ou silencieuse qui n'a pas d'effet sur une valeur sélective ou adaptative de ses porteurs. Elle n'a pas d'effets sur le phénotype cellulaire ou macroscopique. Ce type de mutation peut se répandre au cours de l'évolution.
Mutation faux sens	Un acide aminé est remplacé par un autre dans la chaîne polypeptidique (on ne tient pas compte de l'effet du remplacement de l'AA sur la fonction de la protéine).
Mutation non-sens	Un codon codant pour un AA est remplacé par un codon stop : la protéine est plus courte et elle n'est plus fonctionnelle, le plus souvent.
Mutation décalante	Décalage du cadre de lecture : si addition ou délétion, la protéine n'est plus fonctionnelle.
Mutation nulle	Mutation qui engendre la perte de la fonction d'un gène donc de la protéine.

La mitose est le processus de division d'une cellule mère en deux cellules filles génétiquement identiques. La mitose est un processus continu universel chez les eucaryotes (5 étapes) assurant le **renouvellement des cellules** ou la **prolifération cellulaire** (apparition de nouvelles cellules).

Prophase

Chaque chromosome bichromatidien (il y a eu réplication) se condense. L'enveloppe nucléaire disparaît. Les centrosomes, les protéines de rattachement du fuseau de microtubules (des « rails protéiques » dans la cellule) migrent en direction des pôles opposés de la cellule.

Métaphase

Les chromosomes sont au maximum de leur condensation. Ils s'alignent sur une ligne virtuelle, au centre de la cellule : le plan équatorial.

Attention : pas de formation de bivalents (donc pas de « crossing-over ») lors de la métaphase de la mitose alors que ces appariements de chromosomes homologues existent lors de la méiose. La métaphase de mitose « correspond » à la métaphase II de méiose.

Anaphase

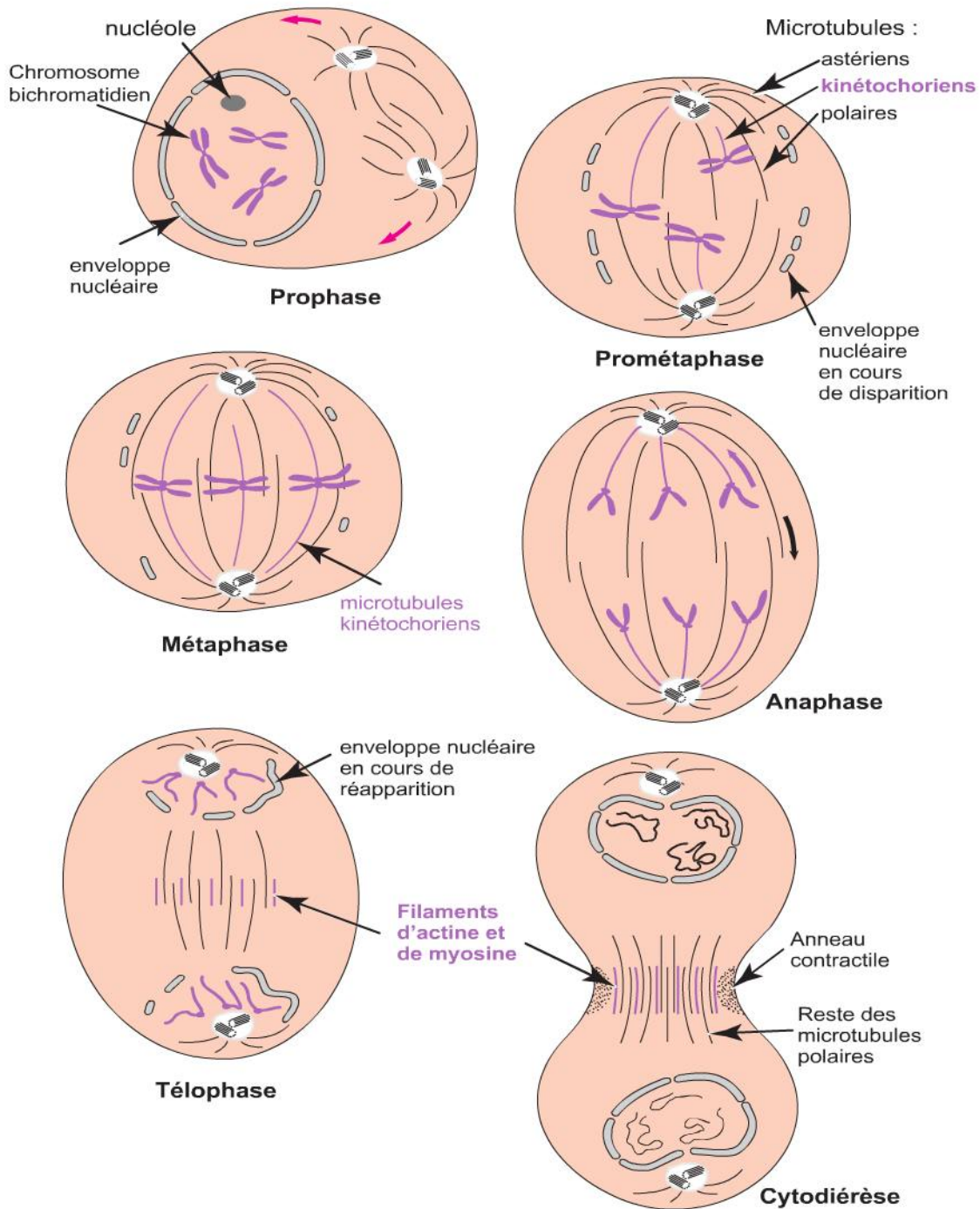
Les chromosomes se partagent en **deux lots identiques**. Les chromosomes sont alors **monochromatidiens**.

Télophase

La cellule continue à s'allonger, les chromosomes commencent à se décompacter. Les organites se séparent dans les deux parties de la cellule.

Cytodiérèse

Après formation d'un anneau contractile, les deux cellules filles s'individualisent par segmentation : formation de deux cellules filles identiques à la cellule mère.



Les différentes étapes de la mitose

La réplication est le mécanisme qui permet le doublement de la quantité d'ADN par cellule, avant toute division cellulaire. Le mécanisme de réplication est le même chez tous les **eucaryotes** et chez les **procaryotes**.

On ne parle pas de « phase S » chez les procaryotes. Pendant la réplication, on n'observe pas de synthèse protéique (pas d'expression génique).

À la fin de la phase S (chez les eucaryotes), une cellule diploïde possédera donc **2n chromosomes** (2×23 pour une cellule humaine) chaque chromosome bichromatidien étant formé de deux molécules d'ADN. La durée est **d'environ 8 heures**.

La réplication est semi-conservative : chaque brin de la molécule d'ADN sert de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin d'ADN.

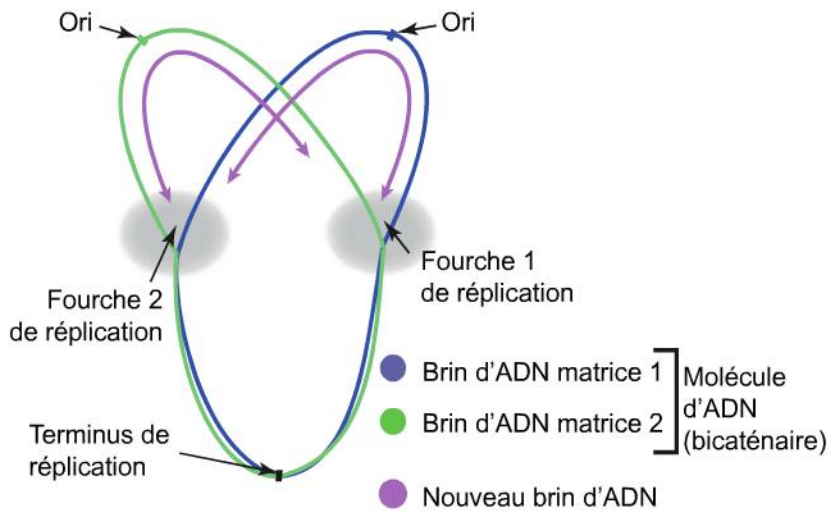
La réplication débute au niveau d'une séquence d'ADN particulière de la molécule d'ADN : **l'origine de réplication** (ou « **Ori** »). Il y a **une seule Ori chez les procaryotes** tandis qu'on rencontre **plusieurs Ori** (donc plusieurs yeux de réplication simultanés par chromosome) chez les **eucaryotes**.

Elle comprend plusieurs étapes :

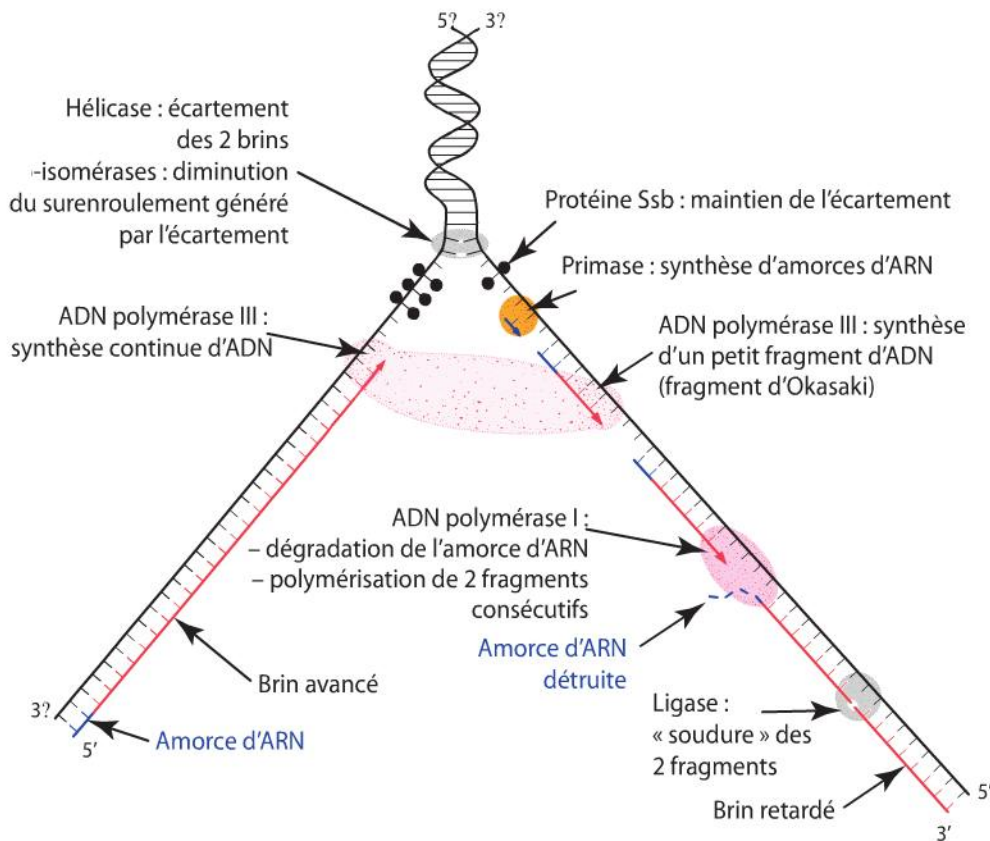
1. Formation de **deux fourches de réplication** par ouverture de la double hélice d'ADN : formation d'un **œil de réplication**.
2. Synthèse de deux brins complémentaire grâce à l'ADN polymérase qui progresse au niveau des deux fourches de réplication.

On distingue alors deux types de brins de part et d'autre de la fourche de réplication : Un brin avancé ou précoce ou discontinu qui est synthétisé en **continu** (sens de progression de la fourche) tandis que l'autre est synthétisé de manière **discontinue** car la synthèse d'ADN ne peut se faire que dans le **sens 5' vers 3'** pour le brin néoformé. L'ADN est donc toujours lu et copié dans le sens **3' vers 5'**.

Il y a donc un brin continu et un brin discontinu par **fourche de réplication** et deux fourches par œil de réplication.



ADN bactérien en cours de réplication



Structure de la fourche de réplication

Copyright © 2014 Dunod.
 © Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

La cellule et son étude

12

L'expérience de Meselson et Stahl (1958)

Intérêt de l'expérience

Elle démontre la réplication semi-conservative de l'ADN chez les bactéries. Cette expérience a été réalisée grâce à plusieurs stratégies :

1. Meselson et Stahl ont créé un **gradient de densité dans les tubes de centrifugation** après 24 h de centrifugation (d 1,70 à 1,75), gamme qui comprend la densité de l'ADN (1,710).
2. Ils cultivent les bactéries dans un milieu où les molécules organiques utilisées comme source d'azote contiennent de l'azote lourd (^{15}N). Pendant la culture, toutes les molécules azotées (dont l'ADN) contiennent une forte proportion d'azote ^{15}N . **L'ADN « lourd » a une densité de 1,724 et peut être distingué de l'ADN « léger » (1,710).**
3. Ils mettent au point une méthode qui permet de synchroniser pendant quelques générations la division des bactéries : Au bout d'un cycle cellulaire sur ^{14}N , **toutes les cellules, quelle que soit la position des cellules dans le cycle cellulaire, ont subi une seule réplication.**

Le problème à résoudre

Watson et Crick (en 1953) ont démontré que l'ADN est une molécule formée de deux brins antiparallèles, formant une double hélice et qui permet, préalablement à la division d'une cellule en deux cellules, la synthèse de nouveaux brins, complémentaires des brins originaux.

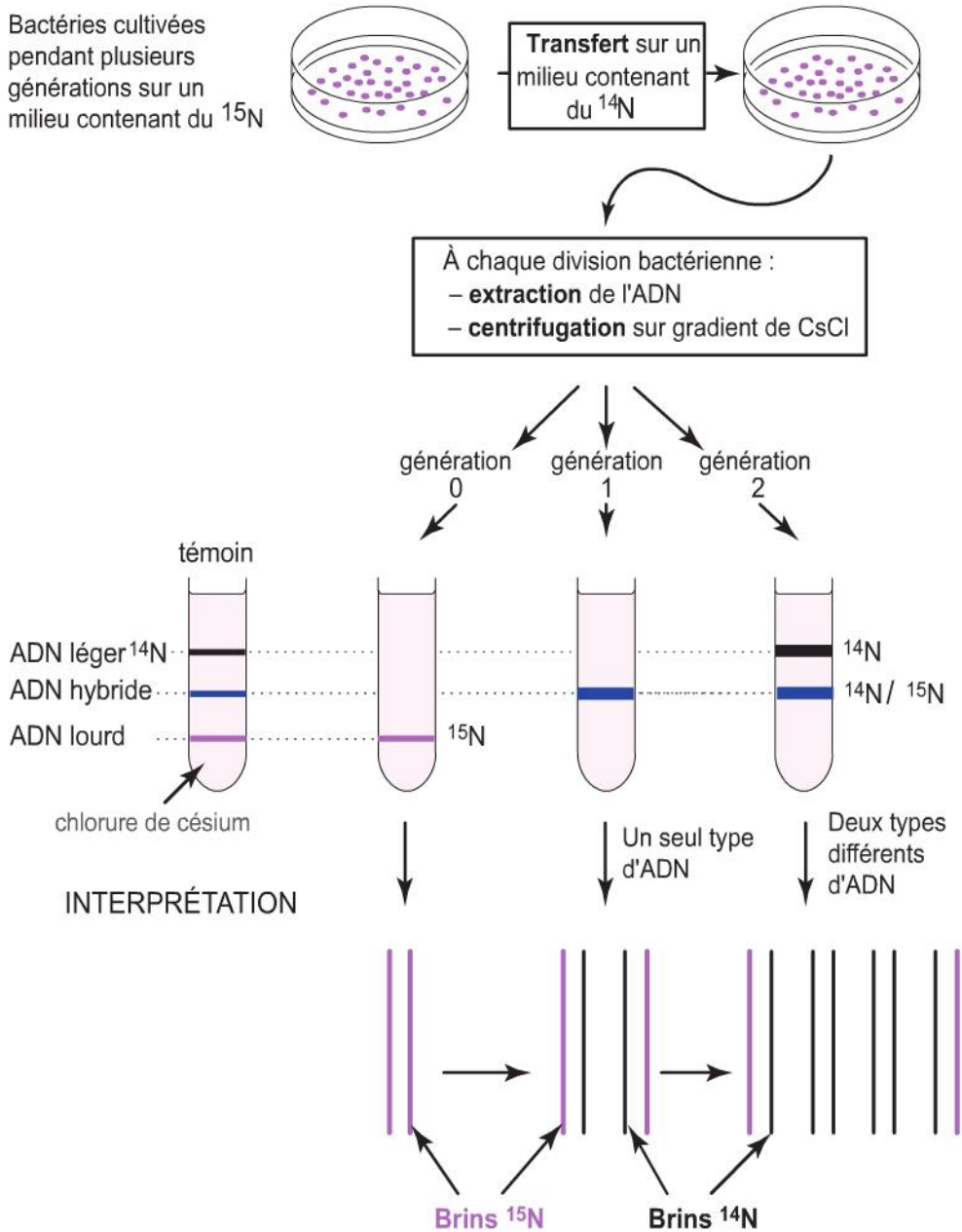
Cette réplication de l'ADN permet de passer de chromosomes à une chromatide à des chromosomes à deux chromatides identiques.

Hypothèses et résultat : le modèle semi conservatif

Trois modalités étaient envisageables pour passer d'une molécule d'ADN formée de deux brins à deux molécules d'ADN bicaténaire identiques : **théories conservative, semi conservative ou dispersive.** Ils ont ainsi

démontré que **seul un brin d'ADN sert à la synthèse d'un brin complémentaire** : c'est l'**hypothèse semi-conservative** qui est correcte d'après les résultats de centrifugation.

EXPÉRIENCE DE MESELSON ET STAHL

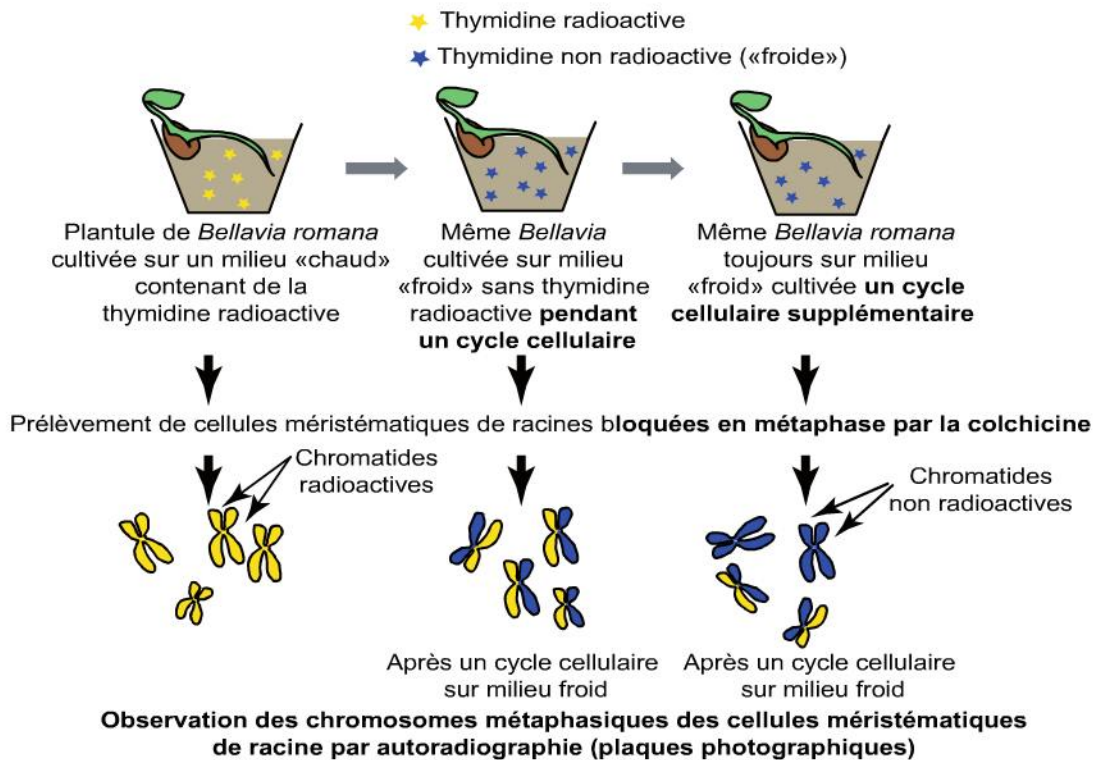


L'expérience de Meselson et Stahl

13

L'expérience de Taylor

Cette expérience permet de confirmer pour les eucaryotes les observations faites chez les procaryotes lors de l'expérience de Meselson et Stahl. Elle utilise la thymidine tritiée, nucléotide permettant la réplication mais capable de marquer une plaque photographique au niveau des molécules qui l'ont incorporé : on peut ainsi repérer les brins d'ADN néoformés par les tâches noires (jaune sur le schéma) créées par impression de la plaque photographique.



L'expérience de Taylor

La réplication est donc bien **semi-conservative** : chaque brin de la double hélice sert de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin par complémentarité de bases. Les deux chromatides des chromosomes dupliqués sont formés d'un brin matrice et d'un brin néosynthétisé.

Transcription et traduction



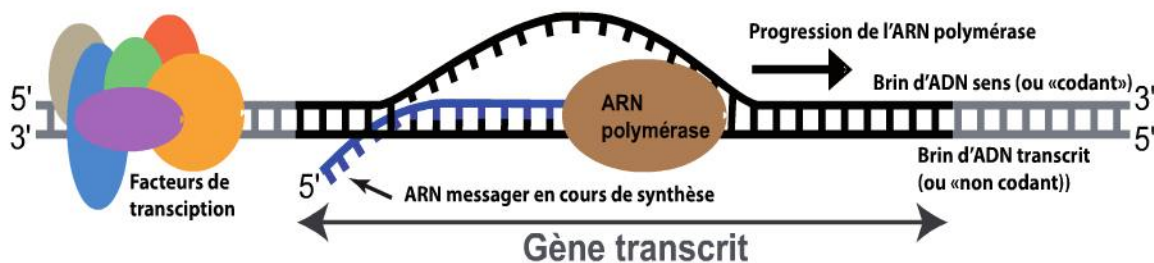
Ce sont les deux étapes nécessaires à la synthèse des protéines chez les eucaryotes et chez les bactéries.

La **transcription** est la synthèse d'un brin d'ARN messenger complémentaire d'un segment d'ADN transcrit : **le gène**.

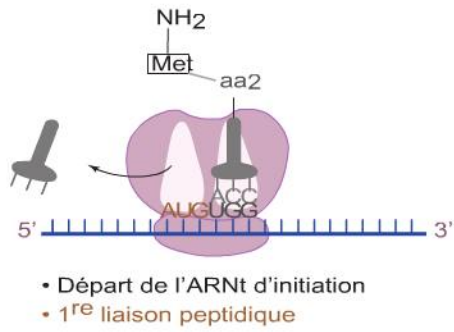
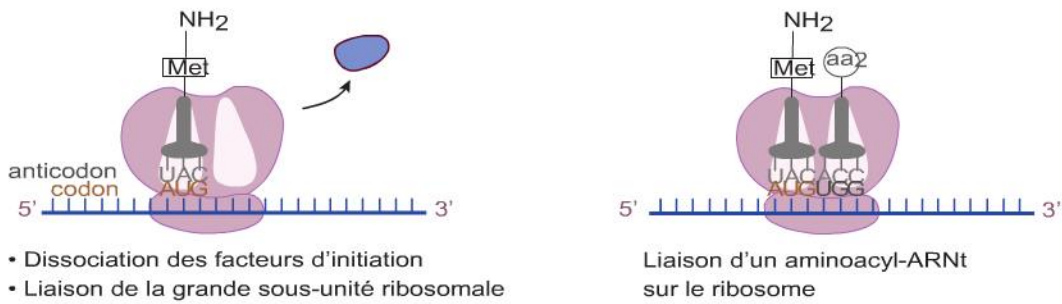
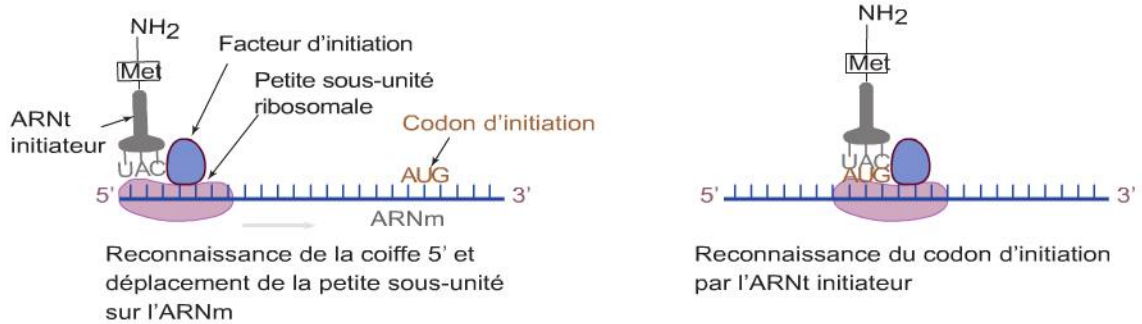
La **traduction** est la lecture de l'ARN messenger par les ribosomes pour la synthèse d'une protéine par enchaînement des acides aminés.

Comparaison des expressions protéiques procaryotes et eucaryotes

PROCARYOTES	EUCARYOTES
Toutes les classes d'ARN sont synthétisées par une seule ARN polymérase.	3 ARN polymérases synthétisent les différentes classes d'ARN.
Transcription et traduction sont simultanées et cytosoliques.	Transcription nucléaire et traduction cytoplasmique.
Les gènes sont des segments d'ADN continus et correspondent linéairement avec l'ARNm qui est traduit en protéine.	Gènes souvent morcelés : les exons (ADN codant) alternent avec des séquences d'ADN non codantes (introns).
Un ARN (polycistronique) peut coder pour plusieurs molécules différentes.	ARN monocistroniques (une seule information contenue dans le gène).



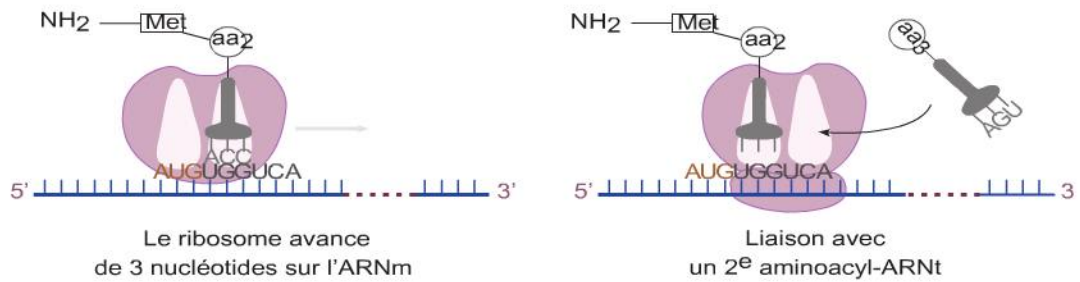
Mécanisme moléculaire de la transcription



Grande sous-unité ribosomale et ses deux sites de fixation :

P = site peptidique (ou donneur)

A = site amino-acide (ou accepteur)



Mécanisme moléculaire de la traduction

Le code génétique



Lors de la traduction, les ribosomes lisent l'ARNm dans le sens 5' vers 3' chez les eucaryotes et chez les procaryotes et assurent la mise en place des acides aminés de la protéine en cours de synthèse selon un mécanisme universel de correspondance entre triplet de nucléotides consécutifs de l'ARNm et acides aminés : le **code génétique**.

Le **code génétique** assure la correspondance entre un codon de l'ARNm et l'acide aminé à insérer dans la chaîne peptidique en formation par l'intermédiaire d'un ARNt spécifique. Pour trois codons différents parmi les 64 codons existants il n'existe aucun ARNt, donc aucun AA (acide aminé) correspondant : on parle de **codon stop**.

Le code génétique est : **universel** (sauf exceptions comme les mitochondries...), **univoque** (chaque AA est codé par un codon), **redondant** ou « **dégénéré** » (plusieurs codons codent pour le même AA) et **non chevauchant** (les codons sont lus les uns après les autres sans chevauchement).

Il y a un seul codon (**initiateur**) codant pour la méthionine (**AUG**) et 3 codons ne codent pour aucun AA : **les codons stop UAG, UGA et UAA**.

		Nucléotides de 2e position					
		U	C	A	G		
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U	Nucléotides de 3e position	
	UUC } Leu	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C		
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } NS	UGA } NS	A		
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } NS	UGG } Trp	G		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U		
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Glu	CGA } Arg	A		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Glu	CGG } Arg	G		
A	AUU } Iso	ACU } Thr	AAU } Asp	AGU } Ser	U		
	AUC } Met	ACC } Thr	AAC } Asp	AGC } Ser	C		
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A		
	AAG } Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U		
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G		

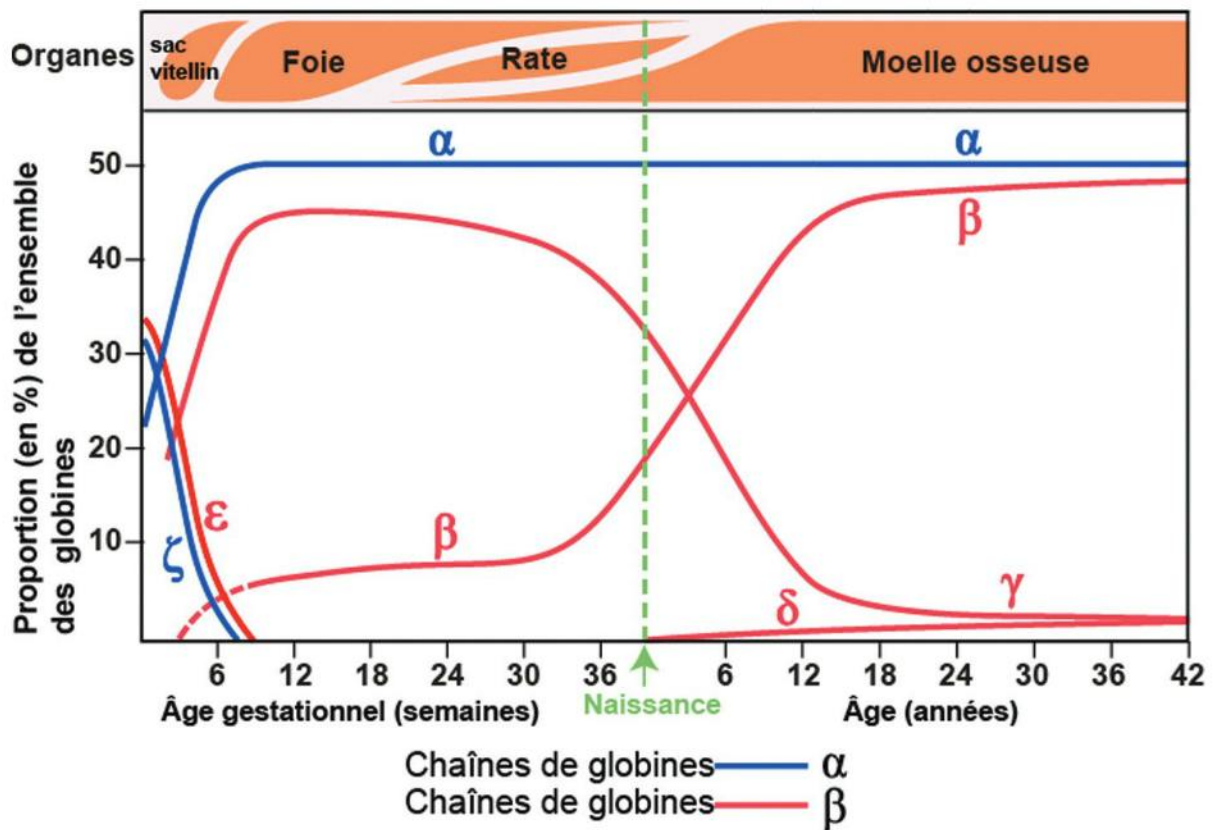
NS : non sens

Le code génétique

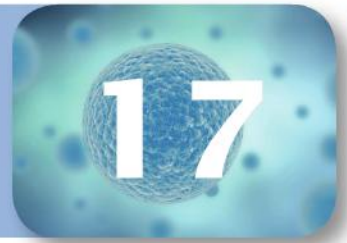
Le patrimoine génétique est constitué chez l'Homme d'environ 30 000 gènes. Pourtant, chaque cellule n'utilise qu'une petite partie de ces gènes à un instant donné de sa vie pour ne fabriquer qu'une fraction des 200 000 protéines qu'une cellule humaine peut fabriquer en théorie. La quantité et la qualité des protéines synthétisées varient en fonction du temps ou de l'espace (en fonction de la cellule, du tissu ou de l'organe).

Cela s'explique par l'existence des mécanismes de régulation comme :

- **Régulation de la transcription des gènes et de l'accumulation des ARNm : régulation quantitative des protéines.**
- **Régulation de la structure des ARNm (épissage alternatif) et des séquences codantes du génome (blocage par les histones...) : régulation qualitative des protéines.**



Variations qualitative et quantitative de l'expression des gènes des chaînes de globine au cours de la vie d'un individu



Le cycle cellulaire est composé de deux étapes

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules-filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le cycle cellulaire permet soit d'augmenter le nombre total de cellules (**prolifération cellulaire**) chez l'individu jeune ou les tissus en croissance, soit le **renouvellement des cellules** chez l'adulte.

Le « **cycle cellulaire** » est essentiellement constitué de deux étapes :

- **l'interphase**, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués ;
- la **mitose**, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles.

L'interphase prépare à la mitose

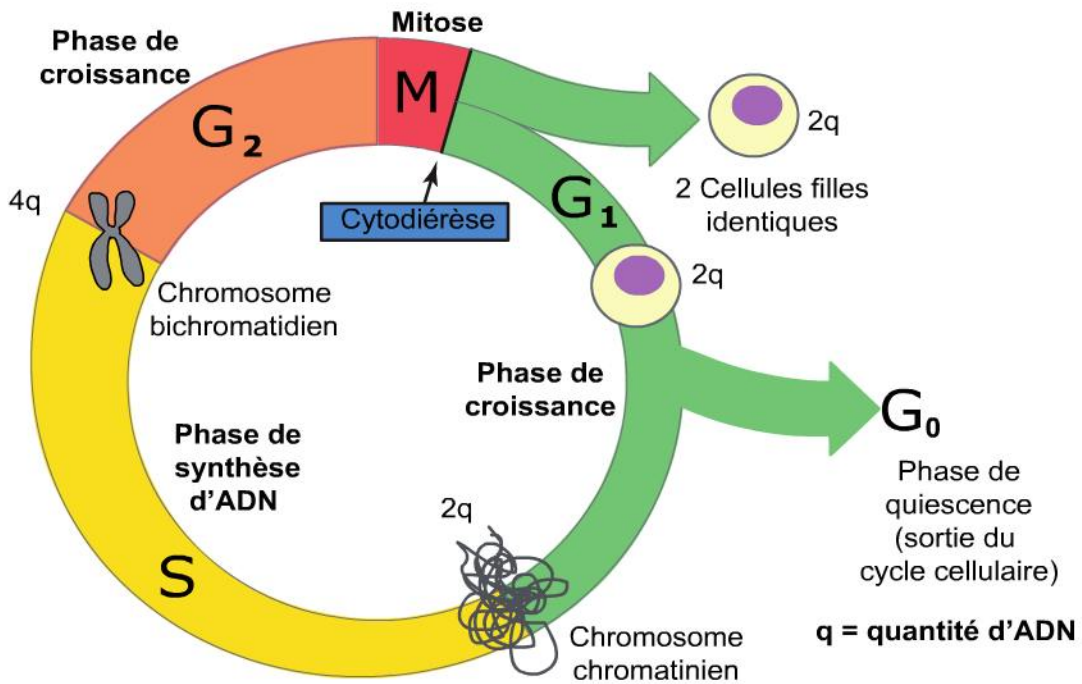
L'interphase est le moment où la cellule vit et se prépare à se diviser. Les étapes de la division sont :

La **phase G1** : la cellule vient d'achever sa division et est moitié plus petite que la taille qu'elle atteindra à la fin de cette phase. La cellule n'ayant plus que la moitié de tout son matériel génétique et cytoplasmique, elle va synthétiser des protéines pour se préparer à l'étape de réplication de l'ADN. Le **point de contrôle G1** détermine si son patrimoine génétique ne comporte pas d'erreur et donc **si la cellule peut ou non passer en phase S** ou sortir en phase de quiescence G0.

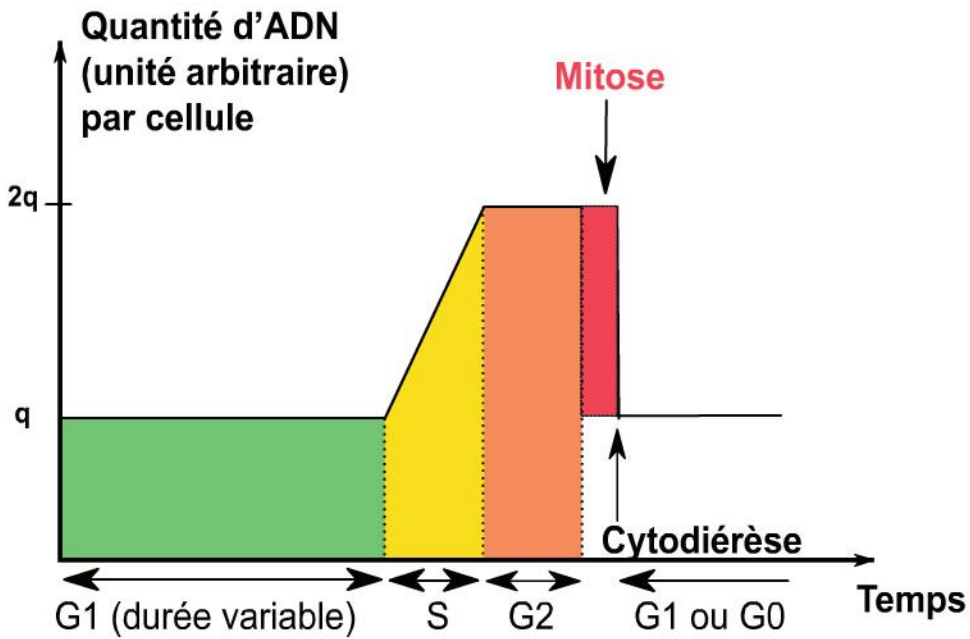
La **phase S** : pendant les quatre heures que dure cette phase, l'ADN va être entièrement répliqué, grâce à l'**ADN polymérase**.

La **phase G2** : une fois la réplication de l'ADN terminée, la phase G2 commence. Ici, la croissance de la cellule est terminée, mais elle continuera à remplir ses fonctions. Pendant cette phase, **les centrosomes se répliquent** et permettront le bon déroulement de la mitose (répartition homogène des chromosomes). Cette phase se termine en **passant le point de contrôle G2**, au-delà duquel la mitose commence.

17 Le cycle cellulaire



Les différentes étapes du cycle cellulaire eucaryote



Quantité d'ADN par cellule au cours du cycle cellulaire

L'électrophorèse est une technique **d'analyse** et de **fractionnement** basées sur la migration différentielle d'ions, de macromolécules ou de particules sous l'effet d'un champ électrique.

L'électrophorèse est le plus souvent réalisée au **sein d'un support poreux imprégné de tampon de migration** qui fixe la charge des molécules à séparer.

Cette technique permet une très bonne résolution (séparation) des molécules séparées en **bandes** ou « **spots** » (à colorer ensuite) : c'est l'**électrophorèse de zone**.

Les paramètres influençant la mobilité électrophorétique

La vitesse à laquelle les molécules chargées migrent dans un champ électrique dépend de trois facteurs :

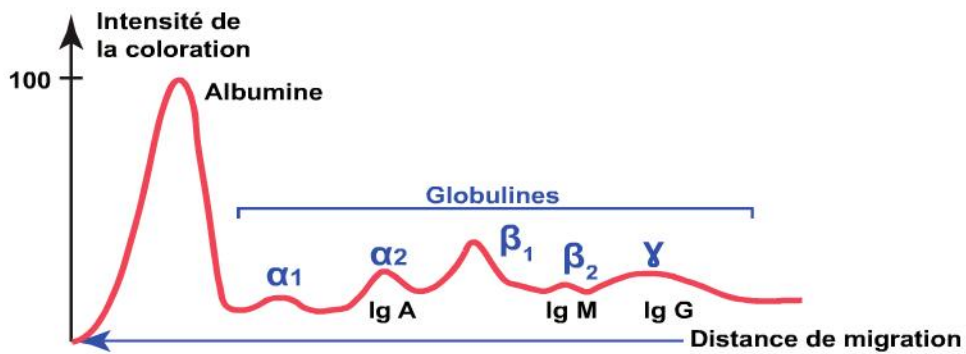
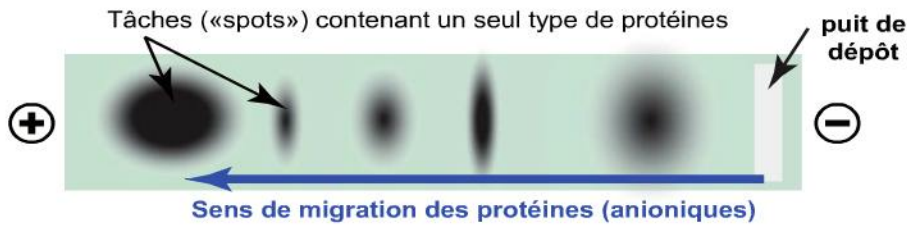
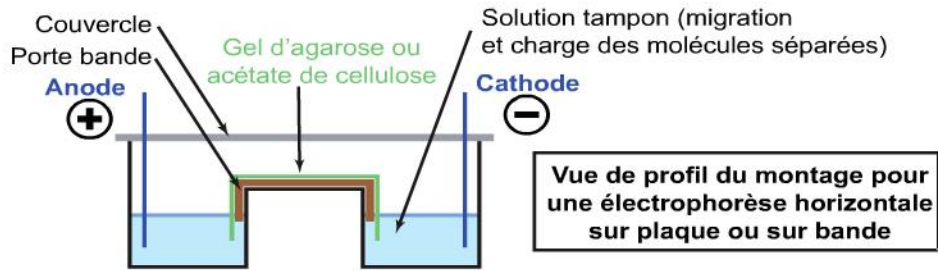
- Elle est proportionnelle à la **charge de la particule** : plus elle est chargée, plus la molécule migre vite et donc loin en un temps donné.
- Elle est inversement proportionnelle au rayon de la particule, donc à sa **taille** : plus la molécule chargée est petite, plus elle migre vite.
- Elle est inversement proportionnelle à la **viscosité du milieu** : plus le milieu est visqueux, plus la migration est ralentie

Généralement, on sépare des molécules en fonction de leur taille (et de leurs charges) : les plus petites molécules migrent le plus loin alors que les grosses molécules sont ralenties pendant la migration.

Les différents supports d'électrophorèse

L'électrophorèse est le plus souvent réalisée sur trois types de supports :

- **Papier** : presque abandonné, pour séparer **acides aminés, oses...**
- **Acétate de cellulose et amidon** : courants, pour les **protéines**.
- Les **gels d'agarose** et de **polyacrylamide**, préférables pour les séparations très fines de **protéines** et **d'acides nucléiques**.



Résultat après lecture de l'intensité des bandes par un densitomètre

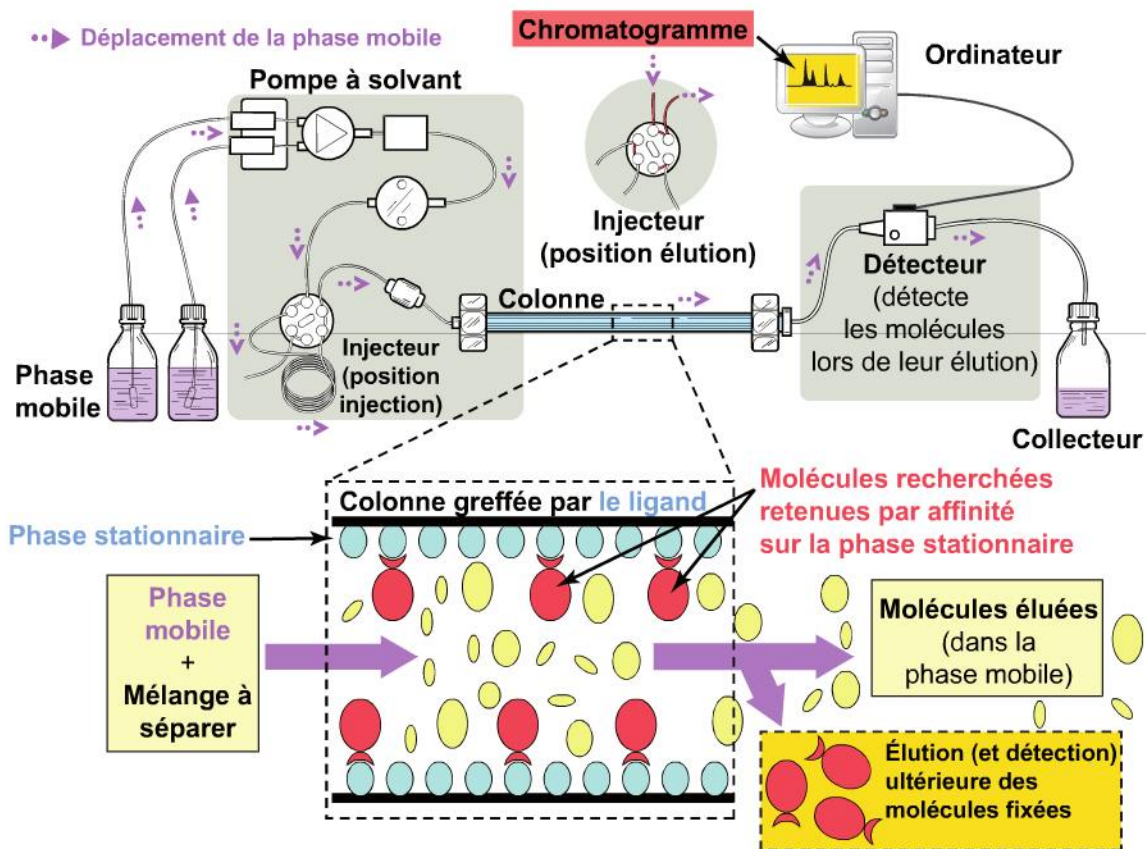
Électrophorèse de protéines d'un sérum normal

La chromatographie est une méthode d'analyse qui sépare les constituants d'un mélange par entraînement à l'aide d'une **phase mobile liquide ou gazeuse (éluant)** le long d'une **phase stationnaire solide ou liquide** qui porte les solutés à traiter.

Deux forces principales s'exercent sur les solutés à séparer :

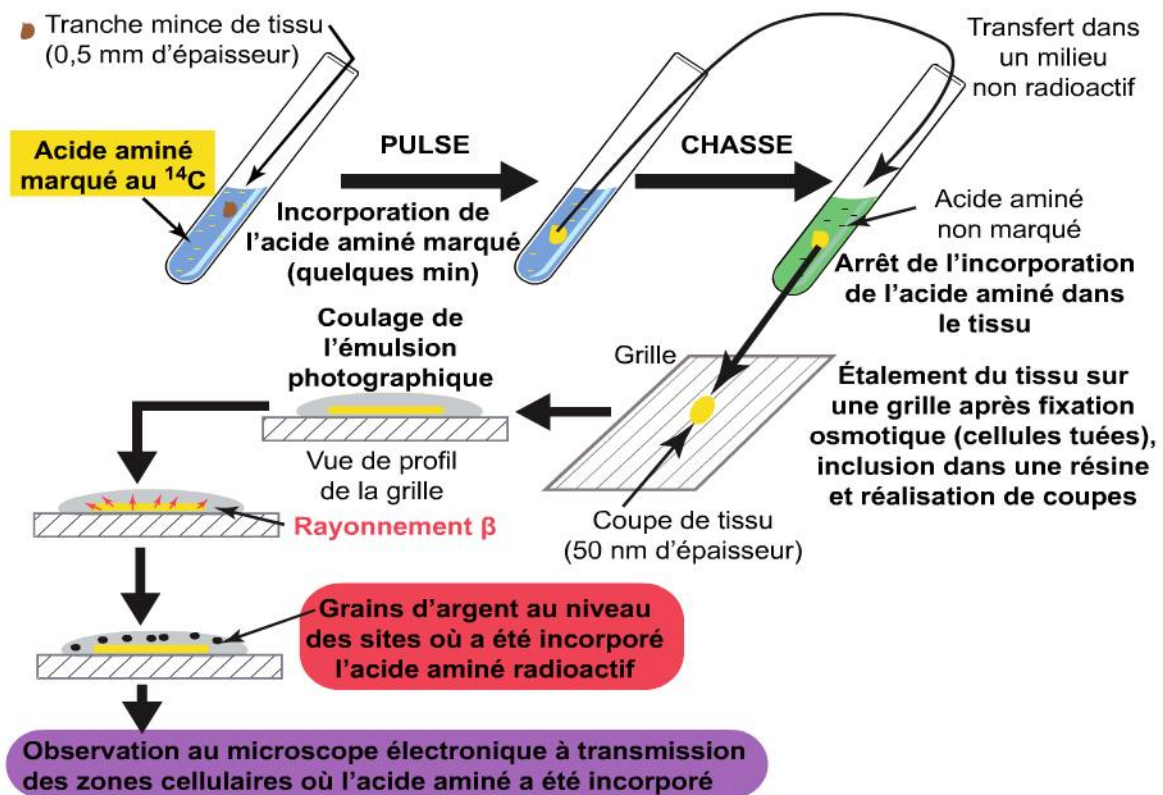
- **migration** due à la solubilité dans l'éluant (phase mobile) ;
- **rétenion** due à l'affinité pour la phase fixe.

On distingue ainsi (en fonction du principe de séparation) 5 types de chromatographies : **partage**, **adsorption**, **échange d'ions**, **affinité** et **exclusion-diffusion** (« perméation sur gel » ou « gel filtration »).



Montage et principe d'une Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) (séparation des molécules par affinité)

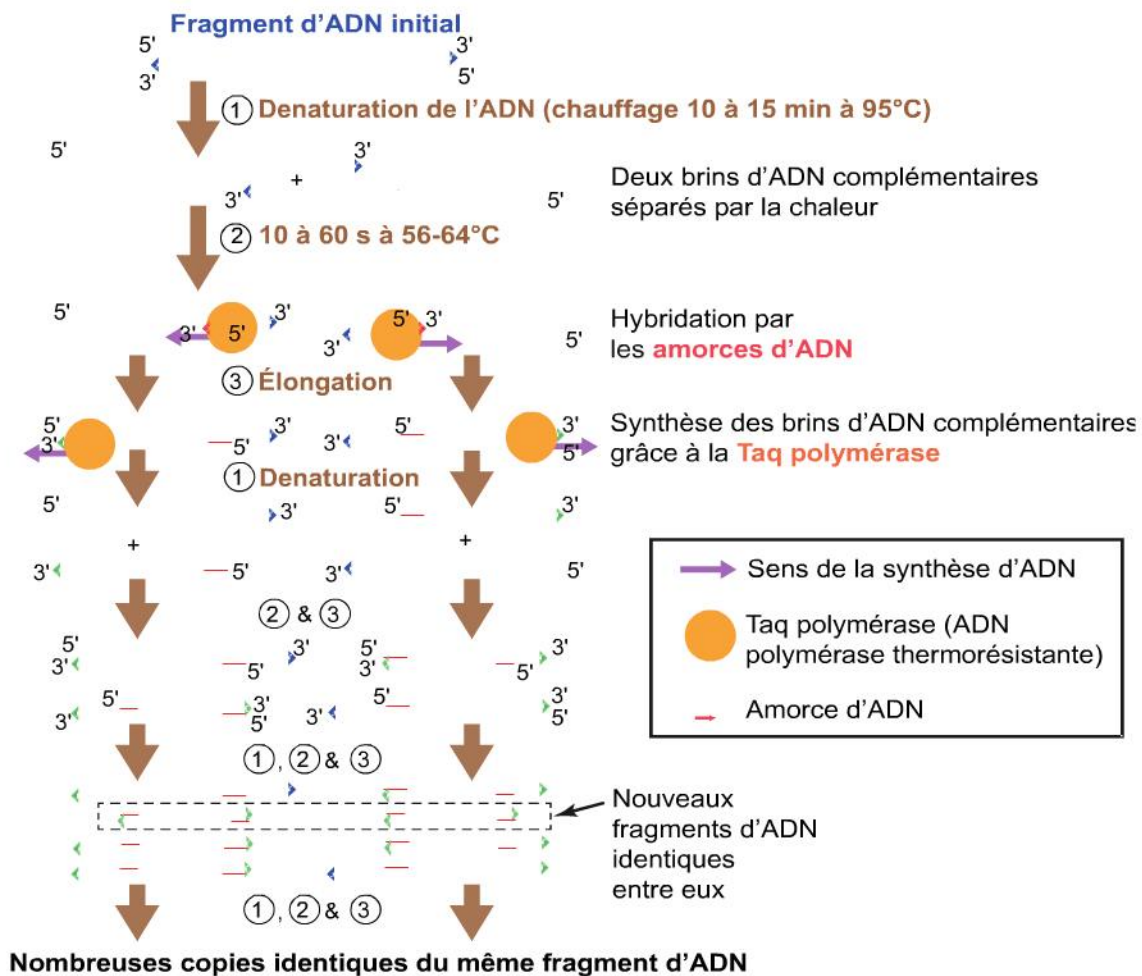
Les isotopes sont employés en biochimie pour marquer des molécules, suivre des réactions... On cherche souvent à localiser la présence de ces molécules marquées à un endroit précis : sur un gel d'électrophorèse, dans un tissu ou une cellule... L'autoradiographie est une méthode permettant la **détection qualitative de matériel radioactif fixé sur un substrat solide** : gel de polyacrylamide, nitrocellulose, plaque de chromatographie sur couche mince... Cette matrice peut alors être mise en contact avec un film (généralement à rayons X). Les radiations émises (particules ou rayons) impressionneront alors le film vis-à-vis leur lieu d'émission. Le développement du film permet de localiser les endroits où est situé le traceur radioactif. En microscopie, les films traditionnels sont moins facilement utilisables : on emploie alors des **émulsions photographiques** qu'on dépose directement sur des coupes histologiques.



Autoradiographie d'un tissu après marquage par un acide aminé radioactif

La PCR ou réaction de polymérisation en chaîne est une technique de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de multiplier en grand nombre (facteur de l'ordre du milliard), une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (quelques molécules) d'acide nucléique et d'amorces complémentaires (une vingtaine de nucléotides) spécifiques de la zone à amplifier.

On peut ainsi détecter la présence du VIH ou du VHB, VHC... dans un échantillon de sang très peu concentré. Cette technique utilise une enzyme thermostable : la Taq polymérase (ou une enzyme proche).



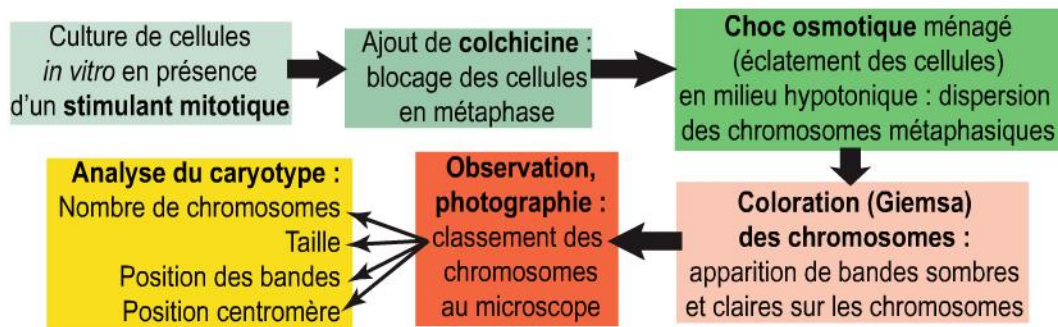
Principe de la réaction de polymérisation en chaîne

Caryotype : classement des chromosomes selon leur nombre, taille, forme, position du centromère et position de bandes de coloration.

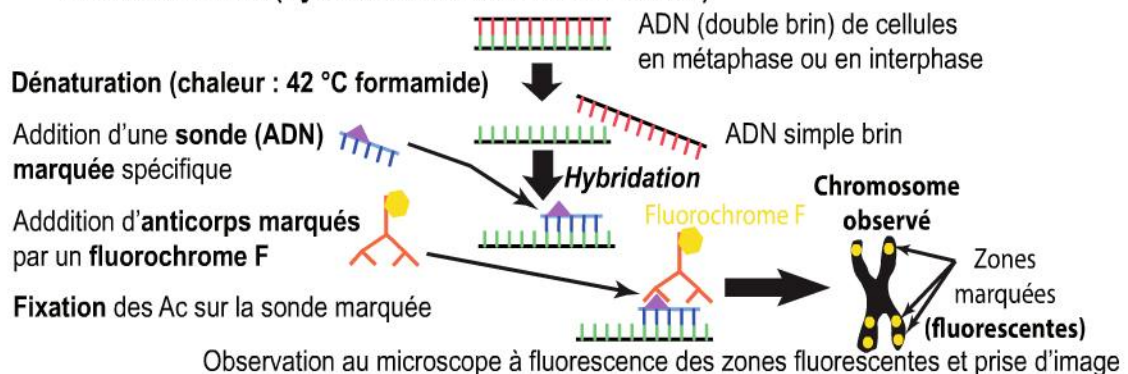
Un **caryotype** permet de détecter d'éventuelles anomalies dans le nombre de chromosome, leur structure (aneuploïdies : monosomies, polysomies, délétions, fusions chromosomiques...) pour expliquer un phénotype malade ou en période prénatale lorsque le risque d'aberration chromosomique est trop élevée chez un enfant à naître (future mère de plus de 38 ans, anomalie chromosomique parentale connue...).

La technique **FISH** ou « **hybridation *in situ* fluorescente** » ne nécessite pas de culture cellulaire et s'applique directement aux cellules interphasiques ou métaphasiques contenues dans un frottis cellulaire. Elle permet également d'effectuer l'étude chromosomique des spermatozoïdes et de rechercher les anomalies éventuelles avant une fécondation *in vitro*.

TECHNIQUE CLASSIQUE DU CARYOTYPE



TECHNIQUE FISH (Hybridation *In Situ* en Fluorescence)



Les deux principales techniques d'étude des chromosomes

PARTIE

2

La différenciation du sexe et la procréation

L'organisme est continuellement soumis à des perturbations (exercice physique, prise de repas...) mais doit maintenir les grandeurs du milieu intérieur constantes (pH, glycémie, température, pression artérielle...).

On appelle **homéostasie** l'ensemble des mécanismes dynamiques mis en œuvre par l'organisme pour maintenir les paramètres du milieu intérieur constants.

Le **complexe hypothalamo-hypophysaire** est un des principaux organes impliqué dans la régulation de paramètres homéostatiques.

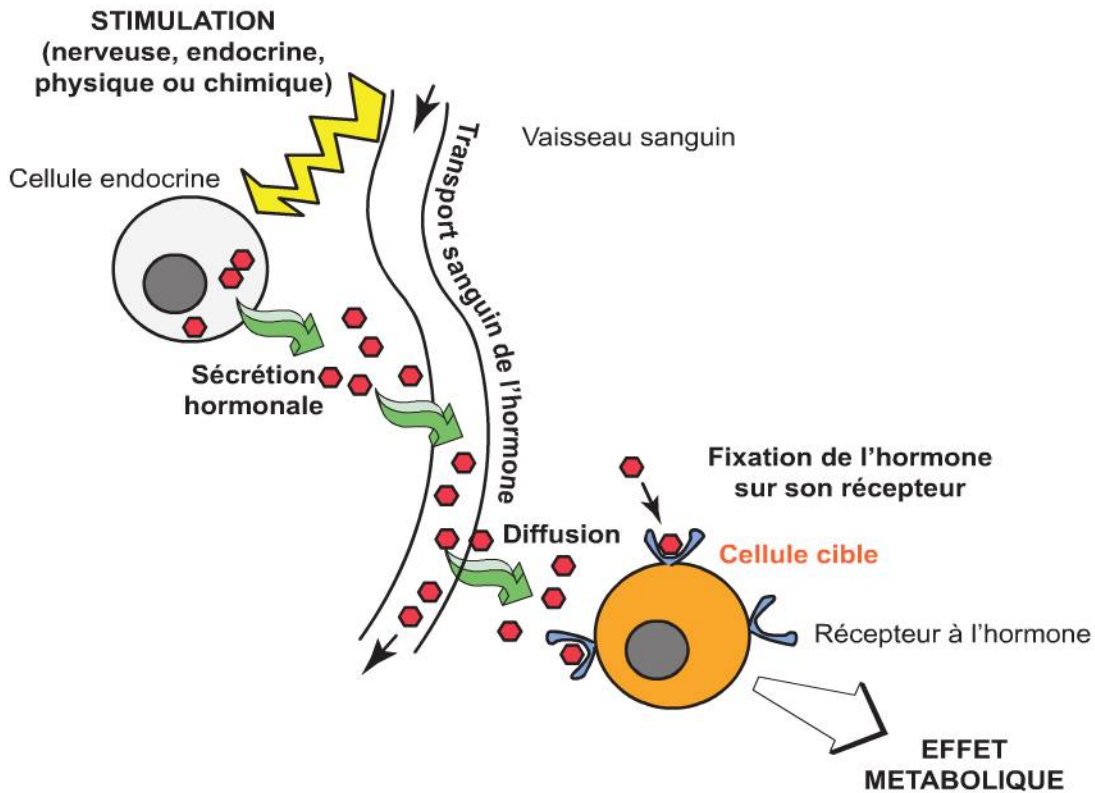
Deux systèmes de communication intercellulaire

Pour réguler et coordonner l'activité des différentes parties de l'organisme, les êtres vivants possèdent deux grands systèmes de communication intercellulaire :

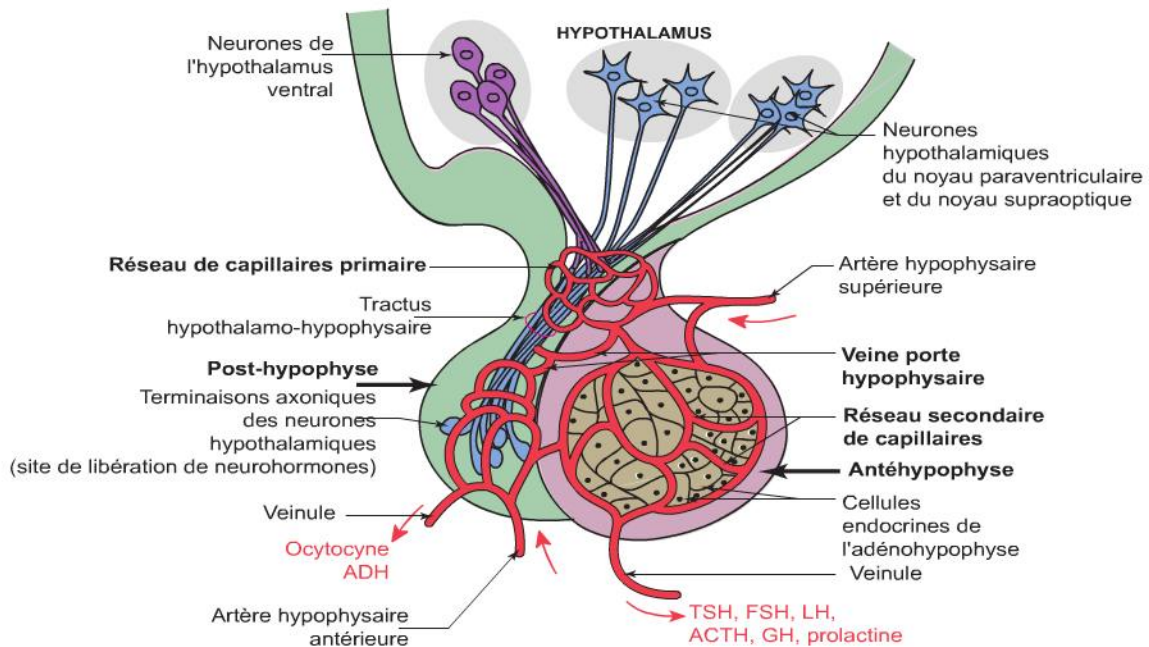
- Le **système nerveux** dont les messagers sont les neurotransmetteurs (effet rapide, à courte distance, bref sur une zone relativement peu étendue).
- Le **système endocrinien** ou **hormonal** dont les messagers sont les hormones (effet plus lent, durable, à longue distance et sur une zone très étendue + amplification).

Le système endocrinien est constitué d'organes sécréteurs d'hormones appelées **glandes endocrines**.

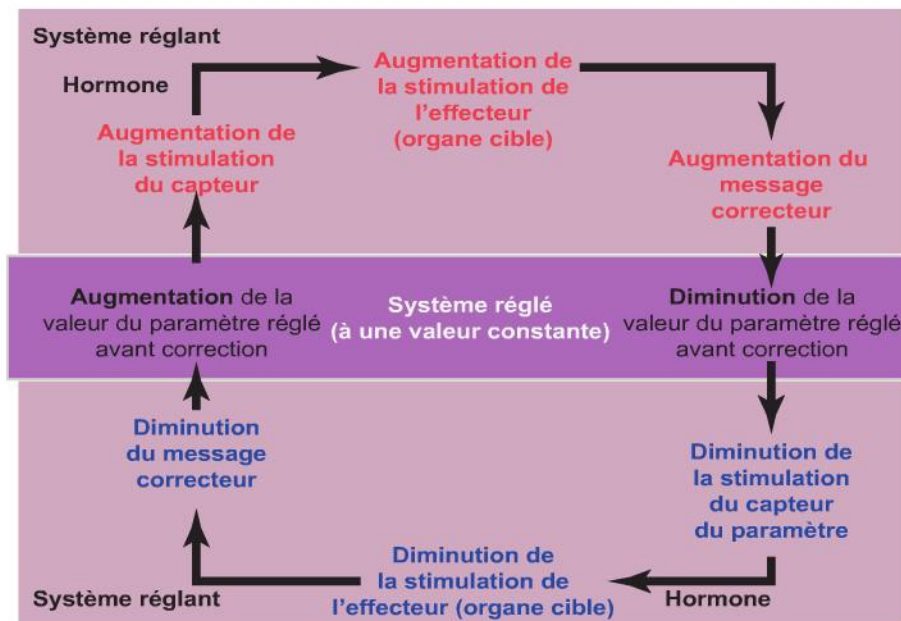
Une **hormone** est une molécule chimique sécrétée en petite quantité par une cellule endocrine en réponse à une stimulation. Cette hormone est alors véhiculée par le sang jusqu'à une cellule cible où elle se fixera sur son récepteur spécifique afin de provoquer une réponse de l'organe cible (modification du métabolisme des cellules cibles).



Mode d'action d'une hormone



Structure du complexe hypothalamo-hypophysaire



Fonctionnement d'un système de régulation hormonal

Il existe **deux types de régulations** d'un paramètre homéostasique qu'il faut bien différencier :

- La régulation par **rétroaction négative** (ou rétroinhibition) qui implique une inhibition hormonale exercée en retour sur les cellules qui sont à l'origine de la production de l'hormone. C'est une régulation du taux d'hormone régulatrice. Ex. : régulation de la libération de LH par rétroaction négative exercée par les œstrogènes (aux faibles concentrations de début de cycle) sécrétés par les gonades sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.
- La régulation du taux d'hormones sécrétées par une cellule endocrine suite à la variation du paramètre régulateur. C'est une **régulation directe du paramètre réglé**. Ex. : diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules (qui sont glucosensibles) des îlots de Langerhans suite à l'action de l'insuline sur la glycémie (augmentation de l'utilisation du glucose).

L'expérience de Jost (1947)



Résumé du protocole et des résultats de l'expérience de Jost

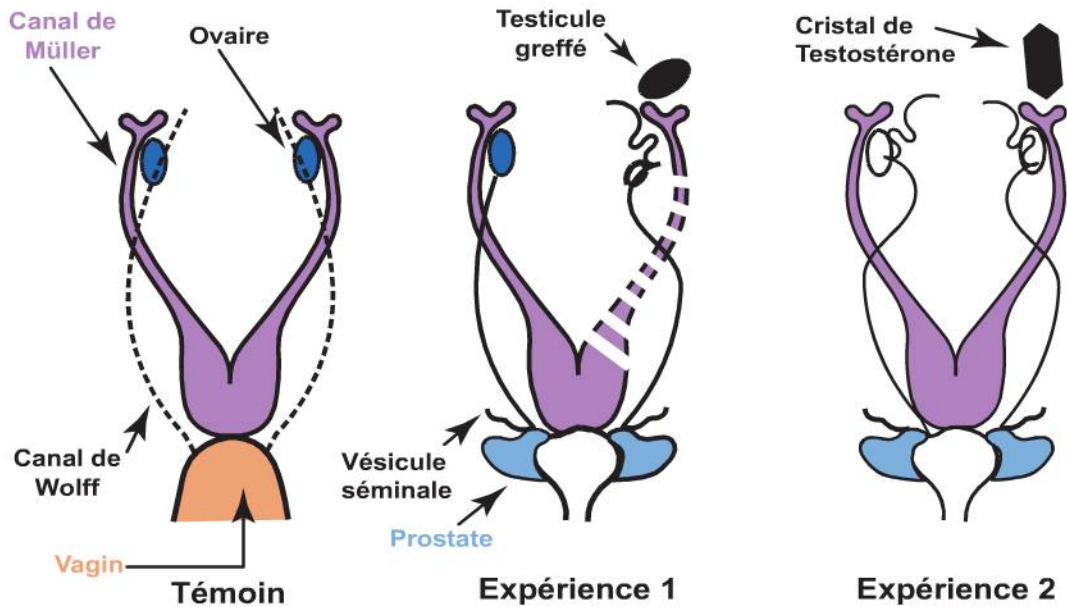
Traitement subi par l'embryon au 20 ^e jour de gestation	Lot 1 : l'embryon, mâle ou femelle, est castré	Lot 2 : le testicule d'un embryon mâle de 21 jours est greffé au niveau de l'ovaire gauche d'un embryon femelle	Lot 3 : un cristal de testostérone est implanté au niveau de l'ovaire gauche d'un embryon femelle
Aspect du tractus génital au 28 ^e jour de gestation.	Les canaux de Wolff régressent Les canaux de Müller sont maintenus.	Du côté gauche : Le canal de Müller est absent. Le canal de Wolff est développé sur toute sa longueur et forme l'épididyme. Du côté droit : Le canal de Müller est complet. Seule la partie inférieure du canal de Wolff est encore présente.	Du côté droit comme du côté gauche, les canaux de Wolff et de Müller se maintiennent.

Ces expériences de **castration**, de **greffe testiculaire** et d'**administration de testostérone** (hormone mâle) réalisées par Jost chez le fœtus de lapin *in utero* révèlent ainsi **trois faits essentiels** :

- Lot 1 : les voies génitales de fœtus castrés au stade indifférencié évoluent systématiquement vers le type femelle (quel que soit le sexe génétique de ces fœtus). On peut donc en conclure qu'en l'absence de « signal » en provenance des gonades, toutes les structures du tractus génital ont un programme de différenciation de type féminin.

25 L'expérience de Jost (1947)

- Lot 2 et lot 3 : chez le fœtus mâle, la différenciation en ovaires est empêchée par deux hormones testiculaires distinctes.
- L'effet des hormones sur les structures sexuelles a lieu pendant une période limitée appelée de **phase de sensibilité**, ou **phase critique**.



L'expérience de Jost

Si la castration des fœtus est trop tardive (après 19 jours chez le lapin), elle n'empêche pas les organes mâles à peine ébauchés de continuer à se développer.



L'expérience de Jost démontre l'existence de l'AMH

Dans l'expérience précédente, Jost met donc en évidence le double rôle du testicule dans la masculinisation des voies génitales :

- d'une part, il sécrète de la testostérone, une hormone qui stimule la différenciation du canal de Wolff en voies génitales mâles ;

Rappel : la testostérone est une hormone stéroïde et n'est donc pas synthétisée par l'expression d'un seul gène comme pour l'AMH qui est protéique.

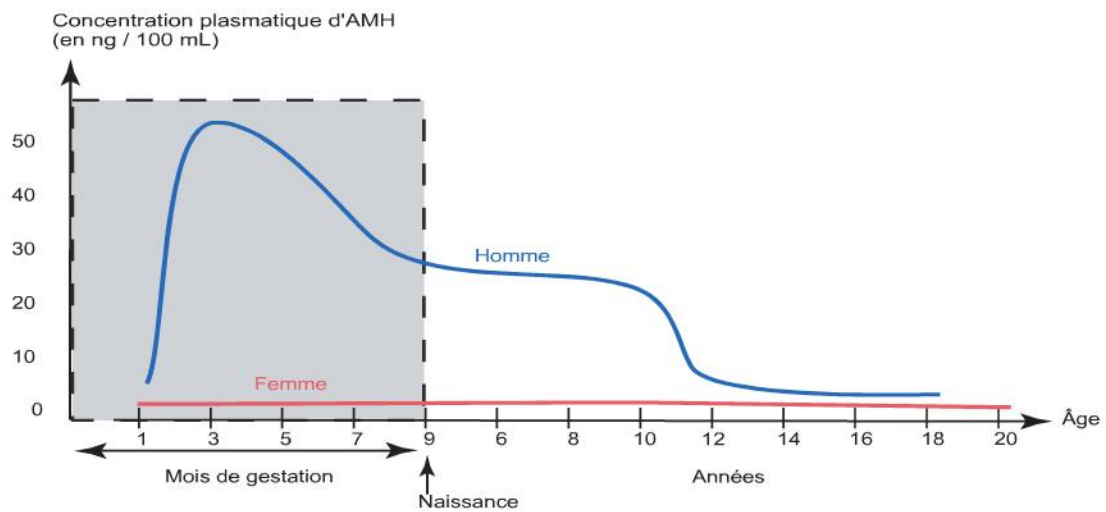
- d'autre part, **le testicule est impliqué dans la régression des canaux de Müller**. Cette seconde action est réalisée par un facteur testiculaire autre que la testostérone, que Jost nomme dans un premier temps l'« **hormone inhibitrice** », avant de proposer le terme d'**hormone antimüllérienne**, ou **AMH**, qui sera finalement retenu.

Rappel : l'**hormone antimüllérienne** (ou **AMH**) est synthétisée par les cellules de Sertoli. Elle est responsable de la régression des canaux de Müller chez le mâle et de la régression des ébauches d'ovaires (le gène de l'AMH est situé sur le chromosome 19).

Les sécrétions d'AMH et de testostérone s'autorégulent

L'**AMH** à fortes concentrations a un effet inhibiteur sur la stéroïdogénèse donc la synthèse de testostérone.

La **testostérone** a un effet inhibiteur sur la synthèse d'AMH qui explique la chute à la puberté du taux d'AMH (en raison de la forte augmentation de la synthèse de testostérone à la puberté). L'AMH stimule l'entrée du cholestérol dans les cellules de Leydig et stimule donc les voies de biosynthèse de testostérone.



Évolution du taux de d'hormone anti-müllérienne chez un homme et chez une femme au cours de la vie

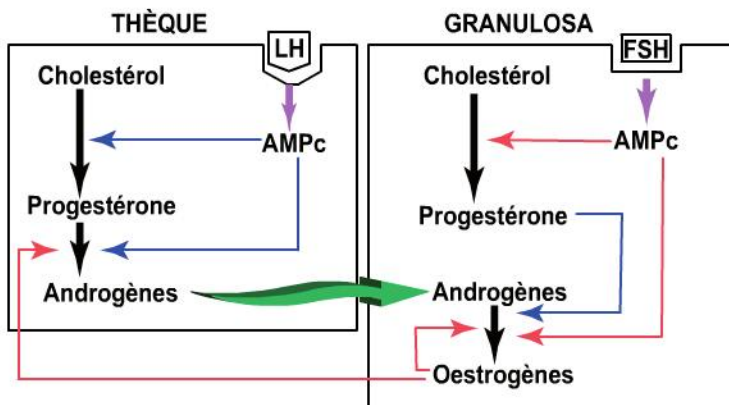
Bilan des rôles de l'AMH et de la testostérone

Rôles de l'AMH	Rôles de la testostérone
<p>L'AMH provoque une régression rapide des canaux de Müller. L'AMH est toujours présente après la naissance d'un individu de sexe masculin.</p> <p>Dans toutes les espèces, l'évolution du taux d'AMH est identique : on en trouve dès les premiers stades de la différenciation du testicule fœtal, elle atteint un taux maximal pendant la période de régression des canaux de Müller, mais reste à un taux élevé ensuite pour ne chuter qu'à la puberté.</p>	<p>La testostérone est indispensable au développement du sexe phénotypique masculin.</p> <p>Elle entraîne le développement des canaux de Wolff et des organes génitaux externes masculins (pénis, scrotum) et aussi de la prostate</p>

Les gonadotrophines LH et FSH



Gonadotrophines produites par l'adénohypophyse sous la dépendance de la GnRH (gonadolibérine hypothalamique)	Organes cibles et effets
FSH = <i>Folliculo-Stimulating Hormone</i> = hormone folliculo-stimulante	La FSH agit sur la couche interne, la granulosa. La LH stimule les cellules de la couche externe du follicule ovarien, la thèque.
LH = <i>Luteinising Hormone</i> = hormone lutéinisante (ou « lutéinique »)	Ces deux hormones stimulent la prolifération cellulaire dans la thèque et la granulosa et les sécrétions endocrines de ces dernières.



- AMPc second messenger cytoplasmique
- inhibition
 - stimulation
 - transformation
 - diffusion

Rôle de la FSH et de la LH dans la synthèse d'œstrogène et de progestérone par les cellules de la thèque et de la granulosa chez la femme

AMH et testostérone sont présentes lors de la différenciation sexuelle masculine

Ce sont les cellules de Sertoli primitives, qui, **à partir de la 7^e semaine (chez l'homme)** sécrètent le « facteur antimüllérien » ou AMH. L'AMH provoque une régression rapide des canaux de Müller.

Les cellules de Leydig sécrètent, dès la 6^e semaine, des quantités croissantes de testostérone dont le taux atteint un maximum dans le sang foetal au début du 2^e trimestre, période essentielle de la masculinisation.

Phénotype gonadique indifférencié chez un embryon de caryotype (46, XY)

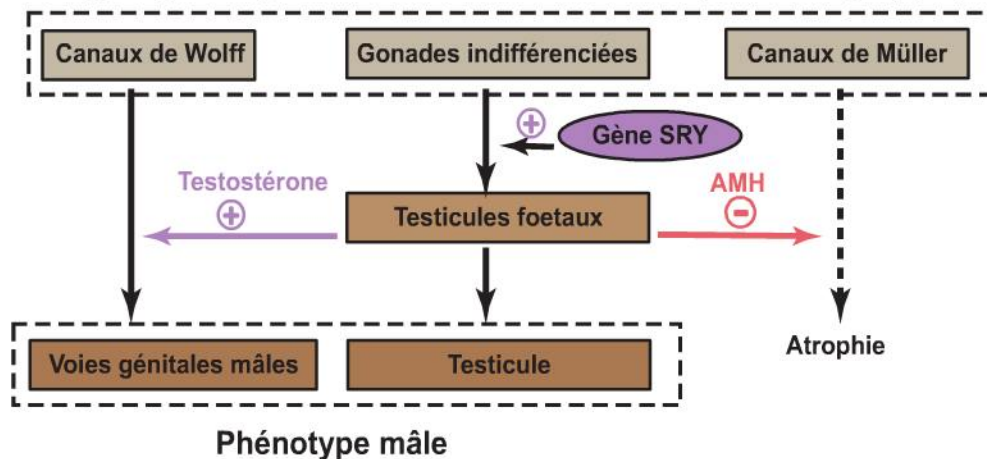
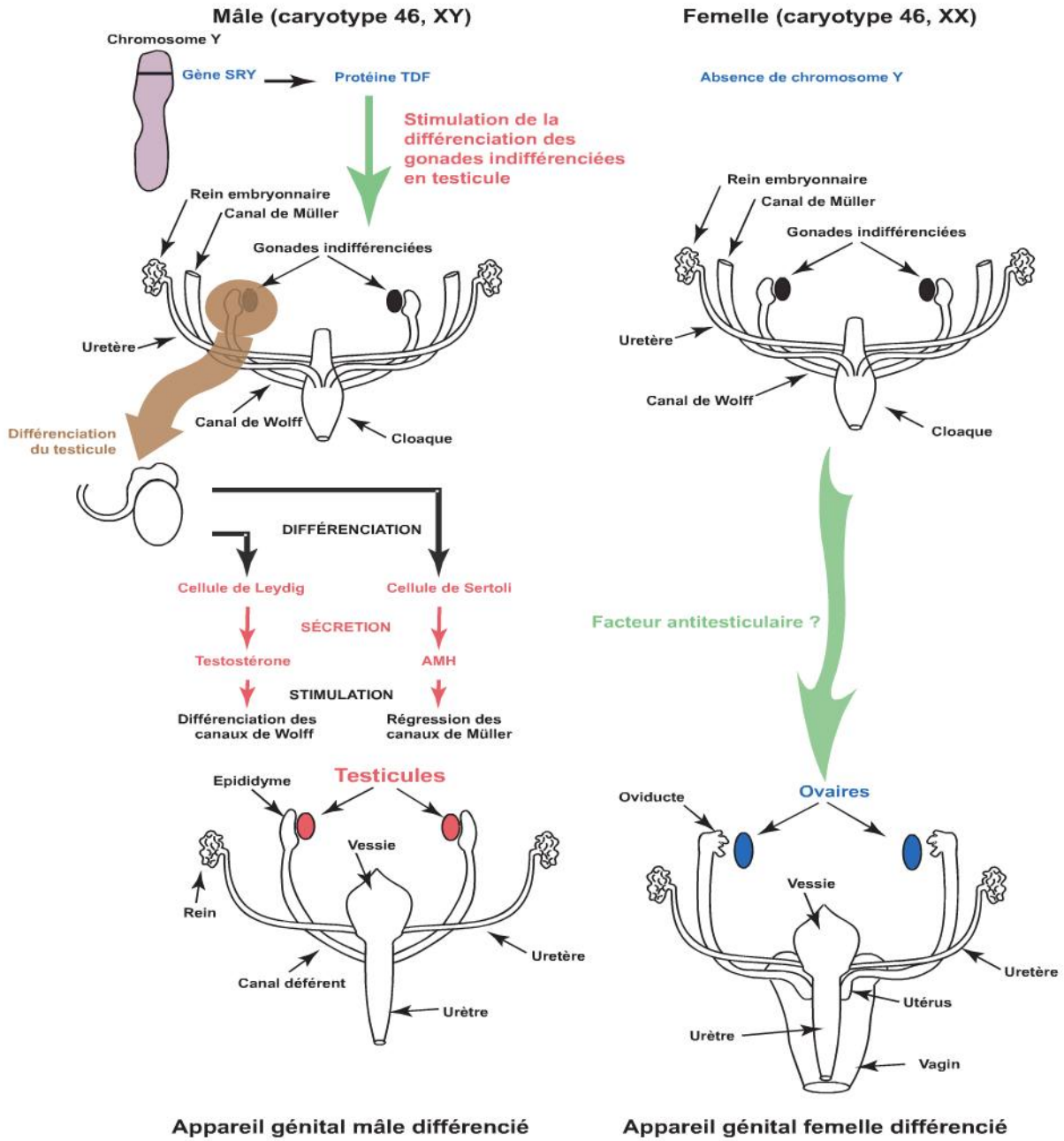


Schéma de la différenciation du sexe chez un embryon de caryotype (46, XY)

Dès la 8^e semaine de gestation (jusqu'au 4^e mois de gestation), les cellules de Leydig fœtales sont différenciées et élaborent de la testostérone qui permet la différenciation du tractus génital masculin.

Absence de testostérone et d'AMH lors de la différenciation sexuelle féminine

La différenciation sexuelle féminine a lieu plus tardivement que la différenciation masculine, en l'absence d'AMH et de testostérone. **En l'absence d'AMH, les canaux de Müller se maintiennent.**



Les étapes de la différenciation du sexe chez l'Homme

L'appareil génital masculin est l'organe de la reproduction. Il assure :

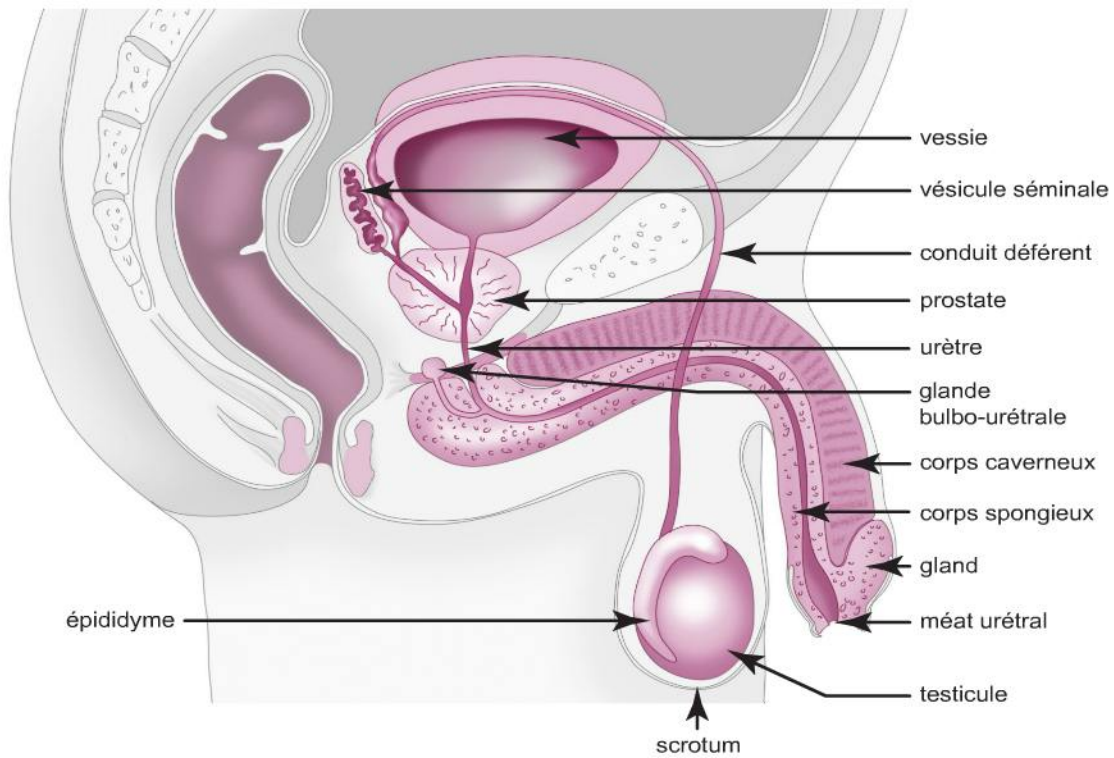
- la **production des gamètes mâles** ou spermatozoïdes ;
- leur **transport** ;
- leur **nutrition** ;
- leur **stockage** dans les voies génitales masculines ;
- ainsi que leur **expulsion** dans les voies génitales féminines lors de l'éjaculation.

L'appareil génital masculin comprend :

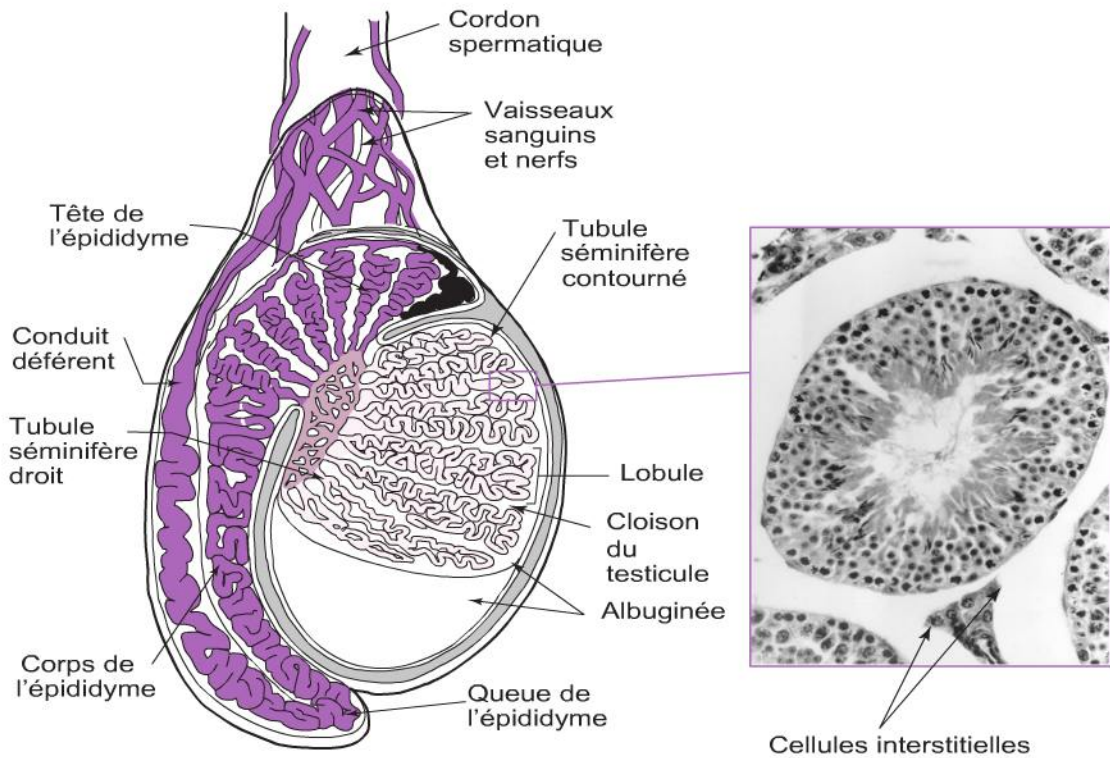
- Les **deux testicules** produisant les spermatozoïdes (fonction exocrine) et sécrétant des androgènes (fonction endocrine) : le testicule est une glande mixte ou amphicrine.
- Le **tractus génital** formé des voies spermatiques intra-testiculaires et des voies spermatiques extra-testiculaires, système de canaux pairs (canaux ou cônes efférents, épididyme, canal déférent, canal éjaculateur) assurant le transport des spermatozoïdes.
- Les **glandes annexes** comprenant les **vésicules séminales**, la **prostate** et les **glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper)** ; ces glandes exocrines sécrètent le liquide de transport et de nutrition des spermatozoïdes constituant avec ces derniers le sperme.

Le rôle de la **prostate** est de produire du liquide prostatique (stockage dans vésicules séminales). Ce liquide prostatique rentre dans la composition du sperme en se mélangeant avec les spermatozoïdes en provenance des testicules. Le liquide prostatique n'est pas absolument indispensable à la fécondité, mais il la favorise en apportant du volume au sperme émis ainsi que des enzymes facilitant la pénétration des spermatozoïdes à travers le col utérin.

- Le **tractus uro-génital**, représenté par l'**urètre**, s'ouvrant à l'extérieur par le **méat urinaire**.



Anatomie de l'appareil génital chez l'homme



Anatomie du testicule humain (coupe longitudinale)

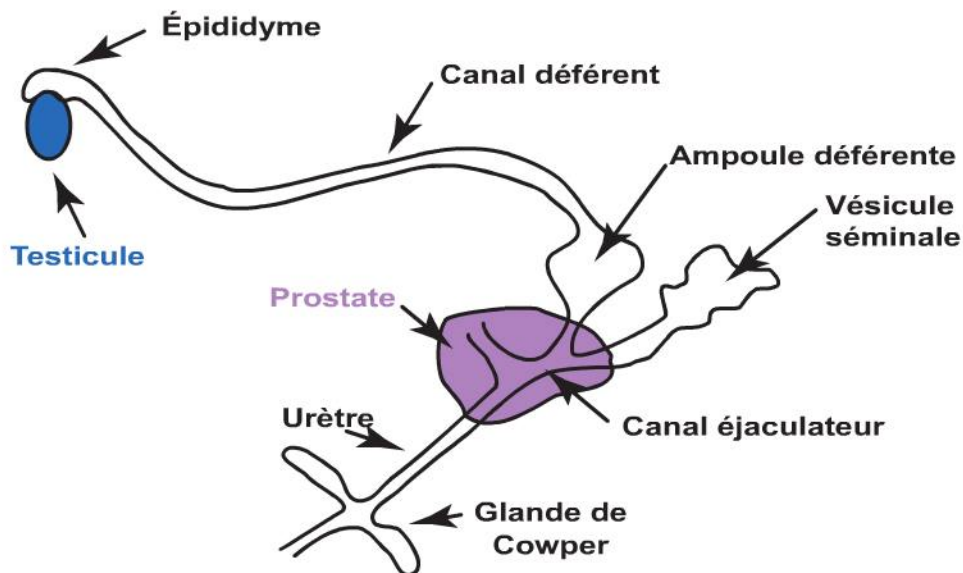
Copyright © 2014 Dunod.
 © Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

C'est l'ensemble des conduits et glandes annexes situés entre le testicule et l'extérieur.

Les **vésicules séminales** servent uniquement à la production du liquide séminal (contenant de l'eau, des facteurs de coagulation du sperme, des facteurs de capacitation des spermatozoïdes et du fructose) qui constitue la majorité (60 %) du sperme. Les sécrétions prostatiques et épидидymaire apportent chacune environ 20 % du volume total du sperme.

C'est l'**ampoule du canal déférent** (ampoule déférentielle) qui sert de réservoir aux spermatozoïdes avant éjaculation.

L'éjaculation résulte d'une contraction séquentielle des muscles lisses qui entourent les vésicules séminales, les **conduits déférents** et la **prostate** de manière à expulser les spermatozoïdes dans l'urètre.



Anatomie du spermiducte chez l'homme

La **spermatogenèse** dure **64 jours** entre le stade spermatogonie et le stade spermatozoïde fécondant, mobile et mature.

L'appareil génital féminin



Cet appareil génital est constitué de plusieurs parties : les **glandes génitales** (ou **gonades** : les ovaires), les **voies génitales internes** et les **organes génitaux externes**.

Il comprend donc :

- les **ovaires** (gonades féminines) ;
- le **tractus génital** : trompes utérines, utérus (associé au col de l'utérus), vagin ;
- les organes génitaux externes (la vulve) qui comprennent le vestibule avec les glandes de Bartholin, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris ;
- les glandes mammaires.

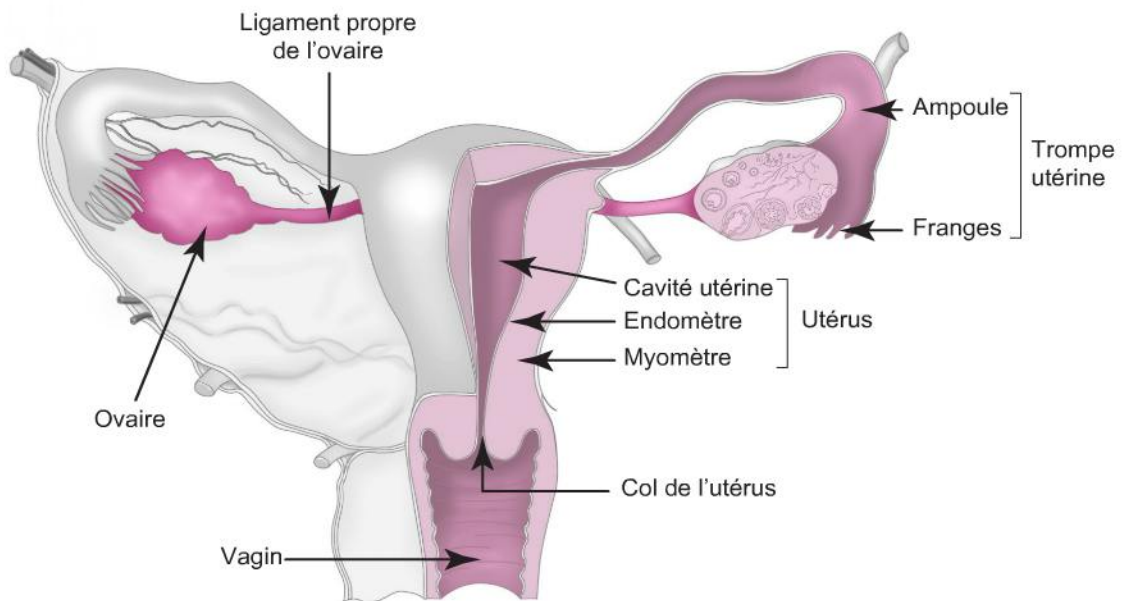
L'ensemble constitue le **sexe phénotypique féminin**. Les organes génitaux externes sont constitués par le clitoris et les lèvres génitales chez la femme (les bourses et le pénis chez le garçon).

C'est la même ébauche au stade indifférencié, le **tubercule génital**, qui donnera le pénis chez le garçon et le clitoris chez la fille. Les tubercules labio-scrotaux, donneront les bourses (ou « scrotum ») chez le garçon et les **grandes lèvres** chez la fille.

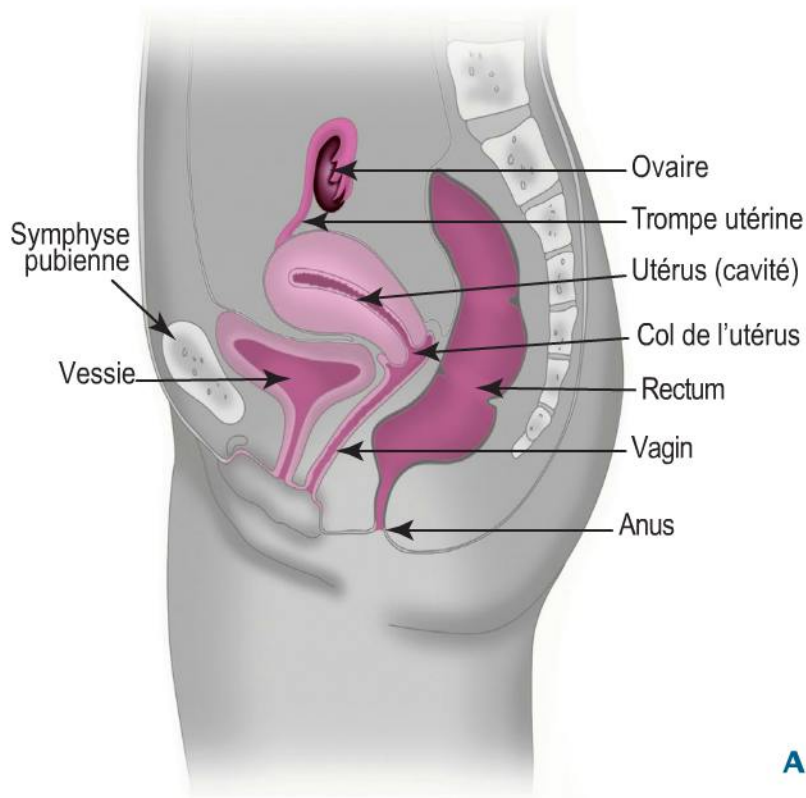
Les caractères sexuels

Les **caractères sexuels primaires** sont l'ensemble des organes sexuels qui sont directement impliqués dans la fonction de reproduction (gonades, voies génitales et glandes annexes).

Les **caractères sexuels secondaires** sont le résultat des transformations morphologiques lors de la puberté qui permettent de différencier concrètement les hommes des femmes (pilosité, voix, musculature...).



Anatomie de l'appareil génital de la femme (vue antérieure)



Anatomie de l'appareil génital féminin (vue latérale gauche)

La puberté



La puberté (du latin *pubescere*, « se couvrir de poils ») constitue la dernière étape dans la mise en place du sexe phénotypique.

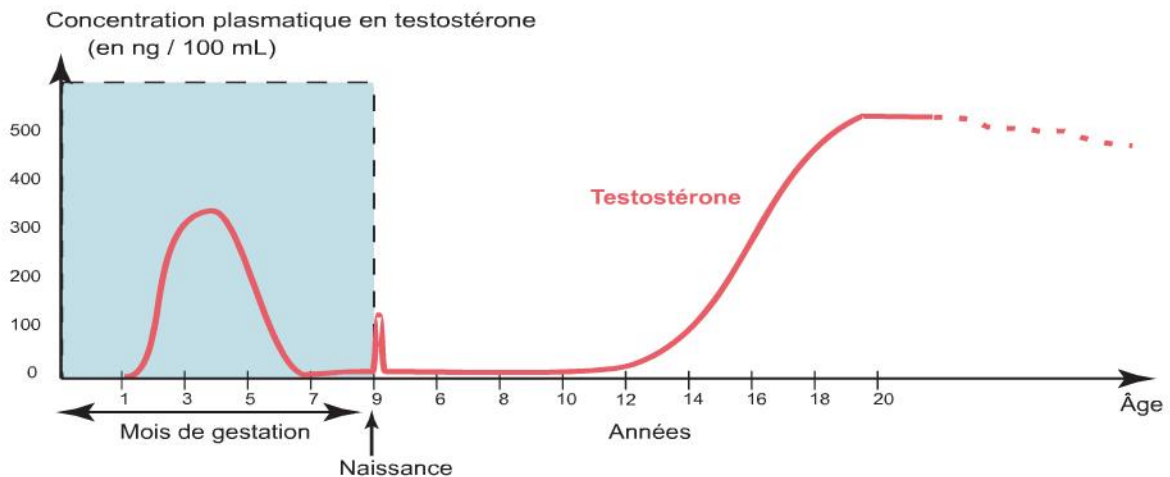
La puberté débute entre 8 et 13 ans chez la fille et entre 10 et 14 ans chez le garçon. Les cellules de Leydig fœtales retrouvent une brève activité post-natale (pic de testostérone juste après la naissance) avant leur retour au repos jusqu'à la puberté (c'est une étape nécessaire à la masculinisation du cerveau).

La puberté est la **période de la vie où l'individu acquiert la faculté de procréer**. Elle est marquée par un ensemble de transformations morphologiques, physiologiques et psychologiques.

Les transformations morphologiques constituent les **caractères sexuels secondaires** (ce sont les caractères qui permettent de différencier visuellement les hommes des femmes).

Les transformations pubertaires sont induites par une augmentation importante de la sécrétion des hormones sexuelles au début et tout au long de la puberté : la **testostérone** chez le garçon, les **œstrogènes** chez la fille.

En l'absence d'une sécrétion hormonale normale, la puberté est grandement perturbée. En effet, si la mise en place du sexe phénotypique féminin au cours du développement embryonnaire ne nécessite pas l'intervention des hormones femelles, les hormones femelles sont indispensables à l'acquisition de la fonctionnalité de l'appareil génital féminin au moment de la puberté.



Évolution du taux de testostérone au cours de la vie chez un homme

Les transformations pubertaires chez le garçon et chez la fille

Transformations pubertaires chez le garçon	Transformations pubertaires chez la fille
<p>Augmentation du volume des testicules et de la verge.</p> <p>Développement de la pilosité faciale et corporelle.</p> <p>Mue de la voix suite à la croissance du larynx.</p> <p>Augmentation importante de la musculature et de la masse osseuse.</p> <p>Épaississement de la peau...</p>	<p>Développement des seins.</p> <p>Développement des pilosités axillaire et pubienne.</p> <p>Apparition des règles.</p> <p>Kératinisation de la muqueuse vaginale.</p> <p>Augmentation du volume de l'utérus.</p> <p>Augmentation du dépôt de tissu adipeux sur les hanches et les cuisses...</p>

Le syndrome de Klinefelter



Causé par un caryotype 47, XXY

Diagnostic et définition Incidence	<p>Les individus victimes du syndrome de Klinefelter sont de caryotype mâle XXY : polygonosomie de caryotype 47, XXY. Le seul signe caractérisant toujours la maladie est l'azoospermie liée à la sclérose des tubes séminifères et responsable de la stérilité.</p> <p>Le syndrome de Klinefelter est une des anomalies liées aux chromosomes sexuels la plus fréquente avec une prévalence de 1/600 à 1/700 nouveau-nés de sexe masculin.</p>
Description clinique	<p>Les phénotypes sont variés. Le phénotype est habituellement normal à la naissance et le reste jusqu'à la puberté. À la puberté qui se fait à un âge normal, les testicules restent petits et mous et les caractères sexuels secondaires (en particulier la pilosité) peuvent être peu développés. Le pénis est le plus souvent de taille habituelle. Certains sujets sont longilignes avec une taille supérieure à celle des membres de la fratrie. La stérilité est toujours observée par dégénérescence des tubes séminifères et azoospermie.</p>
Traitement	<p>Une complémentation en testostérone est maintenant recommandée dès le début de la puberté. Elle améliore le développement pubertaire et en augmentant la masse musculaire et l'énergie peut améliorer la sensation générale de bien-être. Les techniques d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) rendent possibles des grossesses pour les couples dont le conjoint est porteur d'un caryotype de formule 47, XXY.</p>
Étiologie	<p>Le syndrome de Klinefelter est lié à une non-disjonction des chromosomes sexuels durant la méiose maternelle (53 % des cas) ou paternelle (47 % des cas). L'âge maternel élevé est un facteur de risque.</p>

Causé par un caryotype 45, X0

Diagnostic et définition	<p>Maladie chromosomique dont les personnes atteintes sont monosomiques X et presque toujours stériles.</p> <p>Le phénotype est presque toujours féminin (il y a des cas exceptionnels d'individus masculins dont toutes les cellules ne sont pas touchées : ce sont des cas de « syndrome de Turner en mosaïque »).</p> <p>Le diagnostic est généralement fait <i>in utero</i> sur un caryotype fait en raison de l'âge avancé de la mère ou d'anomalies à l'échographie ; dans l'enfance devant une petite taille ou à la puberté devant une absence de développement des seins ou une aménorrhée (absence de règles).</p>
Incidence	La maladie concerne une naissance féminine sur 2 500. Le syndrome de Turner est donc une maladie rare.
Description clinique	Le syndrome se caractérise par une petite taille et par d'autres signes présents de manière différente chez les patientes : présence d'un grand nombre de <i>nævi</i> (grains de beauté), œdème des mains et des pieds à la naissance, etc.
Traitement	La petite taille se soigne par un traitement d'hormone de croissance jusqu'à ce que la taille maximale soit atteinte. Un traitement par hormones sexuelles de synthèse est ensuite proposé.
Étiologie	Le syndrome de Turner (X0) est caractérisé par : le phénotype féminin (l'aspect extérieur est celui d'une fille), puisqu'il n'y a pas de chromosome Y ; un syndrome d'infantilisme : petite taille et impubérisme ou dysgénésie gonadique (anomalie du développement des gonades), visage triangulaire, oreilles basses, mâchoire en arrière, cheveux bas implantés, cou court, thorax large et une absence d'ovaire puisqu'il n'y a pas de deuxième chromosome X.

Les différentes étapes du transport des spermatozoïdes



Après la spermiation

Les conduits de l'épididyme et du canal déférent possèdent une tunique musculaire qui est animée d'un péristaltisme entraînant, avec des cellules ciliées, le déplacement des spermatozoïdes au contact de sécrétions variées. Les liquides prostatiques et celui issu des vésicules séminales assurent la constitution du sperme.

Après l'éjaculation

Quelques minutes après l'éjaculation, les spermatozoïdes sont retrouvés au niveau du col utérin. Le liquide séminal se liquéfie après s'être coagulé au contact des sécrétions vaginales : la majorité des spermatozoïdes sont éliminés.

Fécondabilité des spermatozoïdes et capacitation

Les spermatozoïdes directement contenus dans l'éjaculat sont incapables de féconder un ovule : ils doivent subir la capacitation au contact du tractus génital femelle (ou *in vitro*). Elle consiste en l'élimination d'une couche de glycoprotéines adhérant à la membrane cellulaire des spermatozoïdes. La mobilité des spermatozoïdes est alors modifiée et devient en « coup de fouet ».

Les sécrétions du col de l'utérus (mucus cervical) peu après l'ovulation sont fluides et filantes (grâce aux œstrogènes) permettant aux spermatozoïdes de traverser le col utérin.

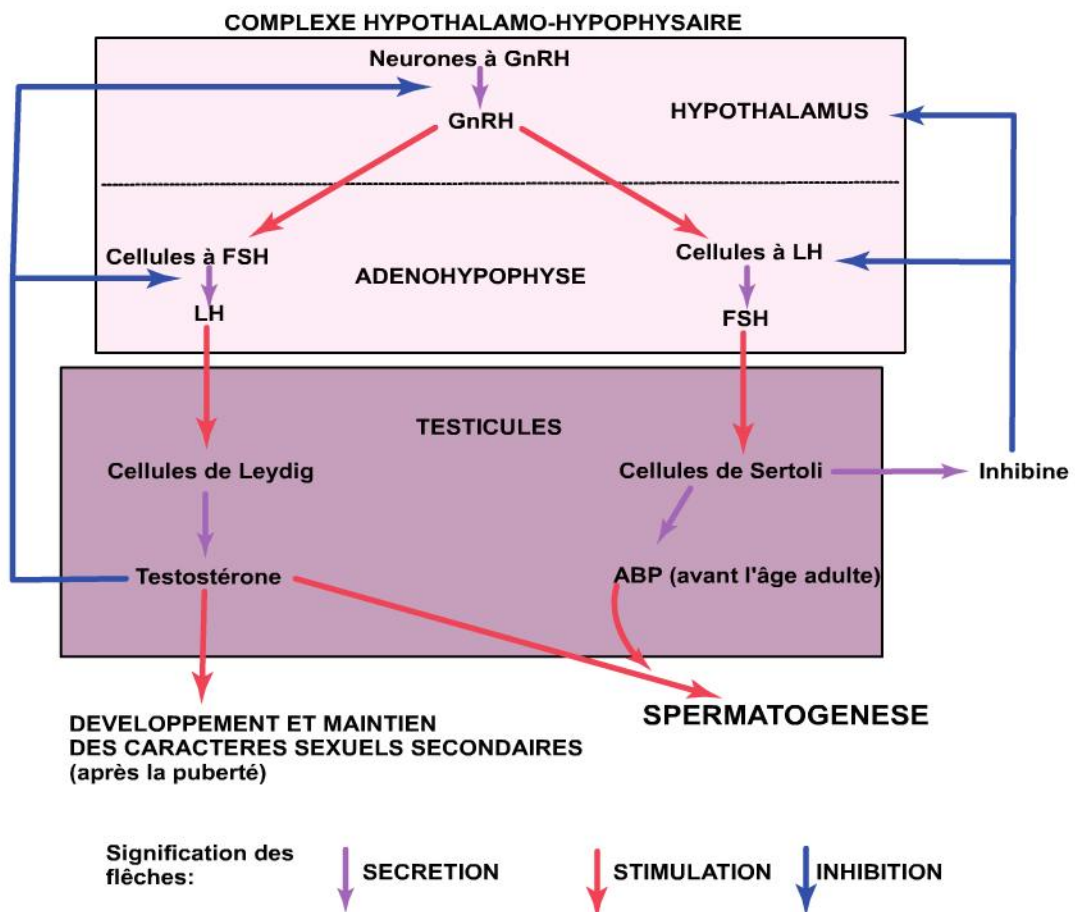
Le déplacement des spermatozoïdes de l'utérus jusqu'au site de fécondation dure entre 2 et 7 heures. Ce sont les battements des cils des cellules endométriales et les mouvements des spermatozoïdes qui assurent le trajet. Les spermatozoïdes survivent 24 à 48 heures dans les voies génitales féminines.

36

Régulation de la testostéronémie chez l'homme

L'hypophyse sécrète deux hormones actives au niveau du testicule : LH et FSH. Elles stimulent le fonctionnement des gonades : ce sont des gonadostimulines. :

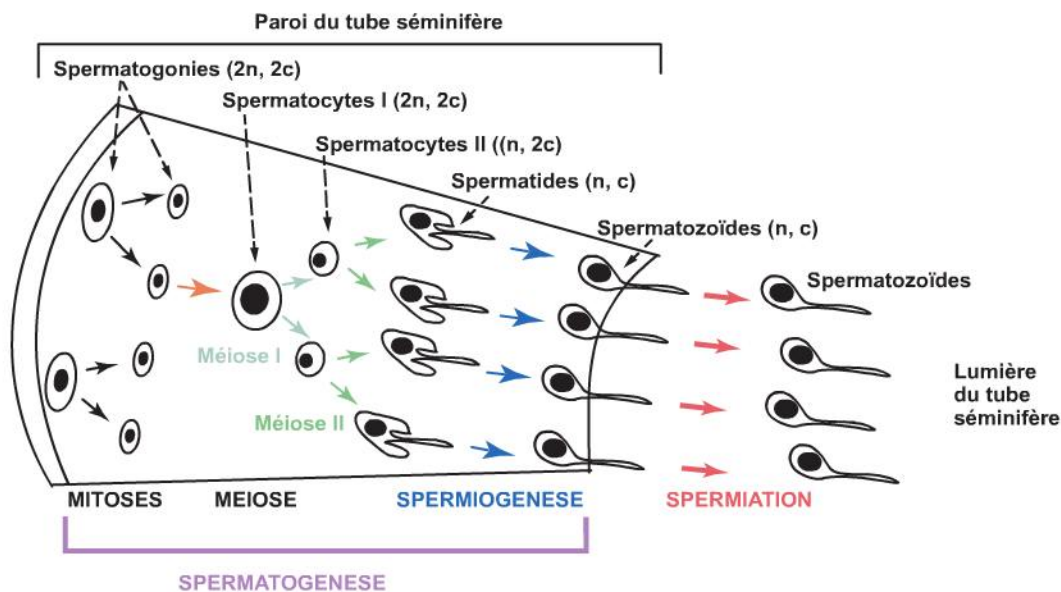
- La LH stimule de manière pulsatile les cellules de Leydig. Chaque pulse de LH déclenche directement un pulse de testostérone.
- La FSH active indirectement la spermatogénèse. Elle stimule les cellules de Sertoli qui interviennent comme intermédiaires entre testostérone et cellules germinales.



Régulation de la testostéronémie chez l'homme

La spermatogenèse est un **phénomène continu** depuis la puberté jusqu'à un âge très avancé de la vie. Sa durée est constante : 74 jours entre les stades spermatogonie et spermatozoïde et 15 jours de transit dans les voies génitales masculines. On peut différencier quatre étapes :

- **Phase de multiplication** : les spermatogonies ($2n$) se multiplient par mitoses, en permanence après la puberté (avant la puberté, les spermatogonies n'existent pas encore).
- **Phase d'accroissement** : entre le stade spermatogonie et le stade spermatocyte I, accroissement par augmentation du volume cellulaire : naissance des spermatocytes I.
- **Phase de maturation** : la **méiose**. Le spermatocyte I subit la division réductionnelle de la méiose ou « réduction chromatique » : apparition des spermatocytes II ou secondaires. Chacun des spermatocytes II subit alors la division équationnelle et on aboutit à quatre cellules à n chromosomes chacun à une chromatide : les spermatides.
- **Spermiogenèse** : Spermatides différenciés en **spermatozoïdes**.

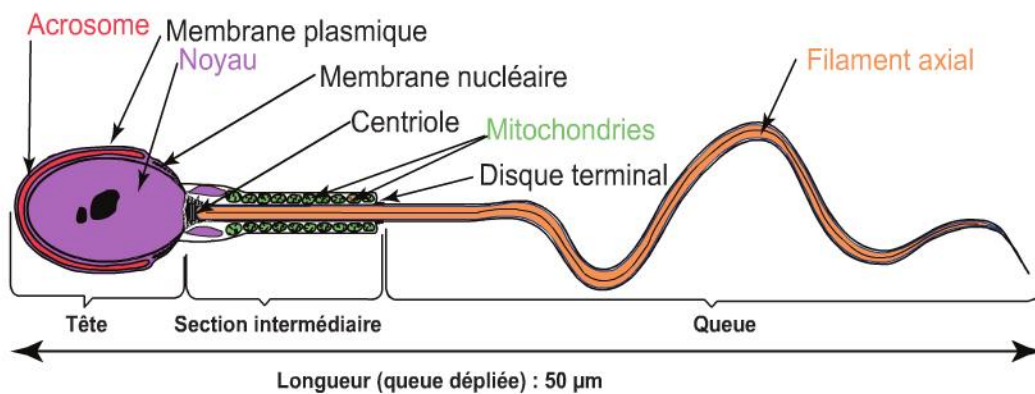


La spermatogenèse

Le testicule produit des cellules sexuelles très spécialisées : au cours de leur transit dans l'appareil génital masculin, les millions de spermatozoïdes émis reçoivent les sécrétions des glandes annexes qui représentent 80 à 90 % du volume du sperme émis au moment de l'éjaculation. Ce liquide contient de 50 à 100 millions de spermatozoïdes par mL.

Les spermatozoïdes matures (structure définitive) mais **non féconds** sont libérés dans la lumière des tubes séminifères : c'est la **spermiation**. Ils gagnent alors l'épididyme où ils sont stockés et où ils **acquièrent leur mobilité**.

La durée de vie des spermatozoïdes est de 4 jours environ.



Structure du spermatozoïde

Les dysfonctionnements de la spermatogénèse

Azoospermie (absence totale de spermatozoïdes), **teratospermie** (spermatozoïdes de forme anormale), **asthenospermie** (spermatozoïdes insuffisamment mobiles) et **oligospermie** (déficit de spermatozoïdes) peuvent expliquer une incapacité masculine à procréer.

L'utérus est l'organe où se développe l'embryon. Il est constitué :

- d'un muscle, le **myomètre** ;
- de la muqueuse utérine ou **endomètre**, tapissant intérieurement le myomètre.

On distingue trois principales étapes dans le cycle utérin :

Deux phases pendant la phase folliculaire

La **phase menstruelle** : l'endomètre qui n'est plus maintenu par la progestérone se desquame. Ce sont les règles.

La **phase régénérative et proliférative** : l'endomètre, qui a été détruit presque entièrement au cours de la menstruation (de plusieurs millimètres), se reconstitue et s'épaissit.

La phase sécrétoire phase correspond à la phase lutéale

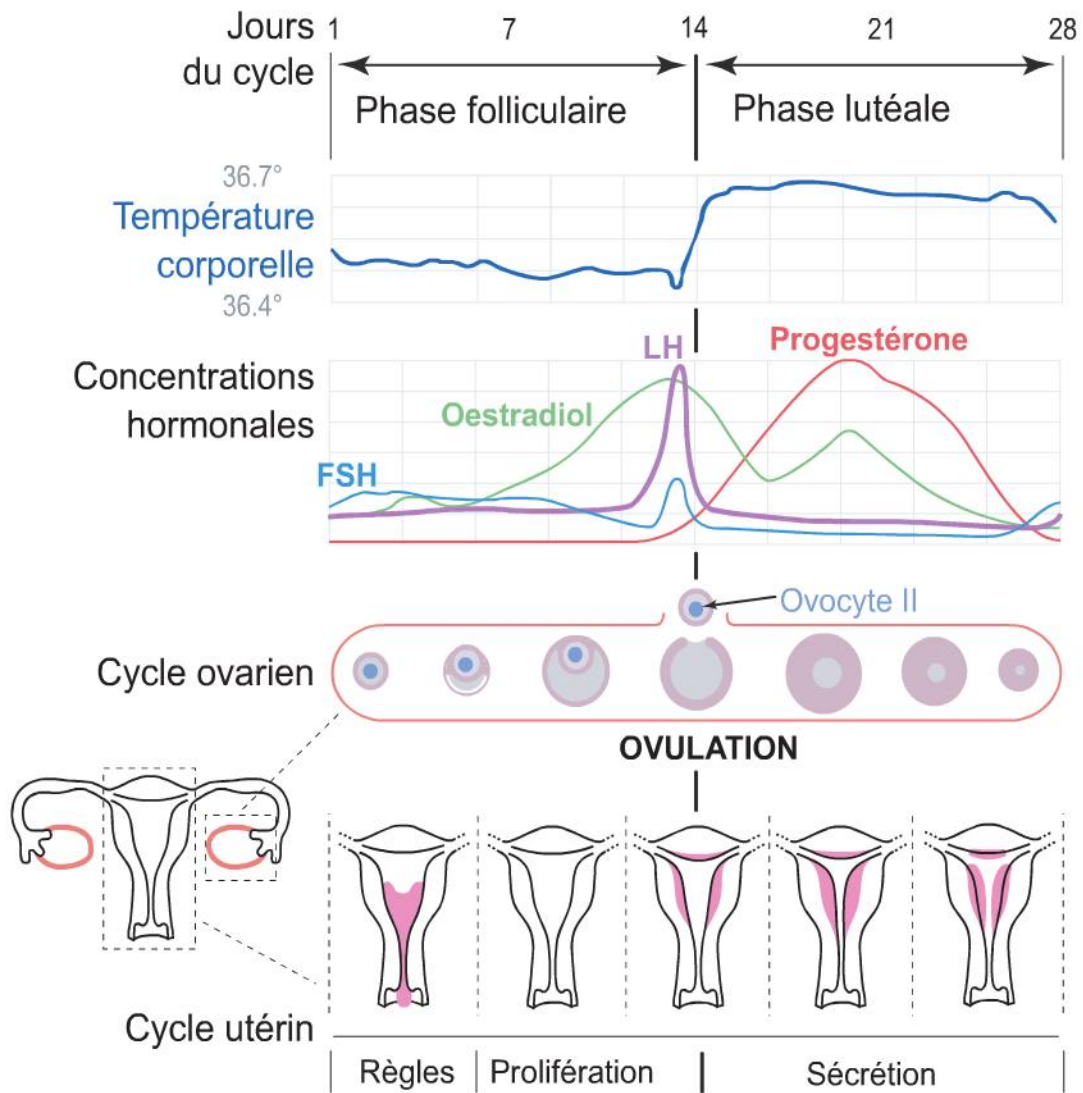
Quelques jours après l'ovulation, la muqueuse présente un aspect en dentelle qualifié de « **dentelle utérine** » ; elle est alors prête à accueillir un embryon.

L'importance de la qualité de la glaire cervicale pour la fécondabilité

La glaire cervicale, mucus fabriqué par le col de l'utérus, évolue aussi de manière cyclique.

Le « maillage » de la glaire, très serré en phase folliculaire, devient lâche en période ovulatoire pour permettre le passage des spermatozoïdes vers l'utérus.

La glaire cervicale protège l'utérus en dehors de l'ovulation vis-à-vis des micro-organismes.



Superposition des sécrétions hormonales sexuelles et des cycles ovariens et utérins chez la femme

Le cycle ovarien et le cycle folliculaire



Début et arrêt de la folliculogenèse et de l'ovogenèse pendant la vie fœtale jusqu'à la puberté

Elle débute pendant la vie embryonnaire de la femme et par la multiplication par mitoses des cellules souches ou ovogonies. Ces cellules accumulent des réserves et deviennent des ovocytes I bloqués en prophase I de méiose. La méiose ne reprendra que bien plus tard, quelques heures seulement avant chaque ovulation.

La maturation des follicules commence dès le 3^e mois de vie fœtale. Au 6^e mois, le stock de cellules n'est constitué que d'ovocytes de 1^{er} ordre, bloqués en fin de prophase de 1^{re} division méiotique : ce sont des follicules primordiaux.

Croissance des follicules de la naissance jusqu'à la puberté

À la naissance, les ovaires contiennent quelque **400 000 ovocytes I** (diploïdes, bloqués en prophase I) : ce sont principalement des follicules primaires dont les ovocytes I sont bloqués en prophase I.

À la puberté, le cycle ovarien redémarre à partir de follicules secondaires

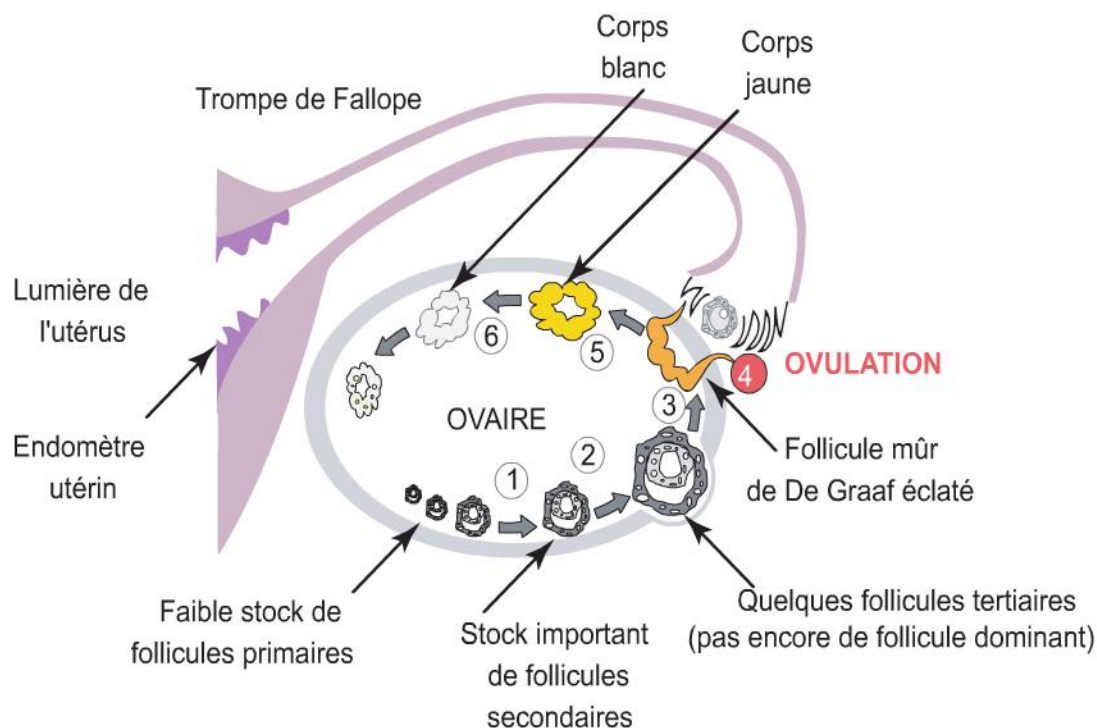
À partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, tous les 28 jours, un follicule (tertiaire) dominant sort du *pool* et évoluera jusqu'à l'ovulation. Les autres follicules entrent en atresie. À chaque cycle, l'un des deux ovaires libère un gamète, l'ovocyte II. Le cycle ovarien débute par le premier jour des règles ou « **menstruations** ».

La première phase du cycle ovarien est la **phase folliculaire**.

Début de cycle ovarien : « **follicule secondaire** » ou « préantral »

7^e jour du cycle ovarien : « **follicule tertiaire** » ou « **cavitaire** ».

Ovulation en moyenne au 14^e jour, 36 heures après le pic de LH.
La **phase lutéale** suit et a une durée stable de 13 à 14 jours.



Les différentes étapes de transformation des follicules ovariens :

- ① Transformation des follicules primaires restants en follicules secondaires
- ② Transformation de follicules II en follicules III 3 mois avant l'ovulation suivante
- ③ Formation du follicule mûr de De Graaf
- ④ Ovulation 36 heures après le pic de LH
- ⑤ Formation et maintien du corps jaune jusqu'à 11 jours après l'ovulation (sans fécondation)
- ⑥ Dégénérescence du corps jaune en corps blanc qui reste plusieurs mois dans l'ovaire avant disparition

Les différentes étapes de la folliculogénèse chez la femme pubère

S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune régresse rapidement vers la fin du cycle (du 25^e au 28^e jour).

Si la fécondation a lieu, le corps jaune sera maintenu pendant les six premiers mois de grossesse grâce à l'hCG (analogue de la LH).

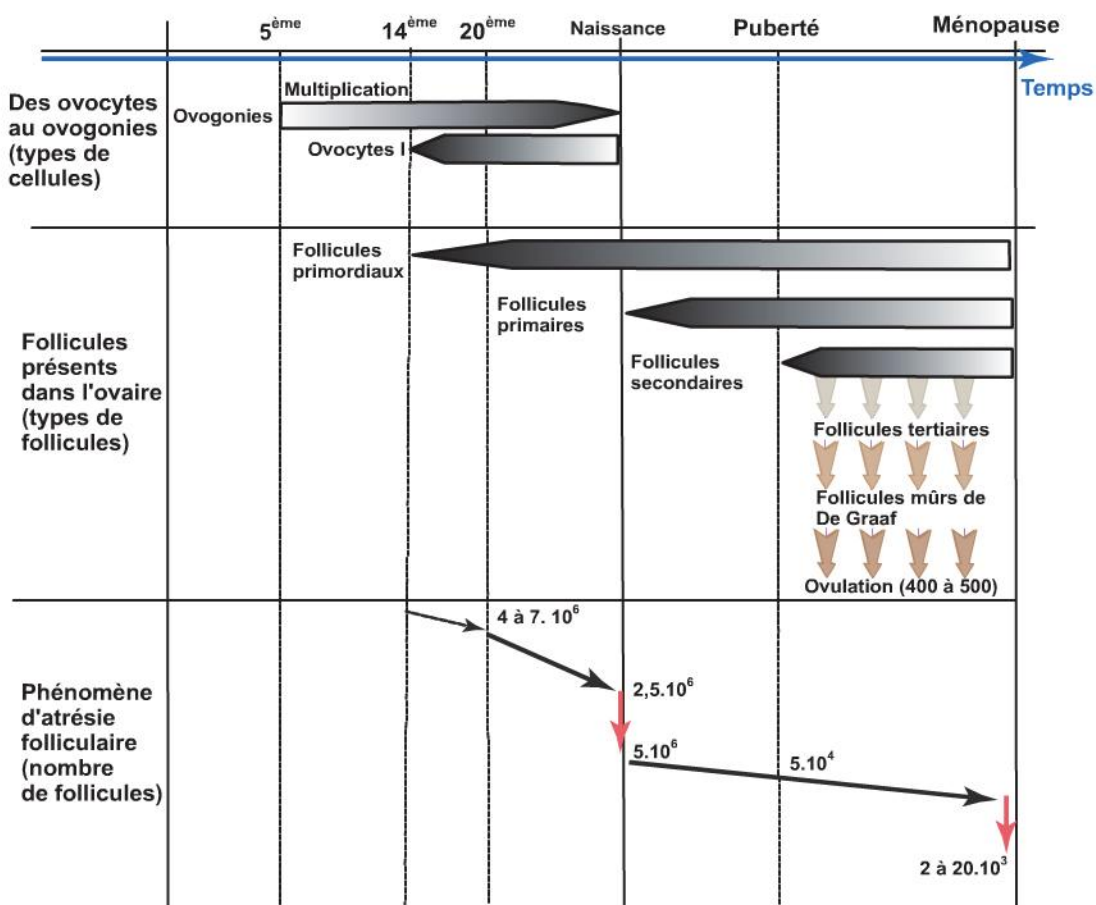
À la ménopause, dégénérescence des follicules restants : les taux de LH et FSH augmentent alors par disparition des hormones sexuelles.

Évolution de l'ovogenèse et la folliculogenèse au cours de la vie



Une grande partie du stock de follicules ovariens dégénère au cours de la vie : seuls 400 d'entre eux évolueront en follicules mûrs au cours de la vie. La dégénérescence des follicules restants est à l'origine de la ménopause. Les taux de LH et FSH augmentent alors par disparition des hormones sexuelles.

Les évolutions des différents ovocytes et des différents follicules au cours du temps ne sont pas directement synchronisées. On peut observer que le nombre total de follicules diminue inexorablement de la naissance à la ménopause.



Évolution de la population des différents ovocytes et follicules au cours de la gestation et de la vie chez la femme

Copyright © 2014 Dunod.
© Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

La différenciation du sexe et la procréation

Une sécrétion cyclique des hormones ovariennes

Les ovaires stimulent le développement de l'endomètre utérin.

La phase folliculaire a une durée variable (jusqu'à 40 jours !) mais la phase lutéale a une durée constante de 14 jours. En fonction du moment du cycle, les ovaires produisent, de manière cyclique, deux types d'hormones : les œstrogènes et la progestérone.

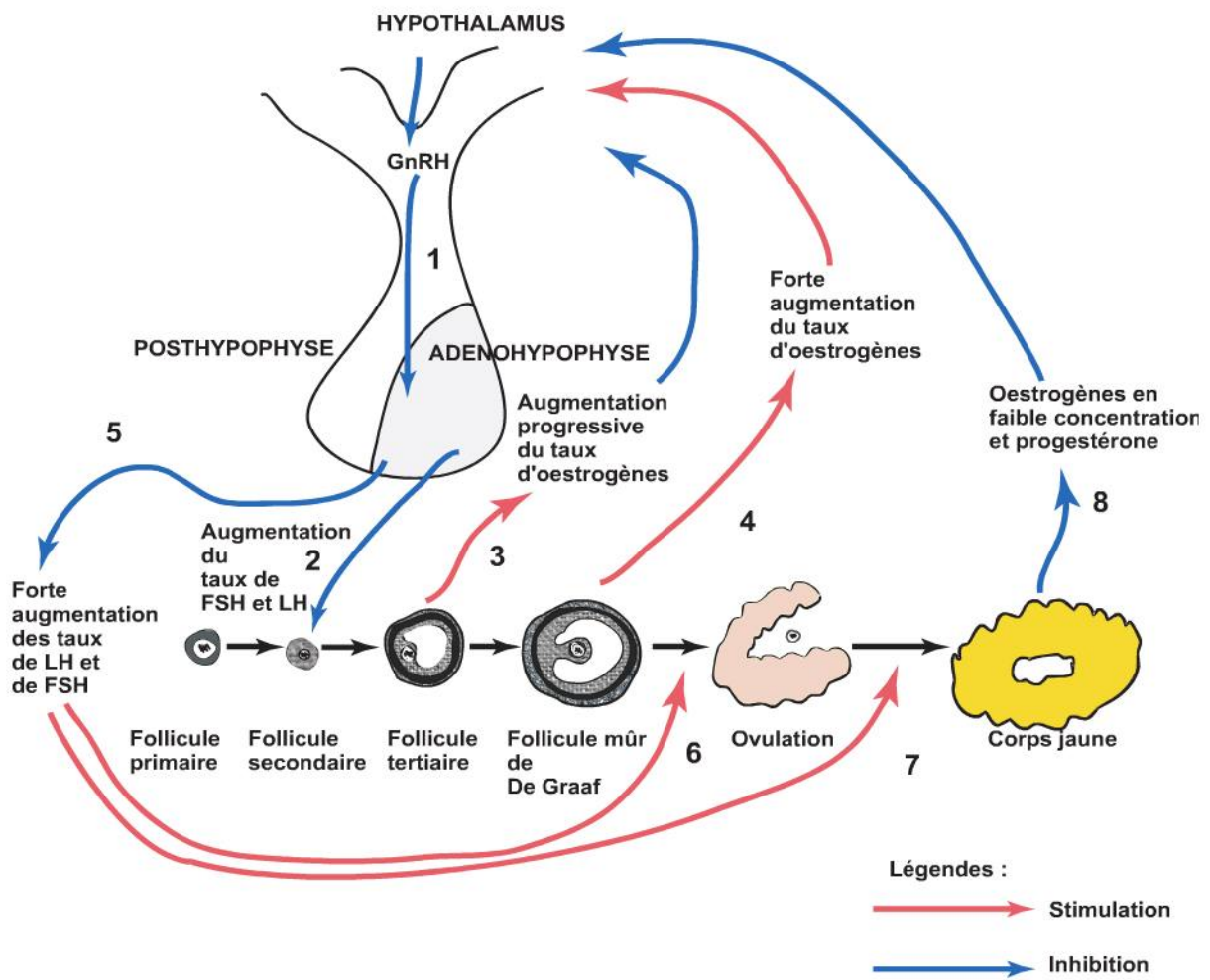
En **phase folliculaire**, seuls les œstrogènes sont fabriqués par la thèque interne et la granulosa des follicules en croissance. Cette sécrétion est responsable de la prolifération de l'endomètre utérin. En fin de phase folliculaire, l'augmentation de l'activité et du nombre des cellules du follicule dominant entraîne une augmentation d'abord progressive puis rapide du taux sanguin des œstrogènes.

En **phase lutéale**, le corps jaune produit œstrogènes (deuxième pic d'œstrogène du cycle) et progestérone en quantités importantes. La progestérone renforce l'action des œstrogènes sur l'endomètre et inhibe les contractions du myomètre.

En **fin de cycle**, si aucune fécondation n'est intervenue, le corps jaune régresse rapidement, ce qui entraîne l'effondrement des concentrations hormonales dans le sang. Les règles sont la conséquence directe de cette chute des taux hormonaux (en particulier la chute du taux de progestérone).

Le complexe hypothalamo-hypophysaire contrôle l'activité des ovaires.

L'hypophyse sécrète de manière cyclique la FSH et la LH : la **FSH** (hormone folliculo-stimulante) intervient dans la maturation des follicules cavitaires et stimule donc la sécrétion des œstrogènes alors que la **LH** (hormone lutéinisante) déclenche l'ovulation 24 à 36 heures après le « pic de sécrétion » en fin de phase folliculaire puis provoque la transformation du follicule rompu en corps jaune.



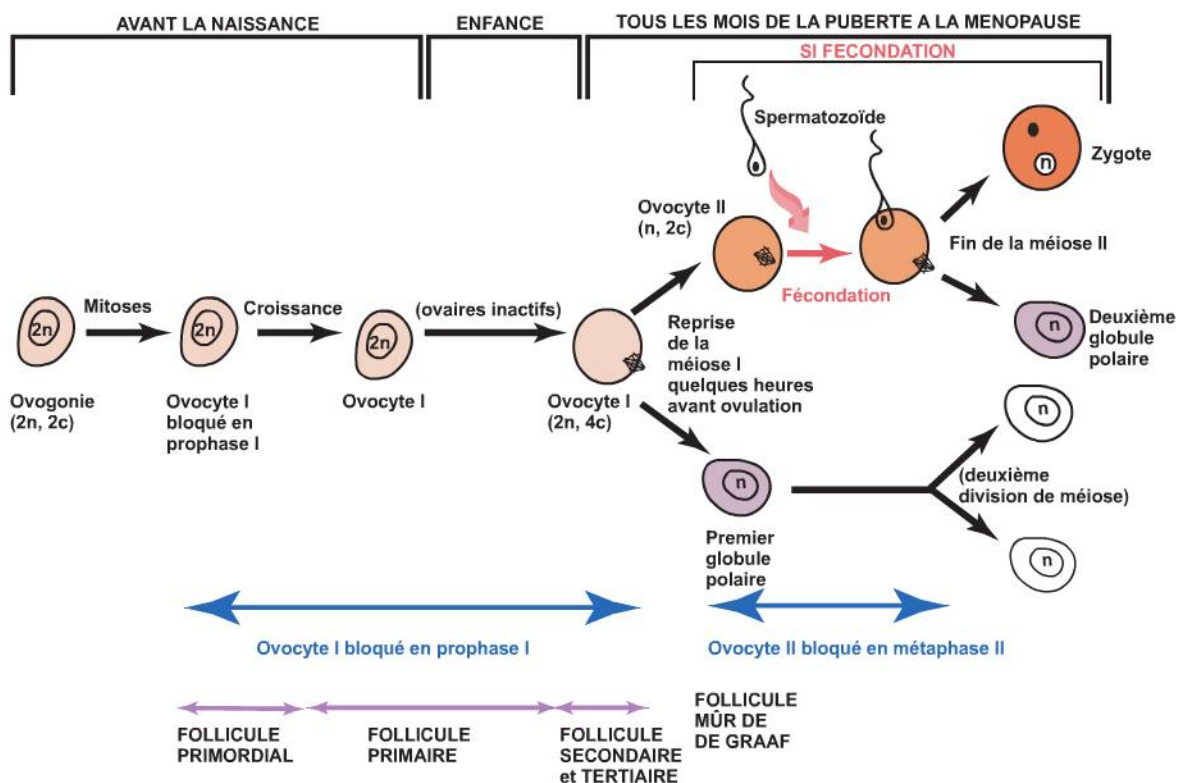
Régulation hormonale du cycle ovarien chez la femme

L'ensemble hypothalamus-hypophyse détecte à tout moment les variations des taux sanguins d'hormones ovariennes. : les hormones ovariennes agissent en retour sur leur système de commande : ce phénomène est une rétroaction (ou « rétrocontrôle »).

La rétroaction est généralement négative (en dessous de 200 pg.mL^{-1} d'œstradiol) : une hausse des taux hormonaux ovariens est généralement suivie par une rétro-inhibition des sécrétions de gonadostimulines.

La rétroaction devient positive 24 à 36 heures avant l'ovulation (au-dessus de 200 pg.mL^{-1} d'œstradiol).

Quelques jours avant l'ovulation la production d'œstrogènes augmente considérablement car la rétroaction exercée par l'œstradiol devient positive : les sécrétions de gonadostimulines « s'emballent » et entraînent alors par un pic de LH qui déclenche l'ovulation 36 heures plus tard.



Les différentes étapes de l'ovogenèse chez la femme



La rencontre des gamètes a lieu dans le tiers supérieur (où il y a des cils mobiles qui recueillent l'ovule) des trompes. Les spermatozoïdes déposés dans le vagin (milieu acide défavorable pour les spermatozoïdes) lors d'un rapport sexuel doivent d'abord franchir le col de l'utérus obturé par la glaire cervicale. Cette glaire cervicale présente une structure favorable en période d'ovulation. La glaire cervicale sépare les spermatozoïdes du liquide séminal.

Parmi les 180 à 300 millions de spermatozoïdes d'un éjaculat, seuls quelques dizaines atteignent le tiers externe de la trompe. Ceux-là ont subi la **capacitation** : le démasquage de leur pouvoir fécondant.

La remontée des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle est facilitée par les contractions musculaires de l'utérus et de l'oviducte, la présence de liquide utérin (cellules endométriales) et la mobilité propre des spermatozoïdes dans une bien moindre mesure.

Blocage de la polyspermie par dégranulation de l'ovocyte II : réaction corticale

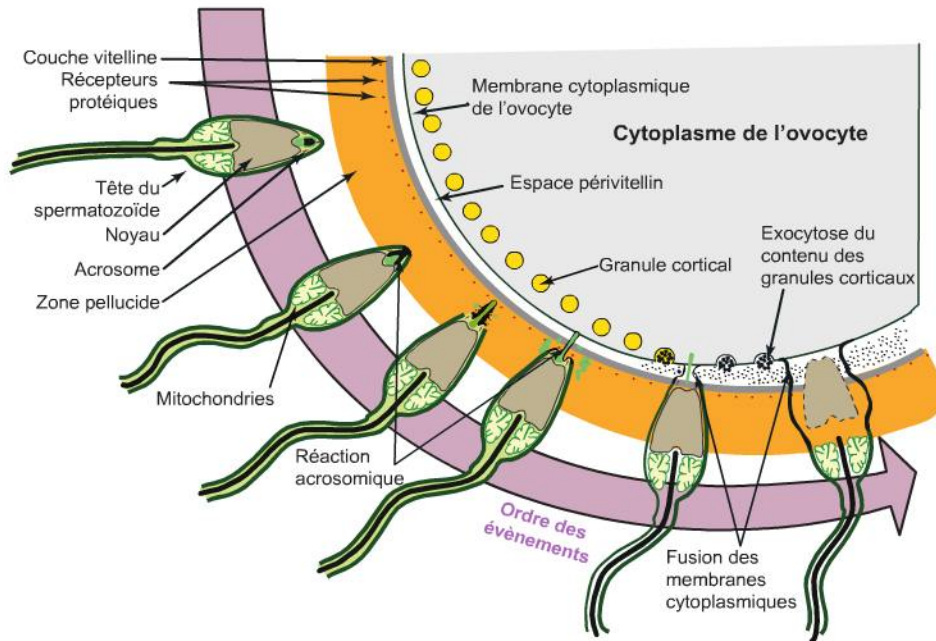
Après la fécondation, la membrane pellucide est modifiée et devient imperméable à l'entrée d'autres spermatozoïdes : la monospermie est assurée grâce à l'entrée du spermatozoïde dans la cellule qui déclenche l'exocytose des granules corticaux (ou « dégranulation ») qui étaient en position périphérique dans l'ovocyte II.

Fin de la méiose : émission du deuxième globule polaire

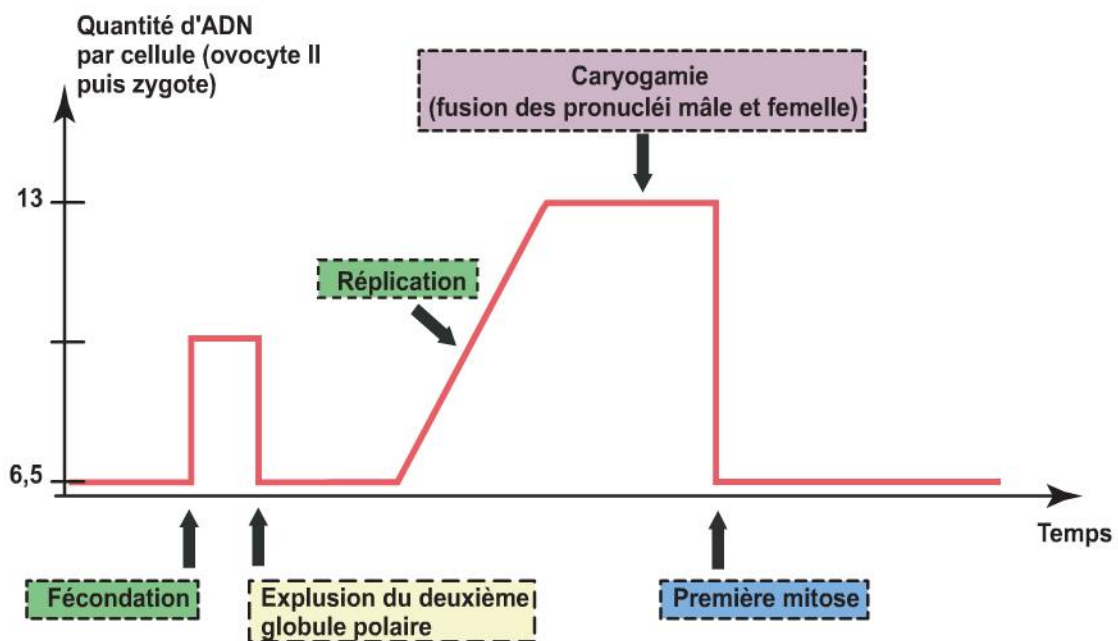
Seul l'ADN du gamète mâle sera utilisé, le reste de ses constituants disparaît. Le noyau de l'ovocyte termine sa division : expulsion du deuxième globule polaire. L'ovocyte II devient un ovotide.

Fusion des deux pronucléi : la naissance du zygote

Les deux pronucléi se rapprochent, la réplication de l'ADN préparant la division s'effectue, puis les chromosomes paternels et maternels se mélangent : c'est la **caryogamie** ou amphimixie. Ainsi, l'œuf qui est la première cellule de l'**embryon** est né.



Les étapes de la fécondation et la réaction acrosomique

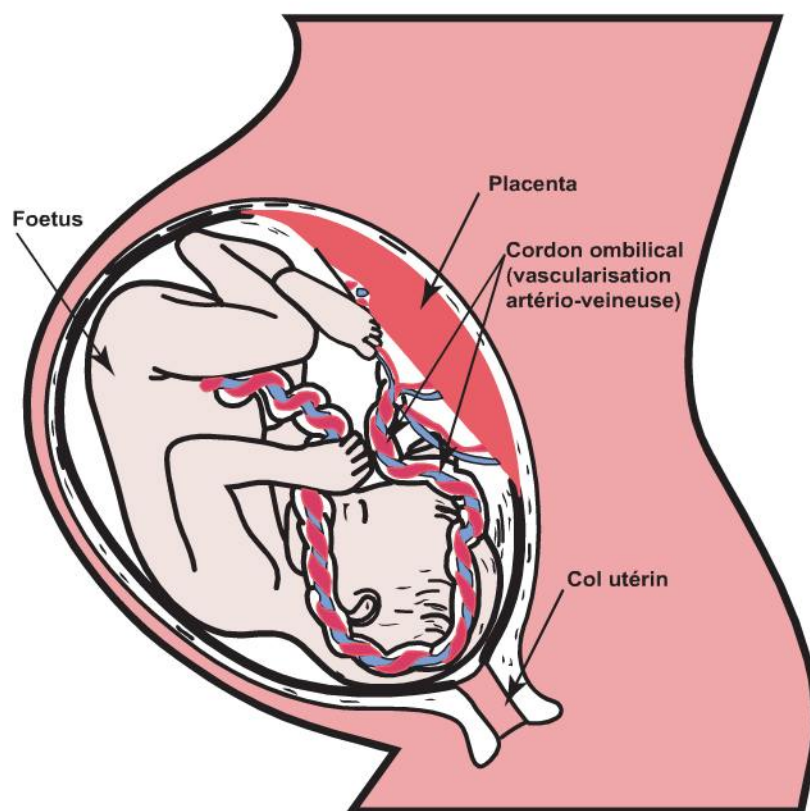


Variation de quantité d'ADN lors de la fécondation

Pendant les premières semaines de grossesse, le corps jaune permet le développement du placenta, la suppression des règles, l'accroissement du volume des glandes mammaires et l'inhibition de nouvelles ovulations.

En cas de fécondation, le corps jaune régresse en six mois. En revanche, c'est le **corps jaune** qui va assurer, grâce à sa stimulation par la sous-unité **-hCG**, la sécrétion des **œstrogènes** et de la **progestérone** nécessaires à l'évolution de la grossesse **jusqu'à la 7^e semaine d'aménorrhée**.

Ensuite, c'est le placenta, véritable organe endocrine temporaire qui assurera lors de la gestation la synthèse des hormones (progestérone, œstradiol) nécessaires à la poursuite de la gestation.

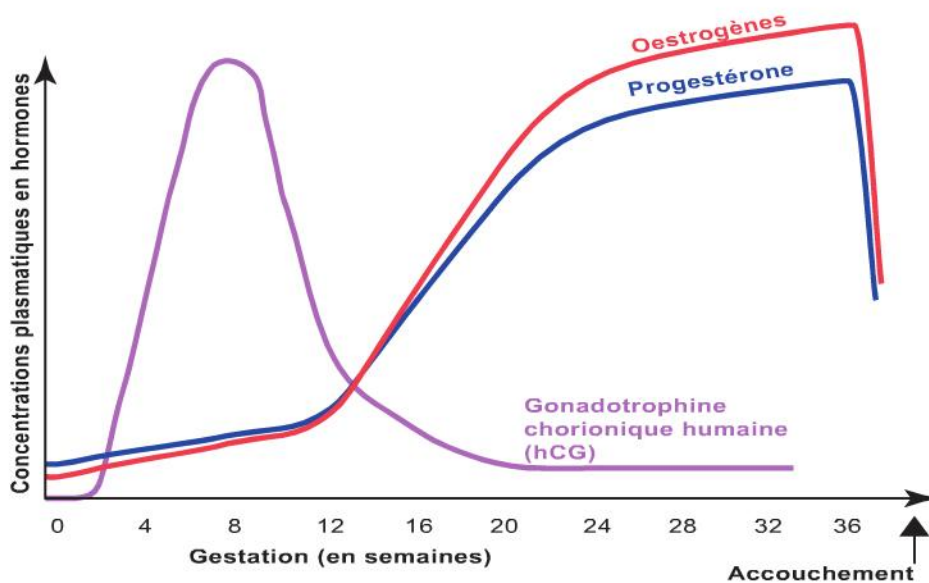


Le placenta

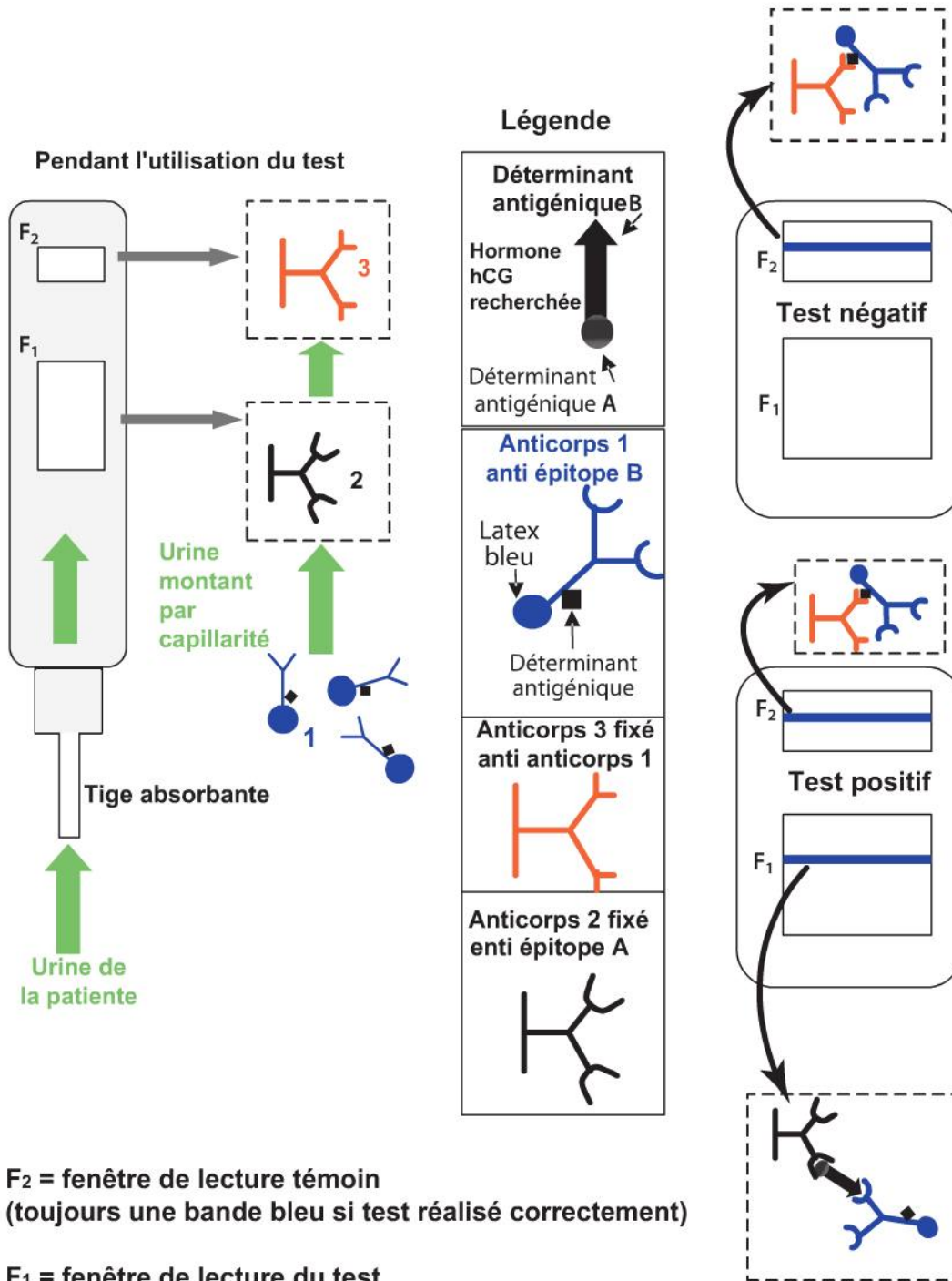
Le taux d'hCG augmente progressivement jusqu'au 3^e trimestre puis chute lentement. L'augmentation des taux de progestérone et d'œstradiol au cours de la grossesse par action de l'hCG sur le corps jaune exerce une forte rétro-inhibition sur les sécrétions antéhypophysaires de FSH et LH pour empêcher toute nouvelle ovulation.

Le principe des tests de grossesse

En cas de retard de règles, une femme peut utiliser un test de grossesse pour savoir si elle est enceinte. **Le principe de ces tests est de détecter, dans l'urine, l'hormone hCG produite par le jeune embryon.** En effet, comme toute hormone, l'hCG est dégradée dans l'organisme puis éliminée dans les urines. **La grande sensibilité des tests les plus récents permet de détecter cette hormone dans les urines deux à trois jours avant la date supposée des règles c'est-à-dire dès la fin de la première semaine suivant la nidation (embryon âgé de 15 jours).** L'hCG est aussi dosée lors du dépistage de la trisomie 21 fœtale.



**Évolution des taux d'hormones sexuelles et d'hCG
au cours de la gestation**



F₂ = fenêtre de lecture témoin (toujours une bande bleu si test réalisé correctement)

F₁ = fenêtre de lecture du test

Principe du test de grossesse de détection de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG)

Le terme de **contraception** désigne (selon l'acception en vigueur en France) l'ensemble des méthodes qui permettent aux couples de choisir le moment où ils désirent avoir un enfant.

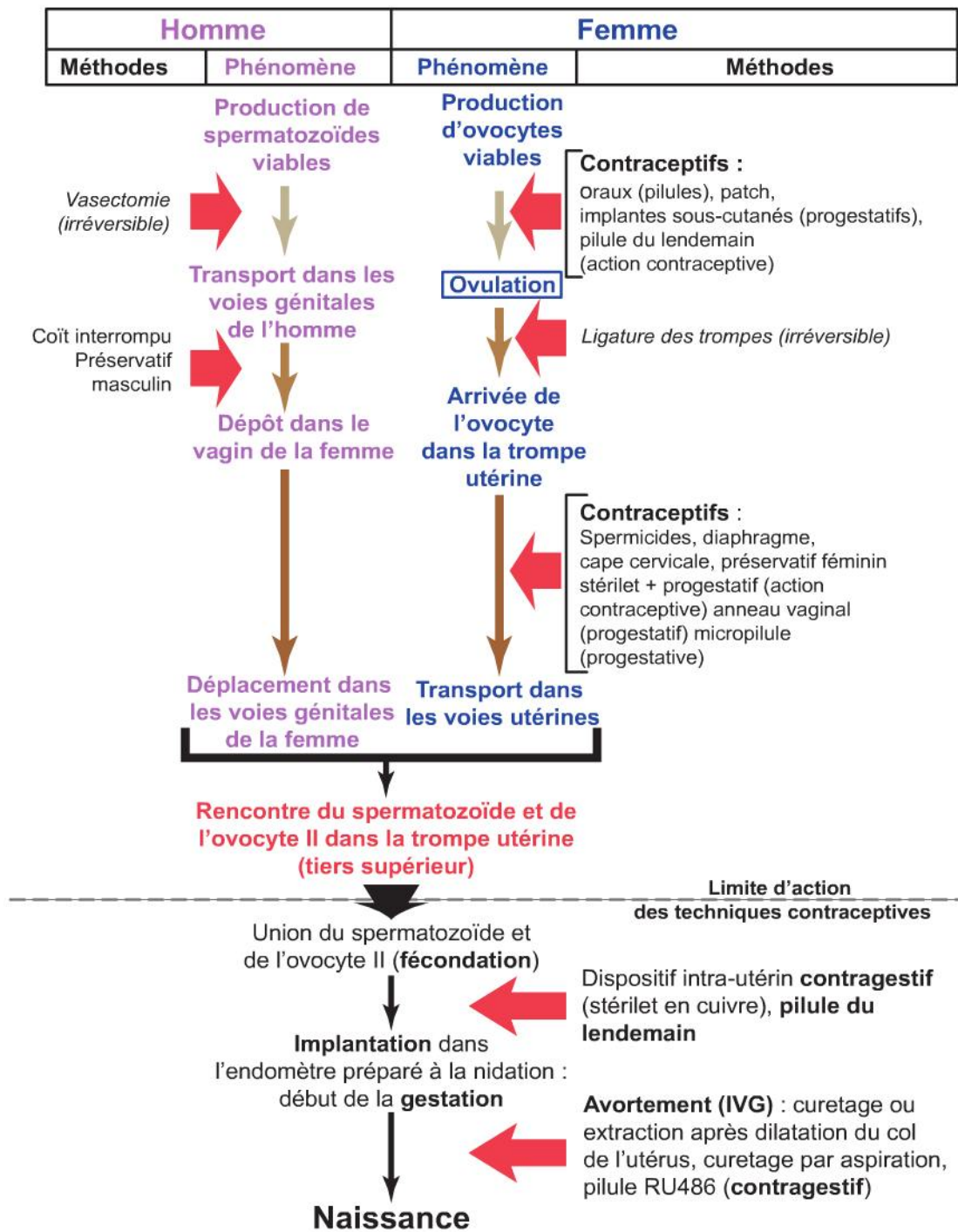
Un moyen contraceptif doit donc pouvoir empêcher de façon fiable une grossesse mais doit aussi être **réversible**. Ainsi, la ligature des trompes n'est pas une technique contraceptive car définitive... du moins jusqu'en 2010, date à laquelle une intervention chirurgicale développée par un praticien a permis à des femmes de retrouver leur capacité à procréer après ligature des trompes. Les ligatures des trompes, vasectomie (coupures des canaux déférents) et castration sont donc des techniques de **stérilisation** et non de contraception.

Remarque : certaines techniques comme la pilule du lendemain ou la pilule abortive RU486 possèdent une activité contraceptive et une activité contragestive associée.

Cas particulier de la pilule du lendemain

La « **pilule du lendemain** » permet d'éviter le **début d'une grossesse** en cas de rapport sexuel non protégé (absence de contraception, oubli de pilule...). Cette pilule doit alors être prise le plus tôt possible après la relation sexuelle (dans les 3 jours au plus tard, mais son efficacité est d'autant plus grande qu'elle est prise précocement). Un deuxième comprimé est pris entre 12 et 24 heures après le premier.

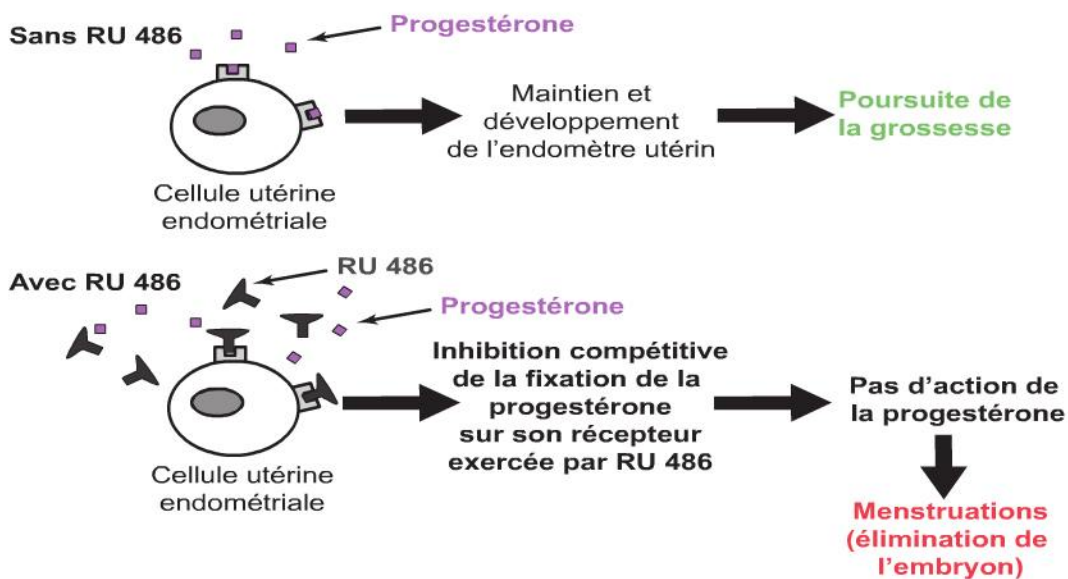
L'action de cette pilule semble due à **plusieurs mécanismes** : la pilule du lendemain la plus utilisée contient un **progestatif** qui empêche l'ovulation (si elle n'a pas encore eu lieu) et agit sur l'utérus (muqueuse et glaire) s'opposant notamment à la rencontre des gamètes (donc la fécondation est empêchée) et à la nidation (mécanisme mal connu). **Donc, contrairement à une idée répandue, cette pilule ne provoque pas un avortement puisque la gestation n'a pas commencé. Cette méthode est donc une technique CONTRACEPTIVE même s'il existe également un effet CONTRAGESTIF (opposition à la nidation) même si ce n'est pas son effet « prioritaire » ni le mieux connu.**



Les techniques de maîtrise de la procréation

Mode d'action de la mifépristone

Une méthode médicamenteuse peut être proposée en début de grossesse (7 à 9 semaines) à la place de l'IVG classique : l'« **anti-hormone** » **RU 486** ou **mifépristone** a une partie analogue à celle de la progestérone et peut donc se fixer sur les récepteurs à la progestérone des cellules de la muqueuse utérine sans reproduire les effets de l'hormone. La fixation de la progestérone sur ces cellules cibles est donc fortement inhibée puisque les récepteurs sont « occupés » par le RU 486. La grossesse est donc stoppée, d'où le nom de « pilule abortive » donné à ce produit.



Mode d'action de la mifépristone (RU 486)

Méthode contraceptive et avortement

Les méthodes contraceptives s'opposent uniquement au début de la gestation ou à la poursuite de la grossesse. RU 486 constitue donc une technique contraceptive.

La stimulation ovarienne

Elle est pratiquée en cas de dysfonctionnement de l'ovaire mais aussi dans les protocoles de **fécondation *in vitro*** ou **d'insémination artificielle**. Un traitement hormonal adapté permet d'une part de provoquer l'ovulation : on utilise des anti-œstrogènes (comme le **citrate de clomifène**) qui se fixent sur les récepteurs hypothalamiques à l'œstradiol (empêchant de freiner les sécrétions de FSH et LH) ou des injections de gonadotrophines.

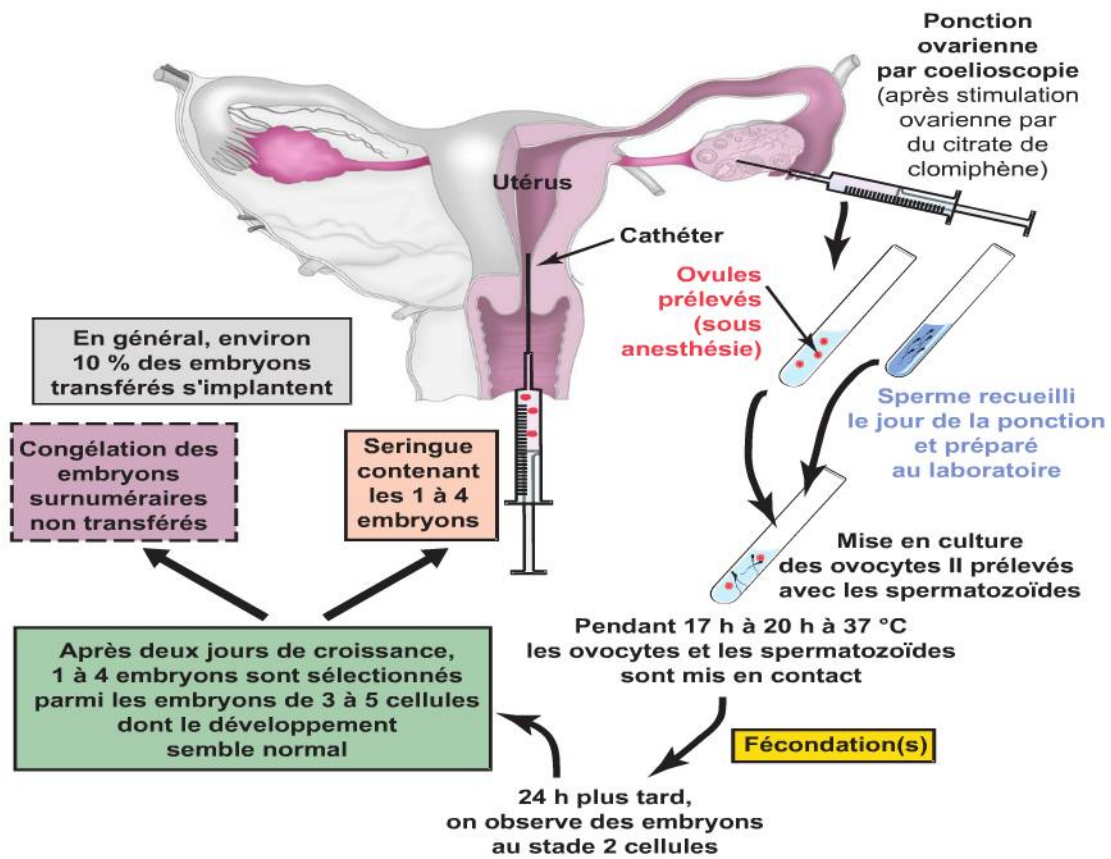
La fécondation *in vitro* : FIVETE (fécondation *in vitro* et transfert d'embryon) et ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde)

Cette technique est indiquée dans le cas d'une **obstruction des trompes**. Classiquement, les ovules prélevés sont mis en contact avec les spermatozoïdes et la fécondation s'effectue spontanément. Actuellement on préfère l'injection directe, sous le microscope, d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovule (**ICSI**).

Après la fécondation et les premières divisions cellulaires, deux embryons sont généralement transférés dans la cavité utérine (pour limiter les grossesses multiples).

Problèmes éthiques de la PMA

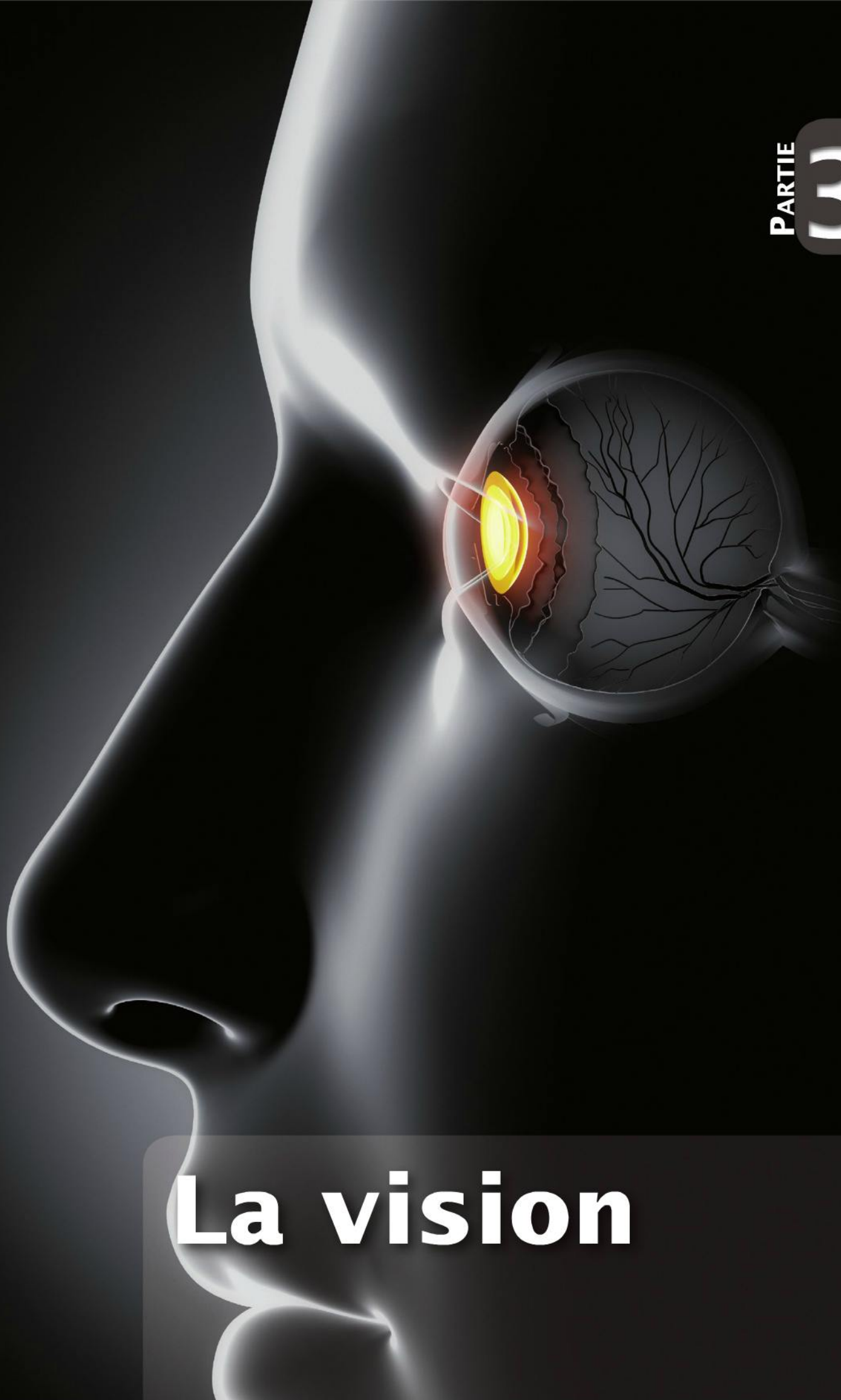
Tous les dispositifs d'aide médicale à la procréation posent de nouveaux problèmes éthiques : tentation d'eugénisme, devenir des embryons congelés, possibilité pour une femme très âgée de procréer, confusion des notions de paternité et de maternité avec les donneurs de sperme et d'ovules...



La fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon (sans ICSI)

PARTIE

3



La vision



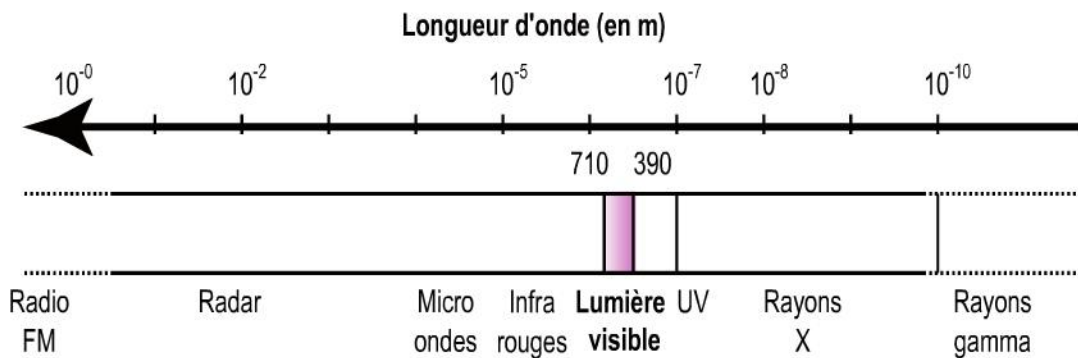
La lumière et ses propriétés

Les récepteurs de l'œil humain ne sont sensibles qu'à une petite partie du spectre des radiations électromagnétiques appelée lumière visible.

L'énergie radiante est exprimée en longueur d'onde (en nanomètre) ou en fréquence (en Hertz) qui déterminent la couleur de la lumière observée.

La lumière est caractérisée par une gamme de longueurs d'onde

La longueur d'onde est la distance qui sépare deux pics successifs de la radiation électromagnétique.

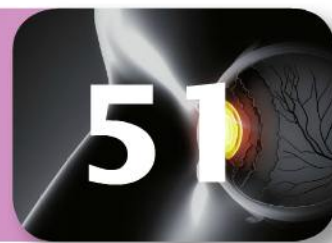


Spectre des radiations électromagnétiques

Les radiations électromagnétiques possèdent des longueurs d'onde qui varient entre plusieurs kilomètres pour les grandes ondes radio et des fractions de millimètre pour les rayons les plus énergétiques : les rayons γ .

La lumière visible

La longueur d'onde des radiations électromagnétiques qui peuvent stimuler les photorécepteurs de l'œil se situe entre 390 nm et 710 nm : ce sont les limites du spectre visible.



Le cristallin et la cornée focalisent les rayons lumineux

Les ondes lumineuses se propagent dans toutes les directions à partir de chaque point d'un objet visible. Avant d'obtenir une image précise d'un point de l'objet, ces ondes lumineuses divergentes doivent traverser un système optique qui les focalise sur un point.

Dans l'œil, la **rétine** est le lieu de focalisation de l'image d'un objet visualisé. L'œil humain a une structure en **trou d'épingle**.

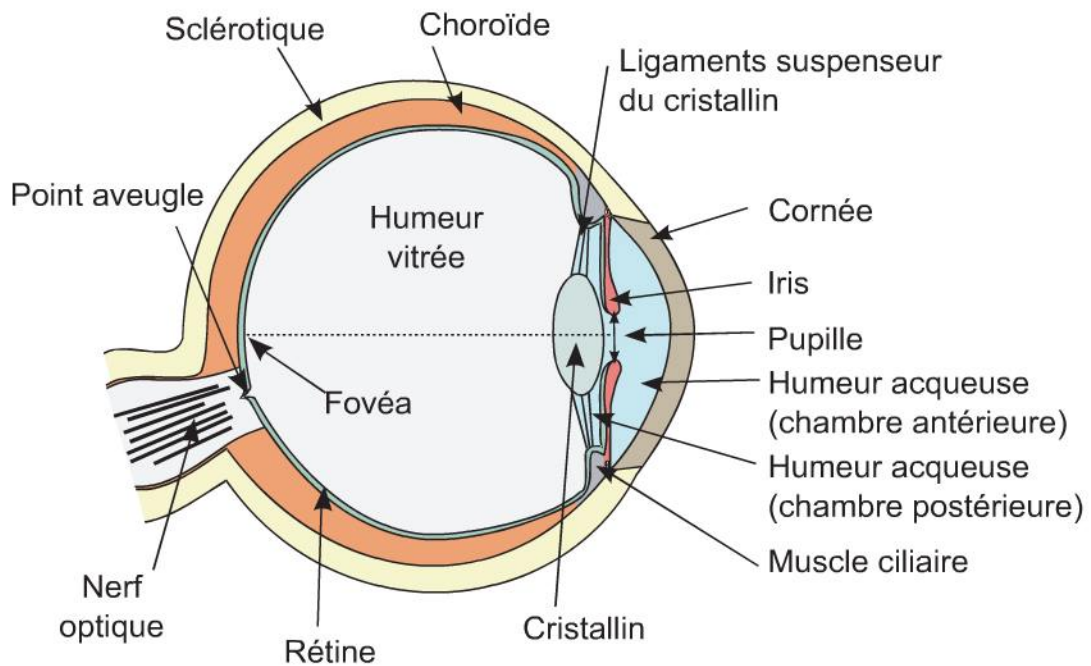
La rétine est sensible aux photons

La rétine est une fine couche de tissu nerveux qui tapisse l'arrière du globe oculaire. La rétine contient les cellules réceptrices sensibles à la lumière (bâtonnets et cônes), ainsi que plusieurs types de neurones.

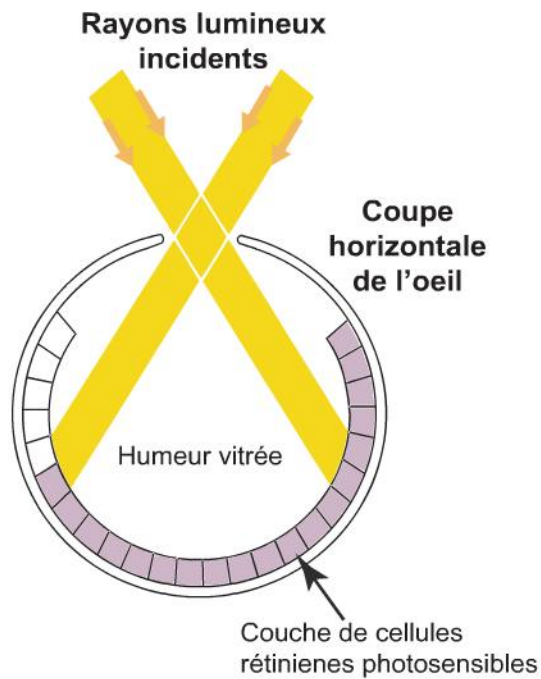
Le **cristallin** et la **cornée** de l'œil sont les structures optiques qui focalisent les rayons lumineux entrants pour former une image sur la rétine. À l'interface entre deux substances de densités différentes, comme la cornée et l'air, les rayons lumineux sont déviés et prennent une autre direction.

La cornée focalise plus la lumière que le cristallin

La cornée joue un rôle plus important que le cristallin dans la focalisation de la lumière, car la déviation des rayons est plus marquée quand ils passent de l'air dans la cornée que quand ils passent dans et hors du cristallin.



Coupe sagittale d'un œil humain



Structure en trou d'épingle de l'œil humain

L'accommodation visuelle

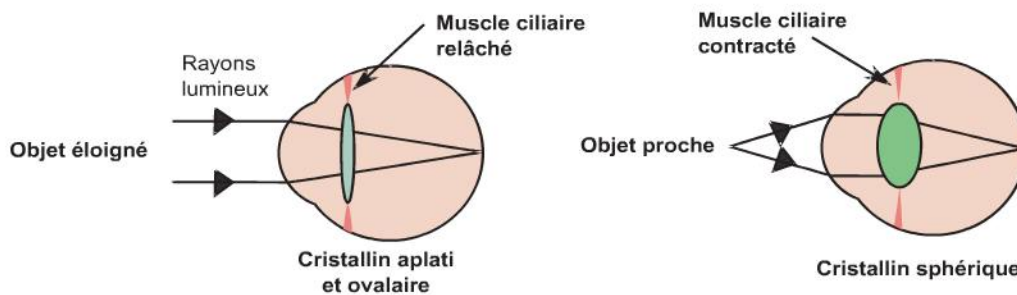
52

Le cristallin est responsable de l'accommodation

La forme du cristallin est contrôlée par le muscle ciliaire. Le mouvement de ce sphincter circulaire suit les mouvements de l'iris au cours de la contraction pupillaire. Contraction et relaxation du muscle ciliaire modifient donc la forme du cristallin.

Pour focaliser sur des **objets distants**, le muscle ciliaire se relâche et tire sur le cristallin qui prend une forme aplatie et ovale.

Pour les **objets proches** en revanche, le muscle se contracte et l'élasticité naturelle du cristallin lui fait reprendre une forme plus sphérique.



Déformation du cristallin lors de l'accommodation

La forme du cristallin détermine le degré de déviation des rayons lumineux et la façon dont ils se projettent sur la rétine. Le **muscle ciliaire** est l'organe prédominant sur le processus d'accommodation.

Composition et vieillissement du cristallin

Le cristallin est composé de **cellules** qui constituent sa plus grande partie. Ces cellules perdent leurs organites membranaires internes tôt dans le développement, et deviennent donc **transparentes**, mais elles perdent également la capacité de se multiplier. Les seules cellules du cristallin qui gardent cette capacité sont celles localisées à la surface du cristallin et lors de la formation de nouvelles cellules, les plus anciennes se retrouvent de plus en plus en profondeur dans le cristallin. Avec l'âge, la partie centrale du cristallin devient de plus en plus dense et rigide et se colore d'abord en jaune, puis de plus en plus vers le noir.



Les deux types de photorécepteurs rétiniens

Les cellules photoréceptrices de la rétine portent une pointe ou segment externe, composée d'empilements de couches de la membrane, les **disques**. Les disques contiennent les substances chimiques (chromophores) qui réagissent à la lumière.

Les photorécepteurs contiennent également un segment interne qui contient le noyau, des mitochondries et d'autres organites, ainsi que la terminaison synaptique qui relie le photorécepteur aux neurones suivants de la rétine.

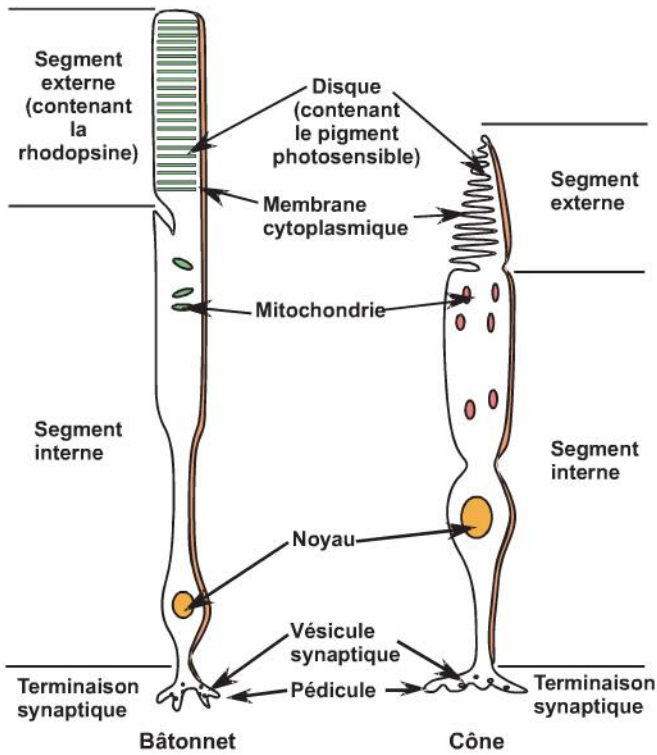
Les deux types de photorécepteurs sont appelés **cônes** et **bâtonnets** en fonction de la forme de leur segment externe photosensible.

Les mouvements oculaires compensent la dissymétrie de répartition des cellules rétiniennes

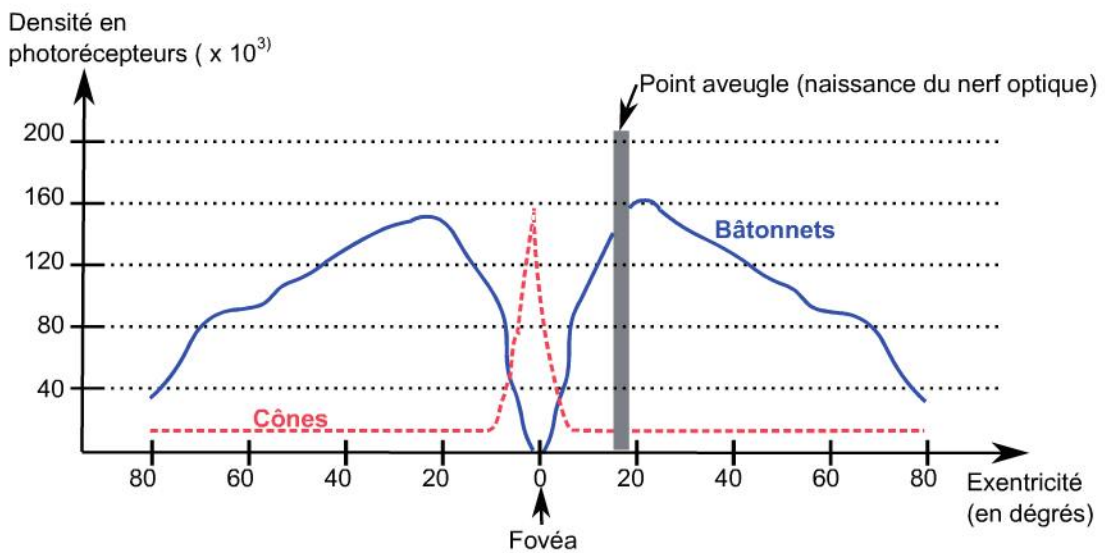
La concentration des cônes est maximale dans la fovéa et c'est quand les images sont focalisées à cet endroit que l'acuité visuelle est la meilleure.

Pour focaliser le point le plus important de l'image visuelle (le point de fixation) sur la fovéa et le maintenir à cet endroit, le globe oculaire se déplace grâce à six muscles squelettiques insérés à la face externe de chaque globe. Ces muscles contrôlent son déplacement par des mouvements basiques, rapides et lents :

- Les **mouvements rapides**, appelés saccades, sont des déplacements rapides et saccadés qui amènent rapidement l'œil d'un point de fixation à un autre, pour permettre l'étude du champ visuel. De plus, les saccades déplacent l'image visuelle sur les récepteurs, ce qui prévient toute adaptation.
- Les **mouvements oculaires lents** interviennent dans le suivi des objets visuels quand ils traversent le champ visuel et pour compenser les mouvements de la tête.



Structure des deux types de photorécepteurs rétiniens



La densité rétinienne en photorécepteurs varie selon leur position

Copyright © 2014 Dunod.
 © Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

Les voies nerveuses visuelles débutent par **les cônes et les bâtonnets**. Ces photorécepteurs font synapse les uns avec les autres et avec des neurones de deuxième ordre, les cellules bipolaires.

Les **cellules bipolaires** font synapse (toujours au sein de la rétine) à la fois avec des neurones qui transmettent l'information **horizontalement d'une partie de la rétine vers une autre** et avec les **cellules ganglionnaires**.

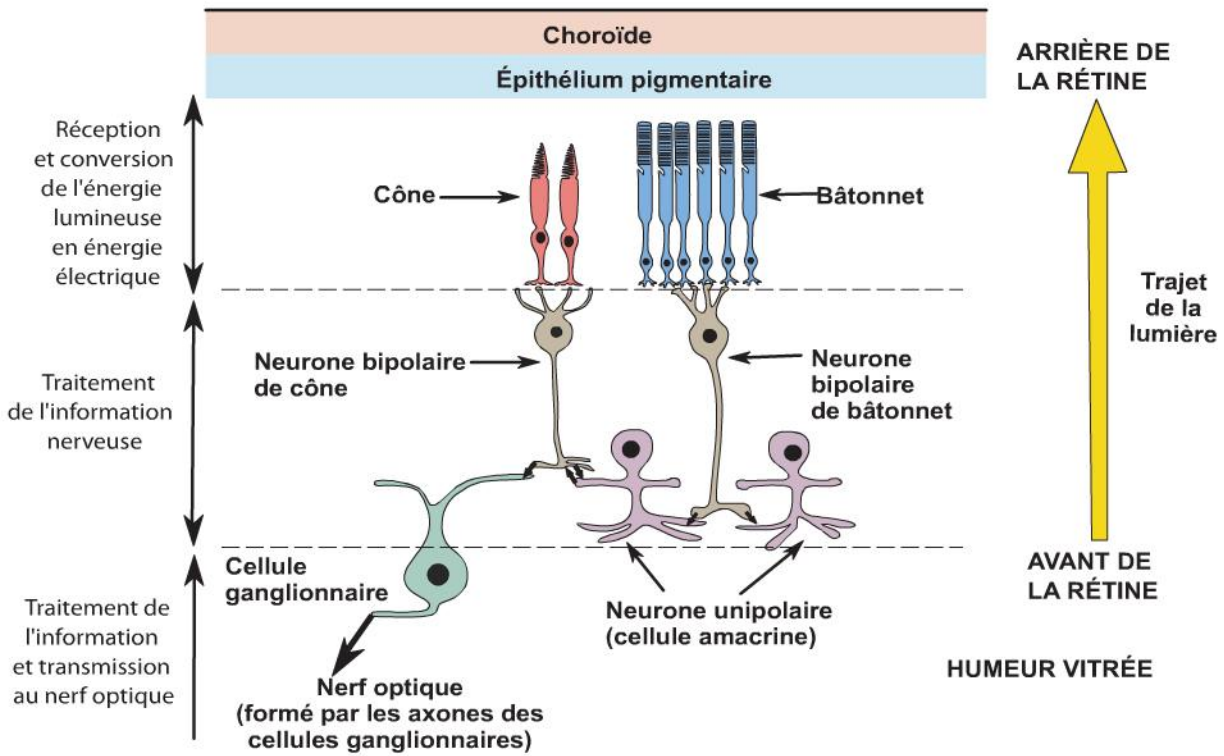
Les cellules ganglionnaires sont constituées pour répondre différemment aux caractéristiques variables des images visuelles, comme la **couleur**, **l'intensité**, la **forme** et le **mouvement**.

Une des caractéristiques de la rétine est son **grand degré de convergence** ; de nombreux photorécepteurs (jusqu'à 60 environ) font synapse sur chaque cellule bipolaire et de nombreuses cellules bipolaires sur une seule cellule ganglionnaire.

Les **cellules ganglionnaires** sont les premières cellules du système visuel qui répondent à l'activation en émettant des **potentiels d'action**, alors que les cônes et les bâtonnets, et pratiquement tous les autres neurones de la rétine, ne produisent que des **potentiels gradués, codés en amplitude de ddp**. Ensemble, les axones des cellules ganglionnaires constituent la voie de sortie de la rétine : le nerf optique ou nerf crânien II.

Sens de la lumière sur le schéma de la rétine

Les parties photosensibles des cellules photoréceptrices **s'orientent du côté opposé de celui de la lumière incidente**, et que la lumière doit traverser toutes les couches cellulaires de la rétine avant d'atteindre les photorécepteurs pour les stimuler. Deux couches pigmentaires, la choroïde et l'épithélium pigmentaire de la partie postérieure de la rétine, absorbent la lumière et empêchent sa réflexion de retour vers les cônes et les bâtonnets, ce qui pourrait troubler l'image visuelle.



Le réseau nerveux des photorécepteurs rétiniens

Résumé des rôles distinctifs des deux catégories de récepteurs rétiniens

Cellules en forme de bâtonnets	Cellules en forme de cônes
Cellules extrêmement sensibles et répondent à de très faibles éclaircissements.	Sensibilité à la lumière beaucoup plus faible. Ces cellules ne répondent que lorsque la lumière est plus intense, qu'au crépuscule par exemple.



Codage de l'information visuelle par le cône rétinien

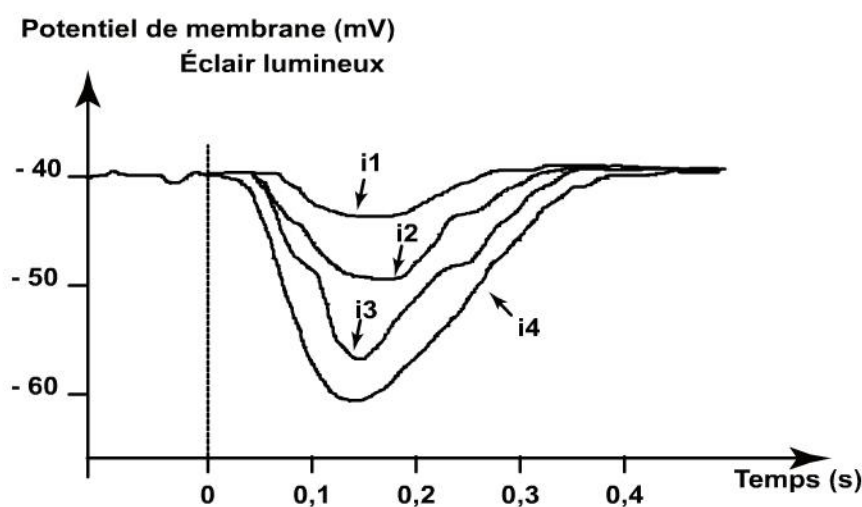
Le photorécepteur a une propriété très originale : c'est la seule cellule sensible qui est dépolarisée au repos (c'est-à-dire à l'obscurité) et qui s'hyperpolarise en réponse à son activation par le stimulus grâce à un neurotransmetteur inhibiteur : le glutamate.

Ainsi, contrairement à d'autres terminaisons nerveuses, la libération de neurotransmetteur dans le photorécepteur n'a lieu qu'en l'absence du stimulus adapté, c'est-à-dire dans l'obscurité. Cette particularité est unique parmi les récepteurs sensoriels.

Quand la lumière stimule le segment externe, le rétinale contenu dans les disques membranaires entraîne l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire : la libération de neurotransmetteur est inhibée.

Le photorécepteur lui-même n'émet pas de potentiel d'action : il transmet son signal à d'autres neurones de la rétine qui en émettent.

À l'**obscurité**, le rétinale est en conformation de repos, la cellule photoréceptrice est partiellement dépolarisée et la quantité de neurotransmetteur libérée est plus importante.



Hyperpolarisations membranaires observées au niveau de cônes rétiens lors de stimulations lumineuses d'intensité croissante ($i_1 < i_2 < i_3 < i_4$)

Phénomènes oculaires cellulaires observés lors de transitions lumière/obscurité et obscurité/lumière

La transition lumière/obscurité	La transition obscurité/lumière
<p>Quand un sujet se déplace d'un endroit très ensoleillé à une pièce sombre, il éprouve une « cécité » transitoire, pendant l'adaptation à l'obscurité.</p> <p>À la faible luminosité de la pièce sombre, seuls les bâtonnets, plus sensibles que les cônes, peuvent assurer la vision. Mais, pendant l'exposition à l'éclairage intense, la rhodopsine des bâtonnets a été complètement activée, les rendant insensibles à la lumière. La rhodopsine ne peut répondre entièrement tant qu'elle ne reprend pas sa conformation de repos, processus nécessitant plusieurs minutes.</p>	<p>Il y a adaptation à la lumière quand un sujet passe d'un endroit sombre à un endroit éclairé.</p> <p>Initialement, l'œil est très sensible à la lumière et l'image visuelle est peu contrastée.</p> <p>La rhodopsine est activée plus rapidement dans les bâtonnets que dans les cônes, ce qui fait que, au fur et à mesure qu'elle devient moins disponible, la vision est reprise par les cônes.</p> <p>Les cônes sont moins sensibles à la lumière que les bâtonnets et l'image visuelle devient moins lumineuse.</p>



Sensibilité et spécificité des photorécepteurs rétiniens

Spécificité des photorécepteurs vis-à-vis de la couleur

Les photorécepteurs contiennent des molécules (**photopigments**) qui absorbent la lumière. Il existe quatre photopigments différents dans la rétine : la **rhodopsine** dans les bâtonnets et un dans chaque type différent de cônes.

Composition et spécificité des photopigments

Chaque photopigment contient une opsine (partie protéique) et un **chromophore** (partie non protéique capable d'absorber certaines longueurs d'onde de la lumière). L'opsine est la protéine qui entoure une molécule de chromophore. Le chromophore, photopigment sensible à la lumière, est identique pour les quatre photopigments ; c'est le **rétinal**, un dérivé de la vitamine A. L'opsine diffère pour chacun des quatre photopigments et détermine sa zone d'activité dans le spectre.

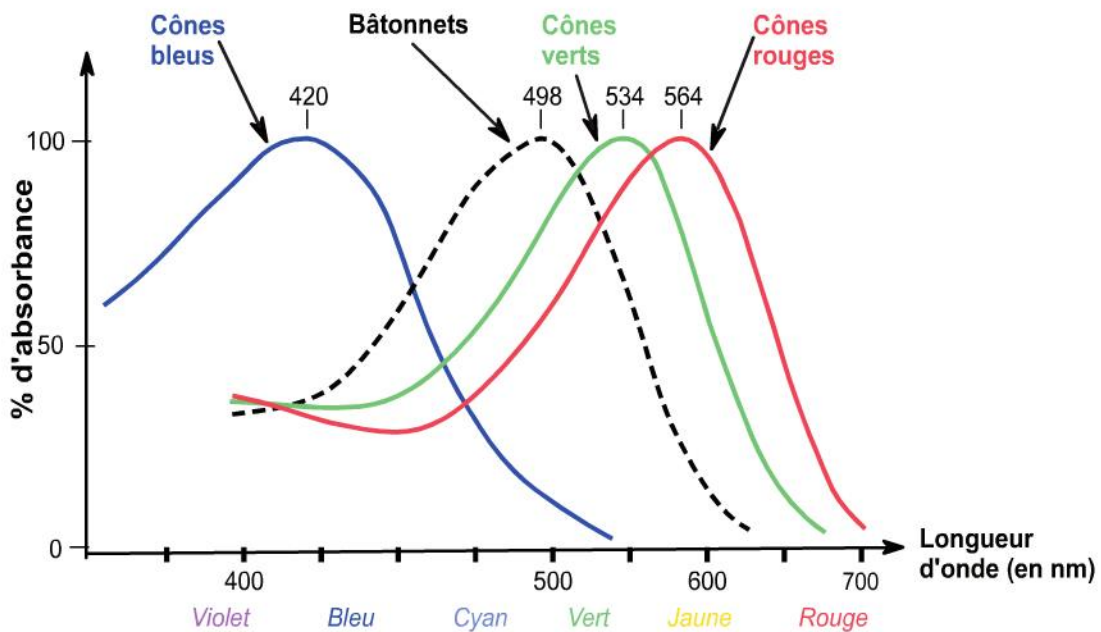
À l'intérieur du segment externe de la cellule photoréceptrice, les photopigments se localisent dans des membranes empilées en disques parallèles à la surface de la rétine.

Spécificité des photorécepteurs vis-à-vis de la luminance

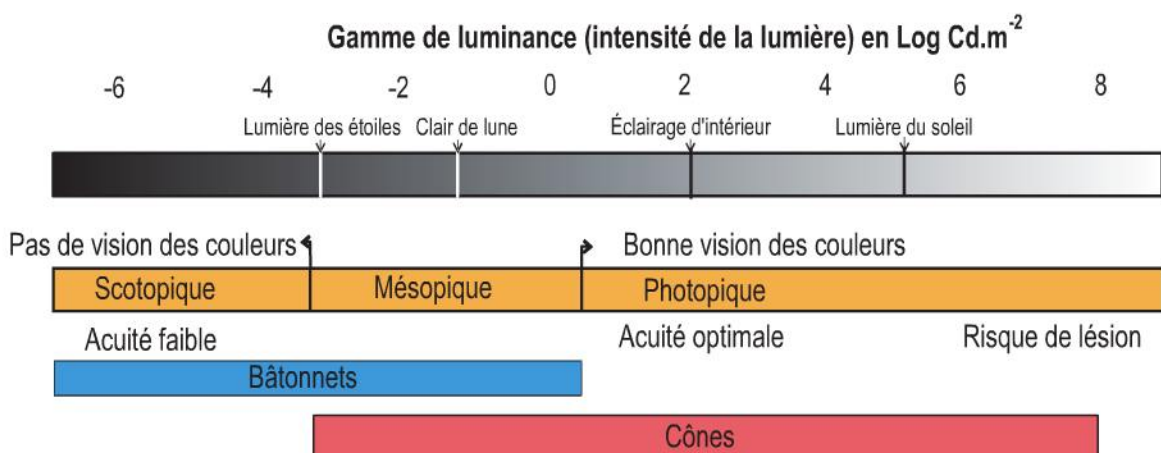
La luminance (unité : candela/m²) est l'intensité de la lumière qui parvient sur la rétine.

Le récepteur le plus efficace dépend de l'intensité de la lumière.

On distingue la vision diurne (vision **photopique**) et la vision crépusculaire (vision **scotopique**) en « noir et blanc » lorsque les couleurs ne sont pas distinguables. La zone de transition est dite **mésopique** : cônes et les bâtonnets interviennent simultanément pour assurer l'acuité visuelle.



Spectre d'absorption des photorécepteurs rétiniens

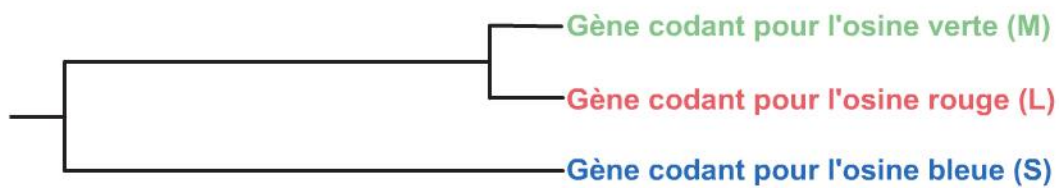


Efficacité des photorécepteurs selon la luminance



Origine des gènes codant pour les opsines

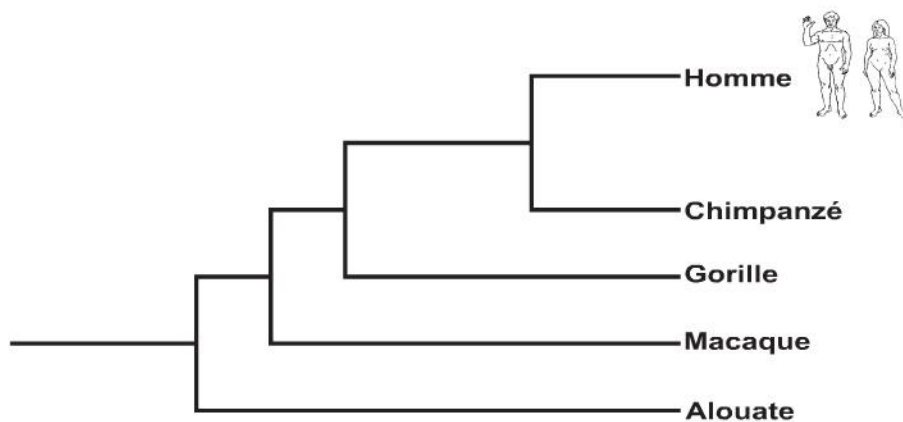
La comparaison des gènes codant pour les différents pigments rétiniens des cônes permet d'évaluer le pourcentage de ressemblance entre ces séquences nucléotidiques. D'après les pourcentages de similitudes on peut réaliser l'**arbre phylogénétique** ci-dessous.



Histoire évolutive de la famille des gènes des opsines

La comparaison des gènes codant pour les différents pigments rétiniens des cônes permet d'évaluer le pourcentage de ressemblance entre ces séquences nucléotidiques. D'après les pourcentages de similitudes on peut réaliser l'arbre phylogénétique ci-dessous.

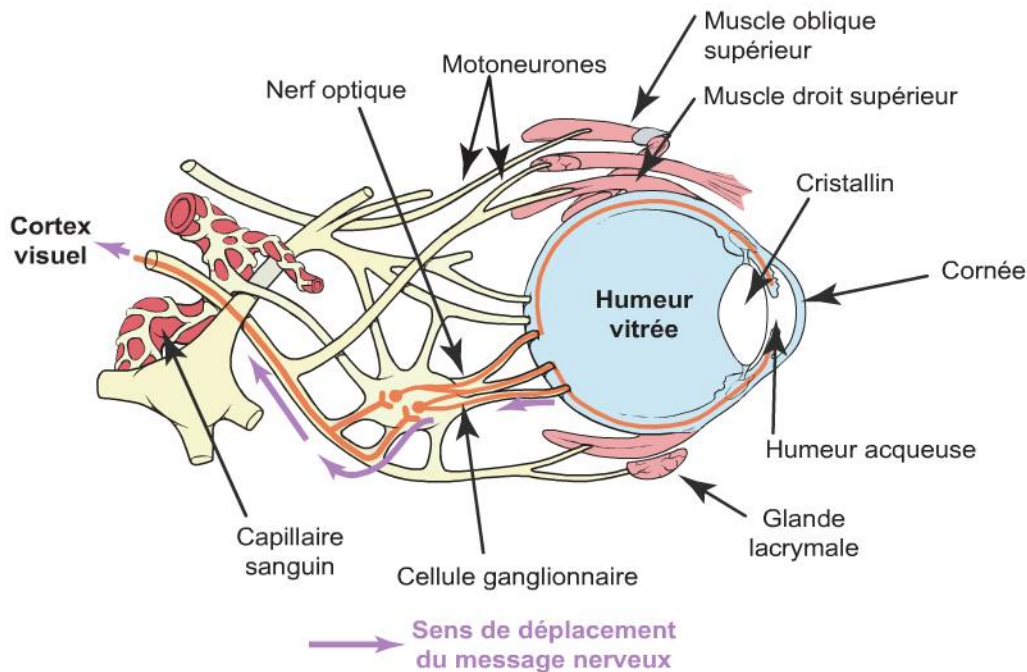
L'arbre phylogénétique obtenu indique que l'Homme et le chimpanzé ont les gènes de pigments rétiniens les plus proches : ces deux espèces sont les plus semblables de ce point de vue et partagent donc **l'ancêtre en commun le plus récent**.



Arbre phylogénétique réalisé avec le degré de similitude entre les séquences des opsines

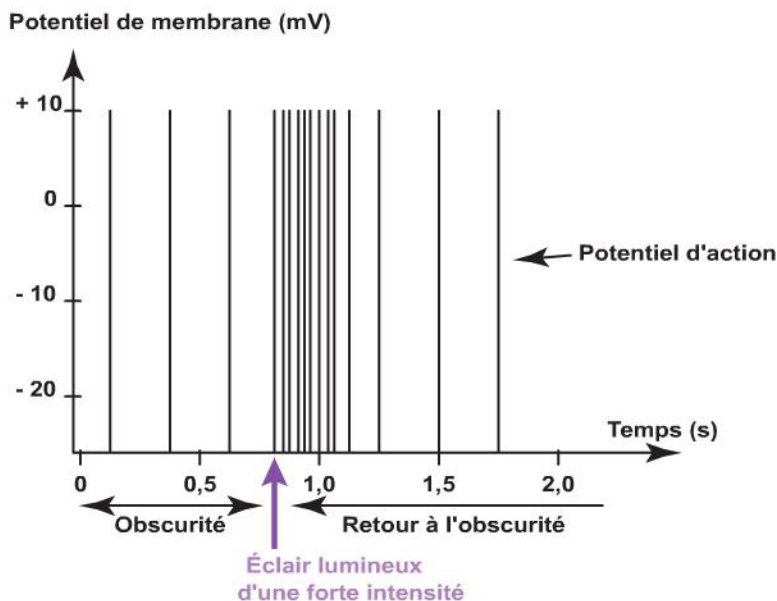
Le codage de l'information visuelle

58



Trajet de l'information nerveuse le long du nerf optique

À la sortie du globe oculaire, l'information visuelle est codée en **train de potentiels d'action** dont la fréquence est d'autant plus grande qu'une intensité lumineuse reçue était importante.



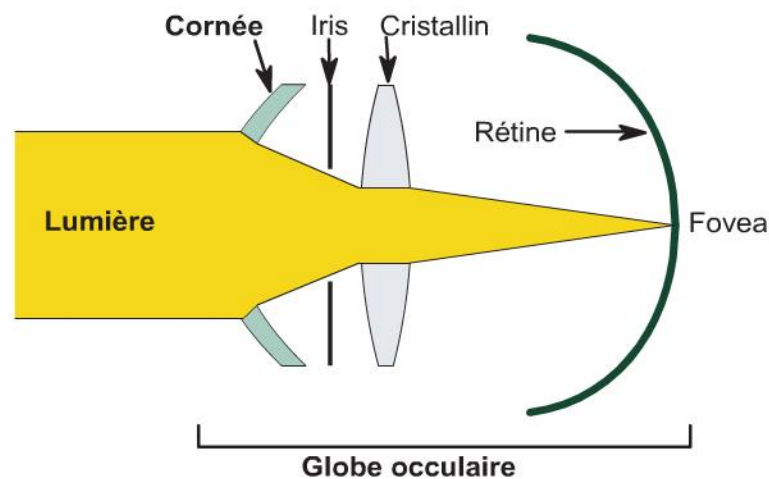
Codage de l'information nerveuse en train de potentiels d'action se déplaçant le long d'un axone de cellule ganglionnaire

Champ visuel et macula

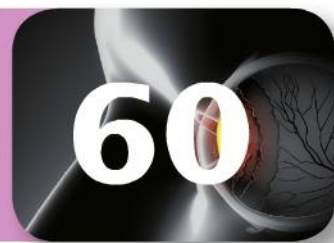
Le champ visuel est la surface perceptible par l'œil lorsque la tête reste immobile.

La macula (ou *macula lutea*) est la tache jaune au centre de la rétine, dans l'axe de la pupille, qui est caractérisée par une concentration maximale en cônes. Le centre de la macula est la **fovéa**, uniquement constituée de cônes serrés les uns contre les autres.

Les fibres du nerf optique se projettent sur diverses structures de l'encéphale, la plupart passant dans le **thalamus** (précisément sur le noyau géniculé latéral du thalamus), où l'information des différentes cellules ganglionnaires est gardée séparée.



Trajet et focalisation des rayons lumineux dans l'œil par la cornée et la rétine



La **cornée**, la **forme du cristallin** et la **longueur du globe oculaire** déterminent le point où les rayons lumineux convergent.

La myopie

C'est une anomalie visuelle où **le globe est trop long par rapport au pouvoir de focalisation du cristallin**. Dans ce cas, les images des objets proches convergent sur la rétine mais celles d'objets lointains convergent plus en avant. Les objets éloignés ne peuvent être vus distinctement.

L'hypermétropie

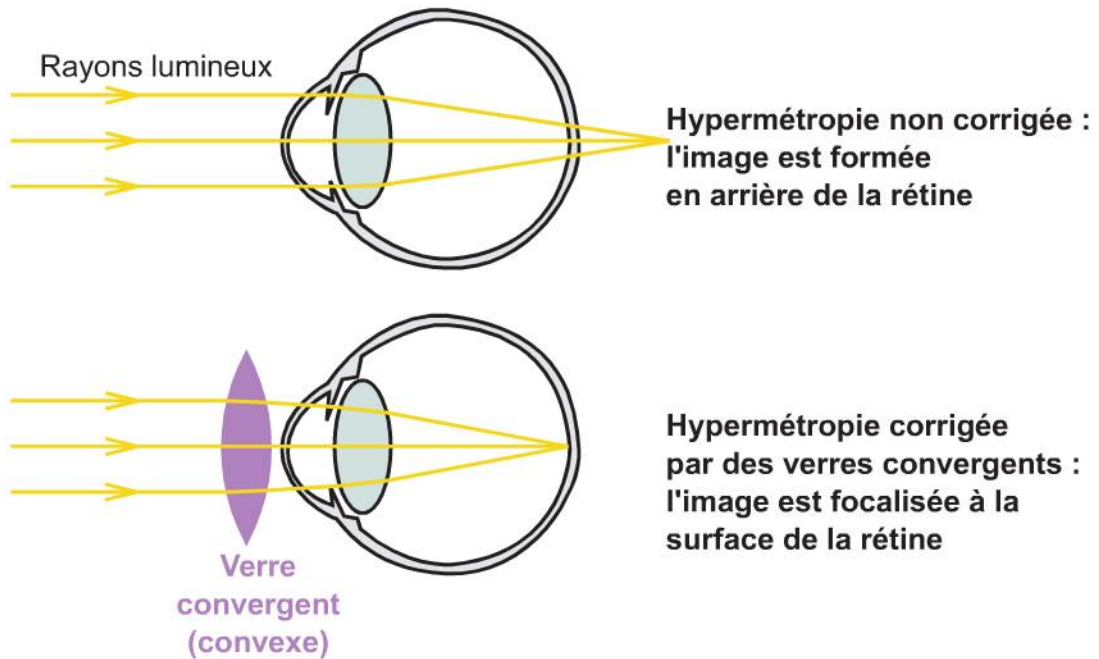
À l'inverse de la myopie, si **l'œil est trop court par rapport au pouvoir de convergence du cristallin**, les images d'objets lointains se focalisent sur la rétine mais celles d'objets proches plus en arrière. C'est **l'hypermétropie**, caractérisée par une mauvaise vision de près.

L'astigmatisme

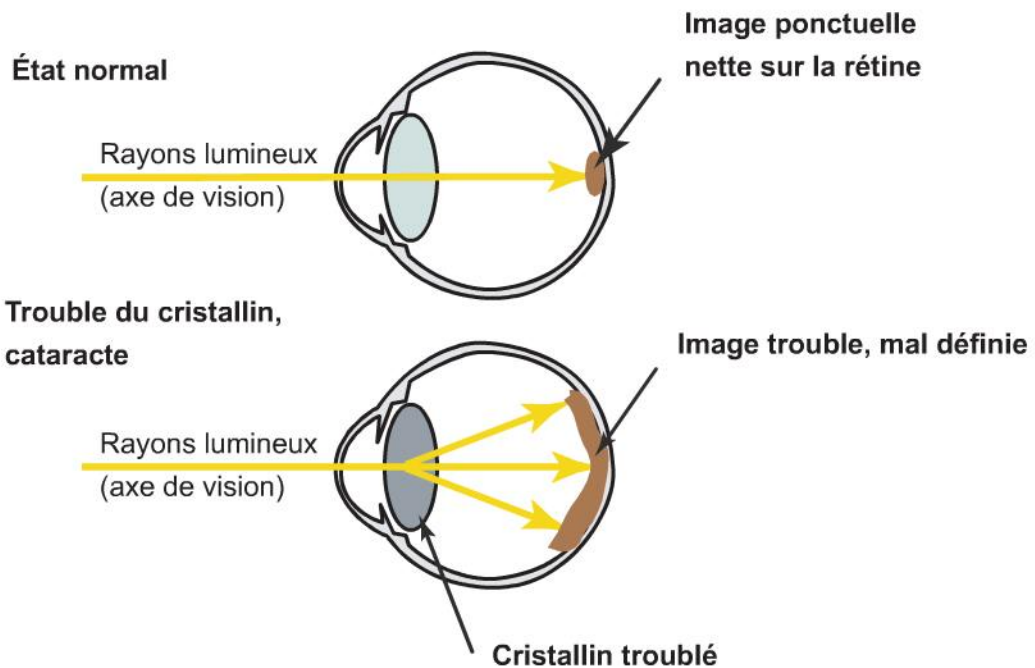
Il existe également des troubles visuels dans lesquels le **cristallin ou la cornée n'ont pas une courbure uniforme : c'est l'astigmatisme**. Ces imperfections de surface peuvent habituellement être compensées par des verres correcteurs.

Le glaucome

Le cristallin sépare deux chambres remplies de liquide, la chambre antérieure, qui contient l'humeur aqueuse, et la chambre postérieure qui contient l'humeur vitrée (ou vitré), plus visqueuse. Ces deux liquides sont transparents et permettent la transmission de la lumière de la partie antérieure de l'œil vers la rétine. L'humeur aqueuse est sécrétée par un tissu vasculaire particulier qui recouvre le muscle ciliaire. **Dans certains cas, sa sécrétion dépasse sa résorption, avec alors augmentation de la pression intraoculaire qui lèse les cellules rétiniennes : c'est la cause du glaucome, principale cause de cécité définitive.**

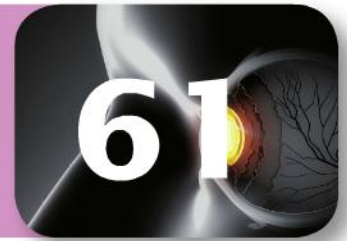


L'hypermétropie s'explique par un défaut de convergence



La cataracte s'explique par la déviation des rayons lumineux dans un cristallin troublé

Transmission de l'information visuelle

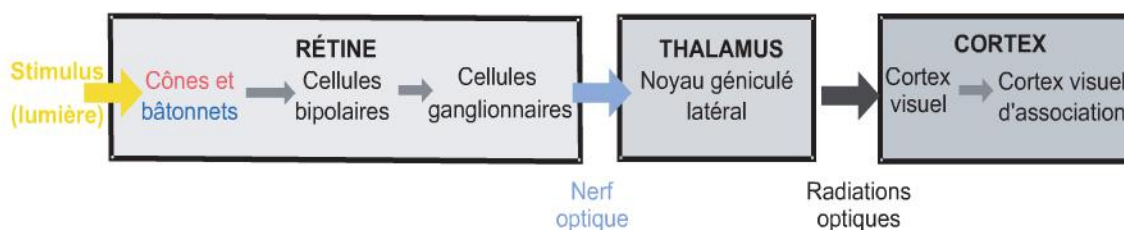


Le corps géniculé latéral

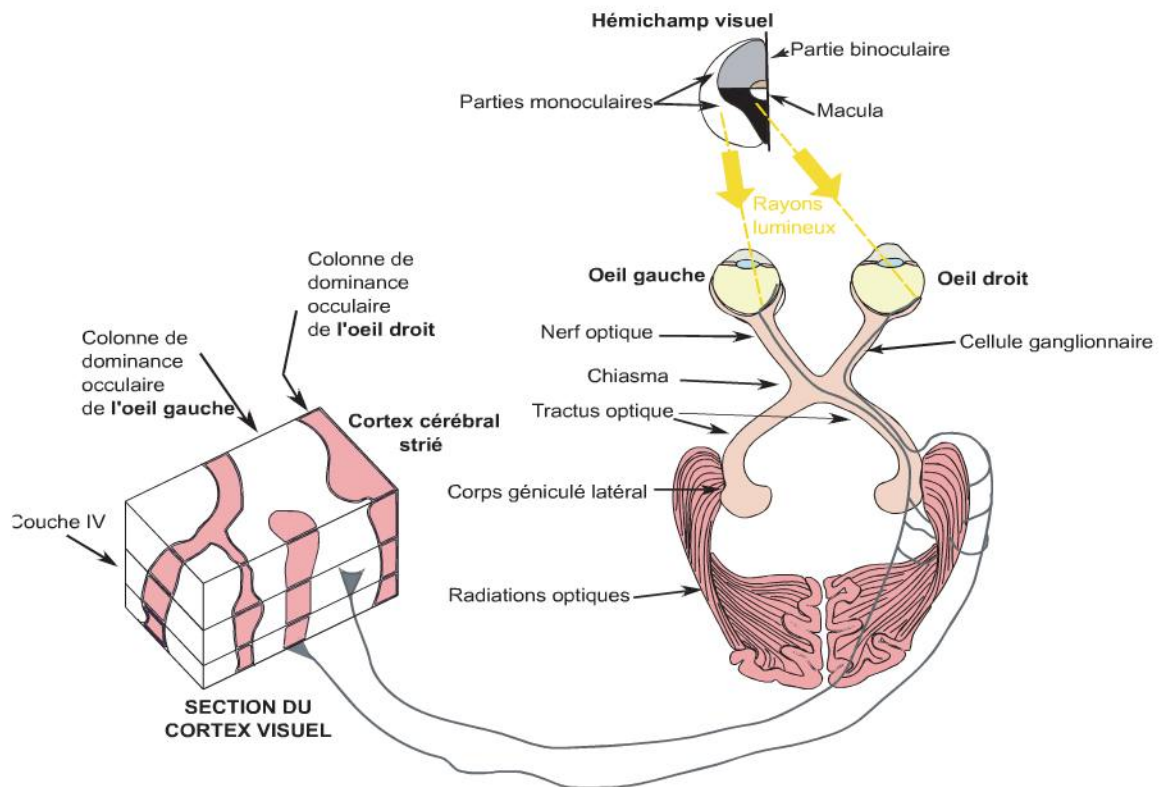
Le **corps géniculé latéral** (ancien « corps genouillé externe ») du thalamus est une partie du cerveau qui traite l'information visuelle en provenance de la rétine. Le corps géniculé latéral reçoit l'information directement de la rétine et envoie des projections nerveuses dans le cortex visuel primaire, dans la **couche IV de l'aire de la vision du cortex cérébral** pour produire la sensation consciente de la vision et des perceptions qui l'accompagnent. Les cellules des voies visuelles sont organisées pour gérer l'information sur les formes, le contraste, le mouvement et la couleur, mais elles ne forment pas d'image dans le cerveau. Elles créent plutôt une représentation spatiale et temporelle de l'activité électrique.

La perception visuelle

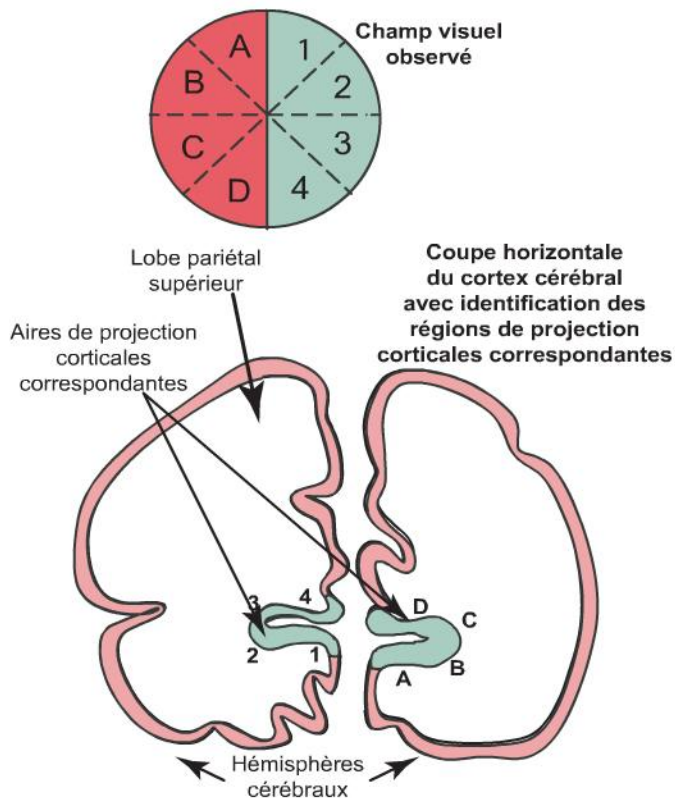
La perception visuelle est la sensation élaborée par le cerveau pouvant être perturbée par l'usage de certaines drogues comme le **LSD** qui est rapidement retrouvé après ingestion dans les corps géniculés latéraux, principale zone de relais entre la rétine et le cortex visuel. Après ingestion, toutes les caractéristiques des images observées (forme, mouvements, couleurs) sont modifiées.



Transmission du message nerveux en provenance de l'œil



Trajet nerveux optique et projection corticale d'un héli-champ visuel gauche



Projection corticale des héli-champs visuels sur les deux lobes du cerveau

Copyright © 2014 Dunod.
La vision

PARTIE

4

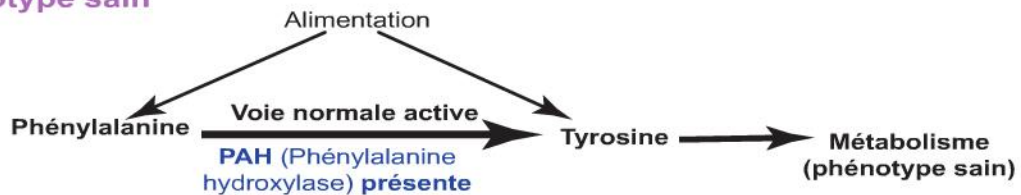
Génétique et évolution



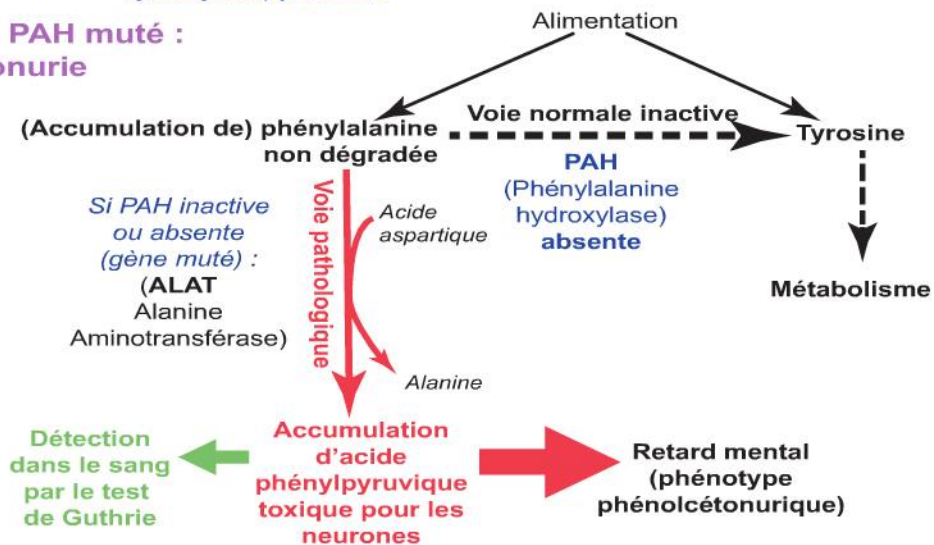
La phénylcétonurie

La phénylcétonurie est une maladie génétique héréditaire autosomique récessive grave caractérisée par une accumulation de dérivés cétoniques causée par un défaut dans le métabolisme de l'acide aminé phénylalanine, entraînant de **graves déficiences mentales** ainsi que des **troubles du caractère**. L'espérance de vie des patients phénylcétonuriques non traités est très raccourcie. **Les atteintes cérébrales sont dues à une mutation du gène codant pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase (PAH).**

**Gène de la PAH normal :
phénotype sain**



**Gène de la PAH muté :
phénylcétonurie**



Voies métaboliques impliquées dans la phénylcétonurie

La fréquence de porteurs hétérozygotes dans la population est de 1/50, soit un couple sur 2 500 qui peut donner naissance à un enfant homozygote malade. Le **test de Guthrie** est obligatoirement réalisé à l'aide d'un papier filtre entre la 72^e et la 96^e heure après la naissance du nourrisson.

L'albinisme

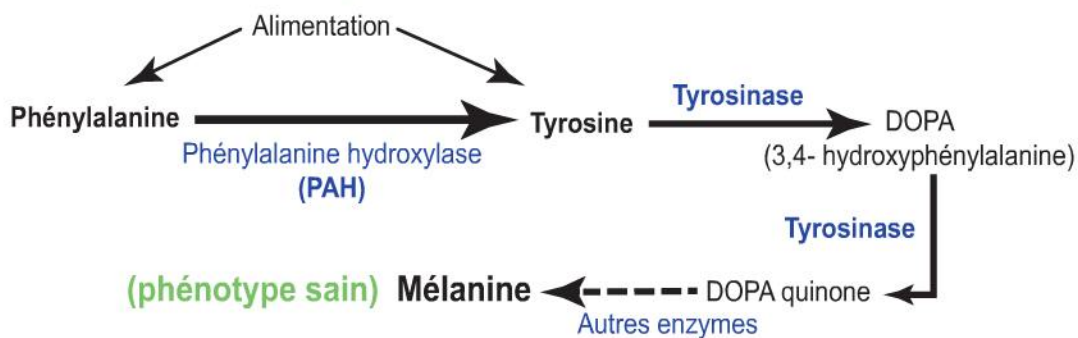


L'albinisme est une **maladie génétique héréditaire autosomique récessive** qui recouvre un ensemble de défauts de la biosynthèse de la mélanine. Il est caractérisé par une **diminution généralisée de la pigmentation des cheveux, des poils, de la peau et des yeux**, de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs... La proportion de cancers est plus élevée chez les personnes atteintes d'albinisme.

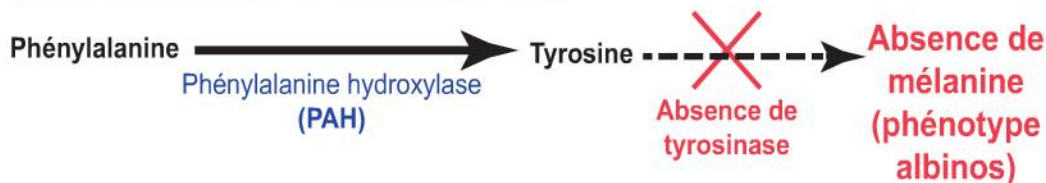
La prévalence de toutes les formes d'albinisme varie dans le monde et a été estimée à environ 1/17 000. Cela représente environ 1 personne sur 70 qui porterait une mutation associée à l'albinisme.

Le diagnostic prénatal est possible lorsque les mutations en cause ont été identifiées dans la famille. Le port de lunettes et de lunettes sombres ou de lentilles photochromiques peut apporter une bonne solution à la réduction de l'acuité visuelle et à la photophobie.

Gène codant pour la tyrosinase normal



Gène codant pour la tyrosinase muté



Voies métaboliques impliquées dans l'albinisme



La mucoviscidose

Une protéine CFTR mutée explique la mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations blanches. Elle se caractérise par une altération de la protéine CFTR.

La protéine CFTR est une protéine membranaire dont la fonction la mieux connue est la **régulation des flux hydro-électrolytiques transmembranaires** et ainsi de la **qualité des sécrétions exocrines**, en particulier au niveau des **poumons** ou de l'**intestin**. En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle, comme dans le cas de la mucoviscidose, au niveau des membranes des cellules épithéliales, **la sueur est très salée (risque de déshydratation)** et **les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses : obstructions, surinfections bronchiques**.

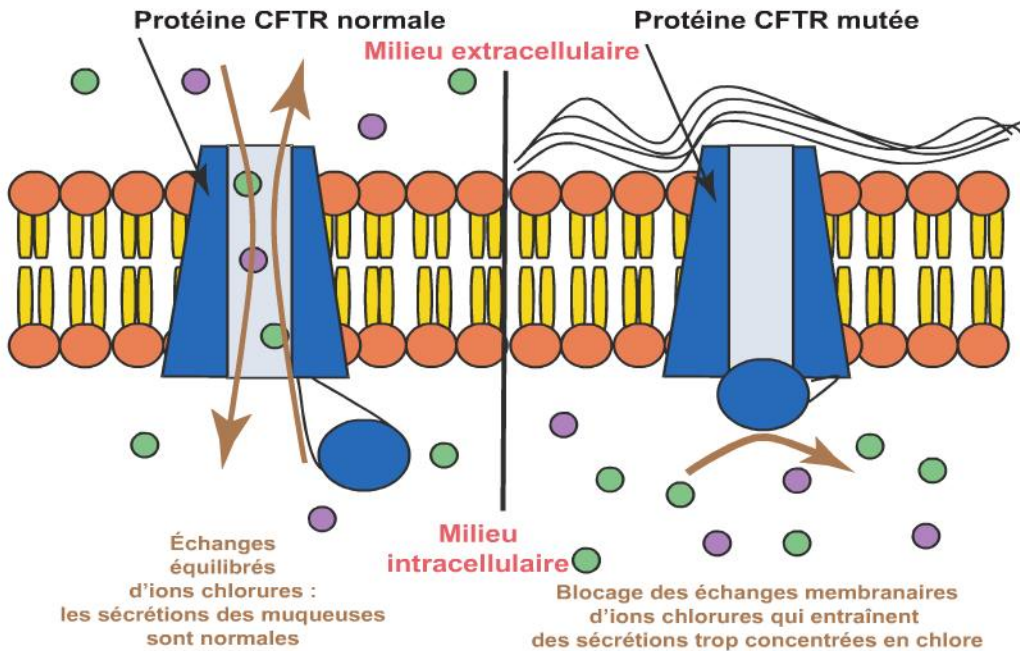
La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire récessive autosomique qui est liée à **des mutations du gène CFTR (chromosome 7)**. Plus de 1 250 mutations différentes responsables de la mucoviscidose ont été répertoriées. La mutation « Delta F 580 » représente près de 70 % des allèles identifiés chez les patients.

Prévalence et conséquences de la mucoviscidose

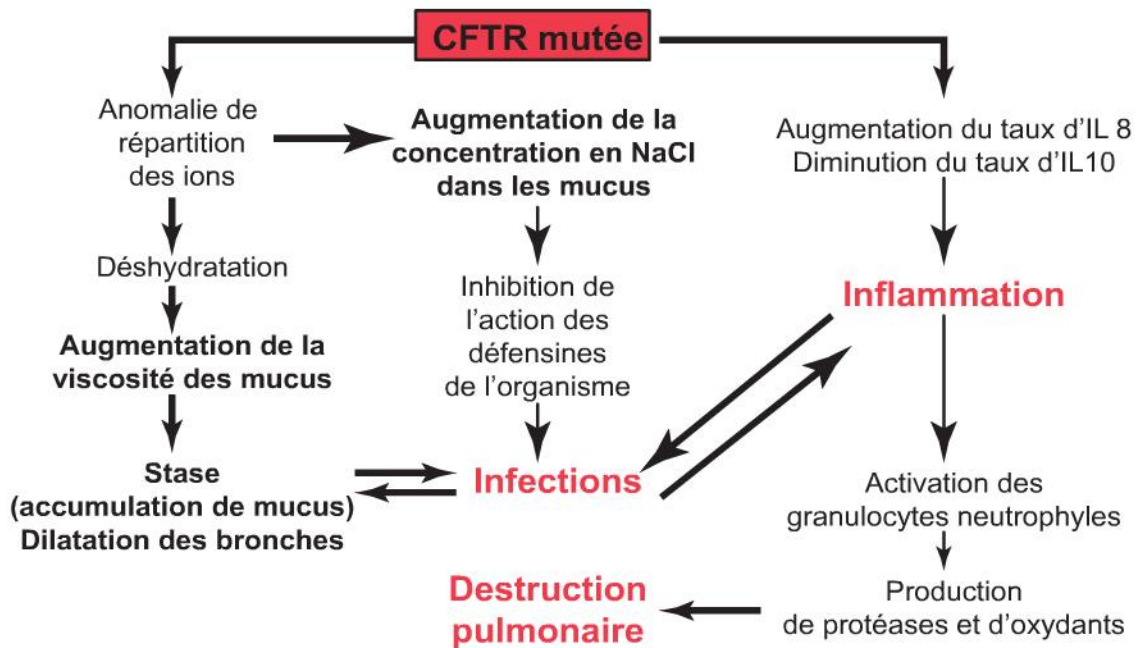
L'incidence de la mucoviscidose est variable en fonction des populations : prévalence en **Europe entre 1/8 000 et 1/10 000 individus**. La mucoviscidose est une **maladie chronique**, progressive, qui s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance.

Les manifestations principales concernent **l'appareil respiratoire** (bronchite chronique), le **pancréas** (insuffisance pancréatique exocrine, diabète à partir de l'adolescence, pancréatite parfois), plus rarement **l'intestin** ou le **foie** (cirrhose), mais la presque totalité des viscères peut être touchée. **La forme la plus commune associe séméiologie respiratoire, troubles digestifs et difficultés de croissance.**

L'atteinte broncho-pulmonaire est responsable de l'essentiel de la mortalité et de la morbidité. La stérilité masculine est presque constante. Il existe des formes tardives, habituellement peu symptomatiques.



Les effets d'une mutation de la protéine CFTR



Conséquences de la présence d'une protéine CFTR mutée



La drépanocytose

Une maladie héréditaire récessive codominante

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente au monde. Elle survient essentiellement chez les sujets de race noire et dans les populations du pourtour Méditerranéen. Il s'agit d'une maladie génétique (**chromosome 11**) caractérisée par la présence d'**hémoglobine S**.

Transmission : génétique héréditaire autosomique codominante.

Explication moléculaire : mutation portant sur le sixième acide aminé de la chaîne β de l'hémoglobine (valine substituée à un acide glutamique).

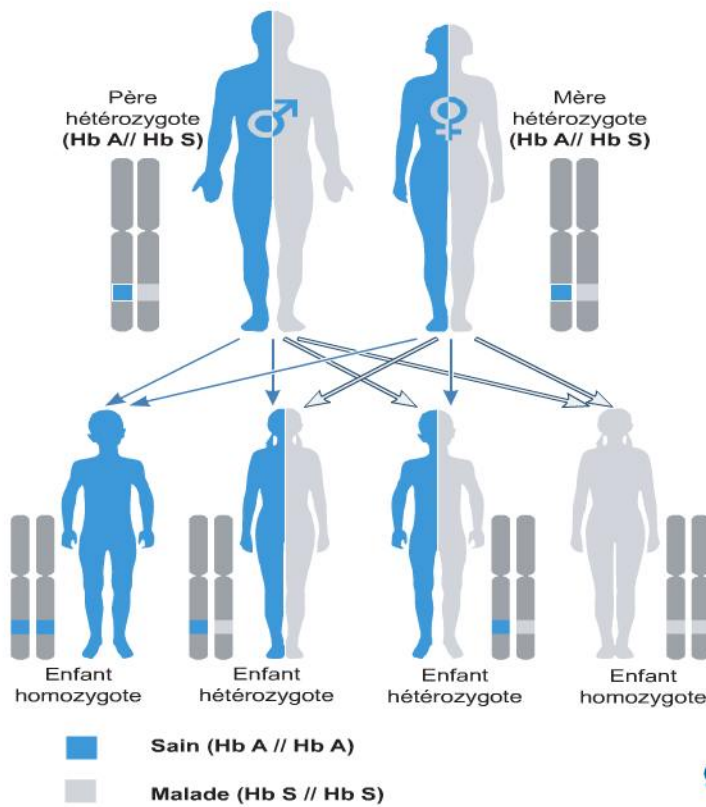
Diagnostic : confirmé par l'**électrophorèse de l'hémoglobine** qui permet de différencier les hémoglobines anormales : (HbA//HbS), (HbS//HbS), (HbS//HbC), (HbS//Hb β -thalassémique). Différentes techniques (électrophorèse à pH alcalin ou sur gélose, focalisation isoélectrique) **identifient et dosent les fractions d'hémoglobine anormale**.

La drépanocytose ne devient symptomatique qu'à l'état homozygote (HbS//HbS) ou hétérozygote composite (HbS//HbC, HbS//Hb β -thalassémique). Les **individus hétérozygotes (HbS//HbA) sont en principe asymptomatiques**, mais dans certaines conditions, des signes cliniques ont pu être observés chez certains patients (HbA//HbS).

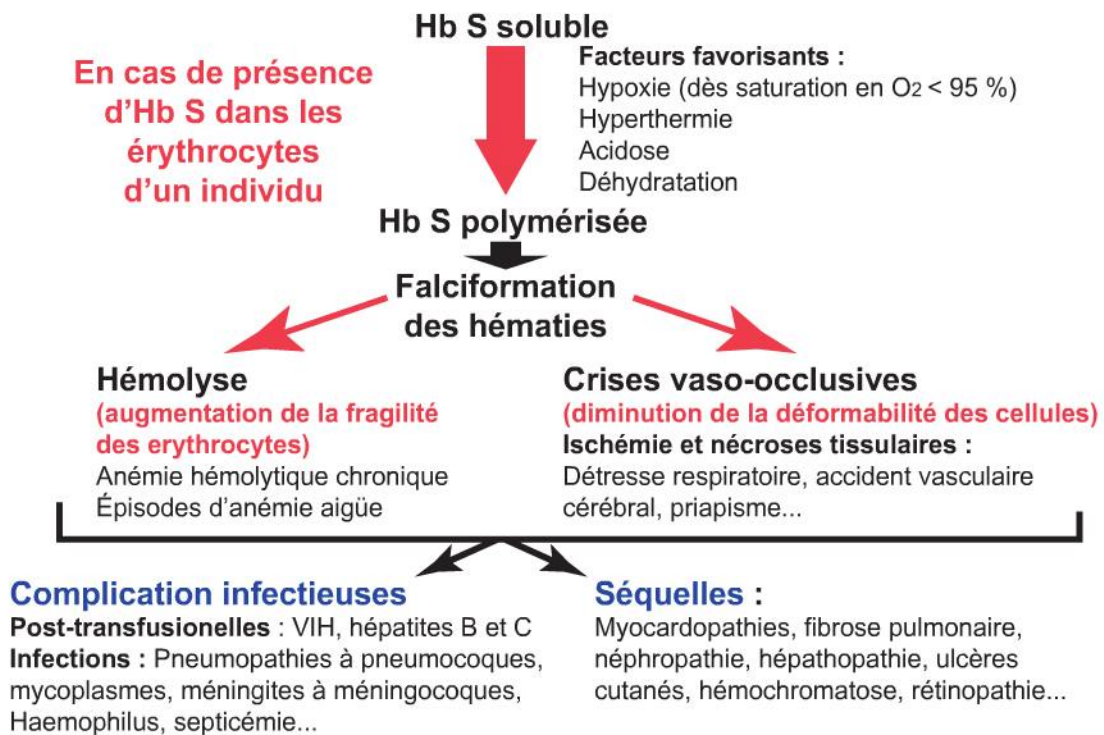
Symptômes de la drépanocytose

Crises d'anémie hémolytique évoluant selon différents modes : le plus souvent crises de déglobulisation et **crises vaso-occlusives douloureuses**...

Les crises vaso-occlusives douloureuses sont possibles dans tous les territoires vasculaires. Fréquentes au cours de l'enfance, elles deviennent plus rares à l'âge adulte. **Les crises ostéo-articulaires sont les plus fréquentes** et souvent **aigües**. En dehors de ces manifestations ostéo-articulaires, la drépanocytose peut être à l'origine de complications diverses : **hypertension artérielle pulmonaire**, embolie et infection pulmonaires, **accidents vasculaires cérébraux**, **rétinopathie ischémique**, ulcères cutanés, insuffisance rénale, cardiomyopathie...



Mode de transmission de la drépanocytose (maladie génétique héréditaire autosomique codominante)



Phénotypes cliniques d'un individu drépanocytaire



Les cancers

Au sens strict : un cancer est un amas de cellules issues d'une prolifération cellulaire anormale et caractérisée par une croissance rapide et une possibilité d'extension à l'ensemble d'organisme. On parle de « tumeur cancéreuse » ou de « tumeur maligne ».

Au sens large : c'est la modification de la fonction des organes touchés par le développement de la tumeur.

Le cancer est une **maladie génétique** (son origine est la modification de l'ADN par mutations) **somatique** (elle ne concerne pas les cellules reproductrices) **d'origine multifactorielle**. En effet, de multiples facteurs sont nécessaires à l'apparition d'un cancer, en particulier les mutations, les phénomènes échappatoires au système immunitaire...

Caractéristiques d'une cellule cancéreuse variables

- **Modification du noyau**

Présence de plusieurs noyaux, un seul gros noyau ou forme anormale.

Le noyau présente de fréquentes **aberrations chromosomiques** : chromosomes supplémentaires ou absents (**aneuploïdie**), partie de chromosome absente, translocation chromosomique...

- **Perte de la différenciation cellulaire**

Les cellules cancéreuses présentent des **anomalies de synthèse protéique** : les protéines caractéristiques de la cellule sont absentes ou en concentration anormale.

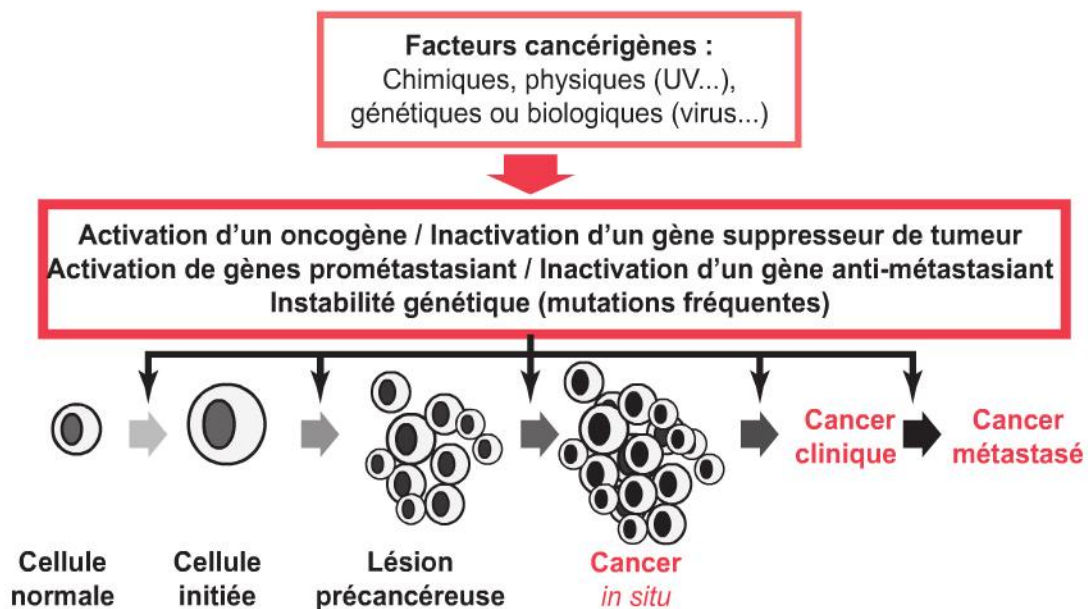
Les cellules cancéreuses présentent une **diminution et une désorganisation du cytosquelette** entraînant la perte des fonctions caractéristiques de la cellule : les cellules s'arrondissent.

- **Apparition de nouvelles protéines (antigéniques) de surface**

Ces nouvelles protéines de surface caractérisant les cellules cancéreuses et qui sont parfois sécrétées sont recherchées en laboratoire pour détecter le développement du cancer avant qu'il ne soit visible en imagerie. On parle de **marqueurs cellulaires**.

Tableau comparatif des caractéristiques biologiques des cellules saines et cancéreuses

	Cellules normales	Cellules cancéreuses
Dépendance d'ancrage dans un tissu déterminé	Forte Les cellules nécessitent une surface pour se multiplier.	Absence Les cellules cancéreuses peuvent se multiplier en suspension.
Inhibition de contact	Forte Les cellules arrêtent leur multiplication quand une couche cellulaire a été formée.	Absence Formation d'amas cellulaires désorganisés.
Besoins de facteurs de croissance	Fort	Absence de besoin
Durée de vie	Les cellules meurent au bout d'un certain nombre de divisions.	Les cellules cancéreuses sont immortelles.



Les étapes successives d'apparition d'un cancer



Les facteurs cancérigènes

On parle de facteurs cancérigènes (ou « cancérogènes » ou « carcinogènes »). Ce sont les facteurs susceptibles de **favoriser l'apparition d'un cancer**.

Il existe des facteurs cancérigènes endogènes

Génétiques : présence d'une mutation essentielle dans l'apparition d'un cancer dans toutes les cellules d'un organisme. Ces facteurs sont responsables de l'apparition des cancers à caractère familial et des cancers de l'enfant.

Hormonaux : c'est le cas des cancers « hormonaux-dépendants » comme les cancers du sein et de l'utérus.

Immunitaires : en cas de déficience du système immunitaire, les cellules cancéreuses ne peuvent plus être détruites : apparition plus facile de cancers dans le cas d'individus déclarant le SIDA notamment.

Il existe des facteurs cancérigènes exogènes

Chimiques : de nombreux facteurs favorisent l'apparition de certains cancers : le tabac (goudrons), l'alcool, l'amiante, le benzène...

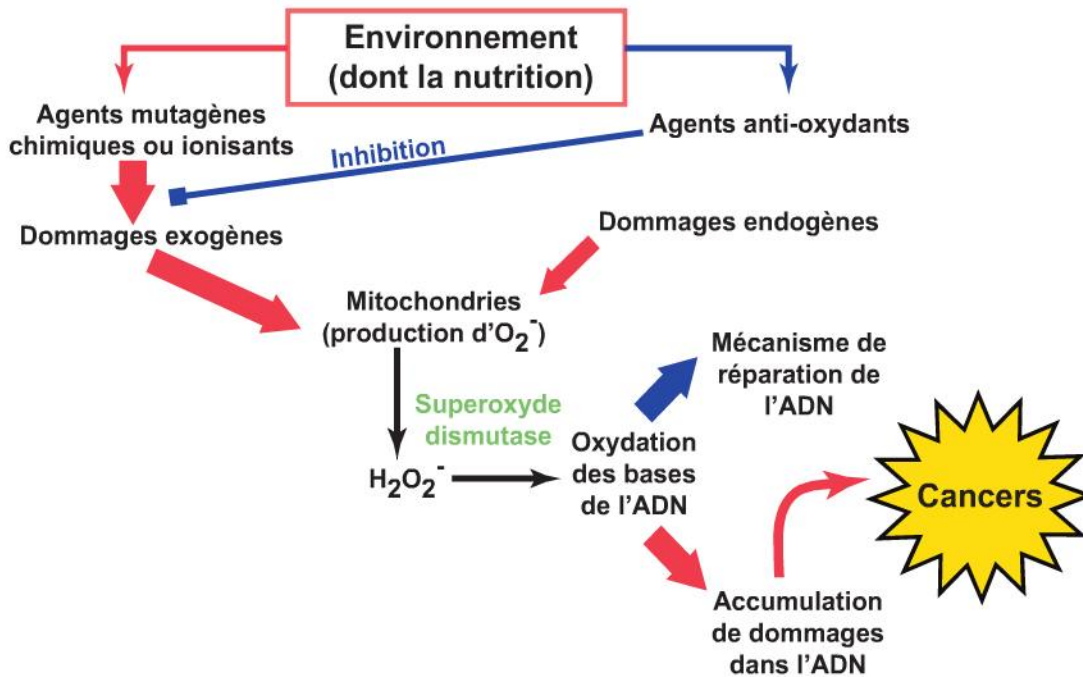
Physiques : les différents types de rayons ionisants favorisent l'apparition de cancers par leur action sur la structure de l'ADN et son expression : UV du soleil, rayons X des radios et scanners, rayons γ des matières radioactives, rayonnements radioactifs naturels...

Nutritionnels : excès de graisses ou déficit en fibres...

Infectieux : les virus « transformant » comme les HTLV ou les papillomavirus humains (HPV) peuvent être responsables de l'apparition de certains types de cancers.

Les différents types de virus associés à des cancers

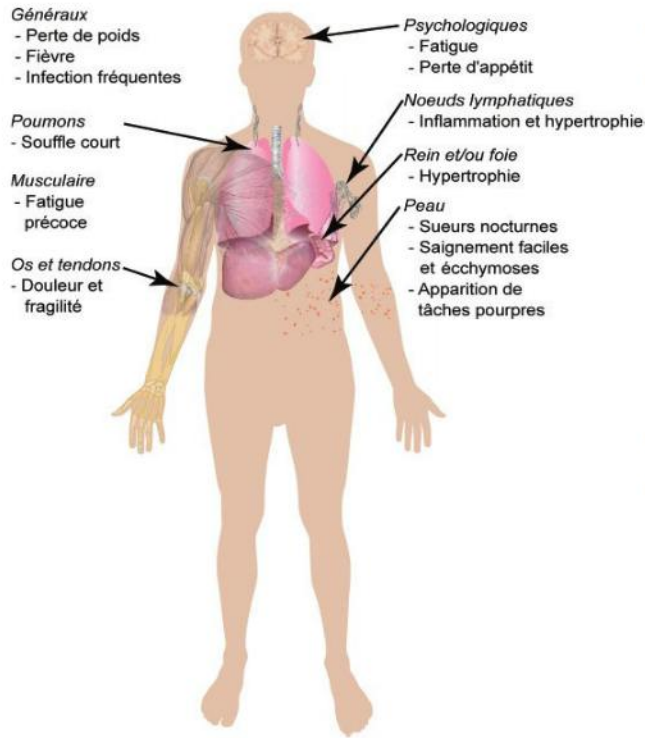
Virus	Tumeurs associées	Régions de fréquence élevée
Famille des papillomavirus : nombreuses souches	Verrues (bénignes) et carcinomes du col de l'utérus.	Monde entier.
Famille des virus de l'hépatite : virus de l'hépatite B	Cancer du foie.	Asie du Sud-est et Afrique tropicale.
Famille des virus de l'herpès : virus d'Epstein-Barr	Cancer des lymphocytes B (lymphome de Burkitt).	Afrique de l'Ouest, Chine du Sud...
Famille des rétrovirus : virus des leucémies T humaines à virus de type I (HTLV I) VIH 1	Leucémie T chez l'adulte (lymphome). Sarcome de Kaposi (cancer des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins).	



Effets protecteurs ou délétères de différents facteurs



Les leucémies et ses caractéristiques



Les principaux symptômes d'une leucémie

Signes cliniques d'un cancer

Grosseurs, saignements, difficultés à parler ou à uriner, altération de l'état général... indiquent le développement d'un cancer comme une **leucémie**.

Examens invasifs et non invasifs

Imagerie médicale, examens biologiques (dosages sanguins de marqueurs cellulaires caractéristiques) et examens histologiques (frottis ou biopsie de tumeurs probables) permettent d'établir un **diagnostic de certitude**.

Traitements des cancers

Chirurgie : tumorectomie (ablation de la partie où se trouve la tumeur).

Radiothérapie : rayons X et radioactivité (cancers de la thyroïde).

Chimiothérapie : utilisation de médicaments cytotoxiques possédant malheureusement une spécificité plus ou moins large (ces médicaments ne tuent pas uniquement les cellules malades mais un certain nombre de cellules saines).

Les antibiotiques et la résistance aux antibiotiques



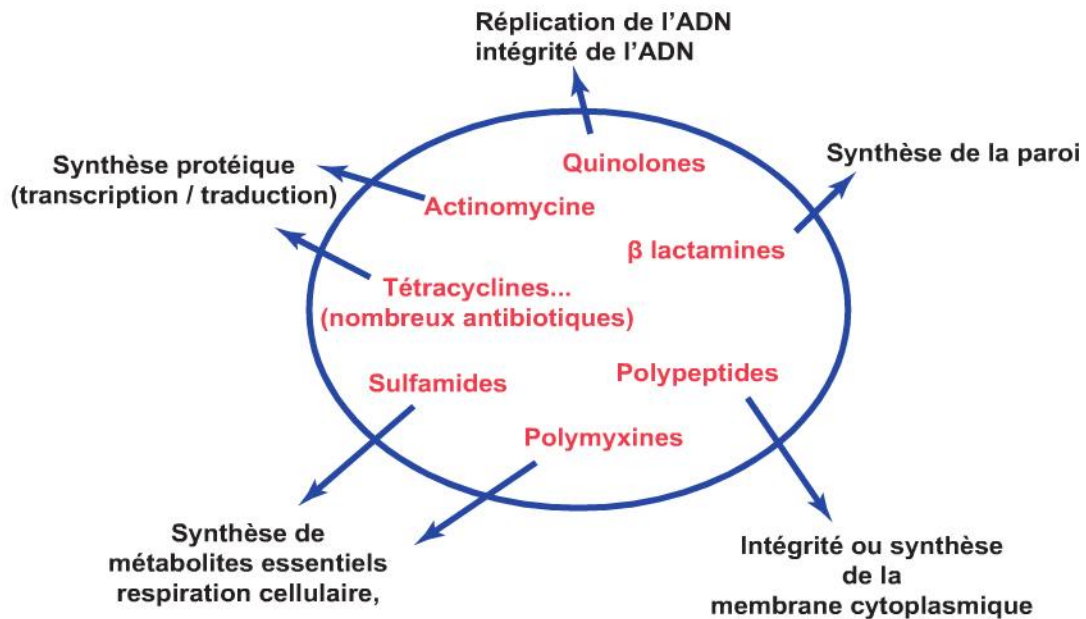
Les antibiotiques permettent de lutter contre les infections bactériennes.

Un antibiotique est une molécule à effet bactéricide (destruction de la bactérie) ou bactériostatique (inhibition de la croissance bactérienne) agissant à faible concentration (de l'ordre du $\mu\text{g/mL}$) de manière très spécifique sur un groupe cible de micro-organismes. C'est une molécule qui peut être synthétisée soit naturellement ; soit entièrement par voie chimique ; soit en partie naturellement et en partie par voie chimique.

Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon différents critères.

- en fonction de leur spectre d'activité : antibiotiques à large spectre, à spectre étroit, antiviraux... ;
- en fonction de leur origine : plus de la moitié cependant est synthétisée par des actinomycètes ;
- en fonction de leur mode d'action (cinq possibilités) ;
- en fonction de leur nature chimique : cette classification est la plus utilisée. On distingue ainsi :
 - les **β -lactamines** : pénicillines et céphalosporines (à large spectre),
 - les **oligosaccharides** : essentiellement produits par Streptomyces,
 - les **tétracyclines** : antibiotiques à large spectre d'activité,
 - les **phénicols** : antibiotique a un large spectre d'activité, assez toxique,
 - les **macrolides** et antibiotiques apparentés,
 - les **quinolones** : antibiotiques synthétiques à large spectre,
 - les **polypeptides** : synthétisés par des bactéries, de toxicité élevée,
 - les **sulfamides** parfois non classés dans les antibiotiques car artificiels.

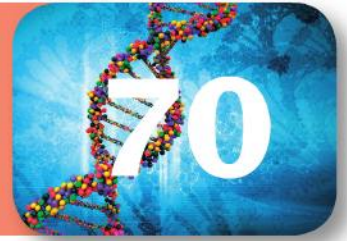


Modes d'action de quelques antibiotiques

Les types de résistances bactériennes aux antibiotiques

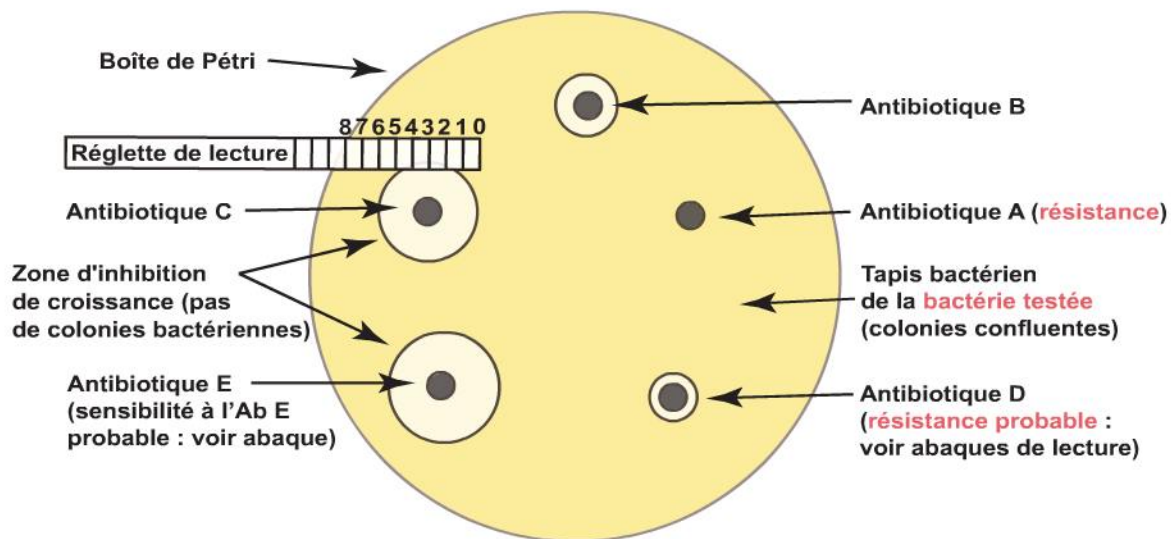
Mécanisme de résistance	Détail de l'action sur l'antibiotique (Ab)
Réduction de la perméabilité de la paroi à l'antibiotique Excrétion active	Blocage de la pénétration de l'Ab. L'Ab est rejeté par la bactérie après absorption.
Destruction de l'antibiotique ou inactivation enzymatique Séquestration par une protéine Augmentation du nombre de cibles	Les β-lactamases comme les pénicillases et céphalosporinases) détruisent l'Ab. L'Ab bloqué ne peut plus agir. Les cibles alors très nombreuses ne peuvent pas toutes être inactivées par l'Ab.
Modification de la cible	L'Ab ne peut plus se fixer sur sa cible qui peut aussi disparaître.
Changement de voie métabolique	La cible de l'Ab devient inutilisée.

L'antibiogramme



L'antibiogramme est indispensable pour **sélectionner les antibiotiques les plus actifs**, pour traiter une maladie infectieuse et déterminer la posologie, il faut prévoir l'effet thérapeutique d'un antibiotique sur une bactérie à tester. Pour cela, on recherche la **CMI** de plusieurs antibiotiques pour la bactérie à tester.

On utilise différents disques en papier contenant chacun un antibiotique, en une concentration donnée. Les disques sont déposés sur une gélose : l'antibiotique diffuse, créant un gradient de concentrations autour du lieu de dépôt. La mesure du diamètre d'inhibition de la croissance bactérienne peut être reliée à la concentration en antibiotique à ce niveau. Cette concentration est la CMI de la souche pour cet antibiotique.



Exemple de résultat d'un antibiogramme

Pour chaque antibiotique commercialisé, le fabricant fournit les valeurs des concentrations critiques inférieures et supérieures (**CCI** et **CCS**), et les **diamètres d'inhibitions** qui leur correspondent. Ces diamètres ont été obtenus grâce à une droite de concordance entre la concentration et le diamètre. Il s'agit donc de mesurer le diamètre d'inhibition en millimètres, et de comparer cette valeur à celles fournies par le fabricant. Grâce à des abaques, on détermine si la bactérie est résistante, intermédiaire ou sensible.



Cycles biologiques (reproduction sexuée)

Les cycles de vie des organismes à reproduction sexuée sont basés sur deux types de compositions chromosomiques des cellules : l'état **diploïde** (à $2n$ chromosomes) et l'état **haploïde** (à n chromosomes). Pour déterminer la ploïdie (état haploïde ou diploïde) des cellules, on doit réaliser un **caryotype**.

Le cycle biologique d'un diplonte (mammifère)

Chez les mammifères, les sexes sont séparés ; les testicules des mâles libèrent des spermatozoïdes, les ovaires des femelles libèrent des ovules.

Dans les voies génitales femelles, la fécondation entre un spermatozoïde et un ovule produit la cellule œuf, ou **zygote**. Les cellules, qui s'agencent pour former un nouvel individu mâle ou femelle, se forment par **mitoses** successives à partir de ce zygote.

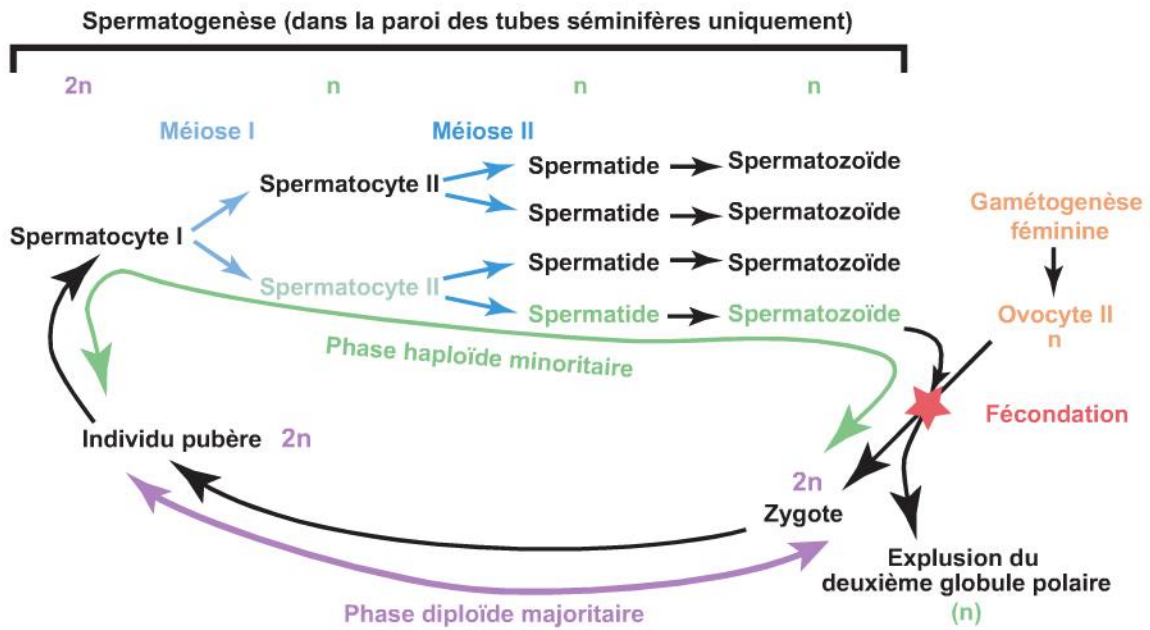
Comme la cellule œuf, toutes les cellules somatiques de l'organisme sont diploïdes. **Seuls les gamètes sont des cellules haploïdes**. Le cycle biologique est donc marqué, du point de vue chromosomique, par deux événements majeurs :

- la méiose qui, dans les gonades, permet la formation de gamètes haploïdes à partir de cellules diploïdes ;
- la **fécondation** qui, par union des deux gamètes haploïdes, forme une cellule œuf diploïde.

Dans un tel cycle, la **méiose intervient juste avant la fécondation** : la phase diploïde domine, la phase haploïde est réduite aux gamètes.

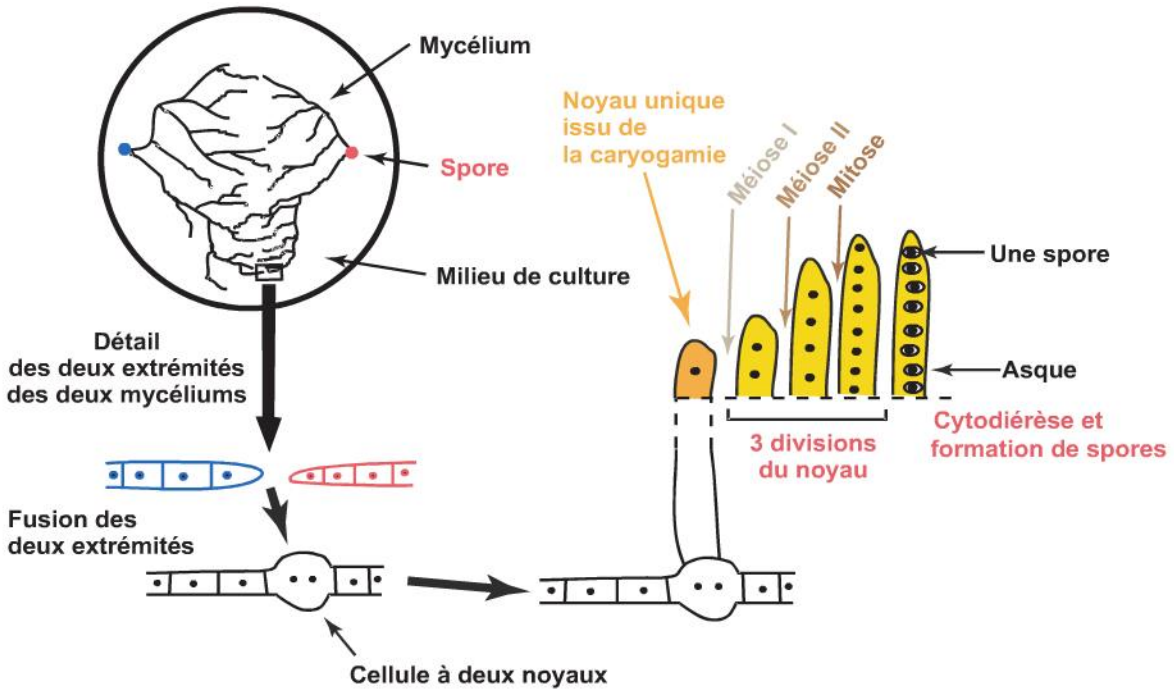
Le cycle biologique d'un haplonte (*Sordaria*)

L'appareil végétatif des champignons microscopique est constitué de filaments plus ou moins enchevêtrés formant le **mycélium**. **Il n'y a pas de sexes séparés**. *Sordaria* possède, comme *Neurospora*, 7 chromosomes. Le filament qui donne ses noyaux est considéré comme **mâle** et le filament qui les reçoit comme **femelle**. Les cellules qui participent à la fécondation sont donc l'équivalent des gamètes.



Cycle biologique d'un diplonte (l'Homme)

Culture de mycélium



Cycle biologique d'un haplonte (Sordaria)



La méiose

Dans tout cycle de reproduction sexuée, il y a alternance entre une phase diploïde et une phase haploïde. Méiose et fécondation sont les événements fondamentaux et complémentaires de toute reproduction sexuée. Ces deux phases permettent de constituer **de nouveaux assortiments chromosomiques tout en assurant le maintien du caryotype de l'espèce.**

La méiose est un ensemble de deux divisions cellulaires successives : une cellule diploïde forme ainsi quatre cellules haploïdes possédant le même nombre de chromosomes (n) mais possédant chacune un assortiment d'allèles différent.

La première division de la méiose ou « division réductionnelle »

Elle réalise la réduction du nombre des chromosomes : on parle de réduction chromatique. On y retrouve les phases caractéristiques de toute division cellulaire mais avec des particularités remarquables.

En **prophase I : brassage intrachromosomique** (échanges d'allèles entre deux gènes d'une paire de chromosomes homologues) lors de la formation de **crossing-over (enjambement) au niveau de bivalents**.

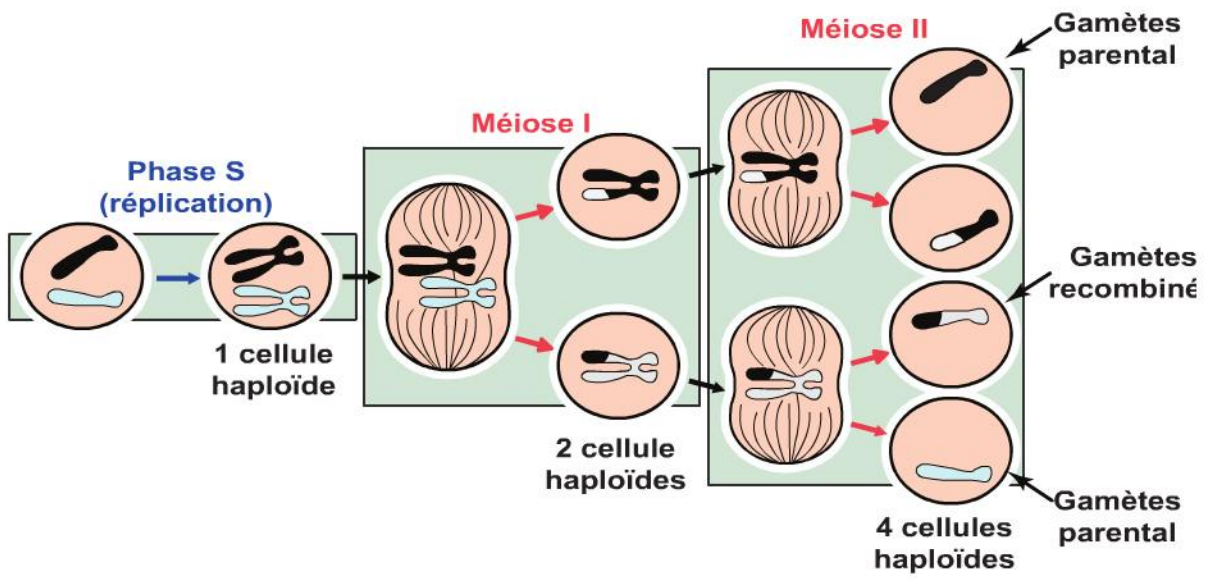
En **métaphase I** : mise en place des bivalent sur le plan équatorial.

En **anaphase I** : séparation des deux chromosomes homologues de chaque paire à l'origine du **brassage interchromosomique**.

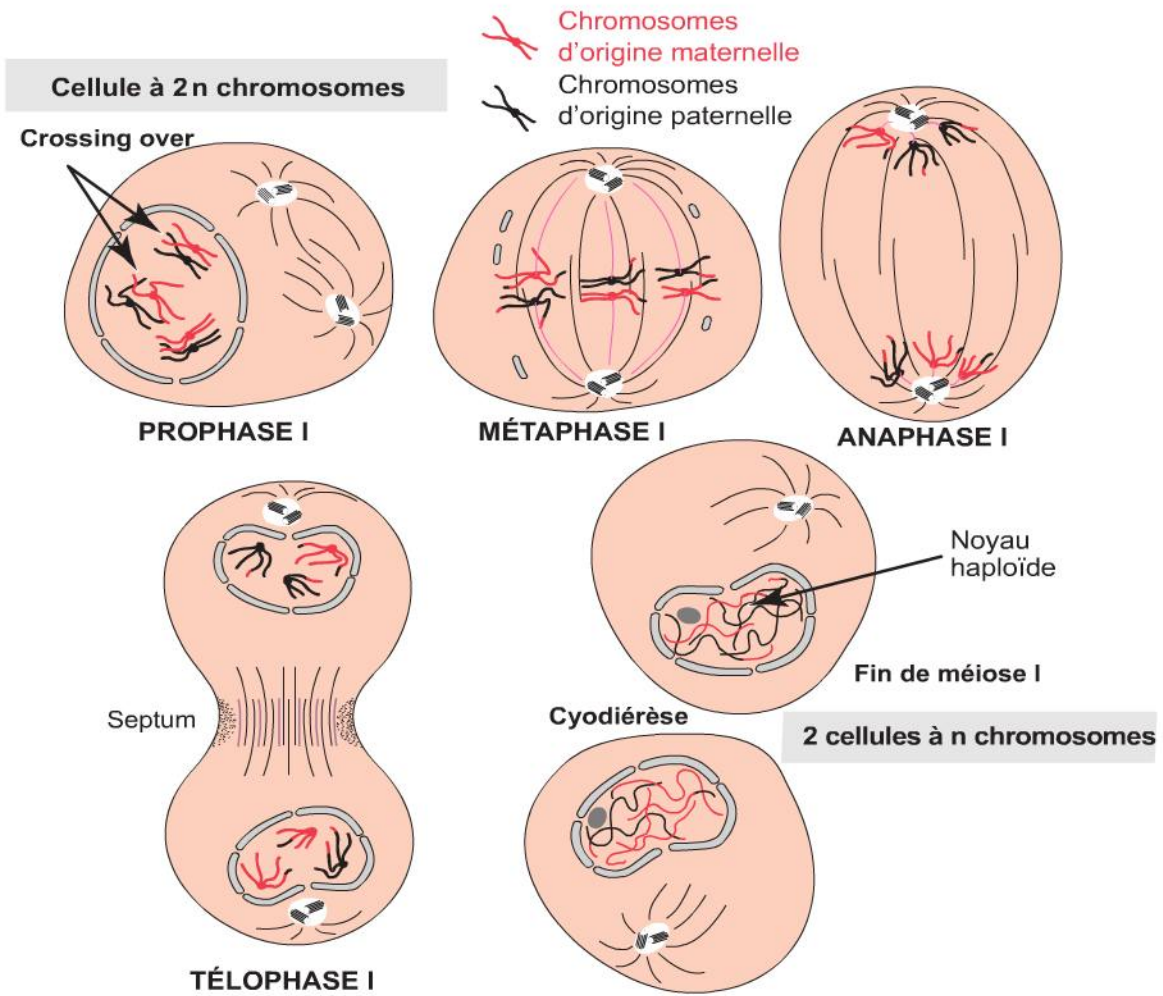
En **télophase I**, les deux cellules filles s'individualisent.

La deuxième division de la méiose ou « division équationnelle »

C'est une **mitose classique** qui produit, à partir de chaque cellule à n chromosomes bichromatidiens, deux cellules à n chromosomes monochromatidiens. À l'issue de la méiose, **une cellule diploïde** produit quatre cellules haploïdes à **n chromosomes monochromatidiens**.



Vue globale de la méiose



Vue détaillée de la méiose I



La fécondation

La fécondation rétablit la diploïdie et assure un nouveau brassage allélique

La fécondation est le résultat de l'union du matériel génétique de deux cellules reproductrices mâles et femelles. Chaque cellule a subi les **brassages intrachromosomiques** puis **interchromosomiques** au cours de leurs méioses I respectives. Ainsi, les associations alléliques obtenues à l'issue de chaque méiose sont uniques et le résultat de la fusion de ces deux noyaux gamétiques lors de la fécondation en est encore plus unique.

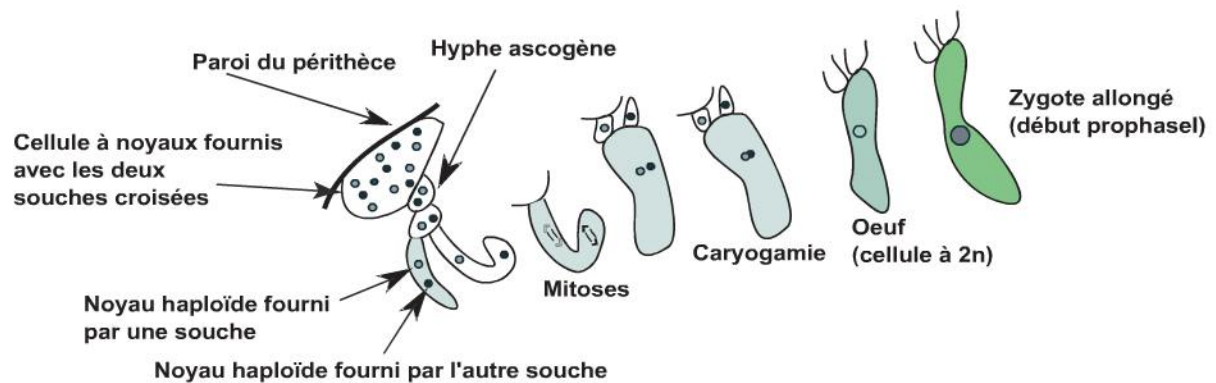
Du point de vue chromosomique, la fécondation est universellement l'union des noyaux haploïdes de deux gamètes pour former le noyau diploïde de la cellule œuf.

Chez les mammifères

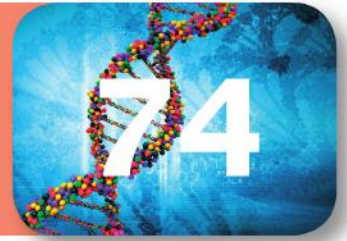
L'entrée d'un spermatozoïde déclenche la reprise de la méiose du gamète femelle qui est toujours bloqué en métaphase II. Dans les heures qui suivent, les deux noyaux haploïdes, mâle et femelle, souvent appelés pronucléus, se rapprochent et fusionnent : c'est la **caryogamie**.

Chez *Sordaria*

Fusion de deux filaments et passage des noyaux de l'un des filaments vers l'autre filament. Les noyaux cellulaires haploïdes s'unissent 2 à 2 et finissent par fusionner, formant ainsi des cellules œufs diploïdes



Fécondation chez *Sordaria*



Le syndrome de Down est causé par la trisomie 21

Dans l'espèce humaine, on connaît des caryotypes présentant des anomalies du nombre des chromosomes. La plus fréquente est la **trisomie 21** qui est associée à une série de signes cliniques constituant le **syndrome de Down (ou mongolisme)**. On connaît quelques autres exemples de trisomies et un seul type de monosomie (un seul chromosome X au lieu de deux). Le plus souvent, les conséquences de ces anomalies sont graves : un **caryotype stable est fondamental**.

Ces anomalies ont pour origine une mauvaise répartition des chromosomes homologues au cours de la méiose.

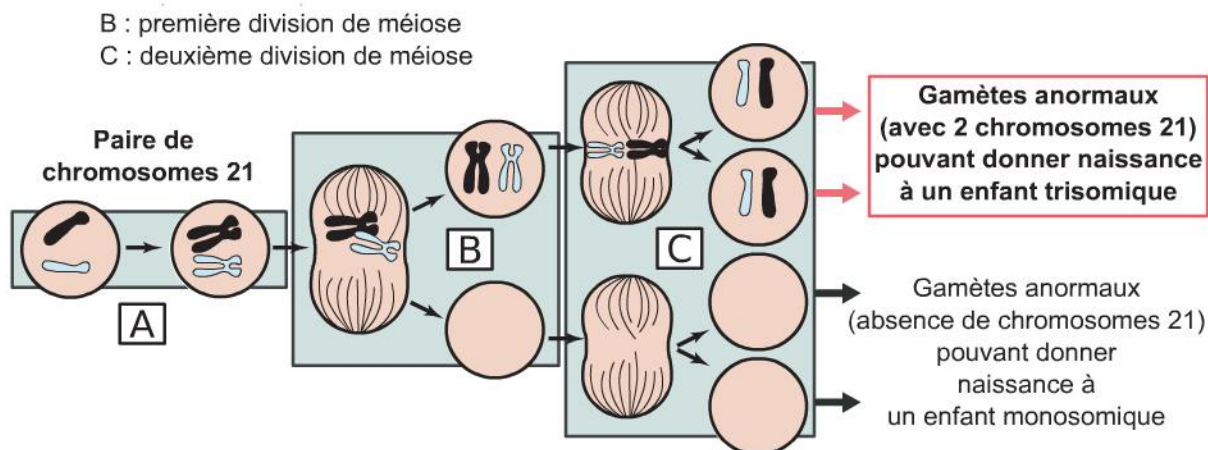
La ségrégation des chromosomes 21 peut avoir lieu en méiose I ou en méiose II

Une non-disjonction de deux chromosomes homologues au cours de la première ou de la deuxième division de la méiose chez l'un ou l'autre des deux parents produit d'une part des gamètes possédant un chromosome surnuméraire, d'autre part des gamètes auxquels il manque un chromosome. Cette anomalie est ensuite transmise par les mitoses successives à toutes les cellules du nouvel individu.

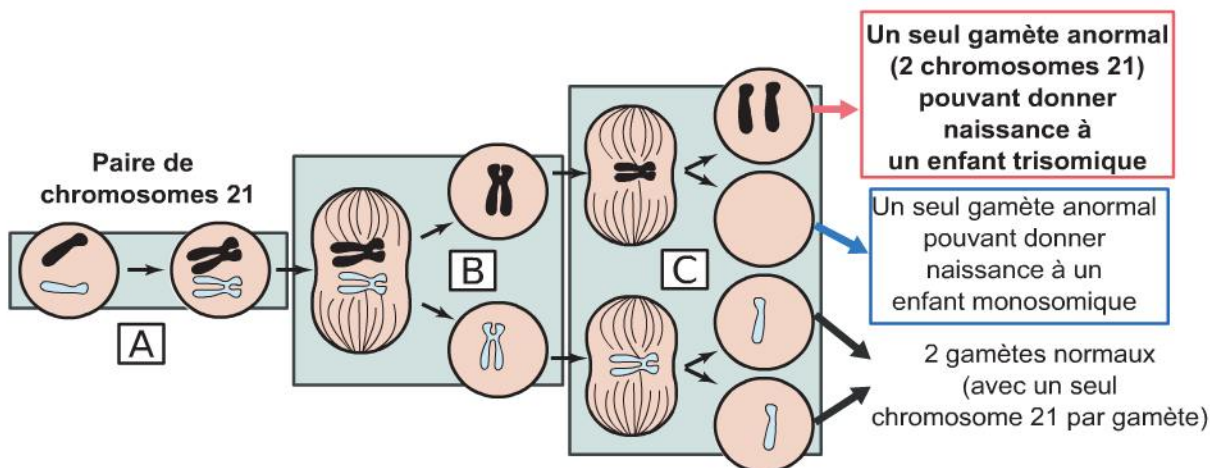
Fréquence des anomalies de ségrégation méiotiques

Des études montrent que ces anomalies sont fréquentes (6 % à 25 %), qu'elles concernent toutes les paires de chromosomes et que les monosomies sont statistiquement aussi nombreuses que les trisomies.

Cependant, la plupart de **ces anomalies sont systématiquement éliminées (fausses couches)** car les embryons formés ne sont pas viables (c'est une cause importante d'avortement spontané). Seules certaines anomalies (le plus souvent des trisomies) portant sur quelques-unes des paires de chromosomes (surtout la 21) sont parfois compatibles avec la vie.



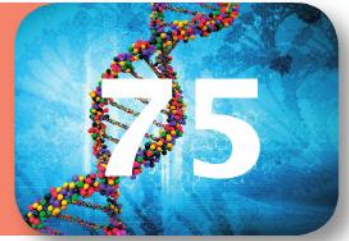
Anomalie de ségrégation des chromosomes en anaphase de première division de méiose (tous les gamètes produits sont anormaux)



Anomalie de ségrégation des chromosomes en anaphase de deuxième division de méiose (la moitié des gamètes produits sont anormaux)

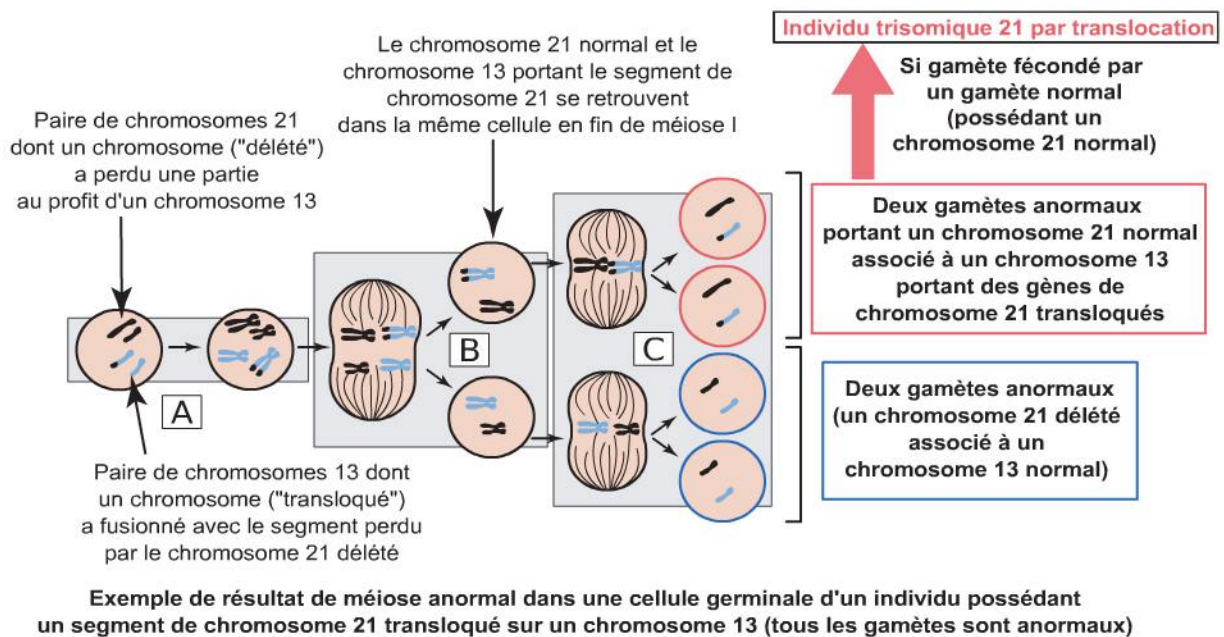
Deux types d'anomalie de ségrégation méiotique des chromosomes de la paire 21 potentiellement à l'origine d'une trisomie 21

La trisomie 21 par translocation

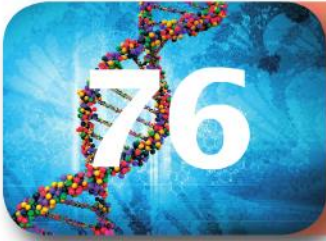


La trisomie 21 peut aussi s'observer suite à une translocation d'un fragment de chromosome 21 sur le chromosome 14. On parle alors de **trisomie 21 par translocation** (par opposition à la trisomie 21 libre où le chromosome surnuméraire est libre).

Un individu trisomique 21 peut donc présenter trois chromosomes 21 distincts (trisomie 21 libre) ou seulement deux chromosomes 21 libres et une partie de chromosome 21 fusionnée **avec un chromosome 14 (trisomie 21 par translocation classique)** ou **avec un autre chromosome 21 (translocation robertsonienne)**.



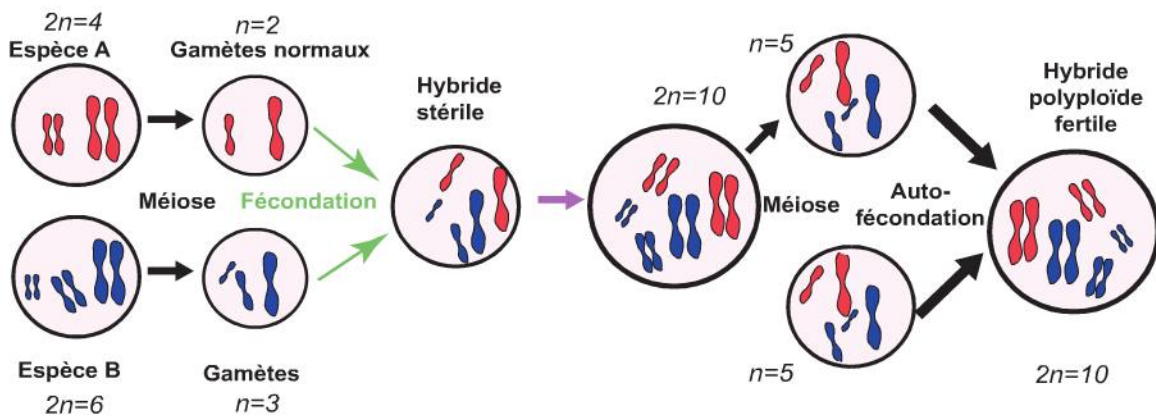
Type d'anomalie de ségrégation méiotique pouvant être à l'origine d'une trisomie 21 par translocation



La polyploïdisation

Une espèce polyploïde se caractérise par la possession de plus de deux chromosomes de chaque type. Ces chromosomes hérités peuvent avoir été hérités de la même espèce (**autopolyploïde**) ou d'espèces différentes (**allopolyploïde**). Il existe plusieurs mécanismes mais les hybrides obtenus sont en général stériles. Si un événement accidentel de doublement des chromosomes suit une hybridation, chaque chromosome se retrouve donc avec un homologue : une méiose est alors possible. Chez les végétaux, les événements de polyploïdisation sont relativement courants (plus de 70 % des espèces d'angiospermes ont subi au moins une polyploïdisation durant leur évolution).

La polyploïdisation est le résultat d'une erreur lors d'une division cellulaire chez un organisme (zygote obtenu après fécondation) normalement stérile qui devient donc fertile alors que ses chromosomes ne pouvaient pas s'apparier en méiose I.



Exemple de mécanisme de formation d'une espèce polyploïde

D'autres mécanismes comme la production de gamètes diploïdes peuvent également mener à des zygotes viables (fertiles) possédant un nombre anormalement élevé de chromosomes.

Transformation, transduction et conjugaison bactériennes



Il existe trois mécanismes pour expliquer le **transfert « horizontal »** (c'est-à-dire non héréditaire) **de gènes entre différents organismes** d'espèces identiques ou différentes.

La transformation bactérienne

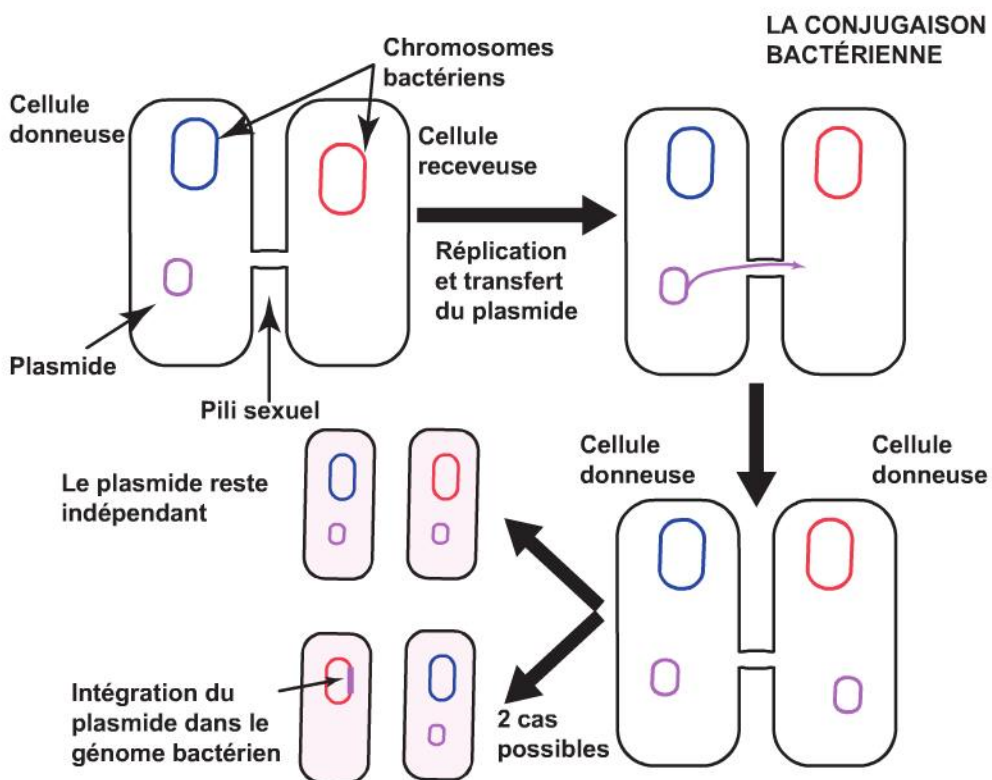
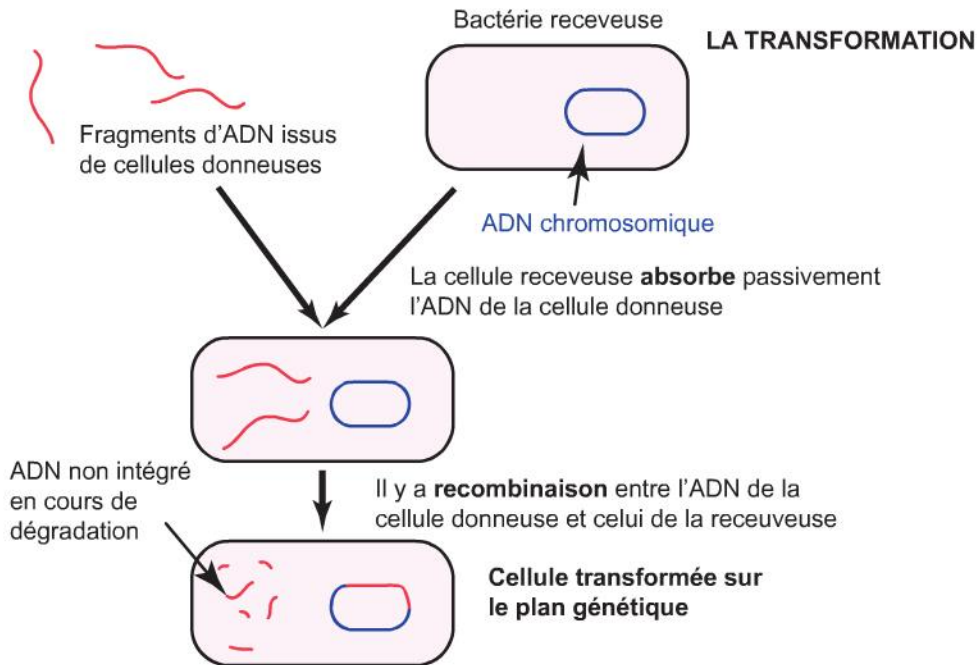
Mécanisme le plus simple : dans le milieu extérieur, d'un organisme se trouve de l'ADN libre qui résulte en général de la mort d'un organisme. Cet ADN libre peut être intégré à l'intérieur d'une cellule particulière, puis intégré au génome de cet organisme. Il y a donc un **transfert horizontal entre deux espèces qui peuvent être tout à fait différentes**.

La conjugaison bactérienne

Système permettant aux organismes d'échanger du matériel génétique, en particulier des **plasmides** : deux cellules (**bactéries**) entrent en contact et s'échangent toute une partie de leur matériel génétique. Ce mécanisme est particulièrement important à l'intérieur d'une même espèce, mais le phénomène de conjugaison peut également avoir lieu entre des organismes qui ne font pas partie de la même espèce

La transduction

L'ADN est transféré d'une espèce à une autre via des virus ou des phages. Certains types de virus sont capables d'intégrer leurs matériels génétiques dans l'hôte et intègrent une partie du génome de l'hôte pour donner naissance à de nouvelles particules virales. **Les nouveaux virions emmènent par erreur une partie du matériel génétique de l'hôte et comme ces organismes n'ont pas une spécificité d'hôte très importante, ils sont capables de passer d'une espèce à une autre et donc de transférer du matériel génétique par erreur d'une espèce à une autre.** Ces mécanismes sont très fréquents chez les procaryotes et génèrent l'échange de beaucoup de matériel génétique. Néanmoins, ce matériel génétique n'est pas forcément conservé par l'organisme suite à un transfert horizontal.



La transformation et la conjugaison bactériennes

La duplication génique

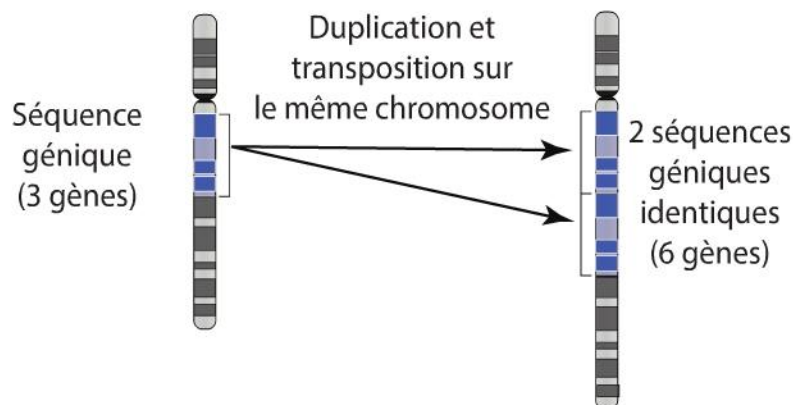


De nombreuses situations peuvent conduire à la duplication d'un fragment d'ADN. Ces duplications sont facilitées par l'existence de **séquences répétitives directes** qui sont des séquences identiques dans le même sens à faible distance sur le même brin de DNA.

Dans l'œil de réplication, des séquences répétitives directes peuvent conduire à un **appariement inégal des deux brins d'ADN répliqués** et aboutir après échange des deux brins à la **répétition d'un fragment d'ADN**. Lorsque l'échange de brins se fait dans la même chromatide après la réplication ; la répétition en tandem est sur un seul des deux brins.

Au cours de la méiose des échanges peuvent encore se produire entre chromatides, **comme dans le « crossing-over » normal, mais en répartissant de façon inégale les brins** à la suite d'un échange de brins au niveau des séquences répétitives. Dans ce cas les séquences d'origine paternelle et maternelle se retrouvent à la suite sur le même brin d'ADN, aboutissant à deux gènes presque identiques (appelés paralogues).

Dans chacun de ces cas, l'ADN porteur de répétitions bénéficie souvent de deux gènes identiques codant pour la même protéine. Cette disposition confère aux individus qui reçoivent ce patrimoine génétique une meilleure résistance aux mutations qui peuvent survenir sur un gène, donc un avantage sélectif en faveur des gènes dupliqués.



Résultat d'une duplication génique

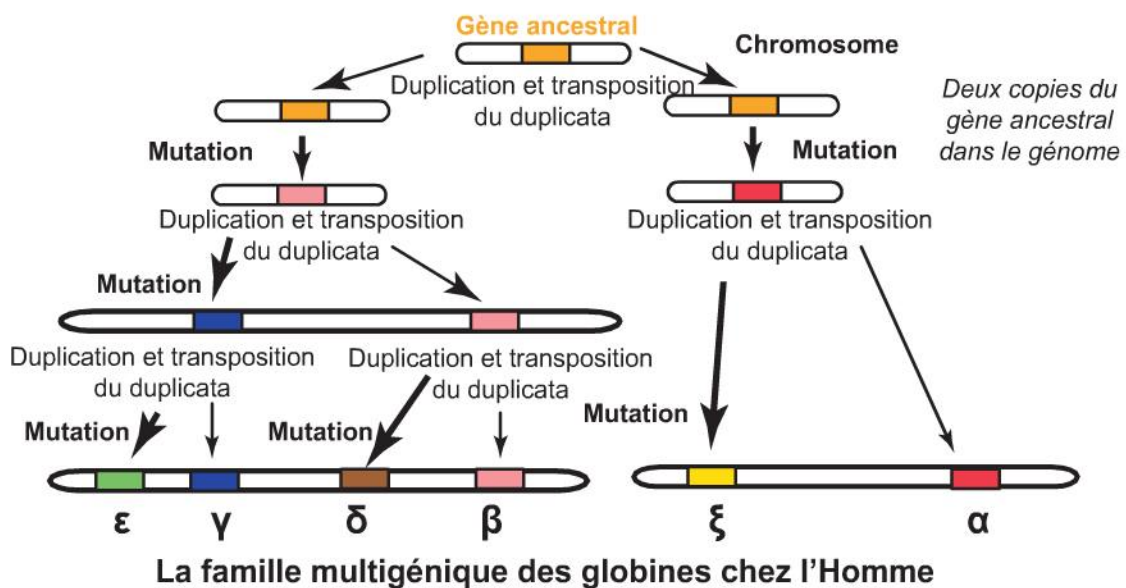


Les gènes homologues et les familles multigéniques

Une famille multigénique est un ensemble de gènes d'un même génome, qui présentent de fortes homologues de séquences et qui sont issus d'un gène ancestral par trois phénomènes : **duplication, transposition et mutation (substitutions en général)**. Ainsi les protéines produites par ces gènes auront souvent les mêmes fonctions, (cas de l'hémoglobine, du CMH et des opsines des pigments rétinien).

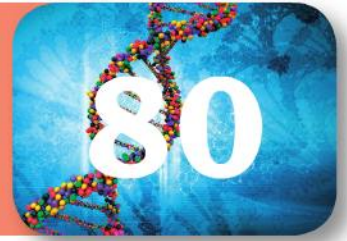
Contrairement aux protéines homologues qui doivent présenter au moins 20 % d'homologie de séquence pour être qualifiées d'homologues, on ne peut déterminer un pourcentage de ressemblance à partir duquel les gènes seront considérés comme homologues.

Les différents gènes qui codent pour les différents types de chaînes de globines qui sont utilisées à différents moments de la vie (foetale, enfance, adulte) appartiennent à la même famille multigénique. Les mutations qui concernent différents gènes de la même famille multigénique s'accumulent au cours du temps et sont d'autant plus nombreuses sur un gène que le gène est ancien.



Mécanisme d'apparition des différents gènes codant pour les différents types de globines chez l'Homme

Les vertébrés tétrapodes amniotes

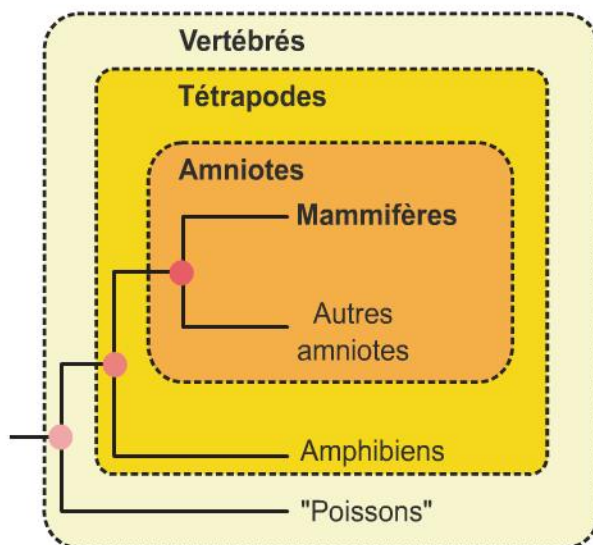


L'homme est un **eucaryote** : comme tous les êtres vivants actuels (sauf bactéries), l'homme appartient à la famille des eucaryotes dont les premières cellules sont apparues vers – 1,2 milliard d'années (Ga).

L'homme est un **vertébré** : les eucaryotes se sont diversifiés en animaux, végétaux et champignons. Certains fossiles eucaryotes (vers – 500 Ma) possèdent des vertèbres rudimentaires : c'est la naissance des premiers vertébrés.

L'homme est un **tétrapode**. Chez les « poissons » apparaissent des caractères nouveaux : mâchoires, squelette osseux, nageoires, poumons. Vers – 400 Ma, deux paires de membres avec des doigts permettant la locomotion sur le sol. Les premiers tétrapodes, des amphibiens, débutent la « conquête » des continents.

L'homme est un **amniote** : vers – 340 Ma, apparition de l'amnios permettant à l'œuf de s'affranchir du milieu aquatique. L'embryon se développe dans un milieu liquide dans une annexe embryonnaire : l'amnios. L'Homme, les reptiles et les oiseaux (et tous les autres vertébrés) sont des amniotes.



Cladogramme des vertébrés

Les homininés



Des parentés moléculaires définissent le groupe des homininés : l'analyse concerne les séquences d'ADN ou de polypeptides d'espèces contemporaines. Les parentés obtenues à partir de données moléculaires divergent souvent légèrement selon la molécule utilisée.

Une majorité de ces études suggère toutefois que le « groupe frère » des hommes est celui des chimpanzés avec lequel ils constituent le groupe des **homininés**

Homme et chimpanzé partagent un grand nombre de caractères :

- **Le partage de caractères génétiques**

Les données anatomiques, chromosomiques et moléculaires prouvent que la **proximité génétique de l'homme et des chimpanzés est de l'ordre de 99 % environ**. En revanche, des variations de l'expression de quelques gènes peuvent expliquer les différences phénotypiques importantes entre Homme et chimpanzé.

- **La confection et l'usage d'« outils »**

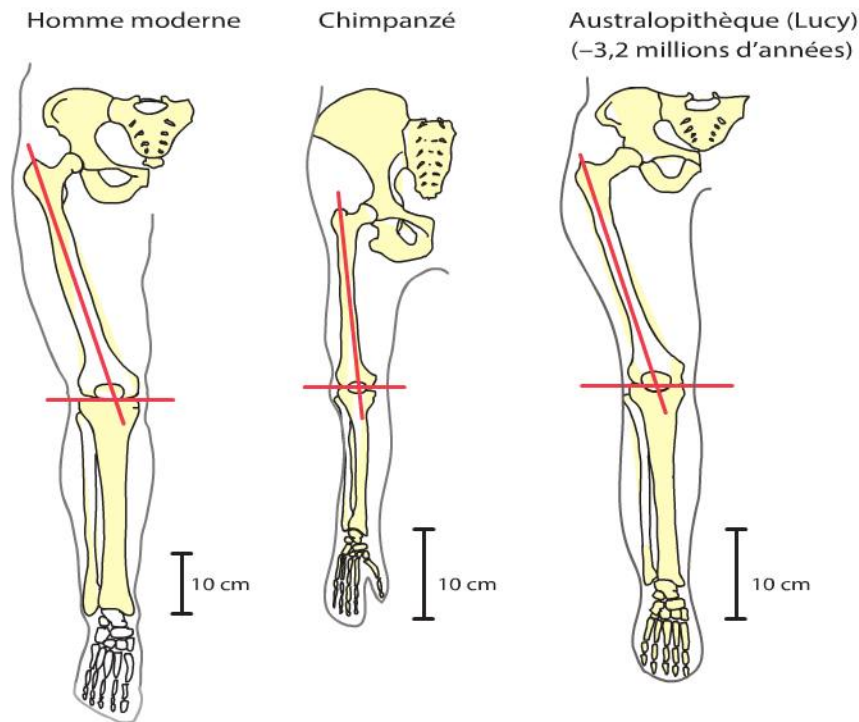
Parmi les grands singes, les chimpanzés semblent particulièrement habiles à confectionner et à utiliser des « outils » rudimentaires (ce ne sont néanmoins pas de vrais « outils » comme l'Homme peut en fabriquer) pour capturer des insectes, pour atteindre une zone inaccessible...

- **L'organisation sociale et les comportements**

Comme les hommes, les chimpanzés vivent en communautés, partagent la nourriture ou se font la guerre entre communautés. Les comportements sociaux varient d'un groupe d'individus à l'autre et sont transmis d'une génération à la suivante par l'enseignement.

- **Homme et chimpanzé possèdent un ancêtre en commun**

L'homme et les chimpanzés partagent beaucoup de caractères communs parce qu'ils ont hérité ces caractères d'un ancêtre commun qui vivait en Afrique, il y a **7 millions d'années** environ.



Comparaison du membre inférieur chez l'Homme moderne, le chimpanzé et *Australopithecus afarensis* (Lucy)

Caractéristiques de l'ancêtre commun aux chimpanzés et à l'Homme

Taille moyenne Volume cerveau Déplacement	30 à 40 kg pour 1 mètre. 300 cm ³ à 400 cm ³ . Sur ses pattes postérieures (vie dans un milieu arboricole).
Type de vie	Communautés constituées de nombreux adultes (mâles et femelles) et de leur descendance.
Rapports entre individus	Hiérarchisés au sein de cette communauté.
Outils	Utilisation d'outils et transmission de leurs compétences à leur descendance.

Acquisition du phénotype humain ou simien



Différences et similitudes entre Hommes et chimpanzés

Si les génomes de l'Homme et du chimpanzé présentent de grandes similitudes, ces deux espèces présentent également d'importantes différences morphologiques.

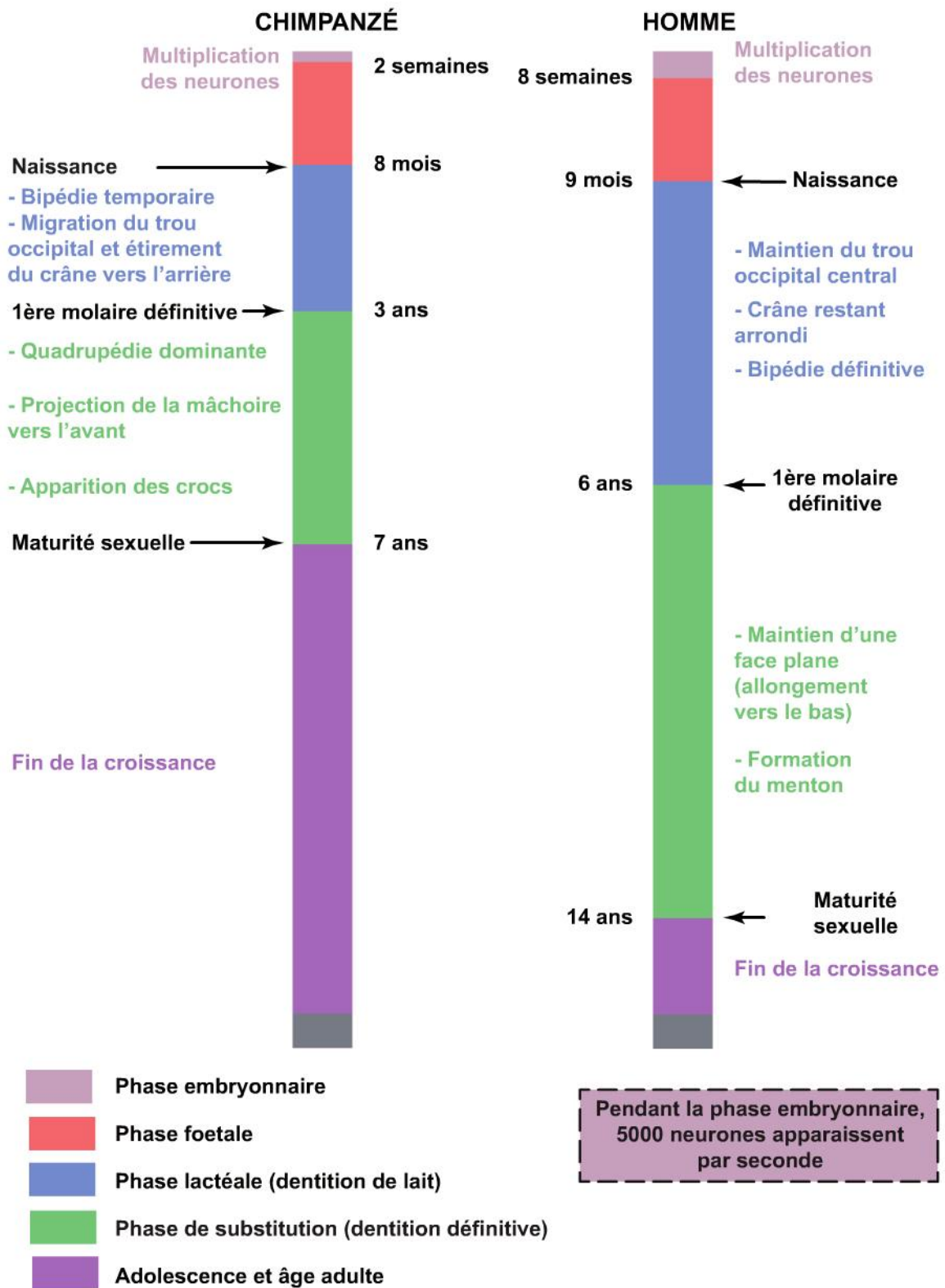
Le phénotype qui caractérise chacune de ces deux espèces résulte d'une interaction entre l'expression de l'information génétique et l'environnement.

Le crâne du jeune chimpanzé est très différent de celui de l'adulte. Assez rapidement après la naissance, les caractères typiquement simiens se développent : déplacement vers l'arrière du trou occipital (favorisant la quadrupédie alors que le jeune chimpanzé est souvent bipède), étirement du crâne... **Chez l'Homme, la phase embryonnaire et la phase juvénile (s'étendant jusqu'à la puberté) sont plus longues que chez le chimpanzé** : développement ralenti, maintien de la bipédie et morphologie crânienne relativement proche de celle du fœtus.

Génétique et environnement déterminent le langage humain

Il n'existe pas de « gène du langage » mais des aptitudes au langage qui sont clairement déterminées génétiquement : contrairement aux singes, la position basse du larynx et la forme du palais permettent des **sons articulés**. Cette propriété de l'appareil phonatoire n'est cependant pas suffisante pour parler puisque le langage nécessite un long apprentissage au contact des parents et des autres humains : les « enfants sauvages » qui ont vécu dès le plus jeune âge isolément ne développent pas de langage articulé.

Le langage articulé se construit dès les premiers mois, à partir des fonctions sensorielles par l'établissement d'une communication d'abord non verbale et d'une interaction avec les autres individus.



Chronologie comparée du développement simien et humain de la naissance à l'âge adulte

La lignée humaine



La lignée humaine est toute l'histoire évolutive des hominines qui, à partir du plus récent ancêtre commun à l'Homme et au chimpanzé, amène à l'apparition de l'homme moderne. La lignée humaine est aujourd'hui représentée par une seule espèce, l'homme moderne, ou *Homo sapiens*. En réalité, plusieurs espèces d'hominines ont vécu entre – 6 millions d'années et – 100 000 ans, lorsque sont apparus les hommes modernes.

Les deux seuls genres de la lignée humaine : *Homo* et *Australopithecus*

On distingue deux genres différents parmi les représentants de la lignée humaine : les australopithèques (*Australopithecus*) et les hommes (*Homo*). Le premier représentant de la lignée humaine date d'au moins 6 Ma et a été appelé Orrorin (découvert en 2001).

Des caractères indiquent un psychisme humain

Ils sont représentés par des traces extrêmement diverses qui peuvent être repérées lors de fouilles : traces de campements « construits », d'utilisation du feu, outillage... Des traces d'activités beaucoup plus « sophistiquées » comme des outillages très élaborés qui supposent une technique complexe, des manifestations artistiques ou culturelles ne laissent évidemment aucune incertitude quant aux auteurs qui étaient des hommes déjà proches de nous.

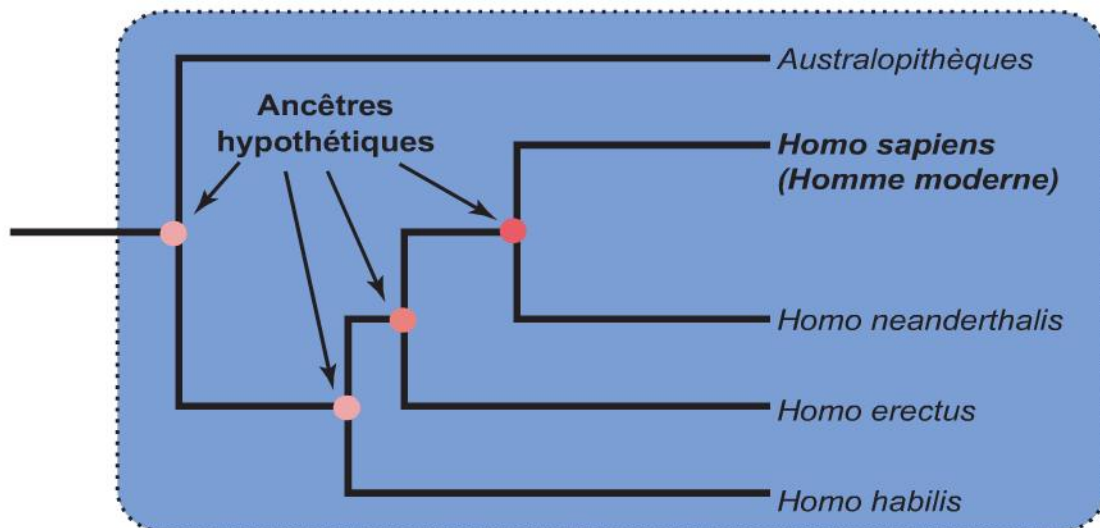
Méthode de classement d'un fossile dans la lignée humaine

Tout fossile présentant au moins un des caractères dérivés anatomiques propres à l'homme actuel appartient à la lignée humaine.

Toute trace fossile d'une activité culturelle appartient à un représentant de la lignée humaine.

Caractéristiques des représentants de la lignée humaine

Caractères liés à la bipédie exclusive	Bassin	Bassin raccourci : os iliaques courts et larges pour l'insertion des muscles fessiers puissants (station debout).
	Pied	Adapté à la marche. Gros orteil dans l'alignement des autres.
	Fémur	Obliques pour la stabilité du corps.
	Autres os du membre inférieur	Les os du membre inférieur sont plus développés que ceux du membre supérieur permettant le déplacement debout permanent.
	Position du trou occipital	Très avancée sous le crâne : tête en équilibre au sommet de la colonne vertébrale (4 courbures caractéristiques).
Caractères liés au squelette du crâne	Crâne	Très développée : front haut, volume crânien important (1 400 cm ³).
	Face	Mâchoires légères, arcade dentaire parabolique (en V), dents relativement réduites (petites canines).



Cladogramme de la lignée humaine

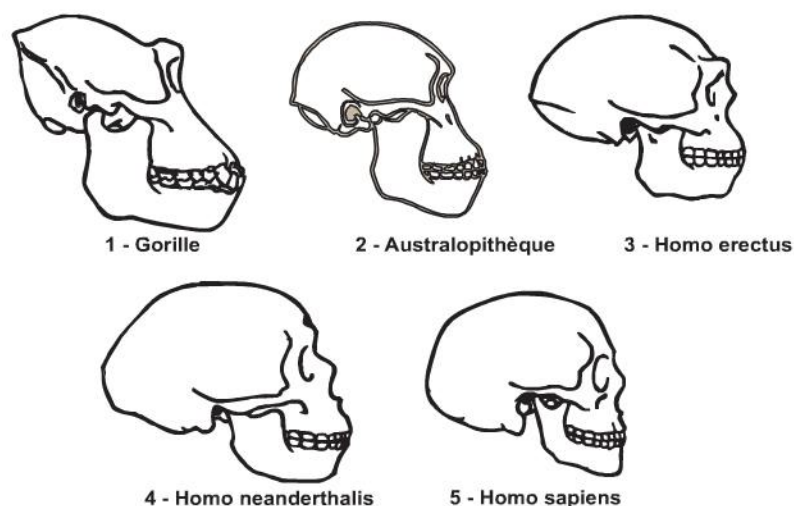
Les australopithèques



L'acquisition de la bipédie serait la première innovation apparue dans une population d'ancêtres communs aux grands singes et aux hommes actuels il y a 5 à 6 millions d'années environ. Elle a conduit à la **séparation de ces deux lignées**. Cette bipédie est confirmée par la structure du squelette. **Les australopithèques sont les premiers représentants connus de la lignée humaine** :

- **bassin court et évasé**, qui ressemble davantage à celui de l'Homme qu'à celui des grands singes africains qui est long et étroit ;
- colonne vertébrale à 4 courbures ;
- **forme et position (oblique) des fémurs** d'individus bipèdes.

Les australopithèques présentent les caractères dérivés de la lignée humaine en rapport avec la bipédie. Les plus anciens (*A. namensis*) datent de – 4,5 Ma (– 6 Ma si l'on considère qu'Orrorin appartient à ce genre) et les plus récents de – 1 Ma (*A. robustus*). Lucy est un *Australopithecus afarensis* daté de – 3 Ma, bipède mais présentant un gros orteil écarté témoignant d'une vie arboricole et d'une capacité crânienne de 350 cm³ à 400 cm³.



Comparaison des crânes des principaux primates à celui des australopithèques



Homme moderne et homme de Neandertal

Ces deux espèces d'*Homo* cohabitent pendant près de 50 000 ans. Les hommes modernes (« Cro-Magnon » ou *Homo sapiens*) sont **les seuls représentants contemporains vivants de la lignée humaine.**

Deux morphologies différentes

Les néandertaliens se distinguent des *Homo sapiens* par : l'aspect trapu du corps (adaptation à des climats froids), le crâne étiré vers l'arrière, l'absence de menton et des arcades bien marquées.

Des origines différentes

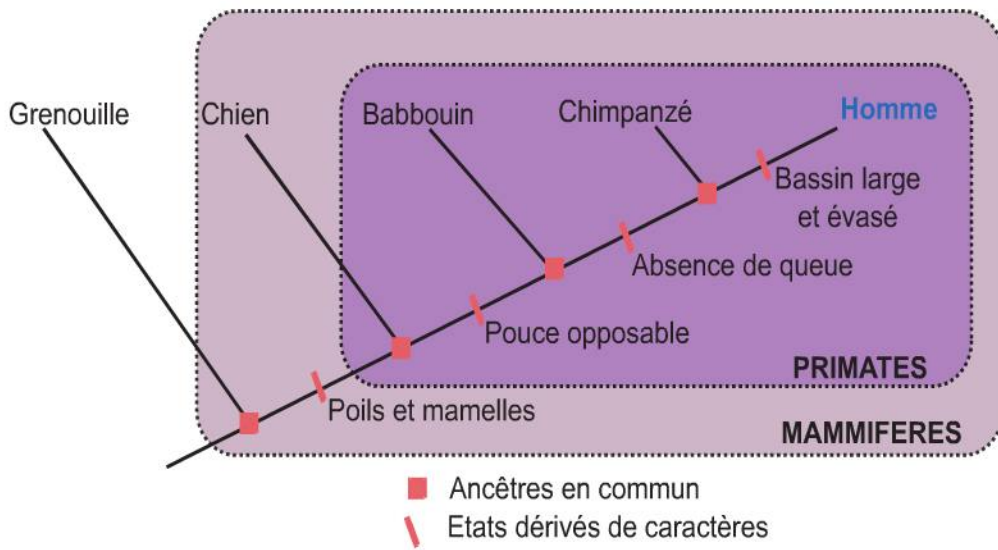
Les néandertaliens ont pu apparaître à partir des populations d'*Homo erectus* isolées dans ces zones à cause notamment de glaciations. Ils ont alors évolué de manière indépendante des autres espèces. Les *Homo sapiens* proviendraient d'autres populations migrantes qui se sont déplacées à partir de l'Afrique.

Une longue cohabitation entre néandertaliens et homme modernes

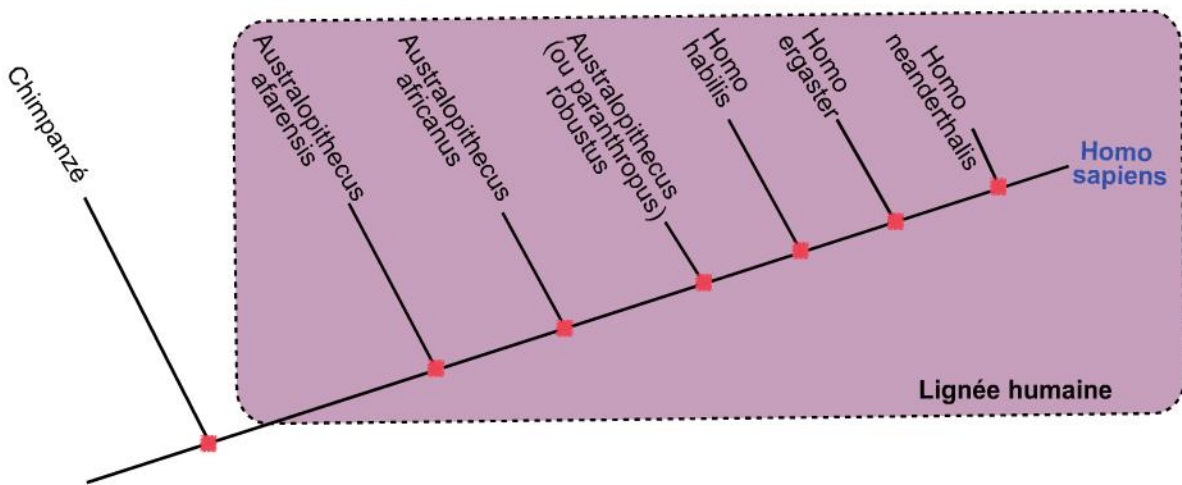
Vers – 75 000 ans, les néandertaliens migrent vers l'est et y rencontrent des pré-hommes modernes.

Vers – 40 000 ans, des hommes modernes (hommes de Cro-Magnon) venus de l'est, envahissent progressivement l'Europe occidentale.

Pendant une longue période de cohabitation, les hommes de Neandertal (disparus il y a 30 000 ans pour des raisons inconnues) et hommes modernes partagent des pratiques culturelles très proches : outillage sophistiqué, rites funéraires... Mais c'est avec l'homme moderne qu'apparaissent les premières manifestations artistiques.



Arbre phylogénétique des primates et autres mammifères



Arbre phylogénétique de la lignée humaine



Les autres représentants du genre *Homo*

Homo habilis

Les premiers représentants du genre *Homo* apparaissent en Afrique de l'Est vers – 2,5 Ma alors que les derniers australopithèques ne disparaissent que vers – 1 million d'années.

Caractéristiques différentielles d'*H. habilis* vis-à-vis des *Australopithecus*

Face Volume crânien	Réduction du prognathisme. Accroissement du volume crânien (de 500 cm ³ à 700 cm ³ environ).
Savoir	Utilisation d'outils, d'où le nom d' <i>Homo habilis</i> (l'homme habile). Les plus anciens outils taillés, les choppers, correspondent à leur période de vie.

Ils conservent néanmoins des caractères d'australopithèques : petite taille, un appareil locomoteur adapté à la bipédie (encore imparfaite).

Homo erectus, premier homme « droit »

Il apparaît en Afrique de l'Est il y a 1,8 million d'années environ.

Caractéristiques différentielles d'*Homo erectus* vis-à-vis d'*H. habilis*

Corps Bassin	Grand (1,60 m à 1,80 m) et capable de courir. Court et étroit : capable de marcher sur de longues étapes, le corps parfaitement dressé.
Volume crânien	De 800 cm ³ à 1 000 cm ³ avec réduction de la face et de l'appareil masticateur.
Savoir	capacité de construire des campements et d'inventer de nouvelles techniques de taille de la pierre pour fabriquer des outils et des armes taillés sur leurs deux faces : les bifaces (– 1,6 Ma environ)



PARTIE

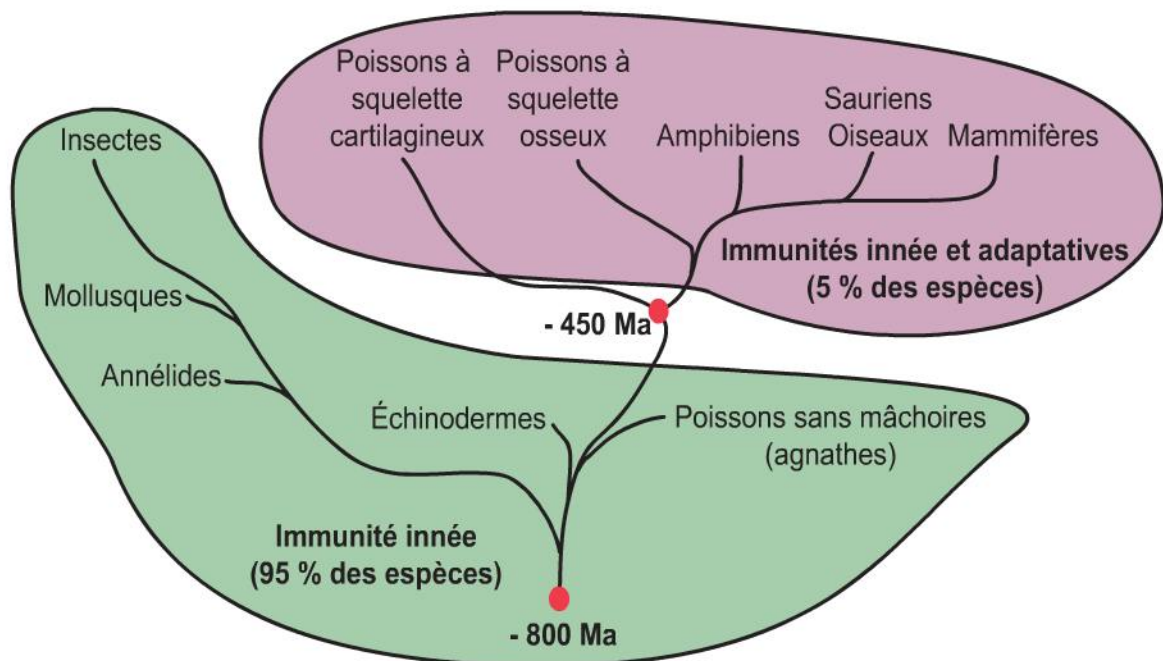
5

Immunologie



Immunité et évolution

Il existe deux types d'immunité chez les êtres vivants pluricellulaires : l'**immunité innée** (efficace sans contact préalable et rapide) et l'**immunité adaptative** (qui nécessite un premier contact pour être efficace et plus lente à se mettre en place).



L'immunité innée est très répandue chez les êtres vivants

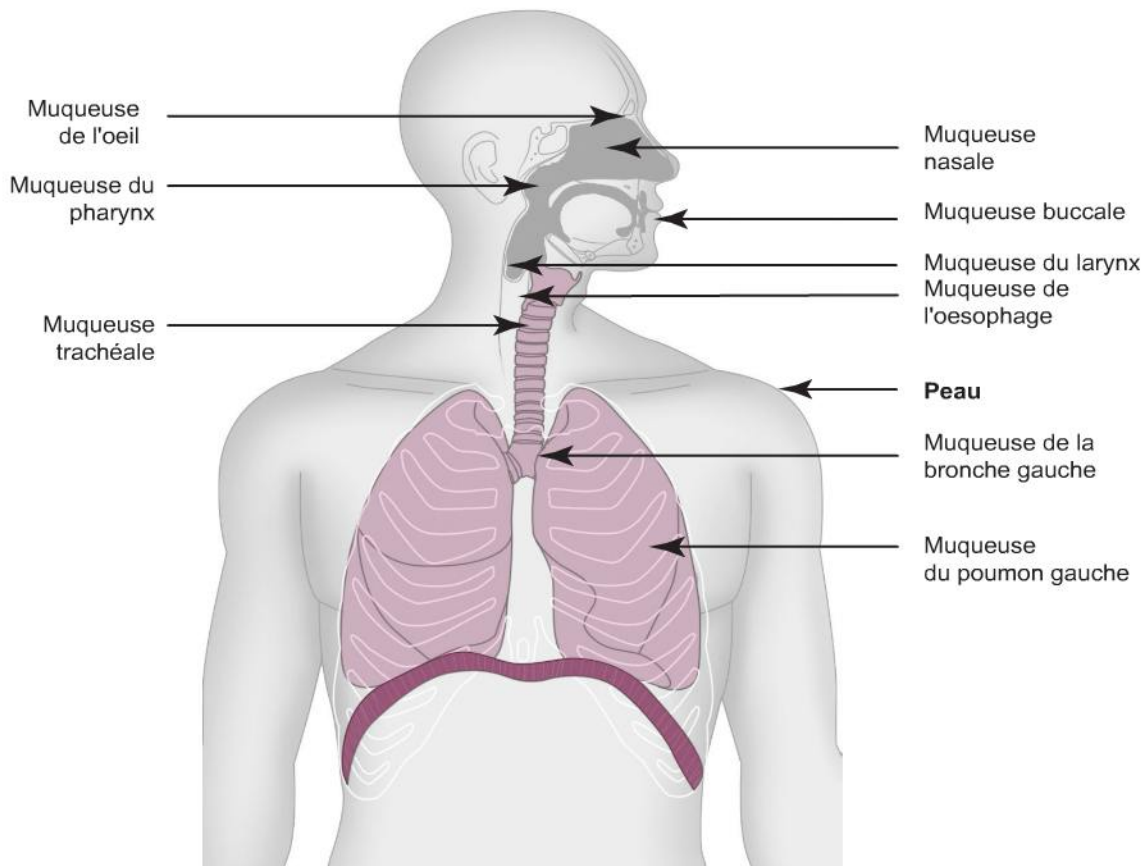
Tous les organismes pluricellulaires mettent en jeu une réponse immunitaire innée pour lutter contre les infections par les microorganismes (bactéries, virus, parasites et champignons). C'est le cas pour les deux millions d'espèces animales aujourd'hui connues. Parmi ces espèces, seuls les 45 000 espèces de vertébrés utilisent en plus de leur réponse innée, une **réponse immunitaire adaptative** apparue il y a environ 450 millions d'années.

Les barrières naturelles de l'organisme



Les barrières naturelles de l'organisme (**qui n'appartiennent pas au système immunitaire**) correspondent à l'ensemble des protections physiques et chimiques qui protègent l'organisme des micro-organismes :

- **La peau** : organe composé de plusieurs strates de tissus spécialisés pour une surface d'environ 2 m², permettant également de limiter les pertes d'eau et d'être protégé contre les effets des rayons UV ou des chocs.
- **Les muqueuses** : elles peuvent être visibles (bouche, nez, œil, vagin...) ou invisibles (appareil respiratoire, digestif et urinaire) et permettent d'humidifier la surface de l'organisme au niveau des régions impliquées dans des processus d'échanges (gaz respiratoires, nutriments, déchets...).



Les barrières naturelles de la partie supérieure du corps

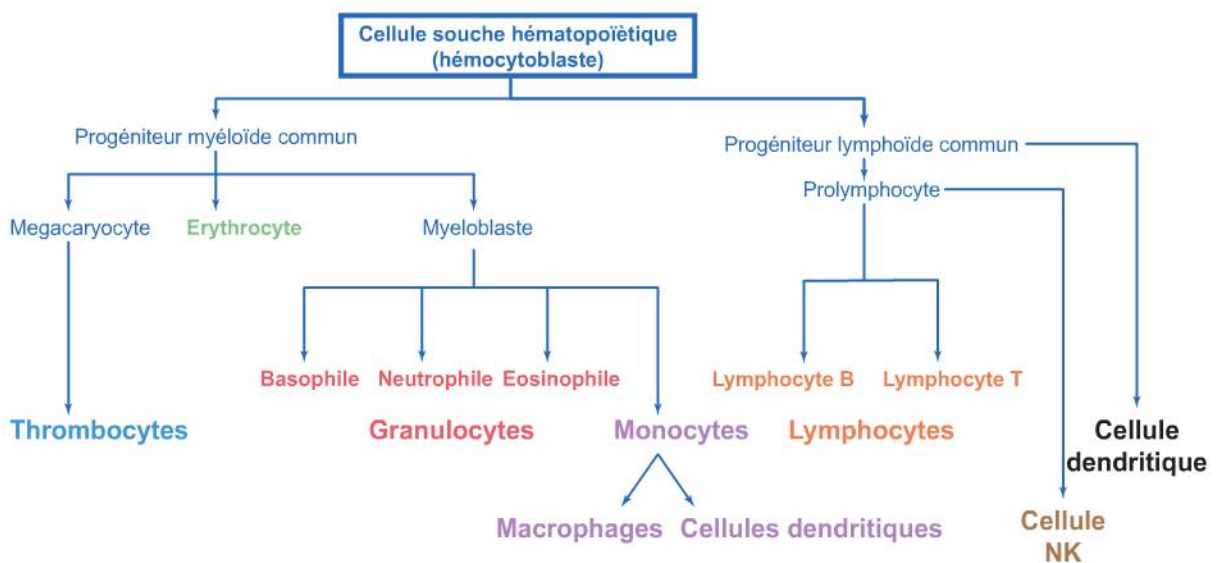


Les cellules immunitaires

Toutes les cellules du sang sont issues du même précurseur : l'hémocytoblaste. Les cellules immunitaires sont les **leucocytes**. Parmi les leucocytes, on distingue les **granulocytes** (éosinophiles, neutrophiles et basophiles) des **agranulocytes** (monocytes, macrophages, lymphocytes B, T, cellules NK). Les différentes catégories de cellules issues de l'hématopoïèse sont spécialisées dans une fonction donnée :

- Les **granulocytes** assurent la lutte antibactérienne, antiparasite et anti-inflammatoire.
- Les **macrophages**, les **cellules dendritiques** associées aux **monocytes** et aux **cellules NK** sont la première barrière de défense de l'organisme (immunité innée).
- Les **lymphocytes B et T** participent à l'**immunité acquise** qui implique des mécanismes plus longs de production d'anticorps spécifiques ou de cellules tueuses très spécialisées (les lymphocytes T cytotoxiques).

Les cellules qui ne sont pas des cellules immunitaires sont les **érythrocytes** qui assurent le transport des gaz respiratoires et les **thrombocytes** qui assurent le début de la coagulation.

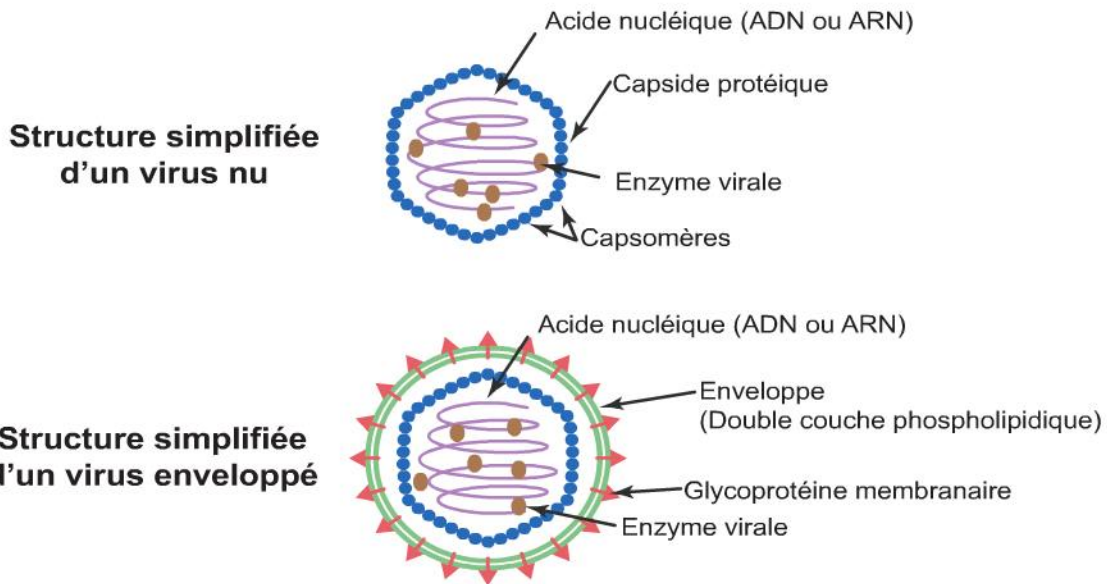


L'hématopoïèse et les différentes cellules immunitaires

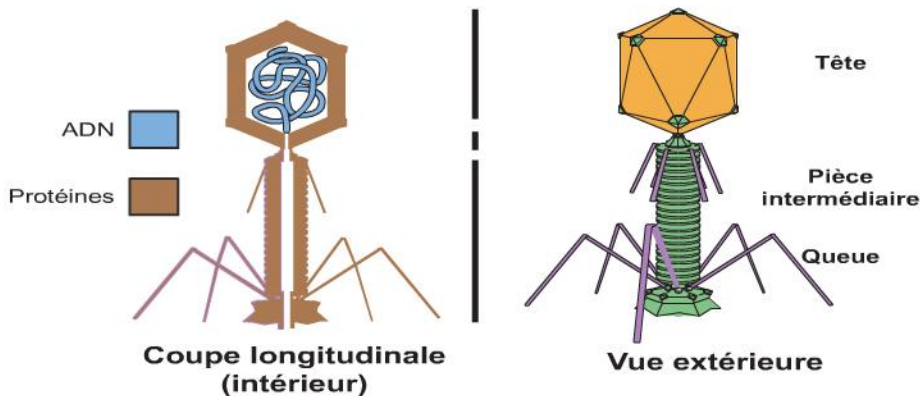


Les virus sont des **parasites intracellulaires obligatoires** composés d'un **seul type d'acide nucléique** (ADN ou ARN) et d'au moins une paroi protéique : la **capside**. Certains virus (virus de la grippe, du sida...) possèdent en plus une enveloppe lipidique : ils sont enveloppés.

Les virus sont spécifiques d'une catégorie de cellule : certains virus sont spécifiques des eucaryotes et d'autres des bactéries (les **bactériophages**).



Structure générale d'un virus de cellule eucaryote



Structure générale d'un bactériophage



Les marqueurs cellulaires de l'immunité : le CMH

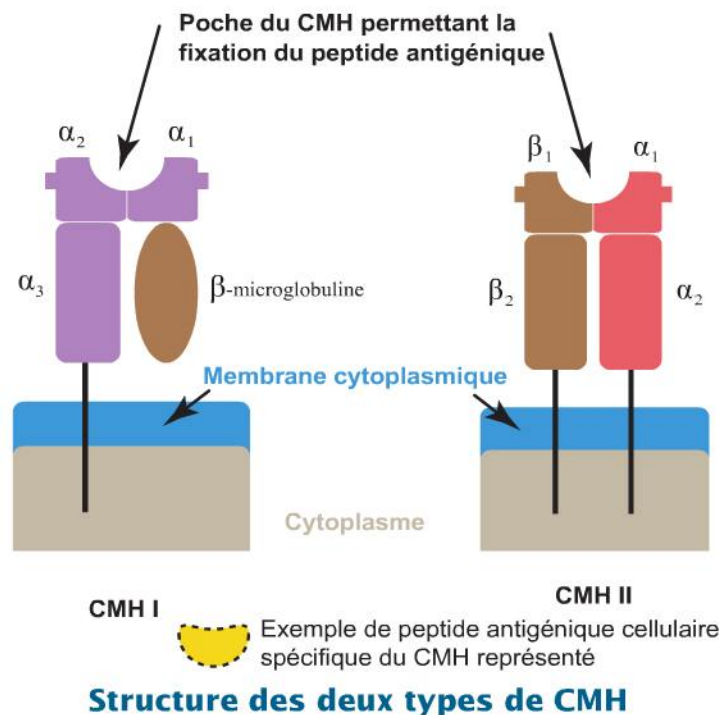
Le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH

La reconnaissance d'un agent infectieux comme étranger suppose que le système immunitaire :

- reconnaisse certaines structures qui lui sont spécifiques et qui constituent le **soi** ;
- différencie les structures qui ne lui appartiennent pas et qui constituent le **non-soi ou le soi modifié**.

C'est le rôle chez l'Homme des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou **CMH** (ou **HLA**, pour *Human Leucocyte Antigen*) qui est la structure principalement responsable de la compatibilité tissulaire d'un greffon sur l'organisme greffé. **Chaque cellule nucléée d'un organisme possède une combinaison identique de molécules de CMH différentes.**

Le CMH est un caractère **polymorphe** (il existe de nombreux allèles pour chaque gène codant pour le CMH), **polygénique**, **codominant**, ségréguant en **haplotype** (par groupes de gènes) lors de la méiose.



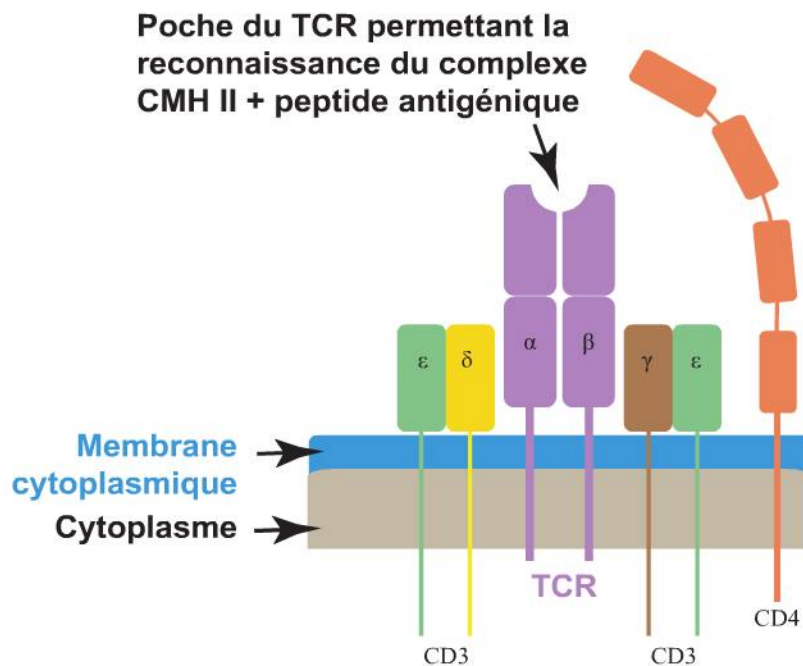
Les marqueurs cellulaires de l'immunité : le TCR



Le récepteur de cellule T ou TCR

Formés de deux chaînes polypeptidiques, les TCR présentent, comme les anticorps, une **partie constante** et une **partie variable**. C'est au niveau de cette dernière que se situe le **site de reconnaissance des antigènes membranaires**.

Chaque lymphocyte T ne possède qu'un seul type de TCR. Étant donné la grande variabilité des récepteurs T dans l'organisme, toute cellule de l'organisme exprimant des antigènes anormaux sur sa membrane peut être détectée. C'est le cas par exemple d'une cellule infectée par un virus qui exprime à sa surface des fragments peptidiques d'origine virale et qui diffère donc d'une cellule saine. Une telle cellule anormale est alors une **cible** pour les lymphocytes T cytotoxiques, ou LTc, possédant les récepteurs spécifiques de cet antigène.

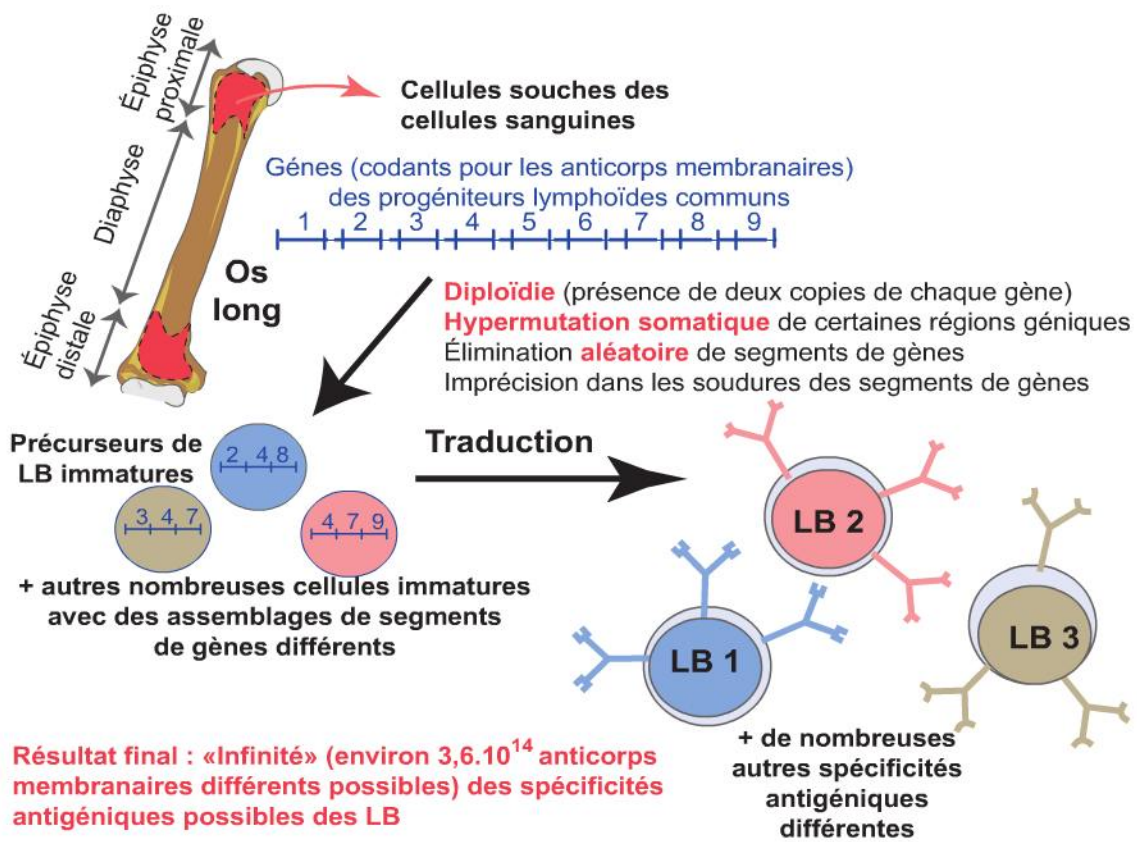


Structure du récepteur de cellule T ou TCR



Le répertoire des anticorps membranaires des LB

Les anticorps portés par chaque lymphocyte B (LB) sortant de la moelle osseuse doivent posséder une structure spécifique (**spécificité antigénique**) différente des autres LB. En effet, l'organisme ne connaissant pas à l'avance les antigènes qui seront rencontrés, la synthèse de la partie des anticorps chargée de fixer les antigènes fait appel à différents procédés sources de diversité : multiples copies de chacun des segments de gène qui peuvent s'assembler en une région variable, association de chaque chaîne lourde et légère réarrangée indépendamment des autres, diversité (imprécisions : insertion et délétion de nucléotides) au niveau des jonctions des gènes et hypermutation somatique de certaines régions.



Genèse de la variété (anticorps membranaires différents) de spécificités antigéniques des lymphocytes B

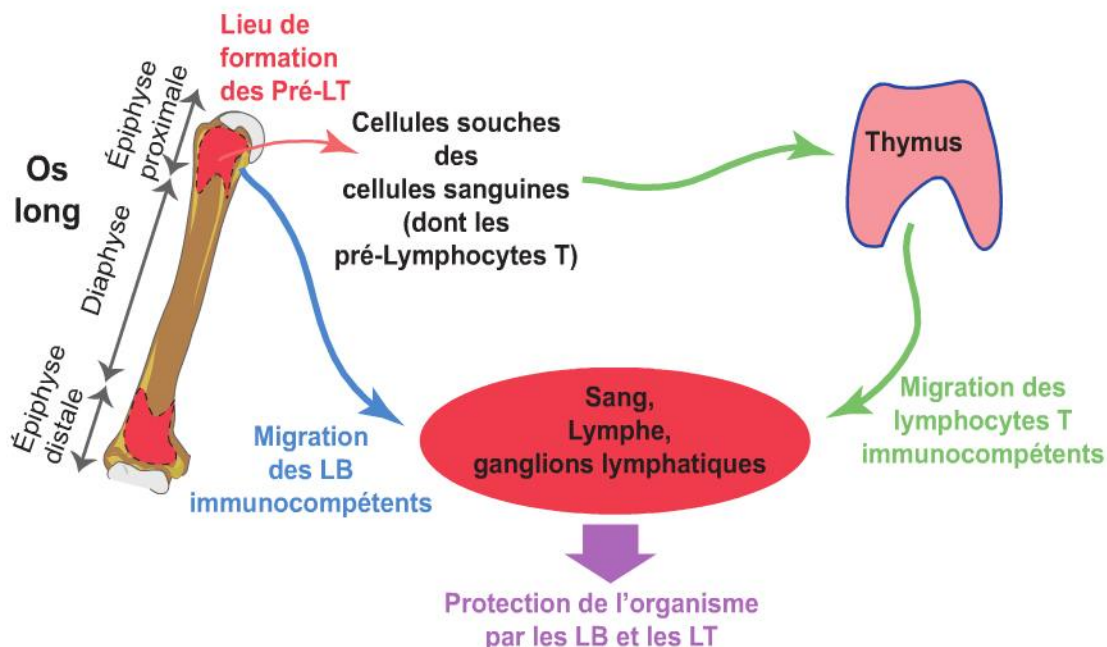
Le répertoire des LT et de leur TCR



L'acquisition de l'immunocompétence correspond, pour chaque lymphocyte, à l'expression membranaire de récepteurs spécifiques d'un déterminant antigénique donné : anticorps membranaires (BCR) pour les lymphocytes B, récepteurs T pour les lymphocytes T.

La diversité des récepteurs exprimés par l'ensemble des lymphocytes permet la reconnaissance de plusieurs centaines de millions d'antigènes différents : elle constitue le répertoire immunologique ou phénotype immunitaire qui varie en fonction du génotype et de l'environnement (vaccinations...).

On peut donc définir le **répertoire immunitaire d'un individu** comme l'ensemble des différentes spécificités portées à un instant donné par les différents clones de LB et de LT. C'est donc l'ensemble des différents anticorps membranaires des LB et l'**ensemble des TCR des LT à un moment donné de la vie d'un individu.**



La définition du répertoire initial des TCR a lieu dans le thymus



96

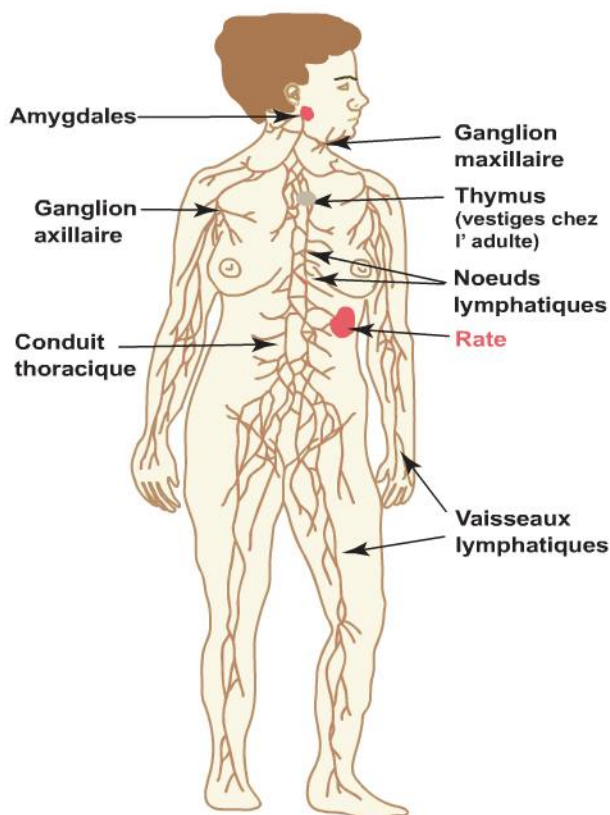
Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes centraux ou primaires

Les organes lymphoïdes centraux sont les organes de fabrication et de maturation des lymphocytes (lymphopoïèse) : ils comprennent la moelle osseuse (production de toutes les cellules sanguines et maturation de LB) et le thymus (maturation des lymphocytes T). C'est au cours de leur développement dans les organes lymphoïdes centraux (ou primaires) que les cellules immunitaires deviennent (immuno-) compétentes.

Les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires

Rôle de **stockage** des cellules immunitaires (LT et LB) immuno-compétentes et **rencontre** (contact) avec les antigènes : principalement les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes comme les amygdales, plaques de Peyer... Ils permettent d'**amplifier la réponse immunitaire** après initiation de celle-ci.



Les organes lymphoïdes secondaires

La restriction au CMH des futurs lymphocytes T dans le thymus



Les LT4 et LT8 coexistent à la sortie du thymus après la naissance dans la moelle osseuse. Outre les LB, l'organisme contient des LT. Les LT achèvent leur maturation dans le thymus où ils acquièrent leurs marqueurs membranaires spécifiques, les **récepteurs T ou TCR**. Ce sont des protéines spécialisées dans la reconnaissance de peptides antigéniques présentés par les cellules de l'organisme.

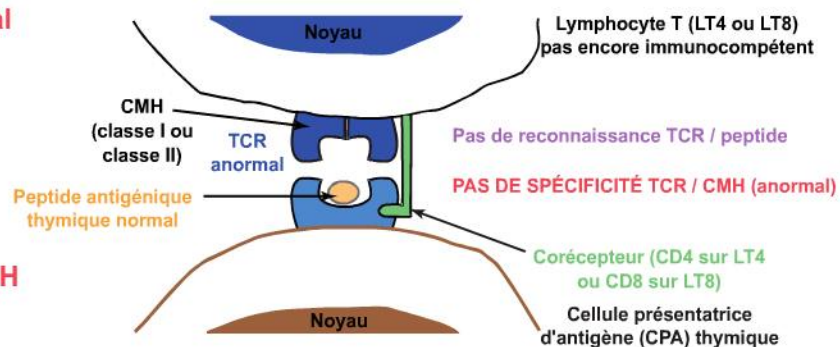
Les précurseurs de LT arrivent au niveau du **thymus** (ou dans les **organes lymphoïdes secondaires** chez l'adulte) par voie sanguine attirés par chimiotactisme. Les LT sont alors testés et **sélectionnés** vis-à-vis de deux compétences : leur capacité à ne pas reconnaître des peptides normaux (**sélection négative**) et leur capacité à coopérer avec les CMH normaux (**restriction au CMH**).

Les LT sont donc testés sur leur capacité à reconnaître les CMH du soi présentés au niveau du thymus par les cellules thymiques (CPA variées). Seuls les LT spécifiques du soi (donc capable de reconnaître les CMH I et II normaux) sont sélectionnés : c'est la **restriction au CMH**. Les pré-LT qui ne peuvent pas reconnaître un CMH I ou II du soi sont éliminés par apoptose. Tous les LT immunocompétents possèdent donc un TCR spécifique des seuls CMH I et II du soi à la sortie du thymus.

Cas d'un **LT anormal**
dont CMH et TCR
ne coopèrent pas

Apoptose
du LT

= Restriction au CMH
du TCR du LT



Pré-LT éliminé (apoptose) lors de la restriction au CMH dans le thymus



La sélection négative des futurs lymphocytes T dans le thymus

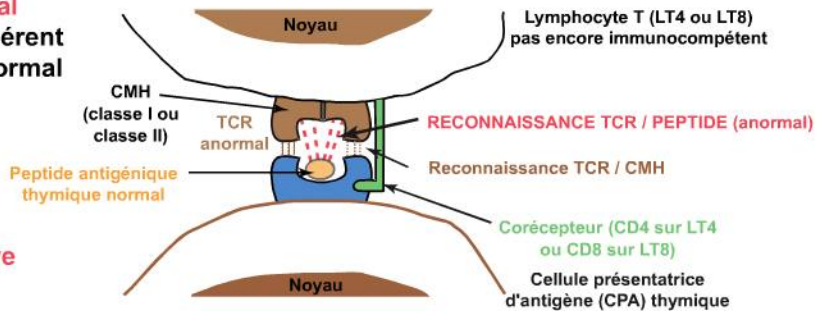
Les LT sont testés sur leur incapacité à être activés par des peptides antigéniques normaux présentés par les cellules thymiques. Les LT capables de réagir avec des peptides du soi, c'est à dire codées par le génome normal de l'organisme, sont éliminés au niveau du thymus : « **sélection négative des LT** » grâce au TCR qui induit dans ce cas là un signal d'apoptose chez la cellule qui a reconnu le peptide normal.

Cas d'un **LT anormal**
dont **CMH et TCR coopèrent**
mais dont le **peptide normal**
est reconnu

↓

Apoptose
du LT

= **Sélection négative**
du LT



Pré-LT éliminé (apoptose) lors de la sélection négative dans le thymus

Ainsi seuls les LT normaux capables de ne pas réagir avec un peptide normal et capable de coopérer avec l'ensemble des CMH de l'organisme sortent du thymus : ces LT4 et LT8 sont dits **immunocompétents** et peuvent participer aux réactions immunitaires.

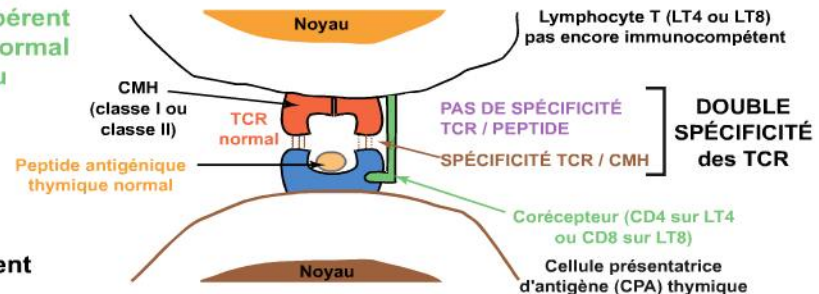
Cas d'un **LT normal**
dont **CMH et TCR coopèrent**
mais dont le **peptide normal**
n'est pas reconnu

↓

Pas d'apoptose
du LT

↓

LT immunocompétent



Pré-LT normal sélectionné par sélection négative et restriction au CMH : acquisition de l'immunocompétence

Les cellules présentatrices d'antigène



Les CPA classiques

Les cellules présentatrices d'antigènes classiques **sont toutes les cellules nucléées** (presque toutes) qui expriment des molécules CMH de classe I. Leur densité varie selon le type cellulaire. On observe une forte densité par cellule sur les **lymphocytes, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques**, une densité intermédiaire) sur les cellules épithéliales et endothéliales, une densité faible voire nulle sur les cellules du pancréas, des glandes salivaires, les hépatocytes, la cornée, les hématies. La densité d'expression peut augmenter dans un contexte inflammatoire.

Les CPA classiques présentent aux LT8, par leur CMH I, un petit fragment de peptide issu d'une fraction de toutes les protéines synthétisée par la cellule elle-même.

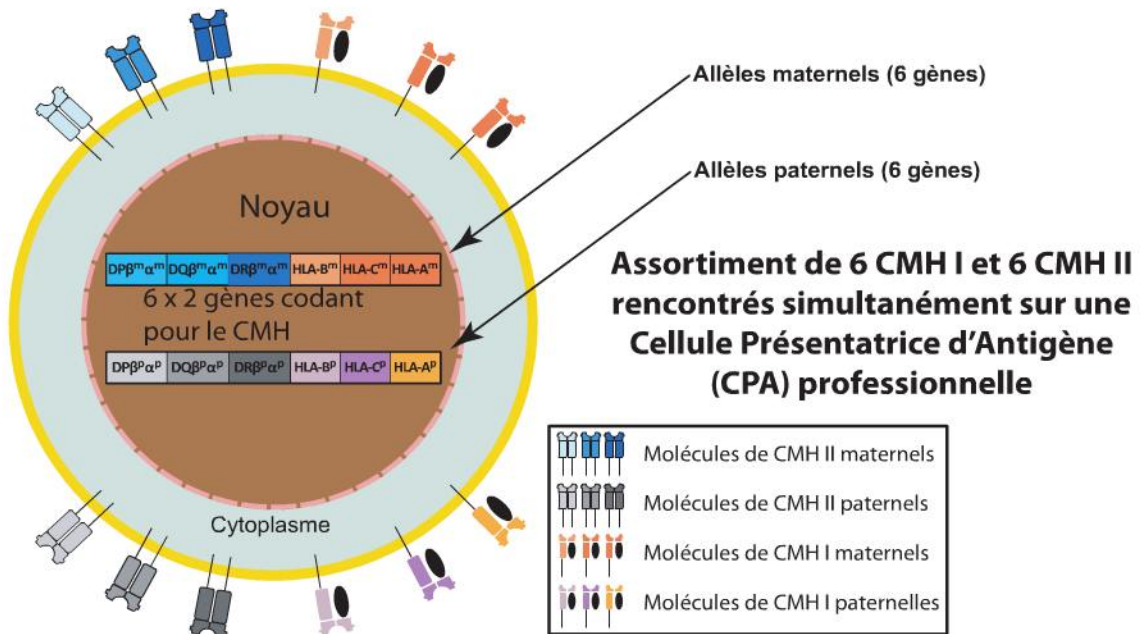
Les CPA classiques (les cellules nucléées) exercent un contrôle de qualité sur les protéines synthétisées. En cas d'anomalie (cellule infectée, cancéreuse...), la cellule est détruite ou rentre en apoptose.

Les CPA professionnelles

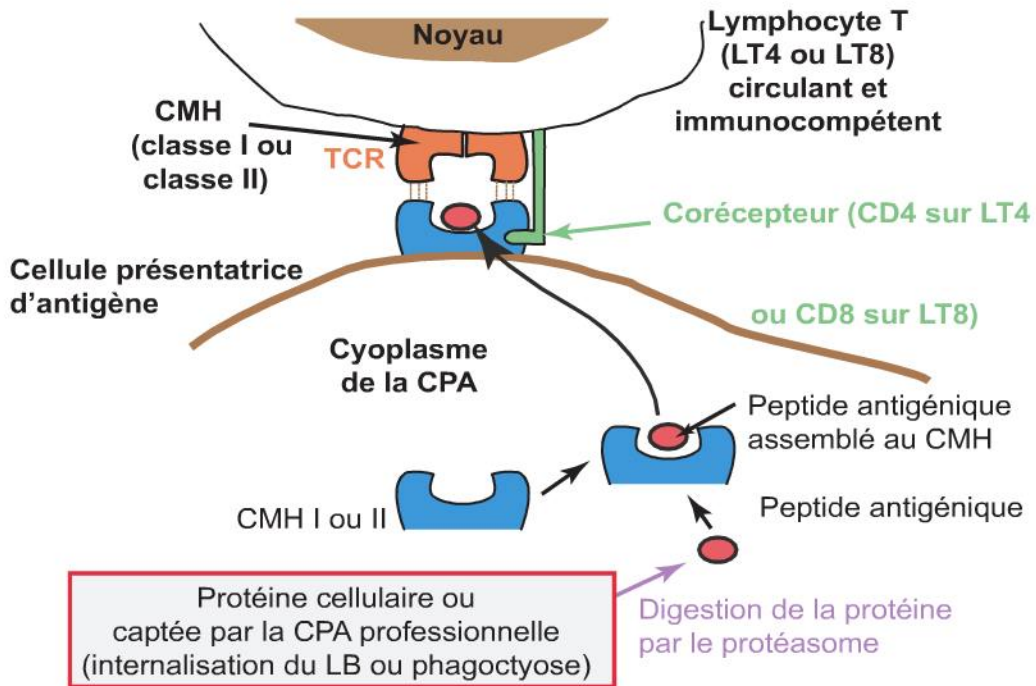
L'expression des molécules **CMH de classe II** est limitée à l'état basal aux cellules présentatrices d'antigène professionnelles : **cellules dendritiques, monocytes/macrophages et lymphocytes B**.

L'activation de ces cellules augmente la densité d'expression des molécules CMH II à leur surface. Les **lymphocytes T quiescents** (non activés) n'expriment pas les molécules CMH II. L'expression est induite par l'activation de ces cellules. Les **cellules épithéliales et endothéliales** n'expriment pas les molécules CMH II à l'état basal, mais peuvent les exprimer dans un contexte inflammatoire.

Les CPA professionnelles possèdent donc les deux types d'assortiments de récepteurs : CMH I et CMH II. En effet, les CPA professionnelles sont aussi des cellules nucléées.



Expression codominante des 3 allèles de chaque type de CMH sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA)



Mécanisme de présentation des peptides antigéniques par une CPA à un lymphocyte T

Les lymphocytes T



Les lymphocytes T4 et T auxiliaires

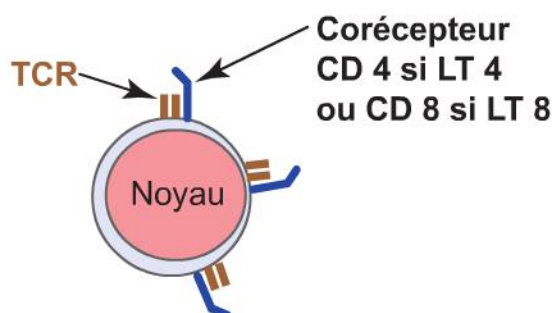
Comme les LT8, les LT4 possèdent des récepteurs T et sont donc impliqués eux aussi dans la surveillance des membranes cellulaires.

Un antigène est détecté par le clone de LT4 spécifique de cet antigène. Activés, ces LT4 se multiplient et, suite à la prolifération clonale, se différencient :

- une partie des cellules formées donne **des LT4 mémoire** ;
- les autres cellules se transforment en **LT4 sécréteurs** (ou **LT auxiliaires**) de messagers chimiques, ou interleukines.

Les LT4 activés se multiplient et sécrètent des interleukines indispensables à la prolifération des autres lymphocytes : ce sont les **cellules pivots du système immunitaire**.

Les LT4 et les LT8 se différencient par la nature des corécepteurs qu'ils portent à leur surface. Ces corécepteurs déterminent le type de cellule reconnue : CPA classiques (LT8) ou CPA professionnelles (LT4).



Structure générale d'un lymphocyte T

Les lymphocytes T8 ou T cytotoxiques

Les LT8 activés se multiplient et se différencient en **LT cytotoxiques** (LTc) capables de détruire les cellules présentant les mêmes antigènes.

Chaque LT se caractérise par un seul type de TCR à sa surface. Le TCR est responsable de la reconnaissance ou non du peptide présenté par une cellule cible (saine, infectée ou cancéreuse).



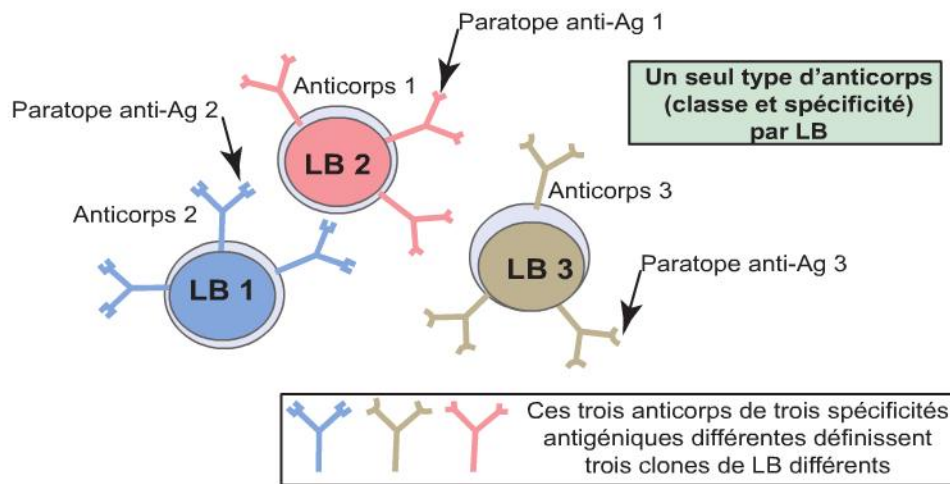
Les lymphocytes B, cellules de l'immunité à médiation humorale

Les LB sont une catégorie de cellules nucléées qui sont produites et totalement différenciées dans la moelle osseuse (« B » pour = os). Chaque LB est caractérisé par la présence à sa surface d'un **type (spécificité)** particulier d'**anticorps** (Ig M ou Ig D).

Après stimulation antigénique et **costimulation par les interleukines** d'un LT auxiliaire, le LB activé peut se différencier en plasmocyte sécréteur d'anticorps libres (cinq classes possibles après **commutation de classe** : Ig G, M, A, D, ou E).

Il existe une multitude (plusieurs centaines de millions) de clones de LB différents, c'est-à-dire de spécificités antigéniques différentes dans l'organisme.

Cette variété de reconnaissance d'antigènes détermine en partie le **répertoire immunologique** d'un individu qui évolue au cours du temps.



Structure générale de trois clones de LB différents

Chaque **anticorps libre** (durée de vie de quelques semaines) provient donc d'un **LB** (durée de vie pouvant atteindre plusieurs années) qui a été activé par un contact avec un antigène spécifique de ce LB.



Les antigènes sont les molécules qui sont fixées par des anticorps (Ac). Mais tous les antigènes ne sont pas **immunogènes** : certains doivent être attachés à un immunogène pour pouvoir entraîner une réponse immunitaire alors que ces molécules étaient pourtant capables de se lier à un Ac. Un immunogène est donc une molécule qui peut entraîner une réponse immunitaire : **antigénicité** et **immunogénicité** sont différents.

Structure des anticorps

Un Ac ou immunoglobuline (présent à la surface de lymphocytes B, on parle de BCR = *B-Cell Receptor*) est une protéine qui résulte de l'assemblage de **quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux** : deux chaînes lourdes, ou H et deux chaînes légères, ou L. La région Fab détermine le paratope : c'est la région qui détermine la **spécificité antigénique** de l'Ac.

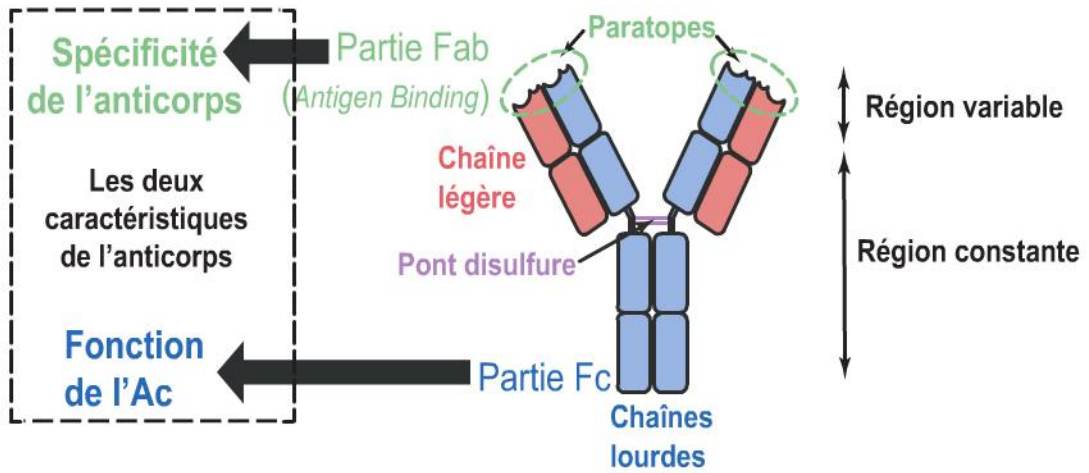
Les deux paratopes d'un Ac déterminent la **même spécificité antigénique** et tous les anticorps d'un même LB sont identiques.

Les différentes classes ou isotypes d'anticorps

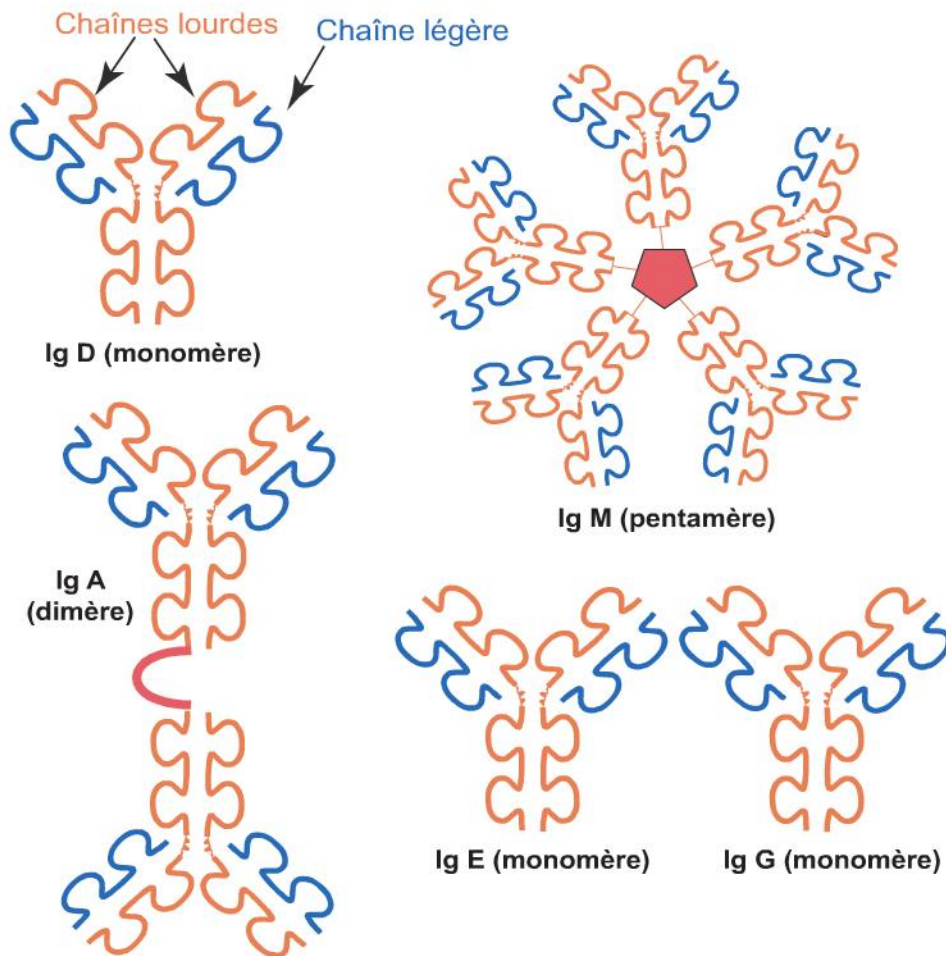
Les anticorps peuvent être **fixes** ou **membranaires** à la surface d'un lymphocyte B. On distingue 5 grandes classes d'Ac (et des sous-classes) : **Ig G, Ig M, Ig A, Ig D, Ig E**.

Mode d'action des anticorps

- Fixation (aléatoire) de l'anticorps (membranaire ou libre) sur l'antigène (sur son épitope) qui lui est spécifique.
- Formation d'un **complexe immun** (ou complexe antigène-anticorps) : **neutralisation** de l'éventuelle activité biologique de l'antigène.
- Destruction de l'anticorps par la voie classique du complément ou par **opsonisation** : aide à la phagocytose par les phagocytes qui fixent la région Fc des anticorps.



Structure générale d'un anticorps



Les cinq isotypes (ou classes) d'anticorps

La réaction inflammatoire



La réaction inflammatoire favorise la réponse immunitaire.

Elle est associée à une vasodilatation locale des vaisseaux sanguins et à une libération d'histamine (qui est aussi responsable des phénomènes allergiques).

Les cellules responsables de l'inflammation sont les **macrophages** et les **granulocytes neutrophiles**. Plus tard, au cours de la réponse immune, des lymphocytes activés peuvent aussi participer à l'inflammation.

La **réaction inflammatoire** est un ensemble de mécanismes physiologiques de défense visant à circonscrire et à réparer les lésions tissulaires.

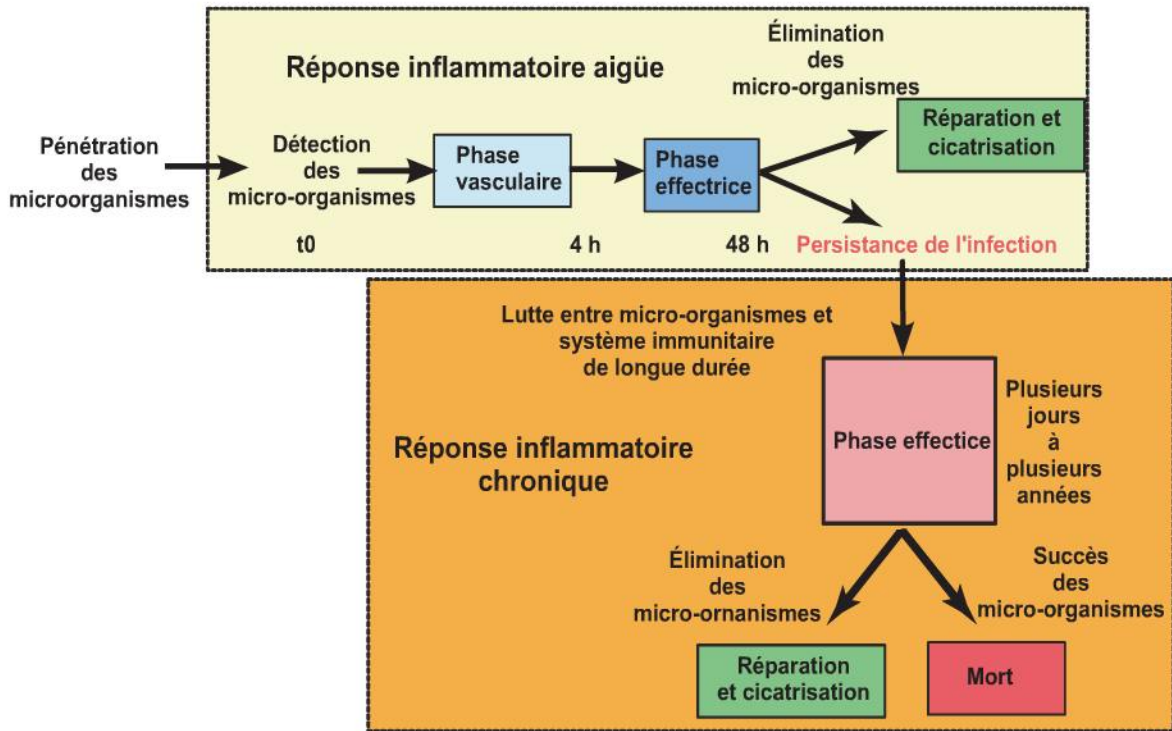
Ces lésions peuvent être provoquées par :

- différents pathogènes (bactéries, virus ou parasites) ;
- des traumatismes physiques ou chimiques ;
- les corps étrangers exogènes ;
- ou des immuns complexes.

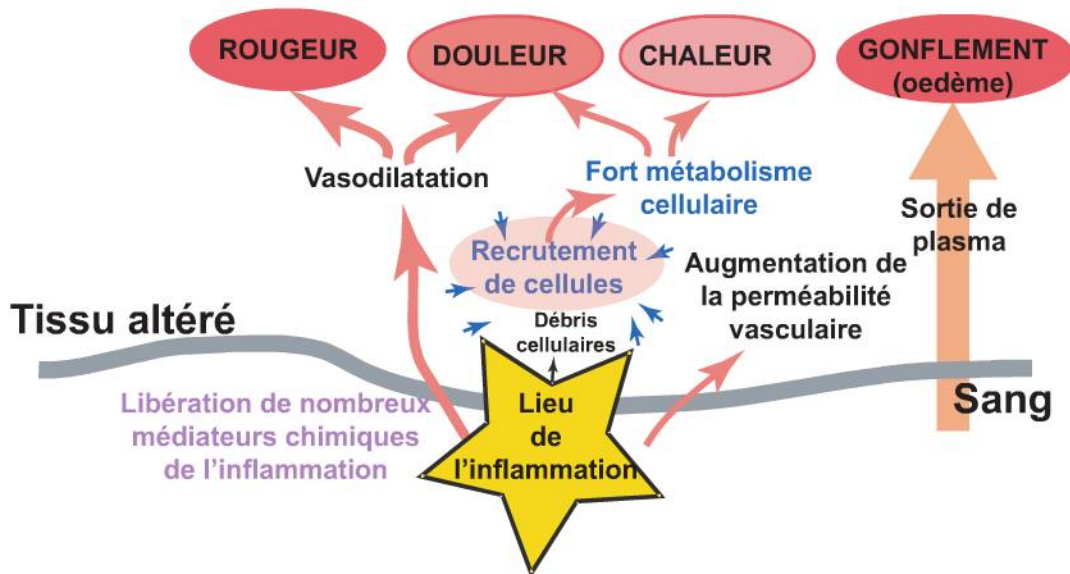
Les lésions tissulaires initient une réponse immédiate grâce aux protéines plasmatiques responsables de la production de médiateurs pro-inflammatoires. Ces protéines sont à l'origine des modifications de la perméabilité vasculaire, de la migration de leucocytes au niveau du tissu et de leur activation.

Si les agents étrangers ou infectieux peuvent être éliminés, de nouveaux médiateurs anti-inflammatoires sont produits, mettant fin à cette réaction inflammatoire et permettant la cicatrisation.

Dans le cas contraire, s'installe une inflammation chronique.

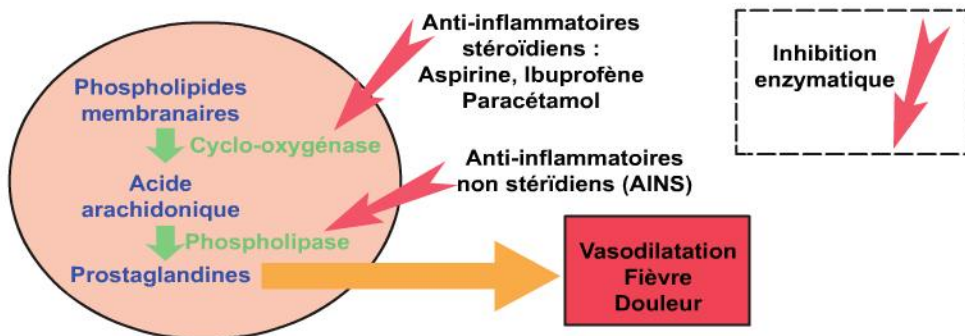


Les étapes de la réaction inflammatoire



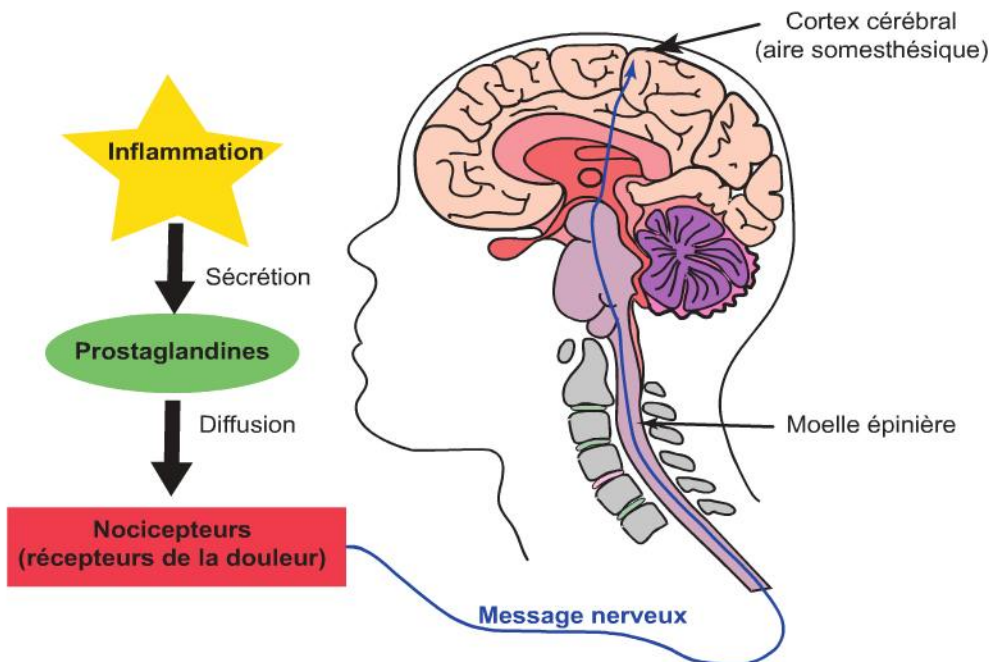
Les symptômes de la réaction inflammatoire

Le but du traitement de l'inflammation est de réduire les effets indésirables (douleurs en particulier) de celle-ci, sans en modifier les conséquences réparatrices bénéfiques. On utilise aujourd'hui des **anti-inflammatoires** non stéroïdiens, l'**aspirine** et les **corticoïdes**.



AINS (= Anti-inflammatoire non stéroïdiens), Aspirine, Ibuprofène et Paracétamol ont un effet anti-douleur : ce sont des antalgiques

Les cibles possibles des anti-inflammatoires

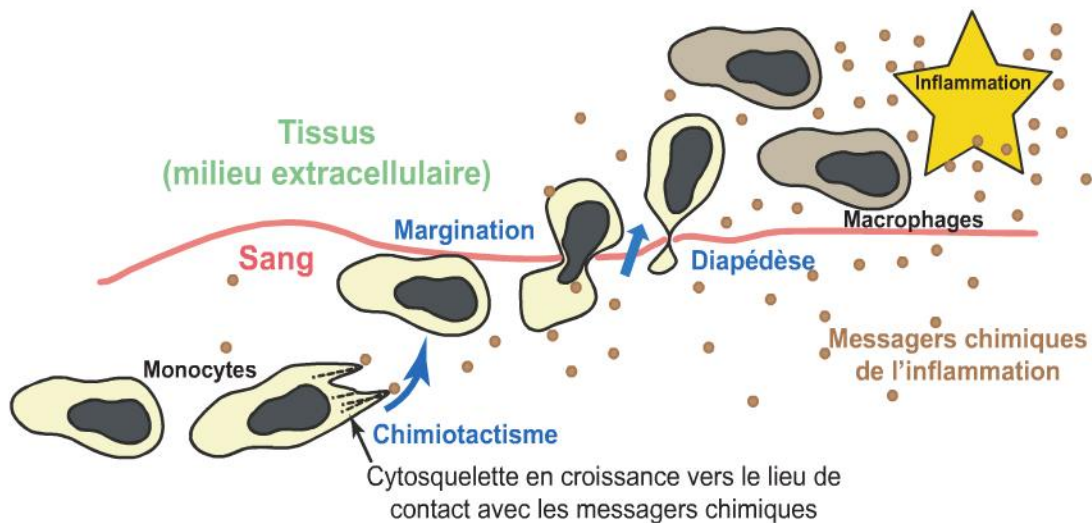


Naissance et trajet du message douloureux

L'interaction d'un phagocyte avec un micro-organisme à l'origine d'une infection n'est pas le fruit du hasard : différentes molécules d'origine bactérienne ou leucocytaire orientent la migration des phagocytes à partir du sang vers le site de l'infection ou de l'inflammation.

L'orientation du déplacement des cellules dans le sens du gradient des substances chimiotactiques correspond au **chimiotactisme**. Les substances qui induisent ces modifications d'orientation et de vitesse de déplacement des cellules immunitaires sont les **facteurs chimiotactiques**.

Lors de leur lyse, les bactéries libèrent différentes molécules chimiotactiques pour les granulocytes neutrophiles et les macrophages. Les **leucocytes** (mastocytes, basophiles, neutrophiles, éosinophiles et macrophages) libèrent des facteurs chimiotactiques comme les **leucotriènes**, le Facteur d'Activation Plaquettaire (**PAF**) ou les **chimiokines**.



Les différentes étapes aboutissant à l'arrivée de phagocytes (macrophages) sur un site d'inflammation

Le chimiotactisme est suivi par la fixation du phagocyte sur la paroi du vaisseau : c'est la **margination**. Puis, la cellule peut s'infiltrer dans le milieu interstitiel pour exercer son action immunitaire : c'est la **diapédèse**.



La réaction immunitaire non spécifique

Elle existe avant tout contact avec l'agent infectieux : sa mise en œuvre est donc **immédiate**. Chaque cellule peut reconnaître et détruire plusieurs types d'agresseurs (c'est la raison pour laquelle on parle de « **non-spécificité** »).

Quel que soit l'agent infectieux rencontré (**virus, bactérie, parasite**), le mode d'action est le même : c'est la **phagocytose**, initiée et entretenue par la réaction inflammatoire

Les acteurs de la réponse immunitaire innée

Les **macrophages** (tissulaires) et les **monocytes** (circulants) assurent avec les **granulocytes** la phagocytose. Les différents types de granulocytes (ou polynucléaires) sont les suivants :

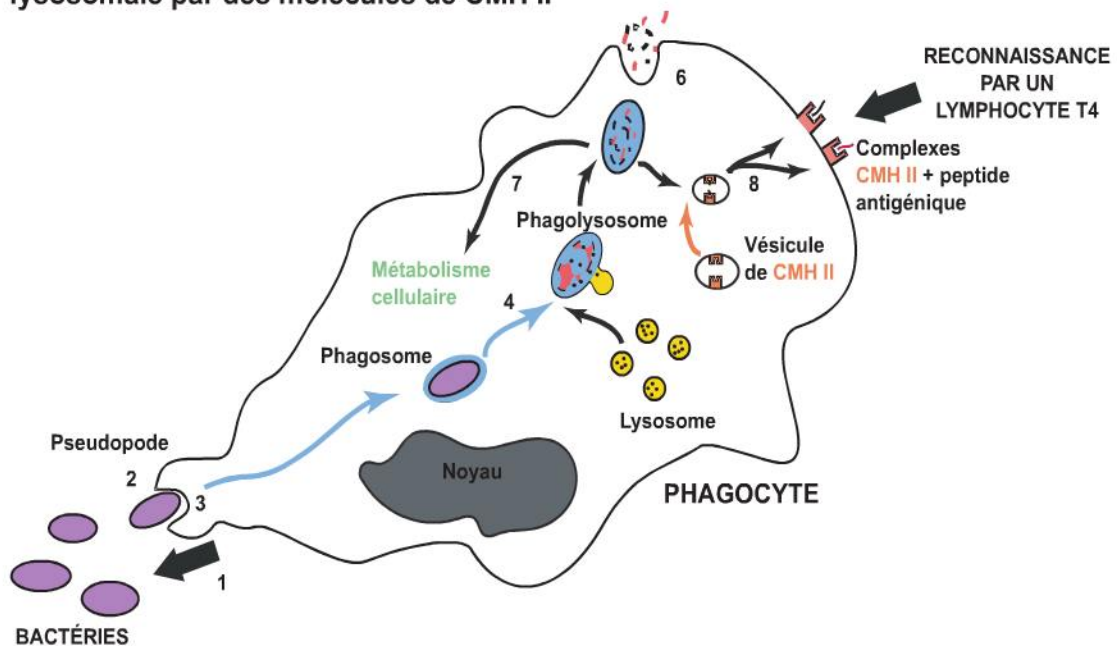
- **Neutrophiles** : lutte contre les bactéries.
- **Éosinophiles** : lutte contre les infections parasitaires et allergies.
- **Basophiles** : réactions inflammatoires et allergies.

Les étapes de la phagocytose

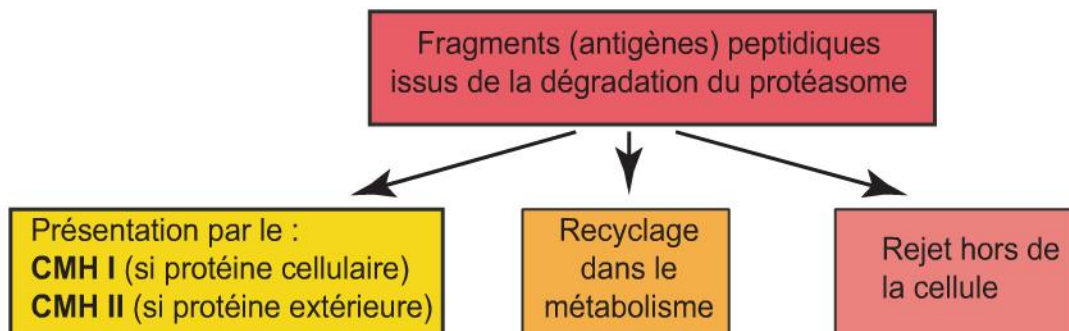
La phagocytose, permet de **reconnaître des éléments étrangers ou anormaux** : complexes immuns, débris cellulaires, cellules cancéreuses, bactéries, cellules infestées par un virus... déchets cellulaires, bactéries, virus... Dans le cas de complexes antigène-anticorps, on parle **d'opsonisation** (disparition des antigènes neutralisés par les anticorps).

La membrane du phagocyte adhère à la « proie » qui est finalement enfermée dans une vésicule cytoplasmique, le **phagosome**. Puis d'autres vésicules, les **lysosomes**, riches en enzymes hydrolytiques, s'accolent au phagosome et y déversent leur contenu : l'élément étranger est digéré et les déchets sont rejetés hors de la cellule par exocytose, recyclés dans la cellule ou encore présentés par des molécules de CMH II à la surface du phagocyte.

- 1 - Croissance de la paroi du phagocyte en direction de la bactérie (chimiotactisme)
- 2 - Reconnaissance et fixation de l'antigène sur des récepteurs du phagocyte
- 3 - Invagination de la paroi du phagocyte : phagocytose (sens strict) de la bactérie
- 4 - Fusion du phagosome avec un lysosome : formation du phagolysosome
- 5 - Digestion de la bactérie par les enzymes lysosomales
- 6 - Excrétion du contenu de la vésicule de digestion à l'extérieur du phagocyte
- 7 - Recyclage du contenu de la vésicule de digestion
- 8 - Présentation des peptides issus de la digestion lysosomale par des molécules de CMH II



Les différentes étapes de la phagocytose



Devenir des résidus de digestion des éléments phagocytés

L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée



Les acteurs de la réaction immunitaire spécifique (RIS) sont des anticorps (Ac) libres ou des lymphocytes : on parle donc de réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH) ou à médiation cellulaire (RIMC).

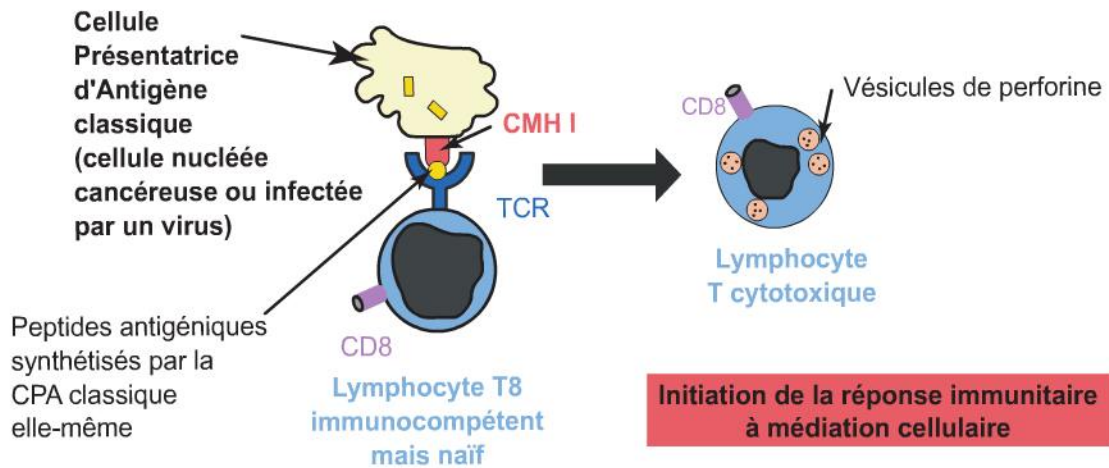
Cette réaction est spécifique car elle est adaptée à chaque agent infectieux. Ici, chaque cellule ne peut reconnaître par ses **récepteurs membranaires BCR** (*B-Cell Receptor* des LB c'est-à-dire les Ac membranaires) ou **TCR** (*T-Cell Receptor* des LT) qu'un seul type de molécule anormale ou étrangère.

- Elle nécessite une **reconnaissance préalable** de l'agresseur pour être efficace.
- La première mise en œuvre est retardée : c'est phase de latence de la réaction « **primaire** ».
- Ses modalités sont variées et font appel à des cellules : les lymphocytes T et B.

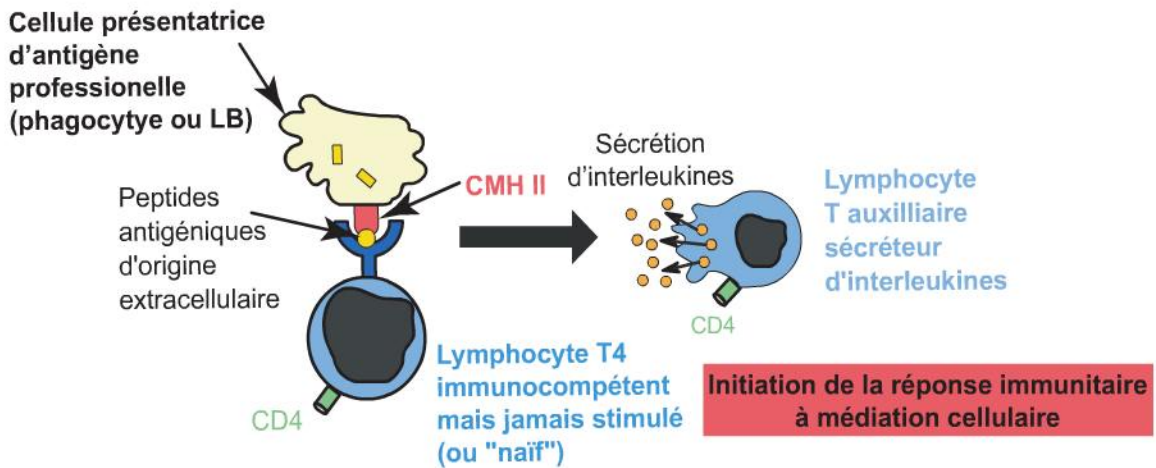
Elle se distingue de la réaction immunitaire non spécifique (RINS) par sa faculté de **conserver en mémoire** le souvenir de la première agression : une agression ultérieure par le même agent infectieux entraînera une réponse immunitaire plus rapide, plus affine et plus intense (réaction « **anamnestique** » ou « **secondaire** »).

Les réactions immunitaires spécifiques et non spécifiques sont intimement liées.

Leur séparation facilite la distinction mais s'avère très artificielle : il n'existe qu'une immunité. Ainsi, la RINS est indispensable à l'activation de l'immunité spécifique en lui présentant les antigènes et en retour, les produits des immunités spécifiques cellulaire et humorale améliorent les performances de RINS.



Sélection clonale et activation d'un LT8 par une CPA classique anormale ou infectée par un virus



Sélection clonale et activation d'un LT4 par une CPA professionnelle

Contactés cellulaires lors de l'initiation de la réponse immunitaire spécifique (RIMC et RIMH)

La réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH)



Première étape : la sélection clonale

L'entrée ou l'apparition dans l'organisme d'une molécule étrangère déclenche une production massive d'Ac spécifiques de cet antigène.

Le clone de LB qui reconnaît spécifiquement l'Ag internalise celui-ci, le dégrade par le protéasome (ou « immunoprotéasome ») et présente le produit peptidique de dégradation de l'AG aux LT4 par son CMH II. C'est l'initiation de la réponse immunitaire à médiation humorale.

Deuxième étape : la prolifération clonale des LB activés

L'activation d'un LB se traduit par une multiplication (à l'identique) intense de cette cellule par mitoses. L'activité des LT4 amplifie cette phase de **prolifération clonale**.

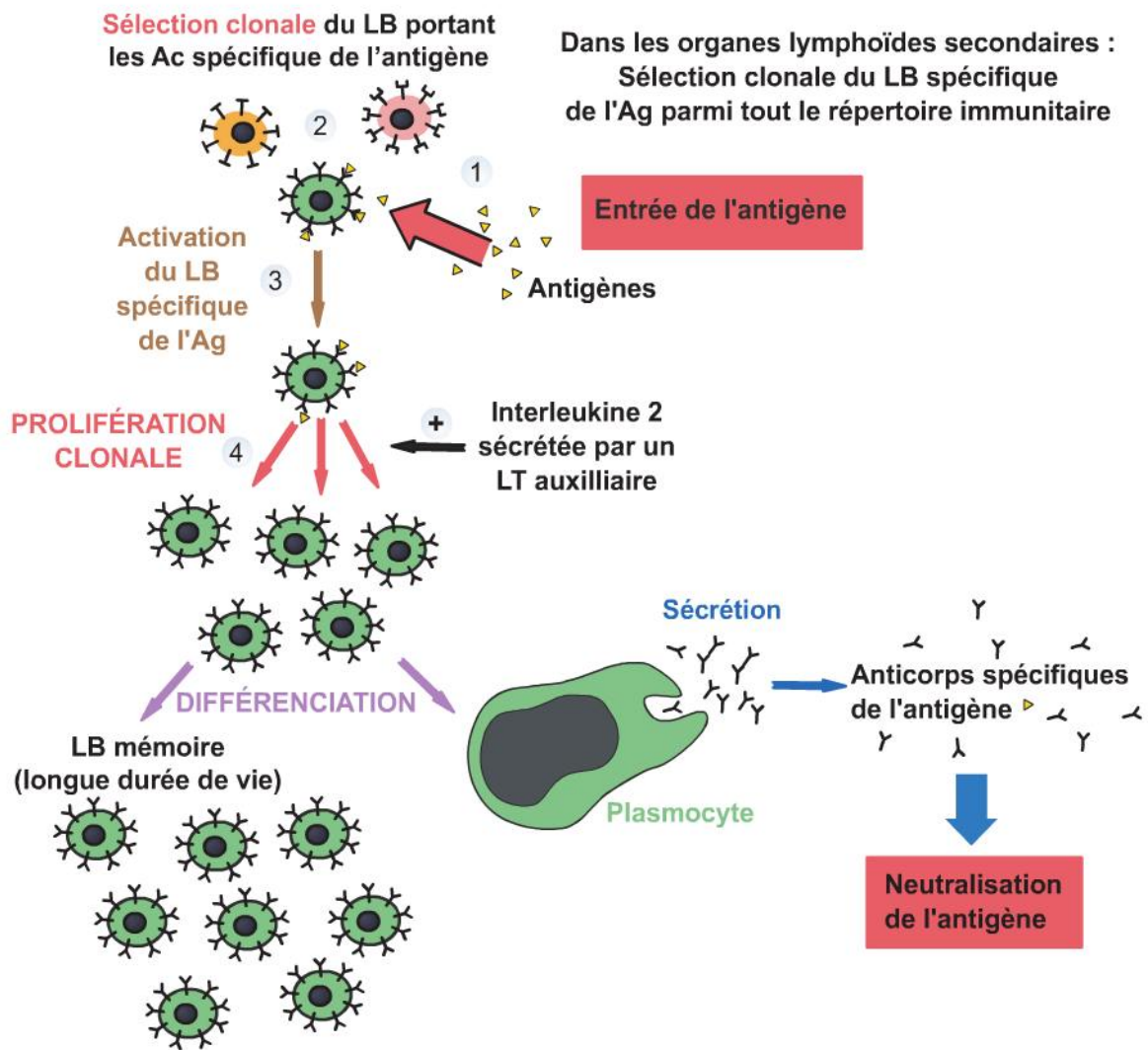
L'hypermutation somatique et la maturation d'affinité des anticorps : Lors de cette prolifération clonale, des gènes codant pour les parties variables des chaînes légères et lourdes subissent un nombre important de mutations. **Trois régions sont concernées par partie variable.** On parle de **régions HVR ou régions à haute variabilité**.

La commutation de classe des anticorps : lors de la prolifération clonale des LB, les gènes des LB se réarrangent pour fournir de nouveaux isotypes ou « classes » d'anticorps.

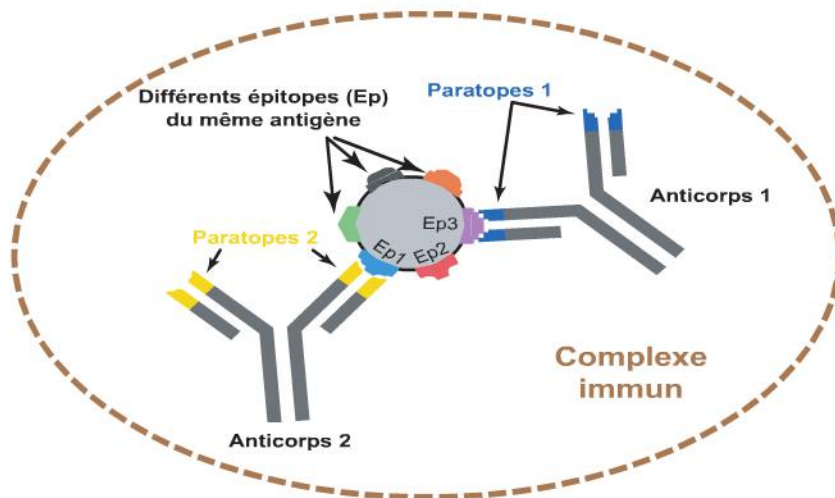
La différenciation des LB en plasmocytes et en cellules mémoire

Une partie des LB se différencie en plasmocytes : les plasmocytes sont des cellules sécrétrices d'immunoglobulines.

Une autre partie des LB se transforme en LB mémoire, cellules à **durée de vie longue**, et sont **beaucoup plus nombreuses** que les LB initialement présents dans l'organisme et spécifiques de cet antigène.



Vue générale de la réponse immunitaire spécifique à médiation humorale



La réaction antigène-anticorps

La réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC)



Les LT cytotoxiques qui dérivent des LT8 activés assurent l'immunité spécifique à médiation cellulaire.

Le résultat de la dégradation des protéines cellulaires fusionne ensuite avec des vésicules de CMH I en formation pour ensuite migrer à la surface de la cellule et être présenté aux LT8 en circulation.

La production de LT cytotoxiques

La rencontre entre un LT8 et une cellule présentant par son CMH I un fragment antigénique spécifique de ses récepteurs T active le LT8.

Après cette **sélection clonale** (comme pour la réponse à médiation humorale), une phase de **prolifération clonale** (soumise là encore à l'activité des LT4 après activation du LT4 par un phagocyte qui a par ailleurs dégradé un fragment de cellules infectées par un virus ou cancéreuses) aboutit à la différenciation de nombreux **LTc spécialisés** dans l'attaque des cellules présentant le même antigène et de nombreux **LTc mémoire**.

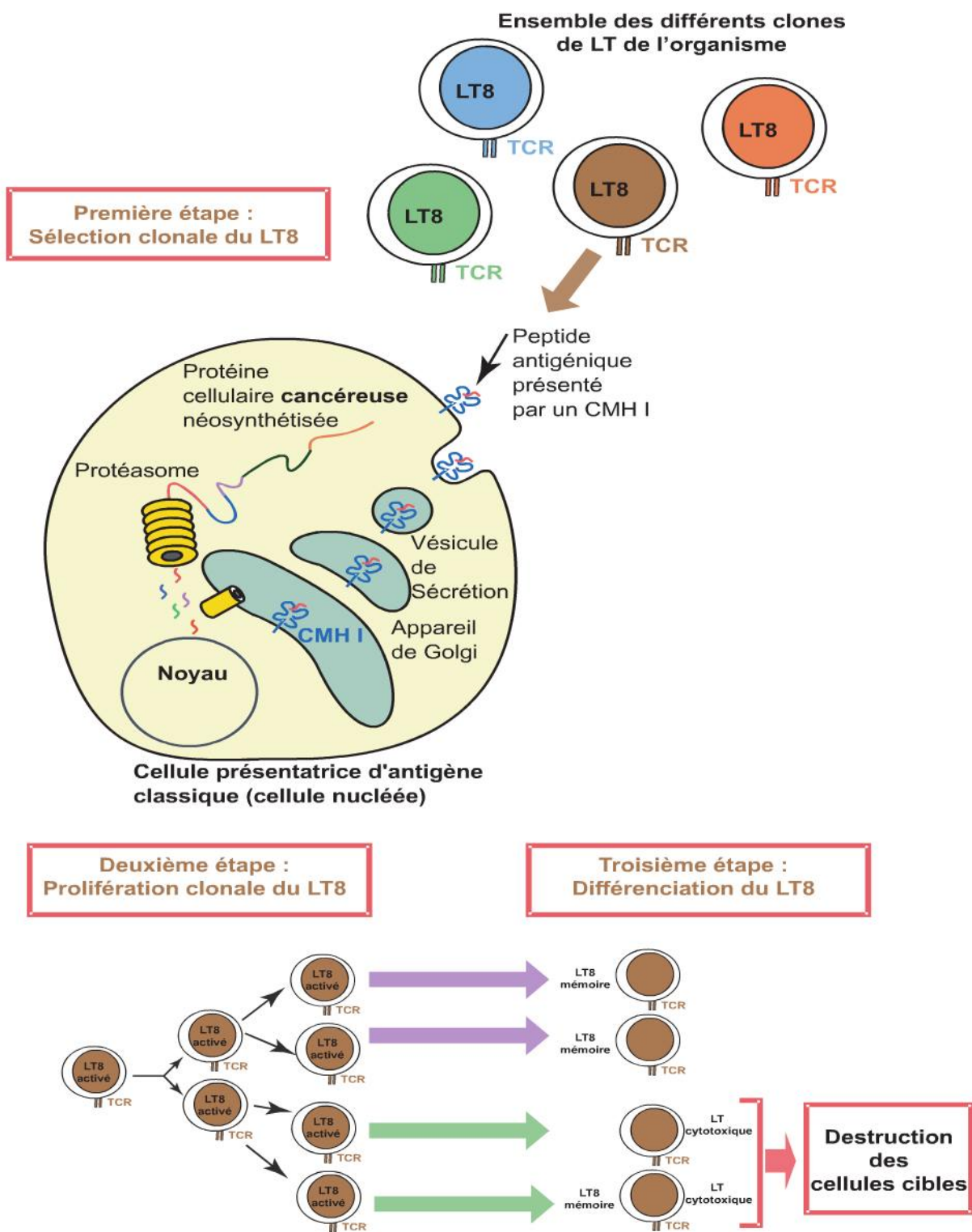
Mécanisme d'action des lymphocytes T8

Le contact entre LTc et cellule cible déclenche la libération par le LTc de substances qui entraînent, quelques heures plus tard, la mort de la cellule par différents mécanismes.

L'un d'entre eux est l'**apoptose**, mécanisme d'autodestruction cellulaire programmé génétiquement et qui peut être mis en route lorsque la cellule reçoit certains signaux de son environnement.

L'autre est la destruction directe par libération par le LTc de **perforines** qui détruisent la cellule par formation de pores (**choc osmotique**) au niveau de la membrane cellulaire.

La **phagocytose** assure ensuite l'élimination des débris.



La réponse immunitaire à médiation cellulaire

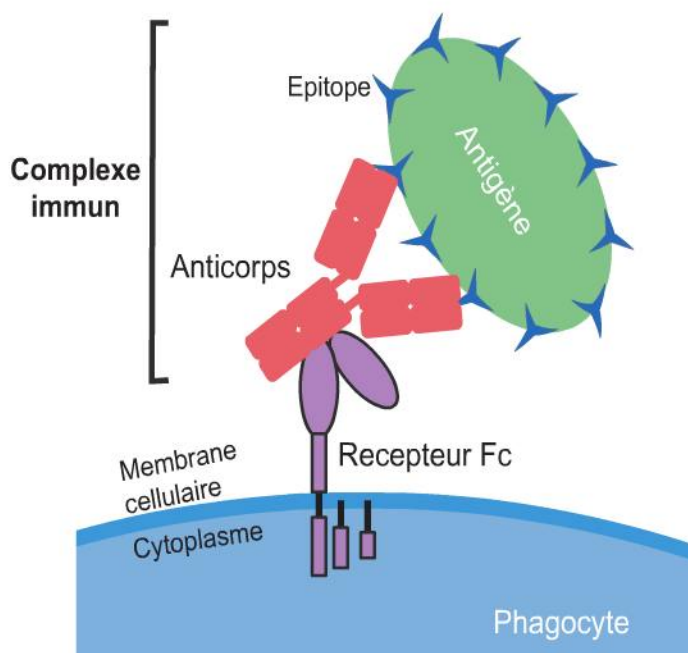
L'opsonisation



Les **protéines du complément** et les anticorps qui ont neutralisé des antigènes (**complexes immuns**) déterminent l'opsonisation :

- C'est une **aide à la phagocytose** par les macrophages et les monocytes (phagocytes) grâce aux **parties Fc des anticorps** fixés sur l'antigène qui seront reconnues. Ces phagocytes possèdent un **récepteur à la partie Fc (chaîne lourde) des anticorps** engagés dans un complexe immun ou RFc.
- C'est une **activation de la voie classique du complément** par les **anticorps (Ig G ou Ig M) fixés sur l'Ag**. Le complément (fraction C1) va ainsi marquer les complexes immuns et faciliter leur dégradation par phagocytose.

L'adhérence indispensable entre le phagocyte et sa proie est donc grandement facilitée par les **anticorps** et le **complément** qu'on qualifie parfois d'**opsonines**.



Initiation de l'opsonisation par un phagocyte après neutralisation de l'antigène par un anticorps spécifique



Le complément

Caractéristiques du complément

Le système du complément est un ensemble de plus de trente protéines plasmatiques et membranaires qui jouent un rôle très important dans l'élimination des micro-organismes.

Le complément participe à l'opsonisation, à la réponse inflammatoire, à l'élimination des complexes immuns et à la destruction des pathogènes.

Les protéines du complément sont en majorité synthétisées par le foie. La demi-vie de ces protéines est très courte : 1 ms pour les formes activées.

Fonctionnement général du complément

Le système du complément fonctionne par une cascade d'activation de ses composants. Il est activé rapidement et localement.

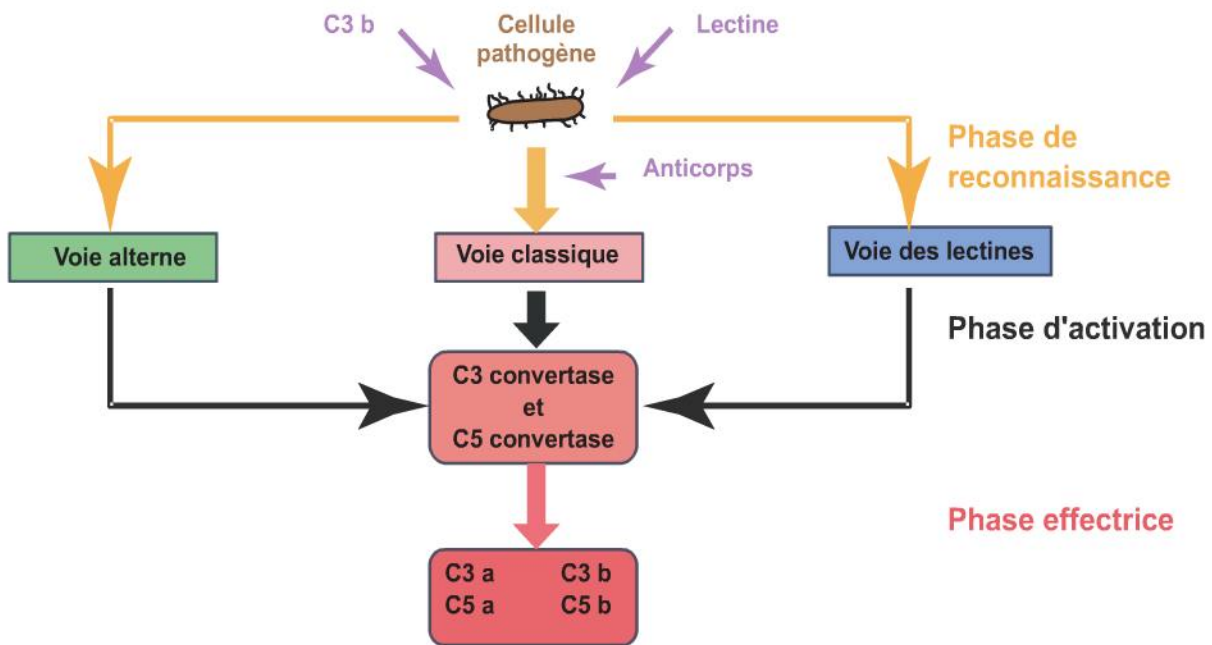
On distingue trois phases distinctes dans la mise en œuvre du complément :

- la **détection de l'entrée de micro-organismes** par certaines protéines du complément ;
- l'**activation du complément (trois voies)** qui entraîne la formation d'enzymes entraînant la synthèse des effecteurs du complément ;
- la **phase effectrice du complément (fonctions immunitaires)** qui aboutit toujours quelle que soit la voie d'activation, à la formation de deux activités : C3 et C5 convertase.

Ces deux activités permettent de produire les effecteurs du complément : C3a, C5a, C3b, C5b.

Les rôles des différentes fractions du complément

Fractions du complément	Rôles
C3b	Oponisation (C3b joue le rôle d'une opsonine et favorise la phagocytose d'une bactérie sur laquelle C3b s'est fixé), élimination des complexes immuns : C3b et C4b se lient aux récepteurs des érythrocytes et des monocytes.
C5b	C5b reste lié à la surface de la bactérie. Après fixation d'autres protéines du complément (C6, C7, C8, C9) formation d'un pore nommé complexe d'attaque membranaire ou CAM. Le CAM est responsable d'un choc osmotique (entrée d'eau) entraînant la mort de la bactérie
C3a et C5a	Anaphylatoxines qui activent les mastocytes et participent donc à la réaction inflammatoire



Les voies d'activation du complément

© Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

Copyright © 2014 Dunod.

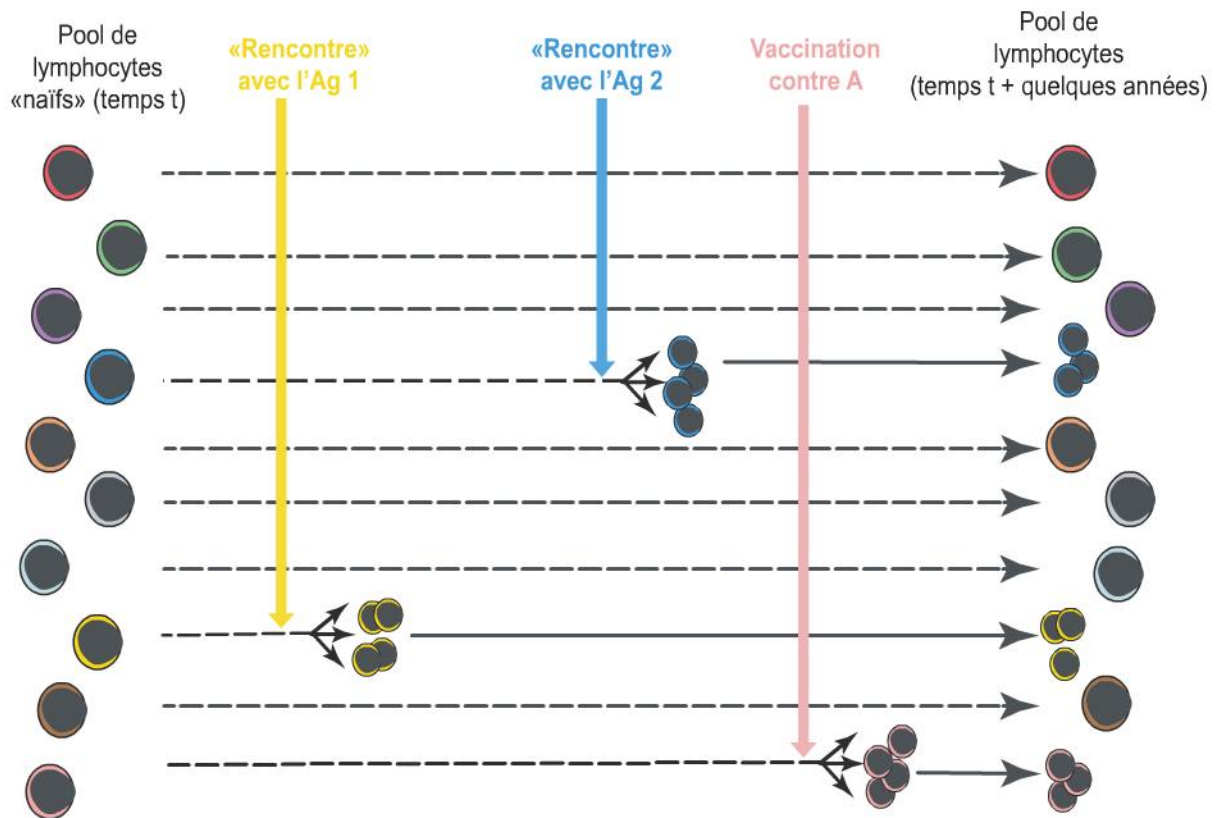


Le phénotype immunitaire

Le **phénotype immunitaire** ou « **répertoire immunitaire** » correspond à l'ensemble des clones de lymphocytes B et lymphocytes T présents à un moment de la vie.

Il correspond aussi à l'ensemble des différents **BCR** et **TCR** possédés par ces mêmes cellules.

Le phénotype immunitaire résulte des **stimulations antigéniques aléatoires** et des **vaccinations**.

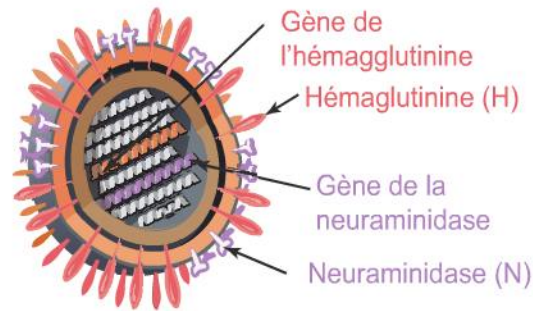


Évolution du phénotype immunitaire au cours de la vie

Le virus de la grippe et le VIH

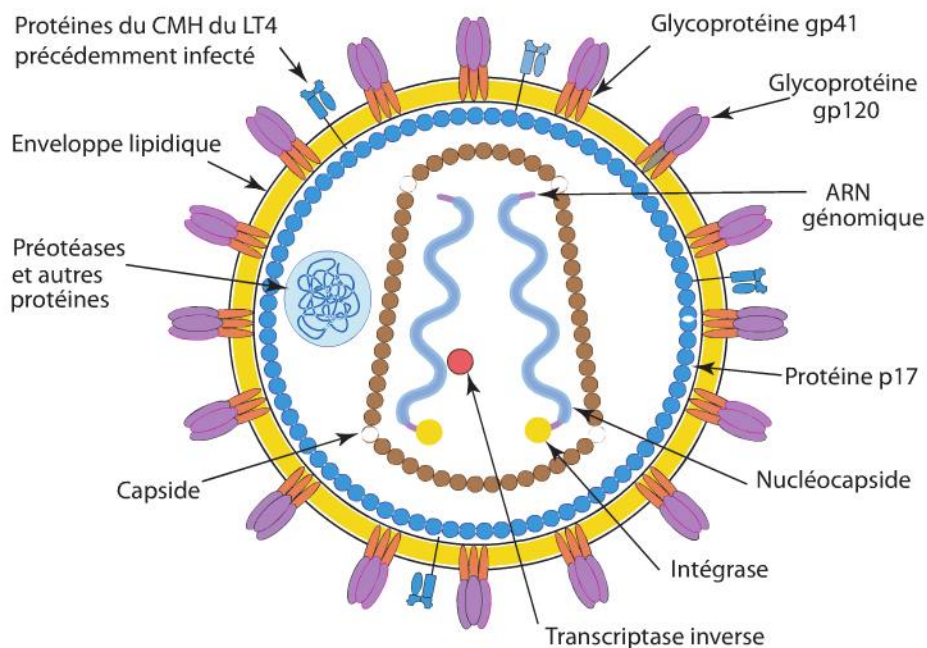


Le virus de la grippe est un virus à ARN enveloppé mais il n'est pas un rétrovirus. Son ARN est directement actif, sans rétrotranscription



Structure du virus de la grippe

Le **VIH** est un virus à ARN particulier, nécessitant une phase de transformation de l'information génétique sous forme d'ADN : on parle de **rétrovirus**. Attention : tous les virus à ARN ne sont pas tous des rétrovirus. Chaque particule de VIH possède une enveloppe externe sur laquelle se trouvent des glycoprotéines dont la **gp120** qui permet aux virus de se fixer à la surface des lymphocytes T4. La particule virale contient une enzyme importante : la réverse transcriptase (= transcriptase inverse).



Structure du VIH



Les étapes de l'infection par le VIH

Trois modes de contamination par le VIH sont reconnus :

- la transmission lors de rapports sexuels non protégés ;
- la contamination par le sang est possible lors de transfusions ou d'injections de produits sanguins contaminés, ou suite à l'utilisation de seringues ou d'aiguilles non stérilisées ;
- la transmission de la mère à son enfant (au cours de la grossesse, à l'accouchement, par l'allaitement) est également fréquente.

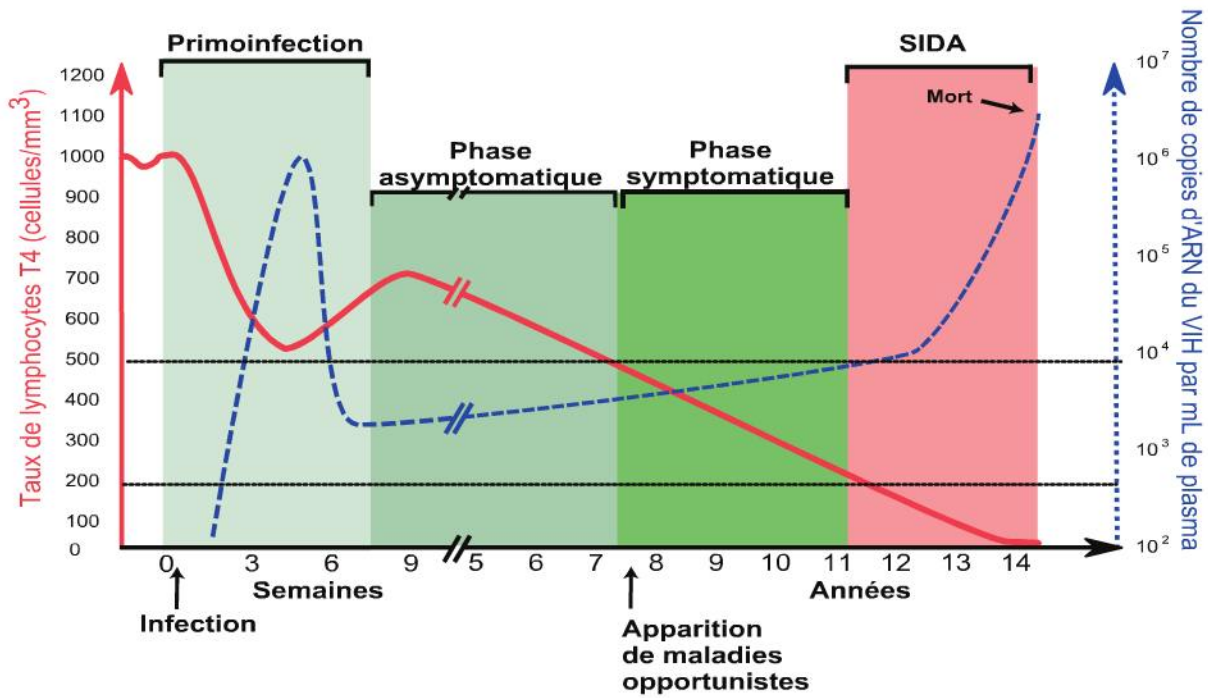
Le **premier événement** est la contamination par le VIH (et pas la primo-infection qui est une phase durant plusieurs mois).

Ensuite, suivent **trois mois environ de « primo-infection »** (ou « phase aiguë ») : les quelques premières semaines sont caractérisées par un **état grippal** (primo-infection) **aiguë**, avec une charge virale élevée de virus dans le sang. Une réponse immunitaire adaptative s'ensuit, qui contrôle la phase aiguë et restaure largement le taux des cellules T CD4 mais n'éradique pas le virus.

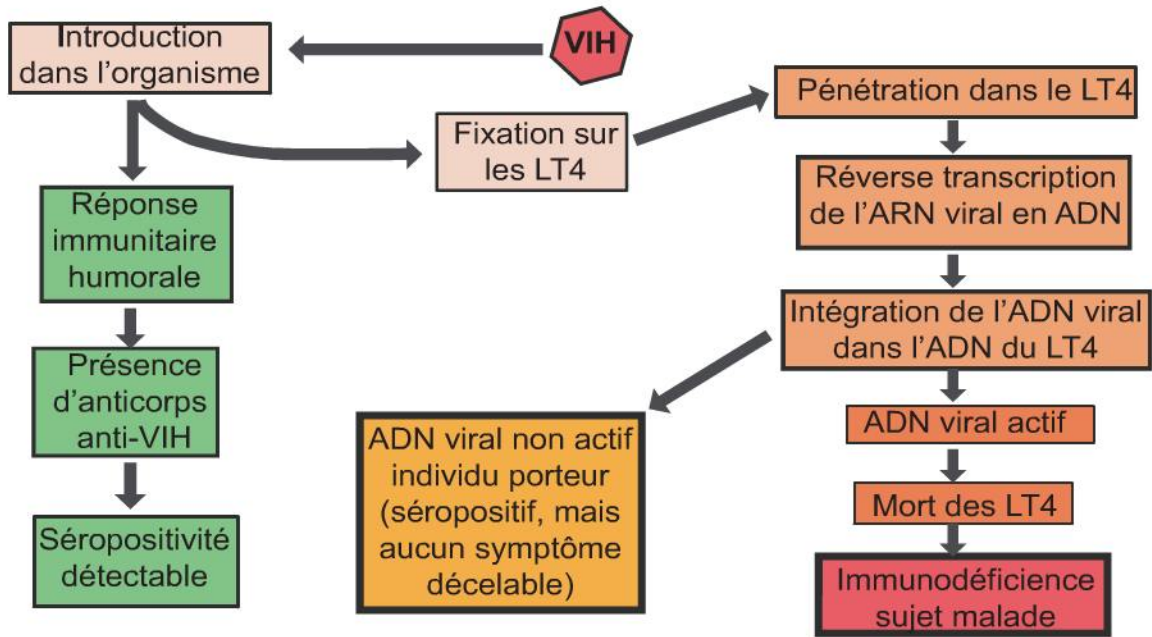
Après 2 à 6 semaines après la contamination : apparition d'Ac (séro-conversion) anti-VIH pendant que la charge virale diminue. Les anticorps peuvent être présents auparavant mais non détectables (malgré la bonne détectabilité des méthodes immuno-enzymologiques utilisées).

La phase asymptomatique suit la primo-infection et peut durer des années, sans aucun signe visible d'infection. Des infections opportunistes et d'autres symptômes apparaissent et deviennent plus fréquents lorsque le nombre de cellules LT4 chute **en dessous de 500 cellules par μL** . **La maladie entre alors dans la phase symptomatique.**

Lorsque le nombre de cellules LT4 tombe **en dessous de 200 cellules par μL** , on dit que le patient a le **sida** (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis) : apparition de différentes maladies comme la tuberculose, zona, toxoplasmose, syndrome de Kaposi...



Les différentes phases de l'infection par le VIH



Les étapes de l'infection par le VIH et son évolution



La vaccination et la sérothérapie

Principe réponses immunitaires primaire et secondaire

Toute technique de vaccination vise à reproduire une situation naturelle, celle de l'immunité acquise contre un agent pathogène suite à une première infection guérie. La vaccination est une mise en mémoire de la réaction immunitaire initiale.

Principe de la vaccination

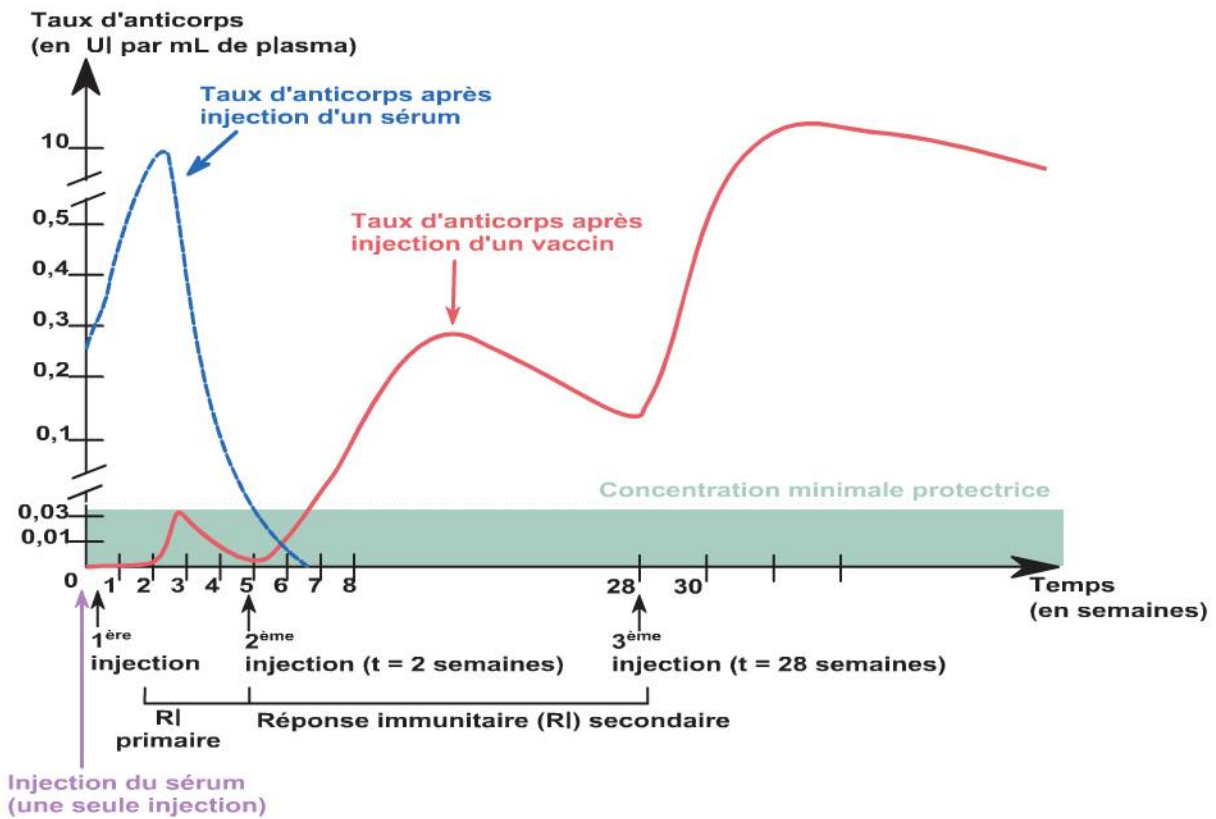
Le principe consiste à présenter au système immunitaire le virus, la bactérie, ou la toxine inactivée sous une forme immunogène (le microbe, ou ses antigènes, doit déclencher une forte réaction immunitaire), et non pathogène.

Fréquemment, le premier contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne une réaction immunitaire lente et quantitativement peu importante. Cette réponse dite primaire doit alors être renforcée par un ou des rappels qui entraînent une réaction immunitaire plus rapide, plus ample, plus intense, à l'origine d'une protection efficace plus durable : la réponse immunitaire secondaire.

Cette protection repose sur le fait qu'en cas d'entrée ultérieure du pathogène dans l'organisme immunisé, les défenses immunitaires acquises sont rapidement opérationnelles.

La sérothérapie

Lorsqu'une protection immédiate est nécessaire, une vaccination peut s'avérer trop lente pour être protectrice. Lors d'une blessure par un objet souillé on injecte simultanément un **vaccin**, dans le cas où la date du dernier rappel antitétanique n'est pas connue, et un **sérum antitétanique** composé d'anticorps antitoxine tétanique pour procurer une protection immédiate. On parle ainsi de **sérovaccination** puisqu'on associe une **vaccination** et une **sérothérapie**.



Évolution au cours du temps des taux d'anticorps spécifiques dans le plasma en réponse à l'injection d'un vaccin et d'une dose de sérum

Composition et rôles des adjuvants vaccinaux

Composition	Rôles
Sels d'aluminium, de squalène (organique) ou de mélanges lipidiques ou de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (bacilles de la tuberculose) tués et déshydraté (et donc totalement inoffensifs)	Maintenir l'antigène à proximité du site d'injection, activer les cellules présentatrices d'antigènes et favoriser la reconnaissance immune et la production d'interleukines



Le vaccin contre la grippe

Les recommandations générales du vaccin

Le vaccin est recommandé pour les **personnes de 65 ans et plus**, les **femmes enceintes** (quel que soit le trimestre de grossesse), les **personnes et enfants à partir de 6 mois atteints de pathologies particulières** (respiratoires, mucoviscidose, cardiopathies, néphropathies, drépanocytoses, diabète, hépatopathies...) mais aussi **les professionnels de santé et le personnel navigant des bateaux et avions ainsi que les personnels de l'industrie du voyage en contact avec des voyageurs**.

Efficacité du vaccin

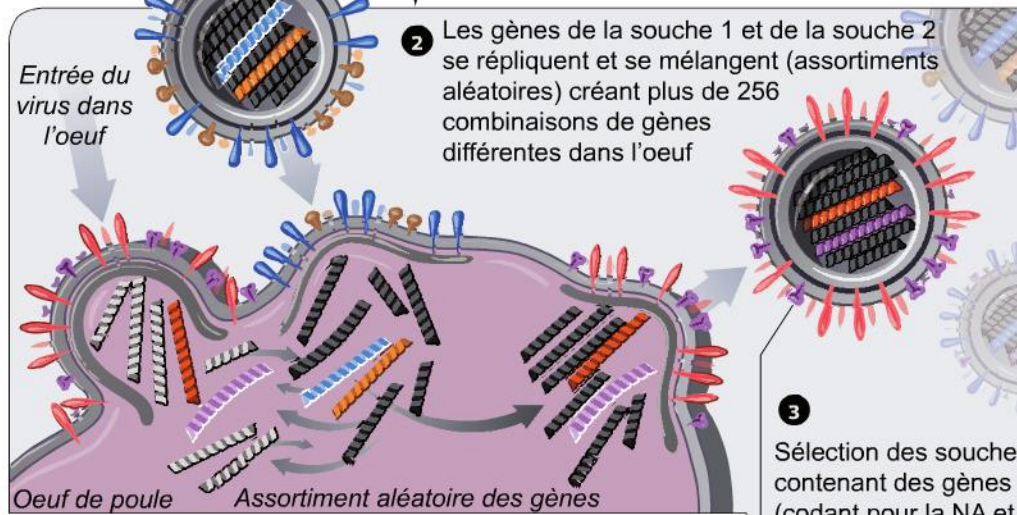
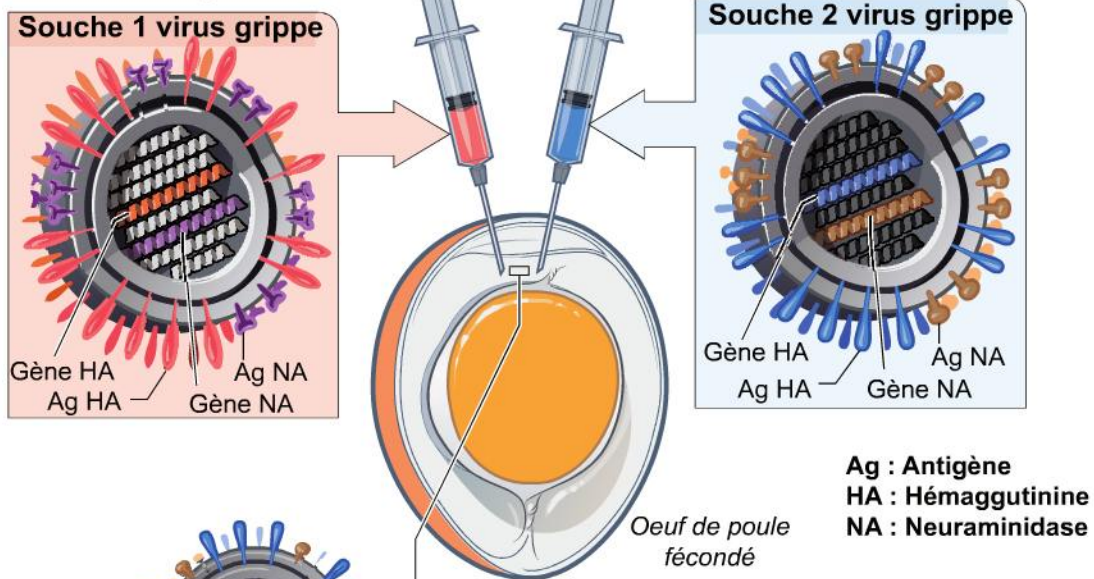
La persistance des anticorps est limitée dans le temps : la protection conférée par les anticorps créés après la vaccination peut aller de **6 mois à 8-9 mois pour les personnes âgées de 65 ans et plus**. Les anticorps persistent plus longtemps chez les personnes plus jeunes. Une revaccination est donc nécessaire chaque année. **Les variations antigéniques des virus circulants sont une autre raison de se faire revacciner annuellement**.

Composition du vaccin contre la grippe

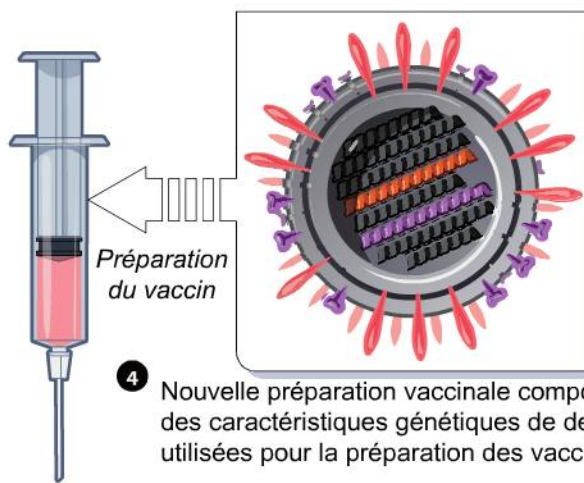
L'Organisation mondiale de la santé (OMS) édite chaque année une recommandation sur la composition des vaccins, en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud. Conformément aux recommandations émises par l'OMS, les vaccins contre la grippe saisonnière sont trivalents et dirigés contre deux souches de virus influenza A [A(H1N1) et A(H3N2)] et une souche de virus influenza B.

La composition du vaccin contre la grippe est actualisée chaque année en fonction des souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont les plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

1 Les souches de deux virus de la grippe 1 et 2 (de l'année n) sont injectées dans un oeuf de poule fécondé



3 Sélection des souches contenant des gènes (codant pour la NA et la HA) de la souche 1 et de la souche 2 pouvant se reproduire efficacement dans les oeufs



Méthode d'élaboration d'un vaccin contre la grippe

Copyright © 2014 Dunod.
© Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

Immunologie



Les principaux vaccins et leurs constituants

Les différents types de vaccins actuels

Vaccins	Vivants	Tués	Fraction Antigénique
Viraux contre	Rougeole. Oreillons. Poliomyélite (Sabin). Rubéole. Papillomavirus humain (HPV).	Grippe (virus entier). Poliomyélite (Salk). Rage (cellules humaines diploïdes).	Hépatites A et B (antigène HBs de surface inactivé). Grippe (vaccin fractionné).
Bactériens contre	Tuberculose (BCG). Typhoïde (oral).	Choléra. Coqueluche. Peste. Typhoïde.	Diphtérie (anatoxine). Haemophilus. Méningite à méningocoque. Pneumocoques. Tétanos (anatoxine).

Il existe aussi des **vaccins anti-cancer** et des vaccins thérapeutiques. Des progrès récents ont permis de développer de nouveaux types de vaccins :

- le vaccin développé contre le papillomavirus humain (HPV) protège contre l'infection de jeunes femmes par le HPV. La vaccination contre le virus HPV permet de protéger contre le cancer du col de l'utérus
- il existe aujourd'hui des vaccins thérapeutiques qui permettent d'avoir une action curative (et non préventive comme les autres vaccins) en stimulant activement les défenses immunitaires, en particulier chez les sujets immunodéprimés (sida).

Test Elisa (immuno-enzymologie)



Le test **Elisa** (*Enzyme-Linked-ImmunoSorbent Assay*) est une méthode immuno-enzymatique très utilisée, reposant sur l'utilisation de la **réaction antigène-anticorps** et d'une **enzyme, couplée soit à un antigène, soit à un anticorps**. Lorsque la réaction est positive, le produit de l'enzyme est formé et est visualisé par l'apparition d'une **couleur spécifique**.

Ce n'est qu'après un délai d'une vingtaine de jours environ que l'on peut détecter la présence dans le sang d'anticorps anti-VIH. Ces molécules sont le résultat de l'intervention de mécanismes immunitaires complexes : détection de la présence du virus dans l'organisme puis développement progressif de populations cellulaires capables de sécréter les anticorps.

Les techniques de laboratoire utilisées reposent sur la **grande spécificité** de la liaison entre un anticorps et la molécule qui a déclenché sa production, c'est-à-dire un antigène.

Le test pratiqué le plus couramment est un test Elisa qui doit être **obligatoirement réalisé en double pour chaque patient**.

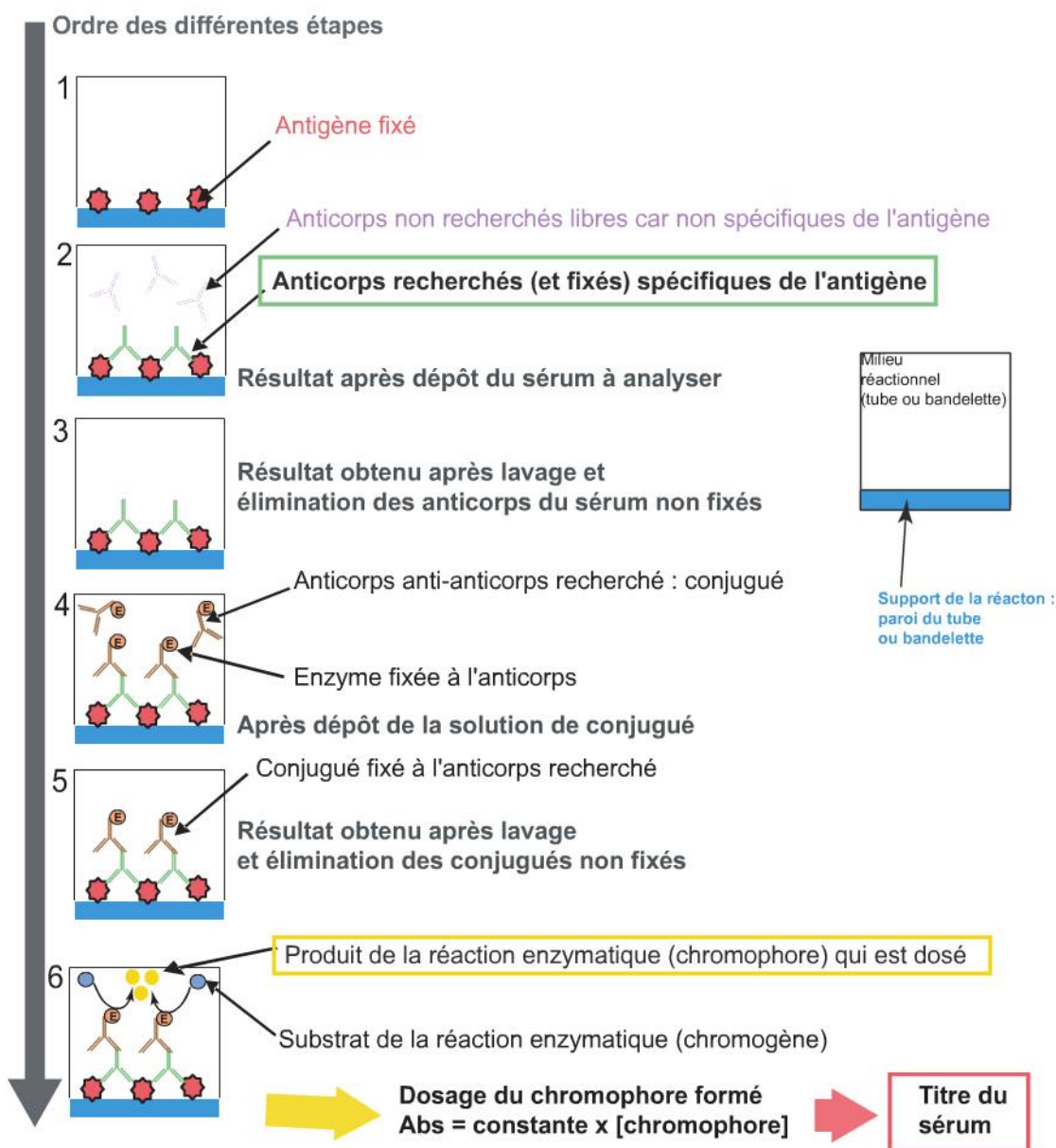
Le test Elisa vise à détecter la présence dans le sérum d'anticorps anti-VIH en retenant ces derniers par des antigènes VIH fixés sur un support. La méthode est sensible mais sa fiabilité n'est pas parfaite.

Un test peut être négatif parmi les deux tests obligatoires parce que le temps écoulé depuis le contact contaminant est trop bref.

Par ailleurs, il est obligatoire de confirmer un test Elisa positif par une autre méthode : on utilise alors un test nommé Western Blot, pratiqué sur un autre prélèvement sanguin.

Deux cas particuliers de détection du VIH

Détection de la présence du VIH chez les nouveau-nés	Diagnostic précoce de la contamination chez l'adulte
On réalise une PCR : on met en évidence le génome viral par amplification génique.	On recherche les antigènes viraux p24 (apparaissant avant les anticorps anti-VIH) dans le sang et la charge virale.



Les différentes étapes du test Elisa

Western Blot

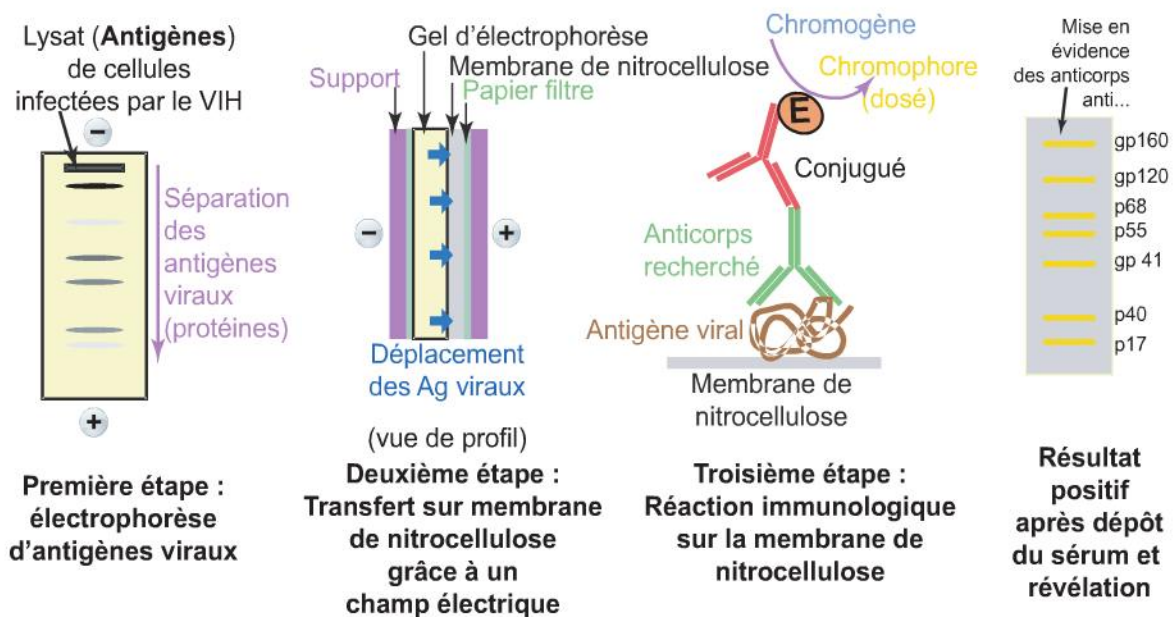


En cas de test Elisa de détection des anticorps anti-VIH **positif** ou **douteux** (**deux résultats du test ELISA contradictoires**), la loi oblige les laboratoires à réaliser un test de confirmation sur un **autre prélèvement** et par une **autre technique** : on réalise alors un test de Western Blot, beaucoup plus fiable que le test Elisa mais plus coûteux et de mise en œuvre plus délicate.

Première étape : séparation de protéines virales « synthétiques » (issues de cellules infectées par le VIH) par **électrophorèse** sur **gel de polyacrylamide**. On obtient différentes bandes contenant un seul Ag viral.

Deuxième étape : transfert (dans un champ électrique) des protéines depuis le gel d'électrophorèse vers une membrane de nitrocellulose.

Troisième étape : on additionne le sérum du patient. Si ce sérum contient des anticorps anti-VIH, ils vont se fixer sur les bandes correspondant aux antigènes spécifiques. Cette réaction antigène-anticorps est révélée par réaction enzymatique colorée (comme le test Elisa).



Principe du Western Blot

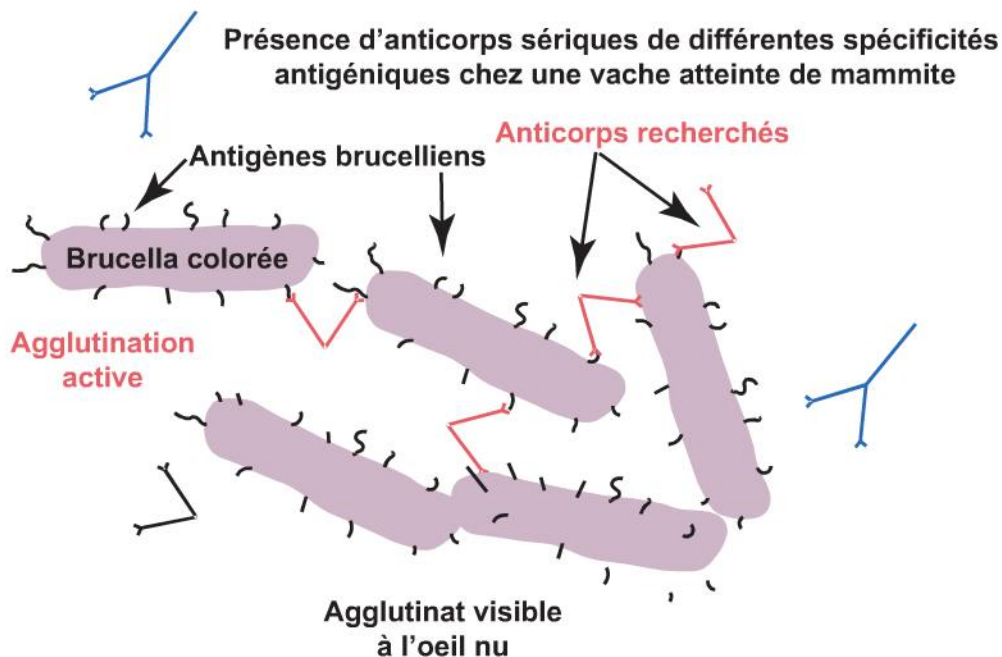
Ces techniques utilisent un **antigène (Ag) figuré** ou **particulaire** (cellule, bactérie, parasite, billes de latex ou GR sensibilisé...), un anticorps (Ac) agglutinant c'est-à-dire capable de lier deux molécules d'Ag différents.

Résultat : il se forme un réseau visible à l'œil nu sous la forme d'un agglutinat (amas plus ou moins volumineux de complexes immuns).

Agglutination active : l'agglutination résulte d'une union entre un Ac agglutinant (en général IgM) et un Ag appartenant à une particule.

Agglutination indirecte : l'agglutination fait intervenir un Ac non agglutinant (en général IgG) et un Ag faisant normalement partie intégrante de la particule en faisant appel à un artifice (SAB...) ou grâce à des Ac anti-Ac qui rassemblent ces cellules et les agglutinent.

Agglutination passive : agglutination réalisée entre un Ac agglutinant et un Ag normalement soluble mais rendu particulaire par fixation sur un support figuré (billes de latex ou globules rouges). On dit alors que les billes ou les GR sont sensibilisés par un Ag.



Exemple d'une recherche d'anticorps anti-Brucella chez une vache suspectée de mammite par agglutination active

Les techniques de neutralisation



Les antigènes doivent posséder une activité particulière

L'antigène étudié doit être doté d'une activité biologique spécifique : activité enzymatique, activité hémagglutinante ou activité toxique...

L'antigène doit comporter deux sites importants :

- **Site antigénique** = épitope sur lequel se fixe l'anticorps spécifique.
- Site responsable de l'activité biologique = site actif d'une enzyme.

La fixation de l'anticorps neutralise l'activité biologique

La formation d'un immun-complexe Ag-Ac se traduit par la perte des propriétés de l'Ag : l'Ag est « **neutralisé** » par l'Ac.

Neutralisation d'une activité enzymatique : un anticorps anti-enzyme va neutraliser l'action spécifique d'une enzyme sur son substrat.

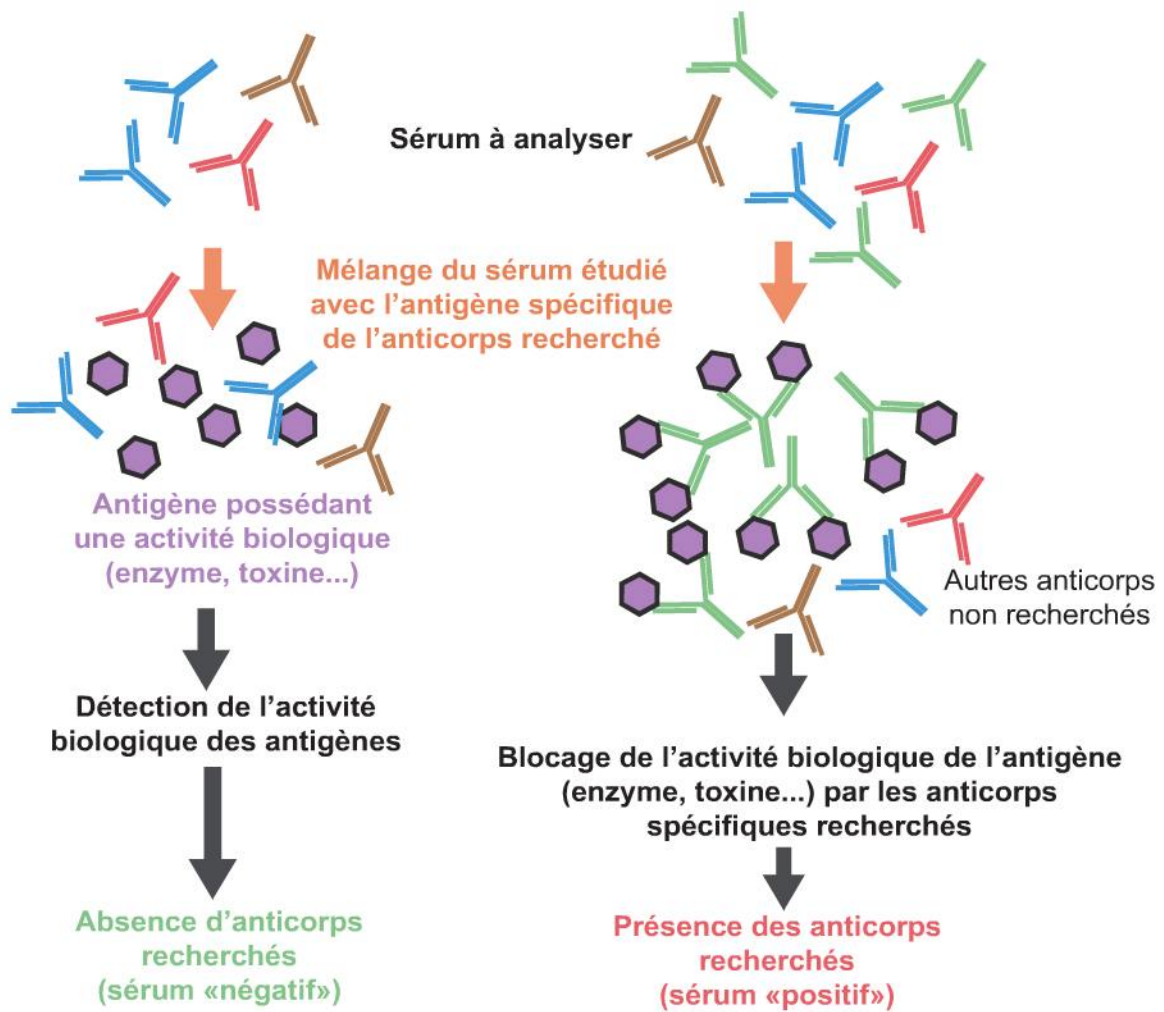
Lorsque le sérum est dépourvu des Ac spécifiques recherchés, l'enzyme reste libre et conserve son activité enzymatique.

Lorsque le sérum renferme des Ac spécifiques, leur fixation sur l'épitope neutralise l'activité enzymatique de l'Ag. L'addition du substrat de l'enzyme permet de conclure si le sérum renferme ou non des anticorps spécifiques.

Applications pour le diagnostic d'infections bactériennes : les streptocoques du groupe A sécrètent des enzymes qui sont d'excellents Ag : streptolysine O (**hémolytique**), streptodornase (**hydrolyse l'ADN**), streptokinase (**fibrinolytique**) et **streptohyaluronidase** (dégrade l'acide hyaluronique).

Il existe aussi d'autres techniques permettant :

- la recherche d'anticorps neutralisant une activité toxique ;
- la recherche d'anticorps neutralisant une activité hémagglutinante (**attention : il ne s'agit pas ici d'une technique d'agglutination**).

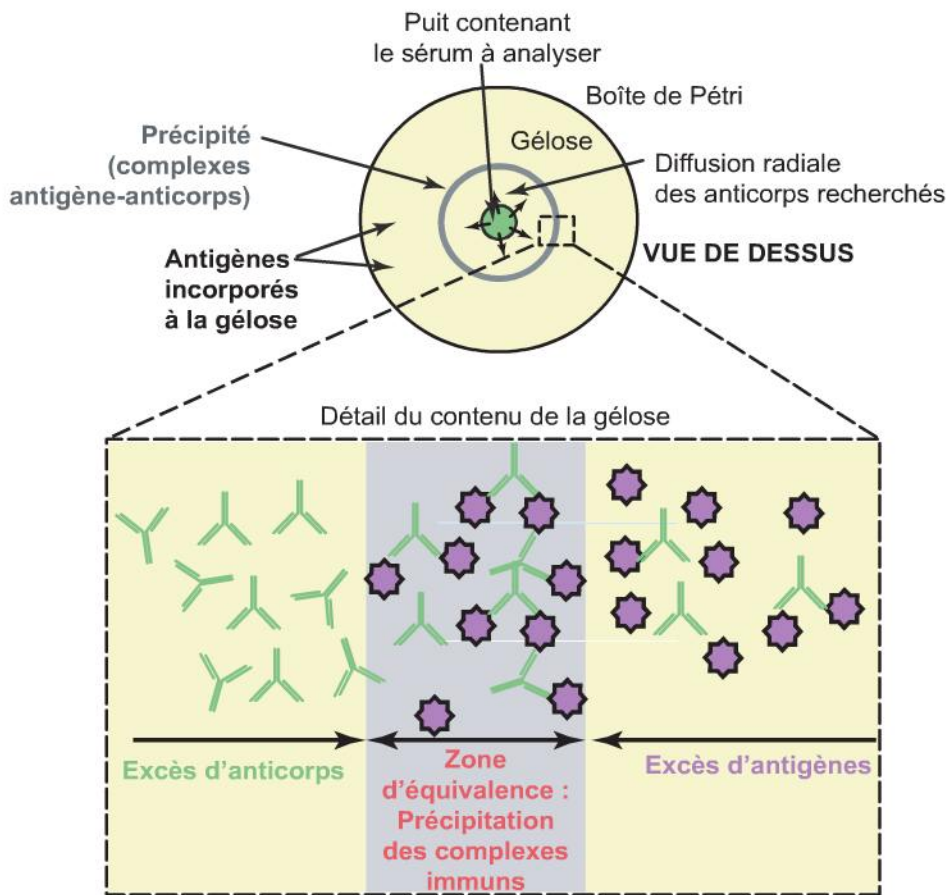


Principe d'une réaction de neutralisation lors de la recherche d'un anticorps spécifique d'un antigène possédant une activité enzymatique

Immunoprécipitation radiale simple (technique de Mancini)



La technique de Mancini est une technique de mise en évidence d'anticorps (ou d'antigènes) spécifiques d'un antigène (respectivement, d'un anticorps) par l'intermédiaire d'une diffusion de l'anticorps (la plupart du temps) à partir d'un puits creusé dans la gélose. L'autre protagoniste (l'antigène la plupart du temps) est incorporé à la gélose avant de la couler dans la boîte de Pétri.



La technique de Mancini et son interprétation

Un **arc de précipitation** indique la présence d'un précipité antigène-anticorps spécifique de l'antigène incorporé à la gélose et donc **révèle la présence de l'anticorps recherché dans le sérum étudié.**



Immunoprécipitation radiale double (technique d'Ouchterlony)

Contrairement à la technique de Mancini où seul l'anticorps (ou l'antigène) est déposé dans un puits, dans la technique d'Ouchterlony la gélose ne contient ici ni Ac ni Ag : les deux protagonistes de la réaction de précipitation sont déposés dans deux puits distincts.

Application de la technique d'Ouchterlony

La méthode d'Ouchterlony peut être utilisée notamment :

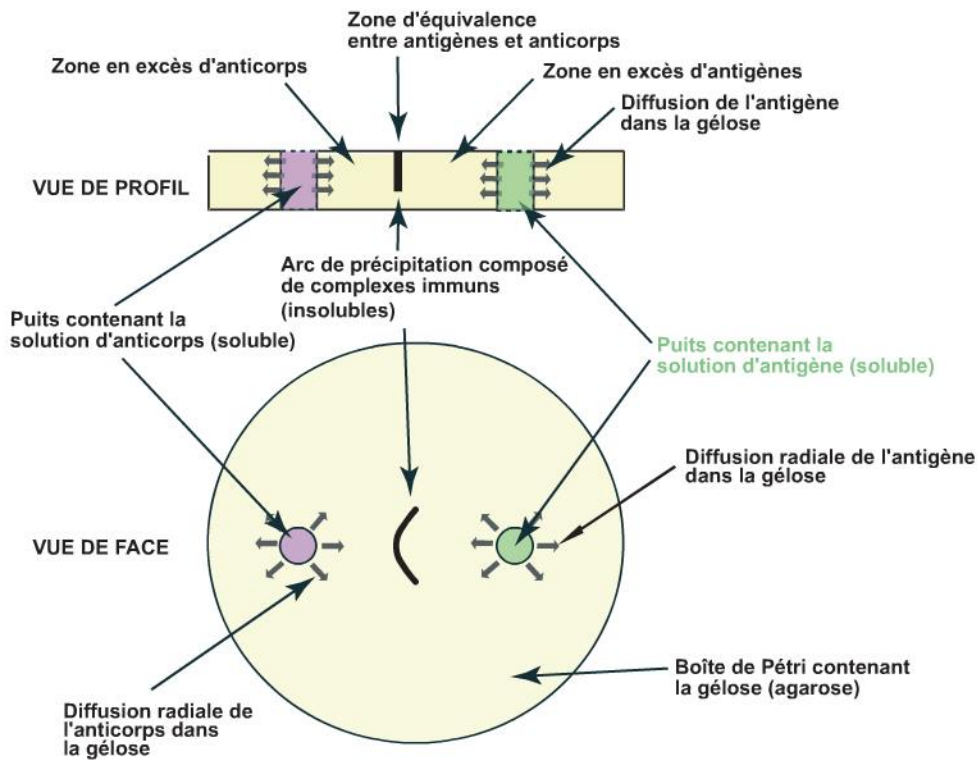
- pour détecter la présence d'anticorps spécifiques dans un sérum ;
- pour mettre en évidence un antigène donné dans un liquide biologique ;
- pour déterminer la zone d'équivalence ;
- pour évaluer le degré d'identité (nul, total ou partiel) entre différents antigènes.

Conditions de précipitation

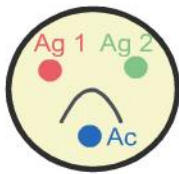
Lorsqu'à l'intérieur du gel Ag et Ac se trouvent dans un rapport optimal de concentration, l'union Ag-Ac aboutit à la formation d'un édifice de grande taille qui ne peut plus diffuser dans le gel. Il se forme une ligne de précipitation visible à l'œil nu.

La diffusion dépend de la taille, de la masse et de la solubilité de chaque molécule. La diffusion est donc différente pour chaque molécule d'un mélange.

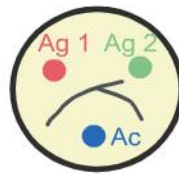
Pour chaque complexe Ag-Ac il apparaît une ligne de précipité différente. Dans chaque cas, la diffusion peut être libre ou accélérée par un champ électrique : on parle alors **d'immunoélectrophorèse** (si diffusion double) ou **d'immunoélectrodifusion** (diffusion simple).



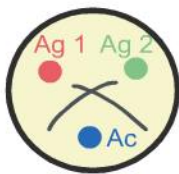
Résultat positif lors d'une immunodiffusion radiale double (technique d'Ouchterlony)



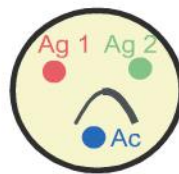
Les deux antigènes Ag 1 et Ag 2 sont identiques



Les deux antigènes Ag 1 et Ag 2 présentent entre eux une réaction croisée



Les deux antigènes Ag 1 et Ag 2 sont totalement différents



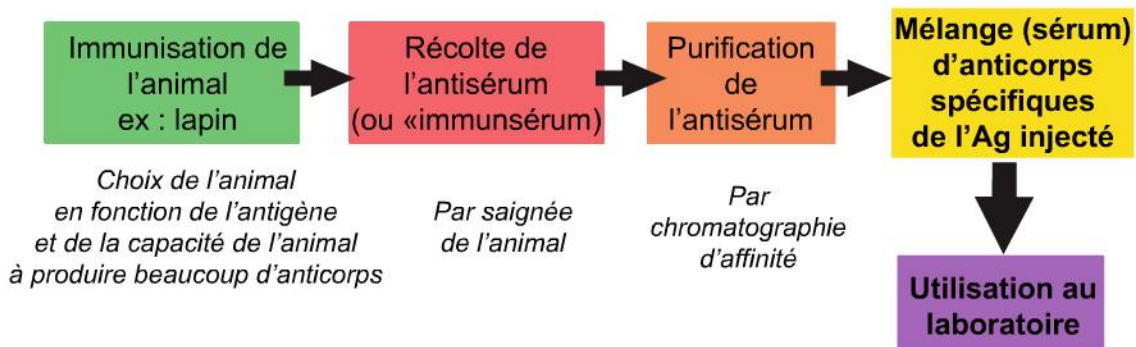
Les deux antigènes Ag 1 et Ag 2 sont identiques mais Ag 2 est en plus grande concentration que Ag 1

Évaluation du degré d'identité entre deux solutions d'antigènes par la technique immunologique d'Ouchterlony



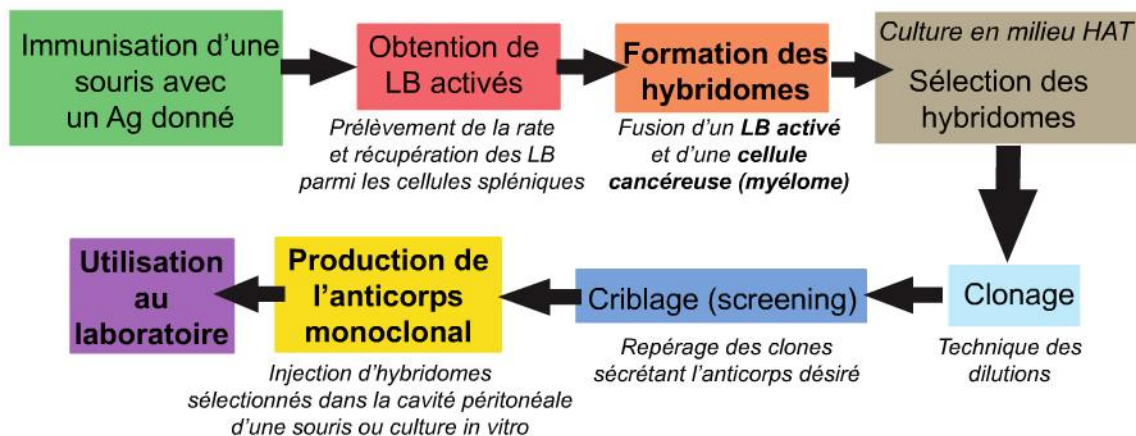
Techniques de production d'anticorps

Les anticorps (Ac) sont souvent utilisés au laboratoire de biologie d'analyse et de recherche. Selon leur capacité à reconnaître un ou plusieurs **épitopes** (partie de l'antigène fixée par l'Ac) d'un même antigène, on distingue respectivement les **anticorps monoclonaux** et **polyclonaux**.



Technique de production d'anticorps polyclonaux

Les Ac polyclonaux sont des mélanges d'Ac sériques dirigés contre l'ensemble des épitopes d'un immunogène donné. Les différents Ac sont produits par **un ensemble de clones différents de plasmocytes** (donc par des clones de LB différents).



Technique de production d'anticorps monoclonaux

Il est souvent utile de réaliser des analyses avec des Ac d'affinité unique et dirigés **contre un seul épitope**. Ces **Ac monoclonaux tous identiques** sont obtenus à partir d'un **seul clone de plasmocytes**.

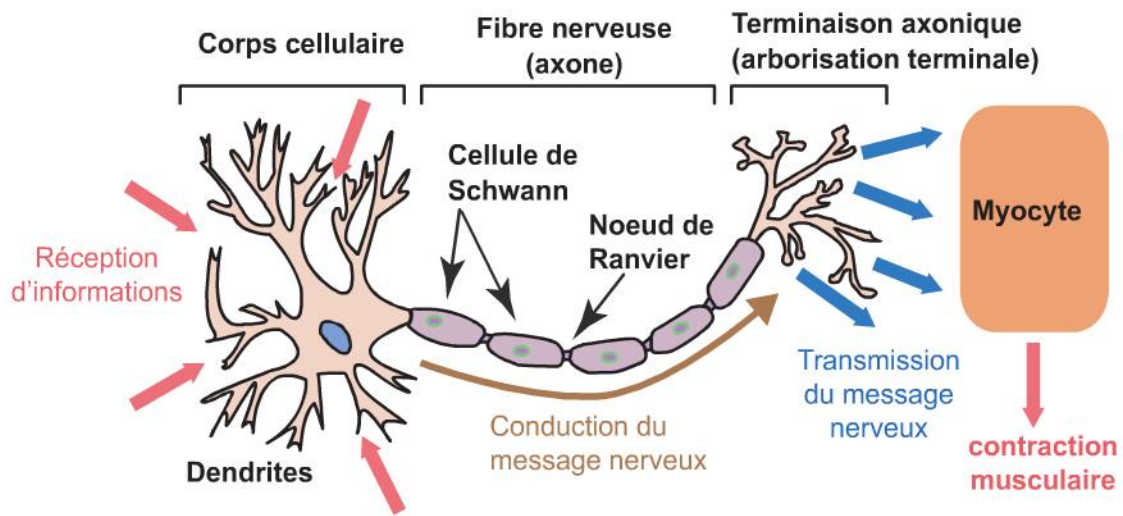
PARTIE

6

Le système nerveux

Le neurone est l'unité fonctionnelle fondamentale du système nerveux. Un neurone a quatre principales propriétés fonctionnelles (auxquelles se rajoutent les propriétés structurales) :

- **Excitabilité** : réponse à un stimulus.
- Capacité de sommations temporelle et spatiale.
- **Conductibilité** : propagation unidirectionnelle du message.
- **Communication** : transmission de l'information à une autre cellule.
- Longue durée de vie (incapacité de se multiplier).
- Métabolisme très intense.

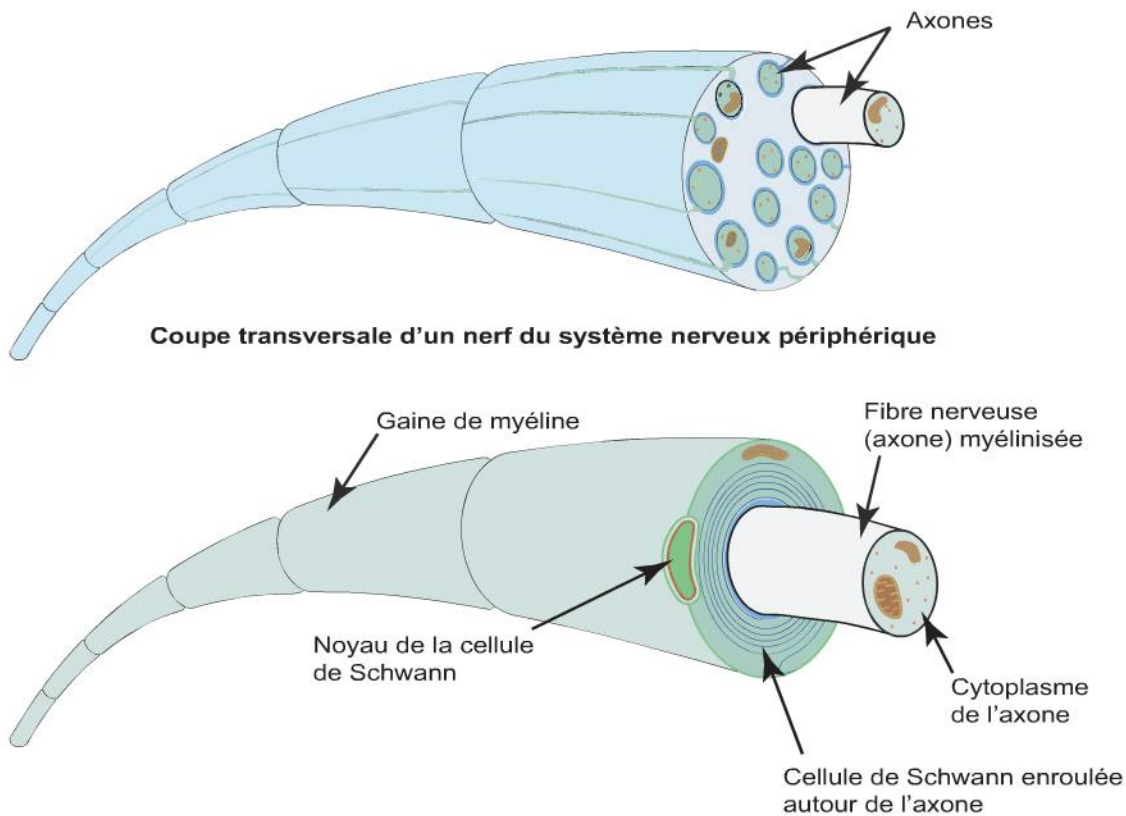


Structure d'un motoneurone

Les nerfs relient le système nerveux central aux autres organes. Les nerfs sont constitués de différents faisceaux de fibres nerveuses (axones).

On distingue :

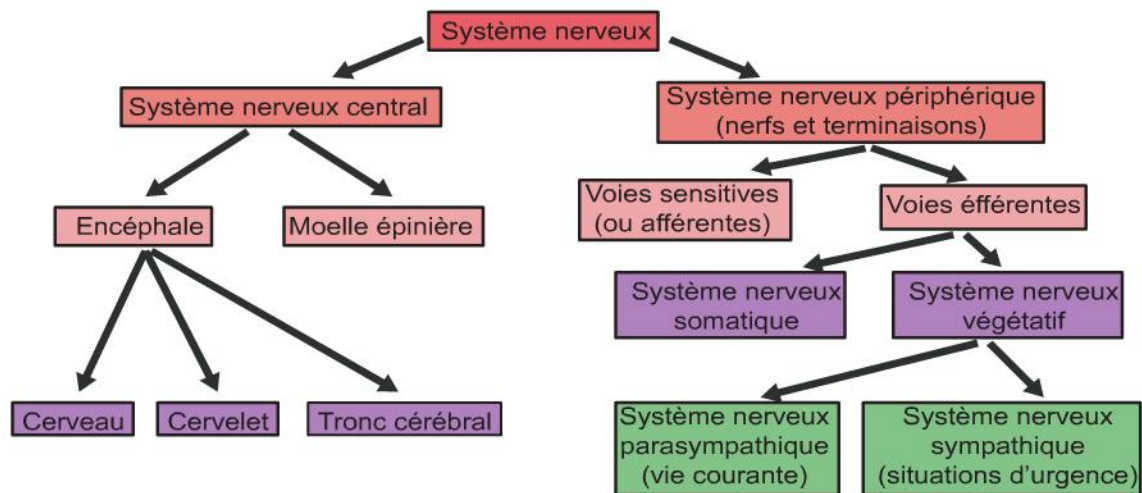
- **Les nerfs crâniens** : issus de l'encéphale (tronc cérébral), composés de 12 paires de nerfs (I à XII).
- **Les nerfs rachidiens** : issus de la moelle épinière, composés de 31 paires de nerfs (cervicaux, dorsaux, lombaires et sacrés).



Coupe transversale d'un nerf du système nerveux périphérique

Coupe transversale d'une fibre nerveuse (axone) d'un neurone myélinisé

Structure d'un nerf et d'un axone myélinisé



Organisation générale du système nerveux

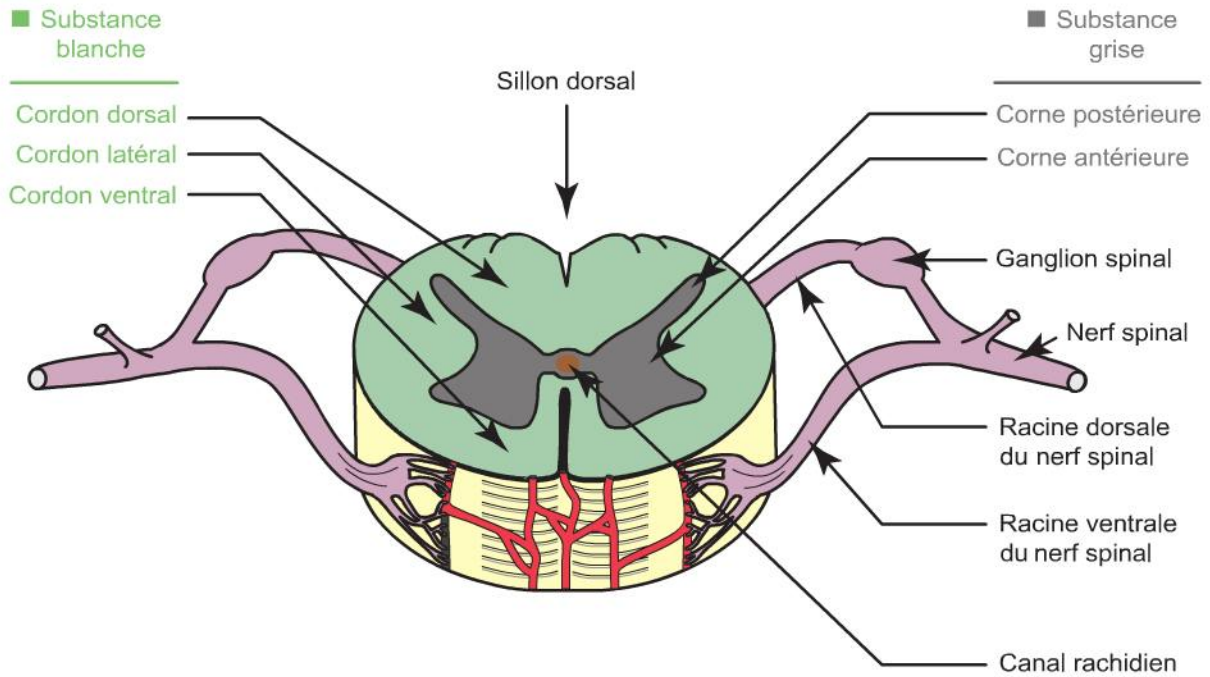
Le système nerveux central est composé de :

1. L'encéphale, qui est composé :

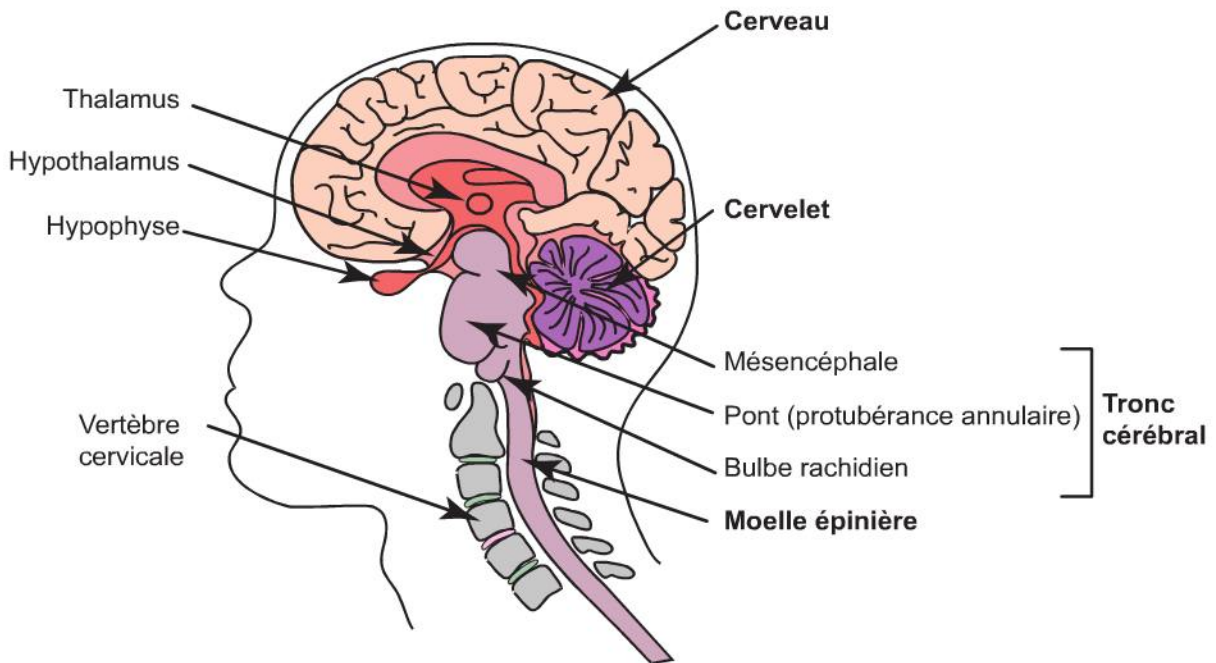
- du **cerveau** : deux hémisphères cérébraux (cortex + substance blanche + noyaux gris centraux) + diencéphale (= thalamus + hypothalamus) ;
- du **cervelet** : contrôle de l'équilibre et coordination des mouvements ;
- du **tronc cérébral** : composé du mésencéphale, du pont et du bulbe rachidien. Maintien de l'homéostasie et innervation de la tête.

2. La moelle épinière, composée de **substance grise** (corps cellulaires des neurones) et de **substance blanche** (conduction des informations nerveuses) et base de fonctions réflexes végétatifs et à point de départ cutané, musculaire...

3. De structures de protection du système nerveux central : **os** (crâne, vertèbres), **méninges**, **liquide céphalo-rachidien** et **barrière hémato-encéphalique** protègent les neurones des chocs et infections.



Coupe transversale de la moelle épinière



Structure du système nerveux central chez l'Homme

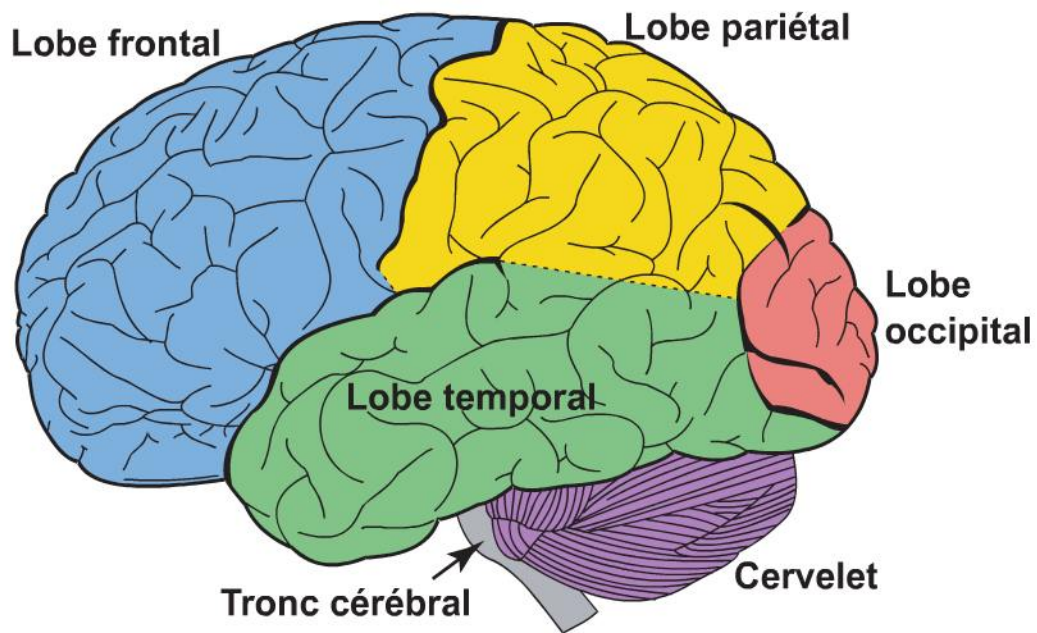
Le cortex cérébral est la partie la plus superficielle du cerveau. Il mesure entre 1 et 5 mm environ.

Le cortex est replié en 4 lobes : **frontal, pariétal, occipital et temporal.**

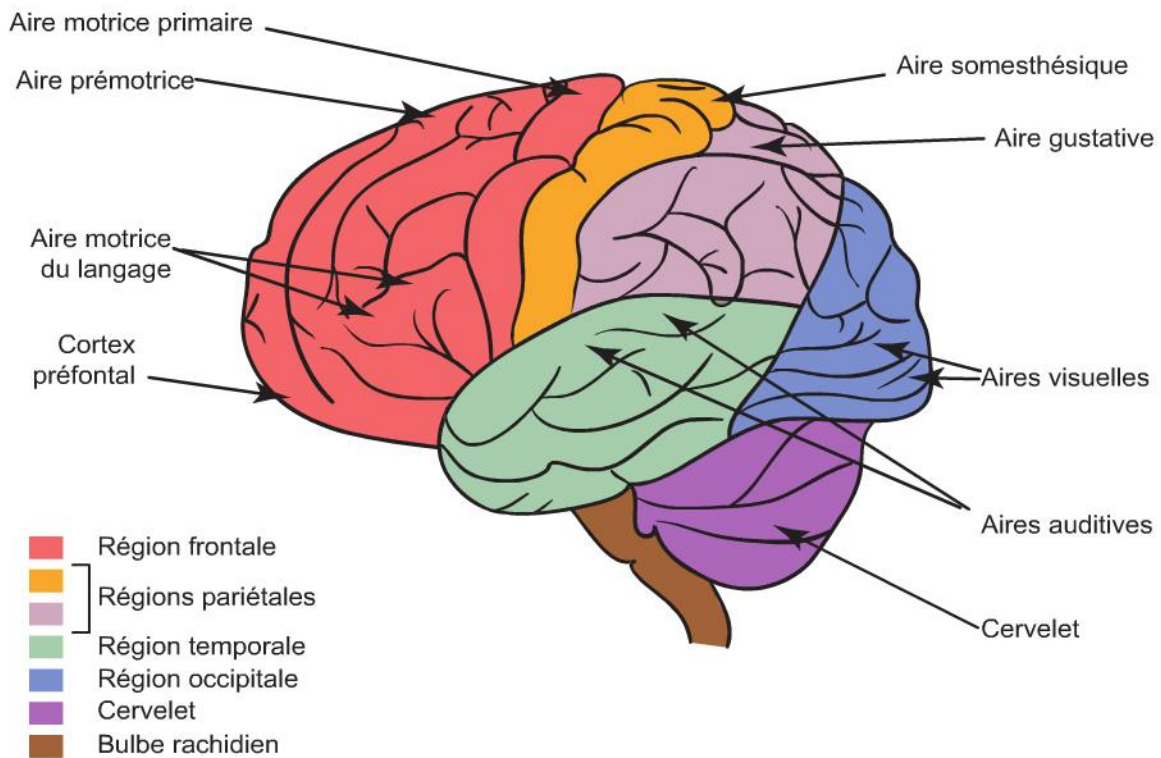
Le cortex est composé de neurones, d'interneurones et de cellules gliales. Les neurones corticaux sont organisés en **colonnes** de cellules reliées entre elles par des synapses et perpendiculaires à la surface du cortex cérébral. Chaque colonne de neurone possède une **fonction particulière.**

Le cortex est composé de six couches successives de neurones :

- **Couche I** : couche moléculaire contenant axones et dendrites.
- **Couche II** : couche granulaire externe contenant des synapses avec d'autres neurones en provenance d'autres aires corticales.
- **Couche III** : couche pyramidale externe constituée de neurones pyramidaux qui innervent d'autres régions corticales.
- **Couche IV** : couche granulaire interne contenant des neurones étoilés et pyramidaux. La couche IV est la zone du cortex qui reçoit les afférences d'autres régions de l'organisme, de l'extérieur du cortex et de l'autre hémisphère cérébral.
- **Couche V** : couche pyramidale interne contenant des neurones qui innervent des régions à l'extérieur du cortex comme les motoneurones innervant les muscles squelettiques.
- **Couche VI** : couche polymorphe la plus interne envoyant des informations nerveuses vers le thalamus et exerçant une rétroaction négative sur les informations nerveuses qui entrent dans le cortex.



Les différents lobes formés par le cortex cérébral



Structure fonctionnelle du cortex cérébral humain

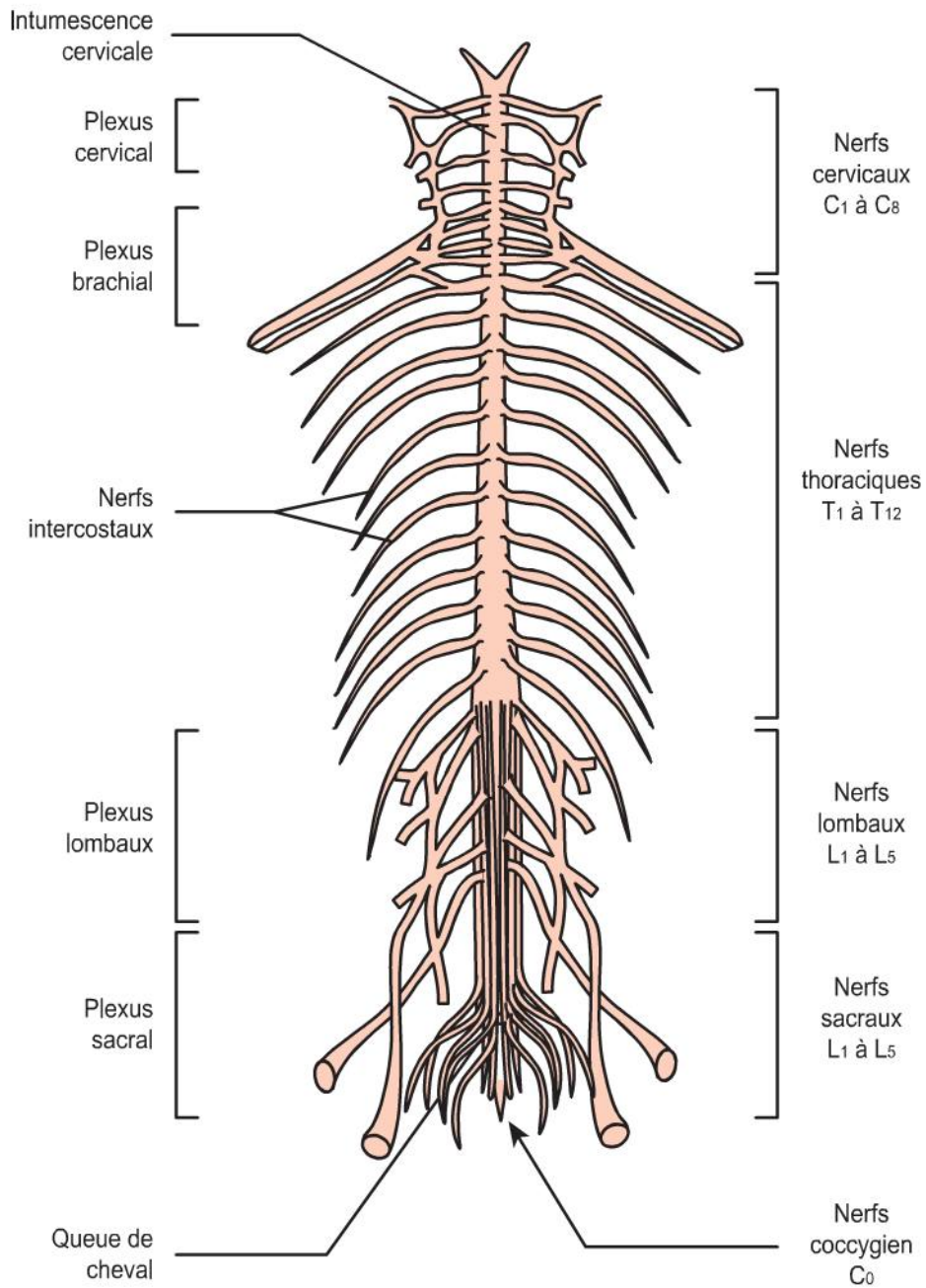
Ils naissent de l'anastomose (c'est-à-dire de la fusion) d'une racine antérieure et d'une racine postérieure de la moelle épinière et permettent l'innervation des territoires du **tronc** (thorax, diaphragme, organes génitaux et abdominaux...) et des **membres (supérieurs et inférieurs)**.

Il existe 31 paires de nerfs rachidiens :

- **8 nerfs cervicaux** : C1 à C8 donnent 8 paires de nerfs rachidiens cervicaux.
- **12 nerfs thoraciques** : T1 à T12 donnent 12 paires de nerfs rachidiens thoraciques.
- **5 nerfs lombaires** : L1 à L5 donnent 5 paires de nerfs rachidiens lombaires.
- **5 nerfs sacrés** : S1 à S5 donnent 5 paires de nerfs rachidiens sacrés.
- Le **segment coccygien** donne 1 paire de nerfs rachidiens coccygiens.

Chaque nerf rachidien se divise en deux branches : chaque nerf spinal est formé par la réunion de deux racines rachidiennes, l'une **dorsale sensitive** et l'autre ventrale motrice. Il s'agit donc d'une voie nerveuse mixte (**sensitive** et **motrice**) : les nerfs périphériques mixtes comportent ainsi des fibres motrices, sensibles et végétatives.

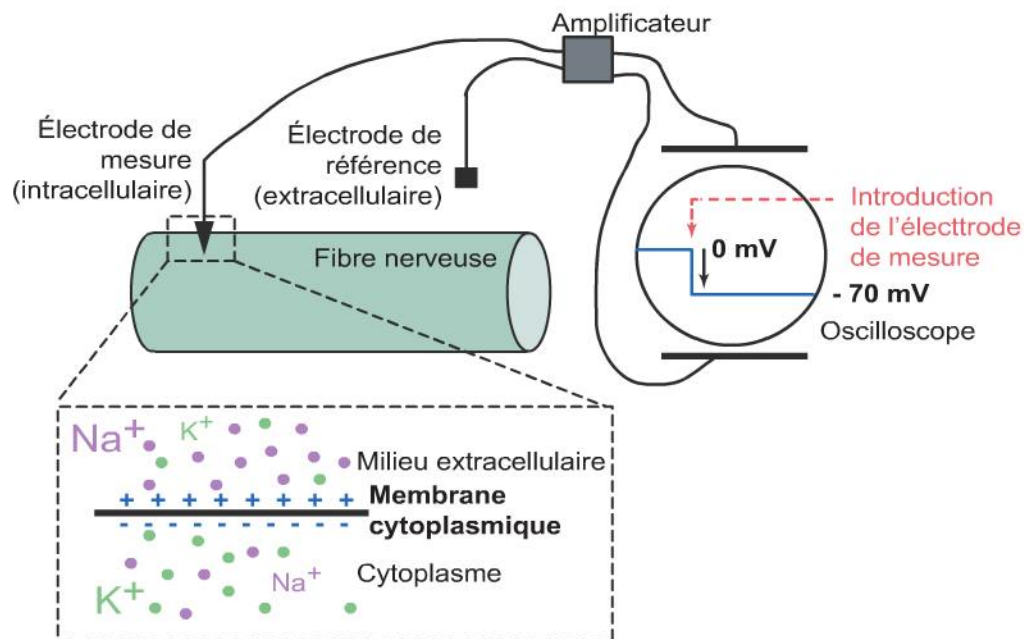
Les racines spinales dorsales présentent un renflement nommé **ganglion spinal** dans lequel se trouvent les corps cellulaires des neurones sensitifs qui transmettent des afférences d'un territoire cutané donné et délimité sur la surface du corps. Ces territoires cutanés innervés par le même neurone sensitif et dont le corps cellulaire est dans le ganglion spinal sont organisés en bandes plus ou moins parallèles, appelées **dermatomes sensitifs**.



Les nerfs rachidiens

Le potentiel de repos caractérise toutes les cellules excitables comme le neurone. Il correspond à une différence de potentiel (ddp) qui existe entre les faces interne et externe de la membrane cellulaire du neurone.

La ddp transmembranaire de repos (négative) résulte d'une différence de répartition des charges de part et d'autre de la membrane cellulaire : les ions Na^+ sont majoritaires dans le milieu extracellulaire alors que les ions K^+ sont majoritaires à l'intérieur de la cellule : la face interne de la membrane cellulaire est chargée **électronégativement**.



Montage expérimental permettant l'enregistrement d'un potentiel de repos au niveau d'une fibre nerveuse



Le **potentiel d'action** (PA) est une inversion temporaire de la polarisation membranaire observée au repos en réponse à un stimulus efficace.

C'est un phénomène très bref (de l'ordre de **2 à 3 ms**) d'une amplitude d'environ 100 mV.

L'**artefact de stimulation** est un phénomène électrique qui a lieu instantanément avec la stimulation et qui marque donc celle-ci. Son amplitude est d'autant plus grande que la stimulation est importante.

Les étapes du potentiel d'action sont :

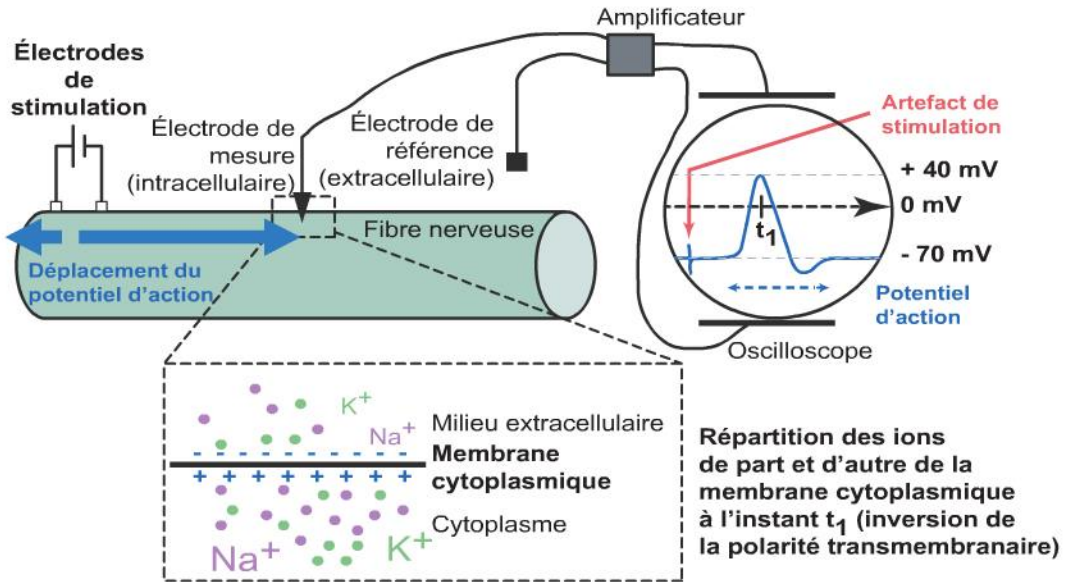
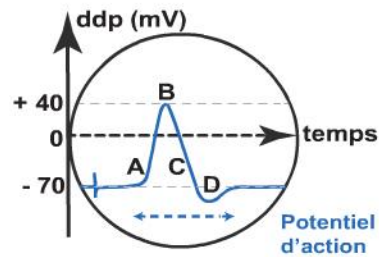
1. entrée rapide des ions Na^+ suivie d'une entrée lente et progressive des ions K^+ (**ouverture de canaux voltage dépendants**) ;
2. arrêt rapide de l'entrée des Na^+ par fermeture des canaux à Na^+ voltage dépendants ;
3. arrêt lent de la sortie des K^+ (fermeture des canaux voltage dépendants)
4. rétablissement de la polarité transmembranaire de repos avec la **pompe à Na^+ , K^+ ATP dépendante**

Le potentiel d'action est **l'élément unitaire du message nerveux** : tout message nerveux est composé d'au moins un PA.

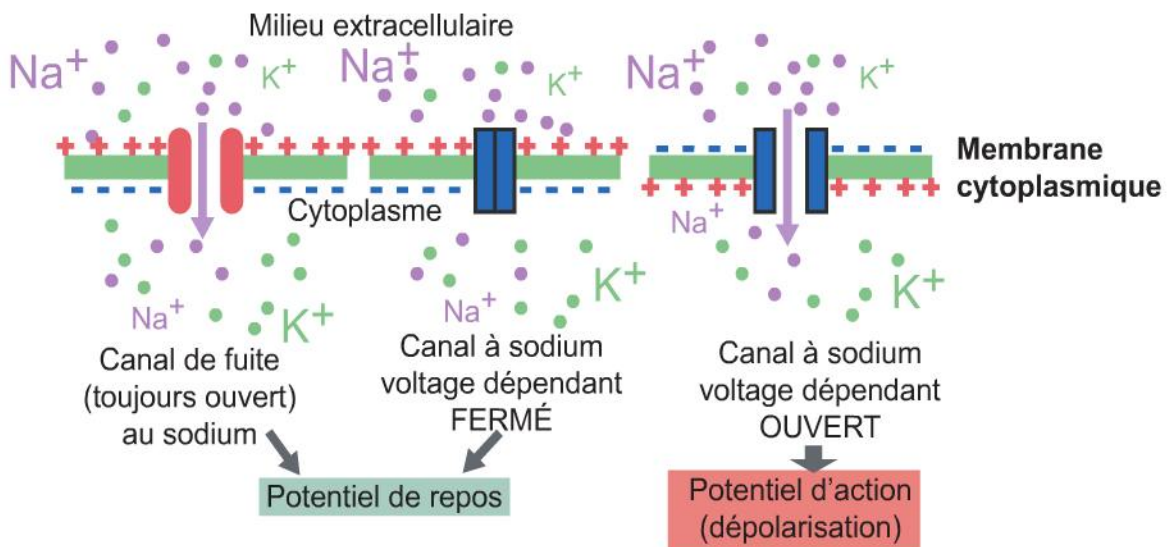
Un message nerveux est d'autant plus intense que la fréquence de PA (nombre de PA par unité de temps) est importante.

En revanche, un message nerveux composé d'une même fréquence de potentiels d'action peut être excitateur ou inhibiteur : tout dépend du type de neurotransmetteur qui est libéré à l'extrémité axonale du neurone.

- A : dépolarisation membranaire
- B : inversion de la polarité transmembranaire
- C : repolarisation membranaire
- D : hyperpolarisation puis retour à la polarité de repos



Potentiel d'action après une stimulation efficace

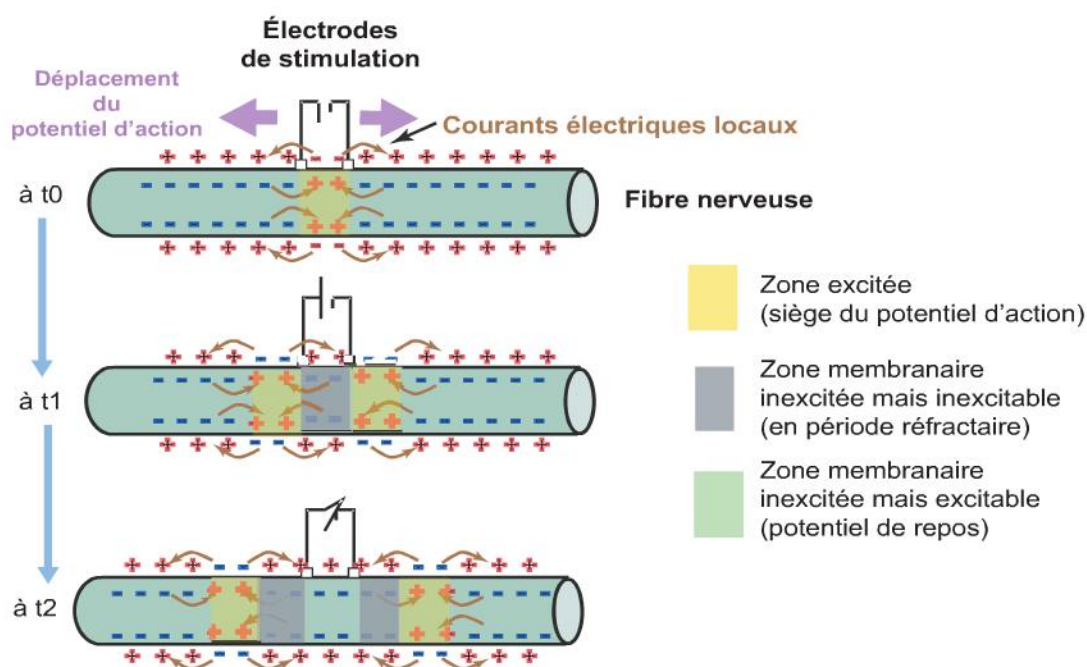


Canaux de fuite et canaux voltage-dépendants

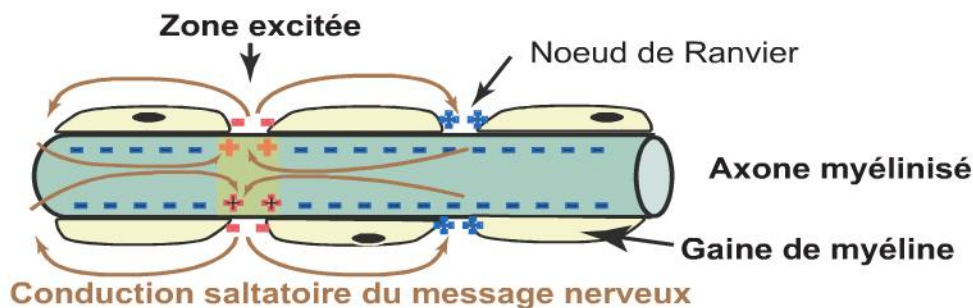
La conduction du message nerveux



Le potentiel d'action (PA) se déplace *in vivo* de manière unidirectionnelle : du corps cellulaire vers la terminaison axonale. En revanche, *in vitro*, le PA se déplace de part et d'autre du lieu de stimulation électrique. Sur une fibre nerveuse non myélinisée, la conduction du message nerveux se fait de proche en proche, par des **courants électriques locaux**.



Les différentes étapes de la conduction du message nerveux le long d'une fibre nerveuse non myélinisée

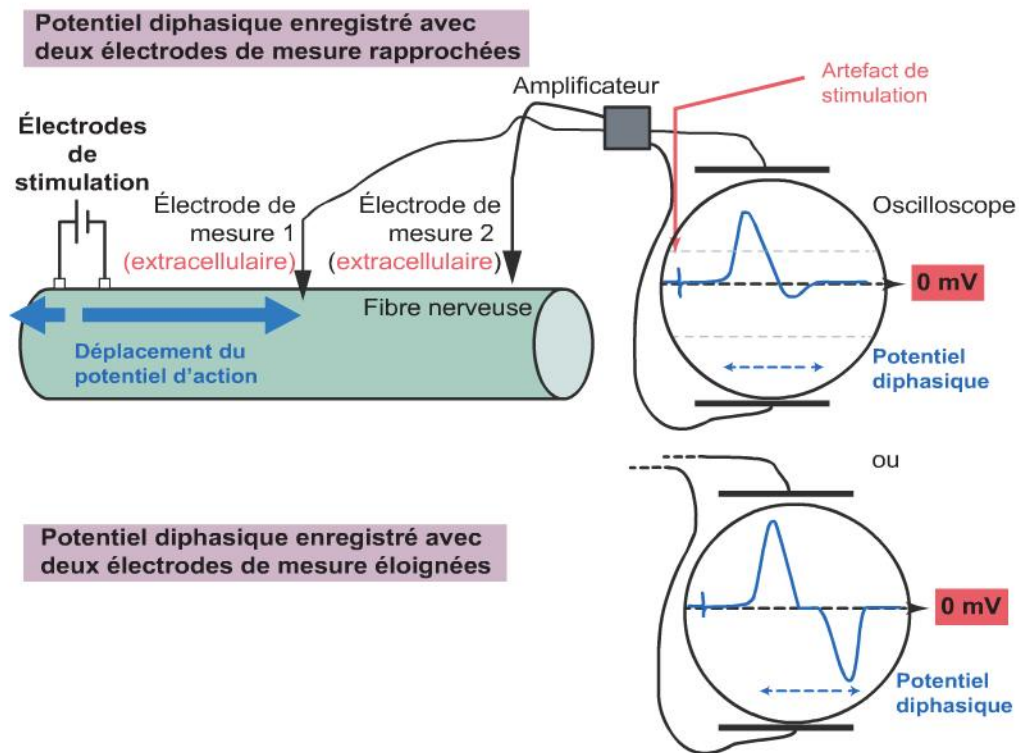


Conduction saltatoire sur un axone myélinisé

Le potentiel diphasique correspond à l'enregistrement du passage d'un potentiel d'action à la surface d'une fibre nerveuse.

Attention : on utilise ici deux électrodes de mesures extracellulaires, ce qui implique que la ddp de départ n'est pas de -70 mV (cas de deux électrodes dans deux compartiments cellulaires différents) mais de 0 mV.

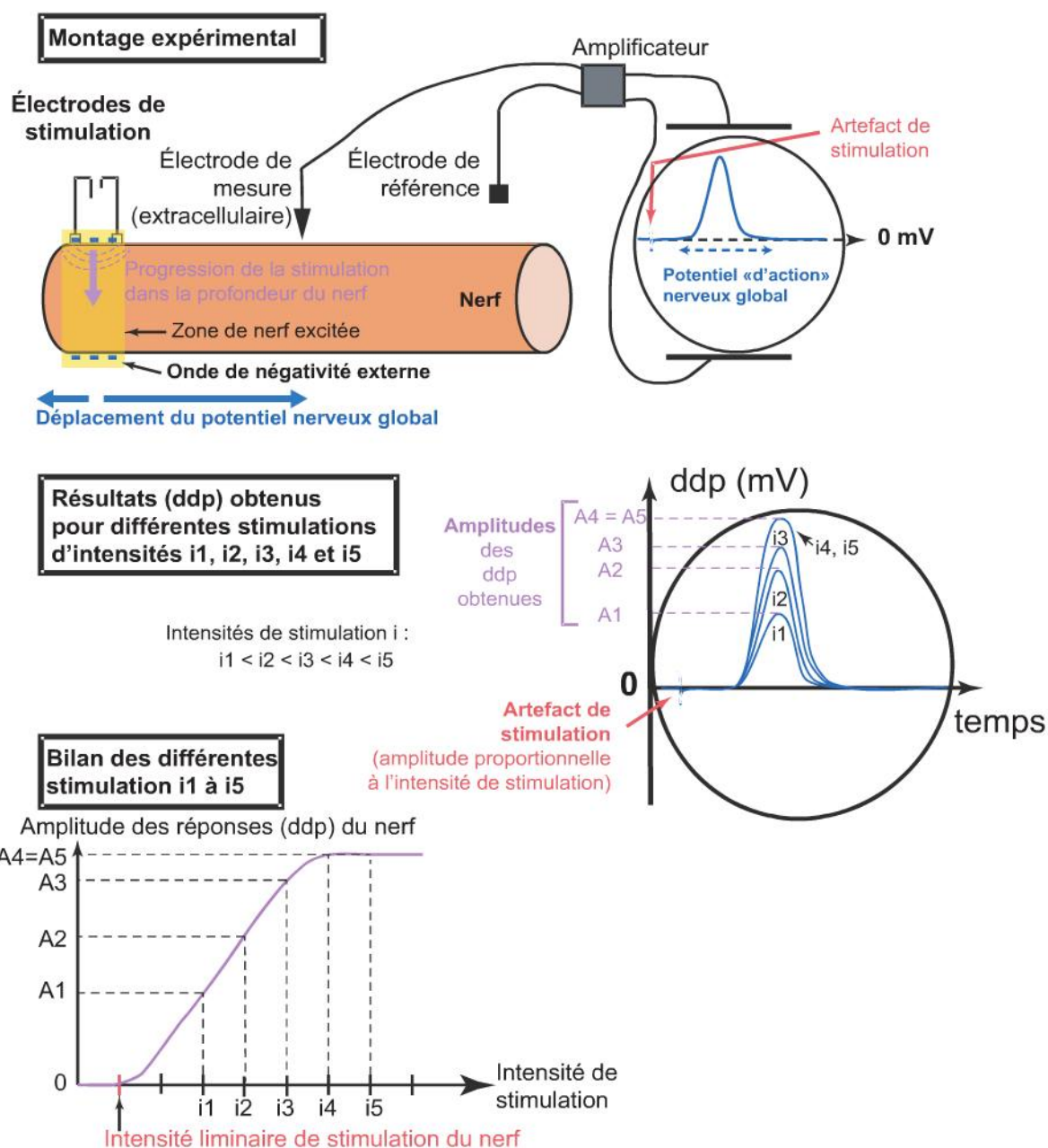
En effet, les deux électrodes sont à l'extérieur de la cellule : les potentiels électriques aux deux électrodes sont identiques et s'annulent dans la ddp.



Deux types de potentiels diphasiques obtenus avec deux positions d'électrodes différentes

Ici, on n'observe pas un « potentiel d'action » mais la manifestation du passage d'un PA à la surface de la cellule nerveuse à l'aide d'électrodes externes.

L'ensemble des potentiels d'action des fibres nerveuses d'un nerf qui sont stimulées entraînent la création d'une **onde de dépolarisation globale** ou « **onde de négativité** » à la surface du nerf dont l'amplitude est proportionnelle à la quantité de fibres nerveuses recrutées.



Potentiel « d'action » nerveux global d'un nerf

Un **potentiel post-synaptique excitateur (PPSE)** est une modification de la valeur du potentiel transmembranaire (dépolariation) localisée au niveau de la membrane du neurone post-synaptique.

Cette dépolariation est causée par un mouvement de **charges électriques** portées par des ions (**cations**) à travers la membrane, lui-même engendré par **l'ouverture de récepteurs post-synaptiques** (canaux membranaires) provoqué par les neurotransmetteurs largués dans l'espace synaptique par l'axone d'un neurone pré-synaptique.

Le potentiel post-synaptique excitateur est une réduction temporaire du « **potentiel de membrane** » post-synaptique (« **potentiel transmembranaire** » aussi appelé « **différence de potentiel transmembranaire** ») ou provoqué par un flux d'ions dont la charge est positive (sodium et calcium principalement) entrant dans la cellule post-synaptique.

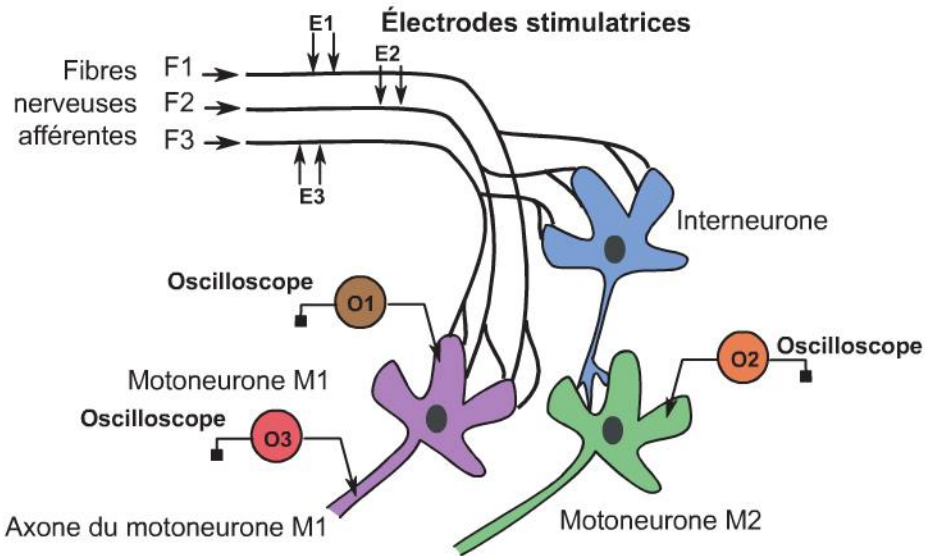
Le PPSE est l'opposé du **potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI)**, qui est généralement engendré par un flux entrant d'ions négatifs dans la cellule.

Un potentiel post-synaptique est dit excitateur (PPSE) s'il facilite le déclenchement d'un potentiel d'action dans le neurone.

Les PPSE peuvent aussi être dus à une diminution de la sortie de charges positives, alors que les PPSI sont parfois dus à une augmentation de la sortie de charges positive.

Les PPSE et les PPSI sont des **potentiels additifs** : ils sont à la base de la **sommation spatiale** et de la **sommation temporelle** qui permettent l'intégration (la prise en compte de la somme des messages) de plusieurs messages nerveux arrivant simultanément sur le même corps cellulaire tel que c'est le cas dans le système nerveux central.

Montage expérimental au niveau des neurones impliqués dans un réflexe médullaire



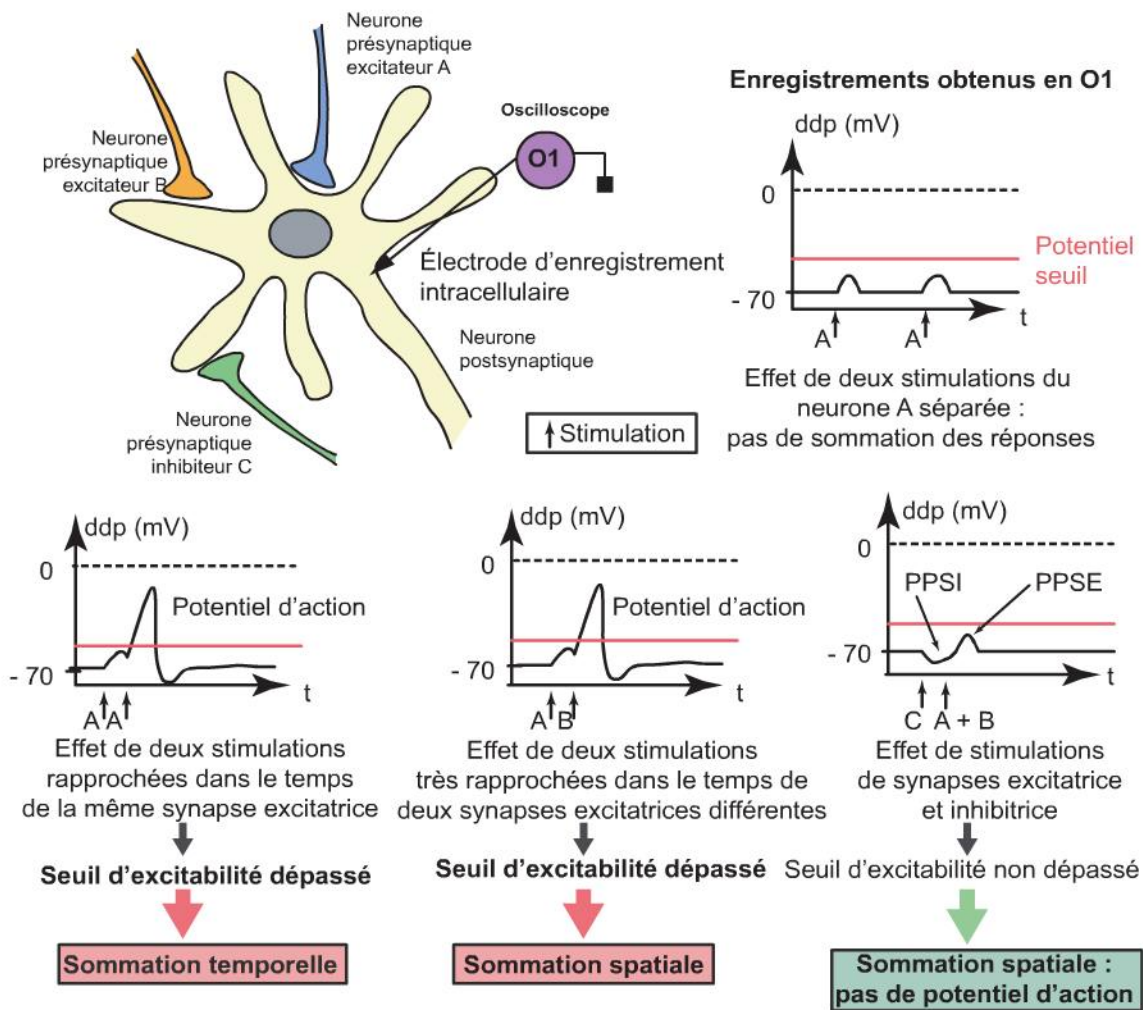
Enregistrements obtenus et conclusions

Enregistrement au niveau de O1	Enregistrement au niveau de O2	Enregistrement au niveau de O3
<p>Dépolarisation</p> <p>- 70 mV</p>	<p>Hyperpolarisation</p> <p>- 70 mV</p>	
<p>Message nerveux codé en amplitude de dépolarisation</p>	<p>Message nerveux codé en amplitude d'hyperpolarisation</p>	<p>Message nerveux codé en fréquence de potentiels d'action</p>
<p>Potentiels post-synaptiques excitateurs</p>	<p>Potentiels post-synaptiques inhibiteurs</p>	<p>Train de potentiels d'action</p>
<p>Les synapses entre les fibres nerveuses afférentes F1, F2, F3 et le motoneurone M1 sont des synapses excitatrices</p>	<p>Les synapses entre les fibres nerveuses afférentes F1, F2, F3 et l'interneurone sont des synapses inhibitrices</p>	

Potentiels post-synaptiques excitateur et inhibiteur

Le cône axonique d'un neurone ou « zone gâchette » possède la capacité de faire la somme de l'ensemble des stimulations et inhibitions qui lui parviennent (simultanément ou de manière décalée dans le temps) sur l'ensemble de son corps cellulaire : La zone gâchette est responsable de l'intégration nerveuse.

Il existe deux types de mécanismes : la **sommation temporelle** (résultat de la stimulation répétée de la même synapse) et la **sommation spatiale** (résultat de la stimulation de différentes synapses).



Étude des effets de différentes stimulations excitatrices et inhibitrices du même neurone

Le cône axonique : codage de l'information nerveuse neuronale



Seuil d'excitabilité d'un neurone et loi du tout ou rien

L'électrode de mesure doit être dans la zone gâchette du neurone.

On peut observer que de faibles stimulations d'un corps cellulaires provoquent des dépolarisations membranaires locales insuffisantes pour déclencher un potentiel d'action : **le seuil d'excitabilité du neurone n'est pas atteint**. Les intensités de stimulation en dessous de ce seuil sont dites **infraliminaires**, au-dessus du seuil elle est dite **supraliminaire** et à l'intensité seuil, une intensité de stimulation est dite **liminaire**.

Les PA produits en réponse aux stimulations liminaires ou supraliminaires ont la même amplitude : c'est la loi du tout ou rien à laquelle seules les fibres nerveuses (axones) obéissent.

Ainsi, une stimulation unique liminaire ou supraliminaire isolée sur un axone donnera toujours un seul PA quelle que soit l'intensité de la stimulation efficace.

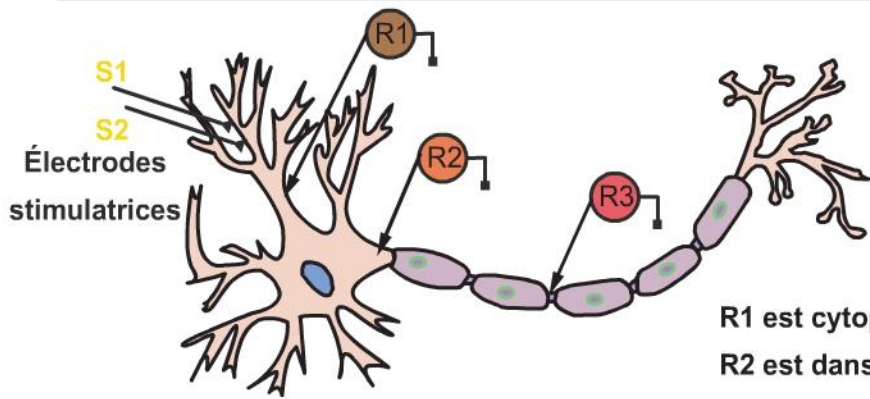
Le corps cellulaire ne répond, lui, pas à la loi du tout ou rien puisque le message nerveux est codé en **amplitude** à son niveau.

Période réfractaire

C'est la période de temps pendant laquelle une stimulation efficace effectuée peu de temps après une première stimulation efficace d'une fibre nerveuse ne peut pas donner naissance à un PA. **La cellule est inexcitable au niveau de la zone précédemment stimulée.**

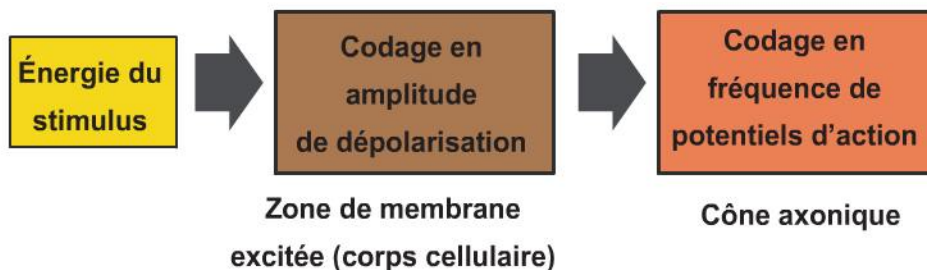
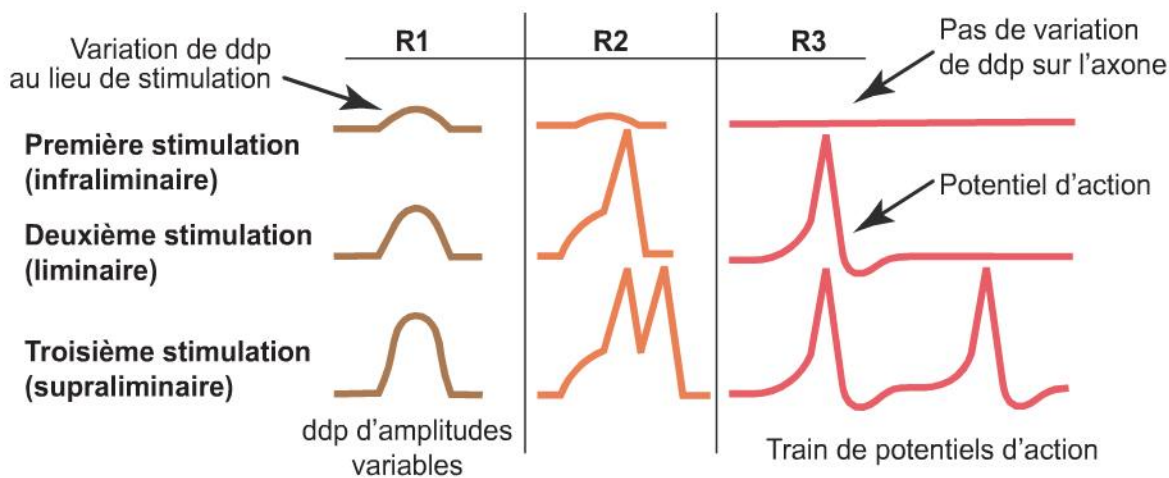
Après avoir donné naissance à un PA en un point de la membrane, la membrane est inexcitable en ce point pendant un certain temps : elle ne peut plus donner naissance à un PA. **La membrane est en état réfractaire : les canaux à sodium voltage dépendants sont inactivés.**

Position des 3 différentes électrodes de mesure sur le neurone étudié



R1 est cytoplasmique
R2 est dans le cône axonique
R3 est dans la fibre nerveuse

Enregistrements obtenus en réponses à trois types de stimulation



Excitabilité neuronale et codage de l'information

Le récepteur sensoriel : le corpuscule de Pacini



La capacité d'une cellule à donner naissance à un potentiel d'action en réponse à une stimulation est appelée **excitabilité cellulaire** : les cellules musculaires, nerveuses et endocrines sont excitables.

Le potentiel d'action est une séquence ordonnée et toujours identique d'événements membranaires alors que les stimuli sont variés :

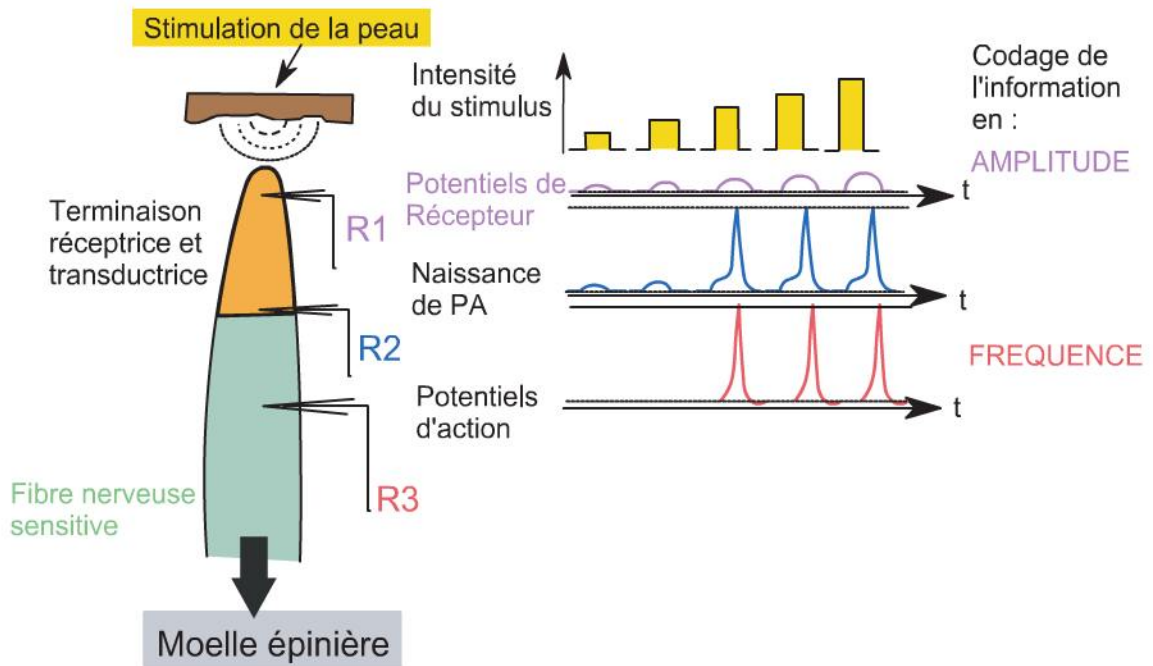
- **Stimulus mécanique** : appuyer, piquer, frotter.
- **Stimulus physique** : lumière, température, électricité.
- **Stimulus chimique** : molécule odorante, molécule sapide, hormone, nutriment.

Quel que soit le stimulus, il sera perçu comme une forme d'énergie qui va pouvoir être transmise au système nerveux pour produire un message nerveux transmis, sans perte d'information, jusqu'au centre nerveux.

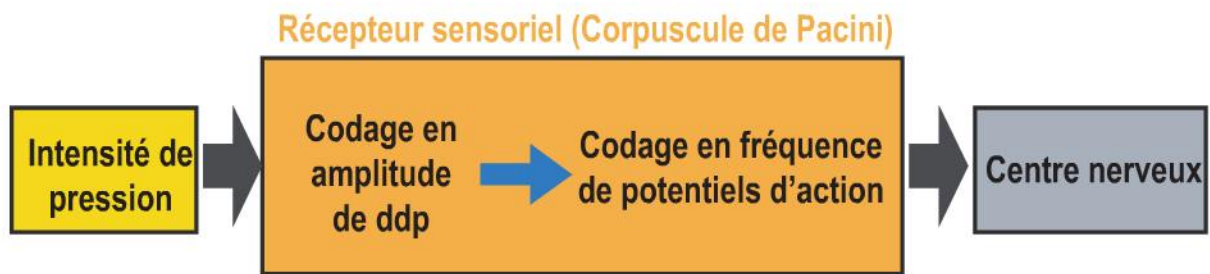
La transformation de l'énergie du stimulus en PA est appelée **transduction du signal**.

Le corpuscule de Pacini est un mécanorécepteur (donc un **extérocepteur**) qui est une des principales structures sensorielles responsables de la **somesthésie (la sensibilité du corps)**. Il détecte le début et la fin d'une **pression mécanique**. Le **site transducteur** (responsable de la conversion de l'énergie mécanique en énergie électrique) et le **site générateur** (responsable de l'émission de potentiels d'action) de ce récepteur sont situés dans la même cellule.

Le corpuscule de Pacini se situe dans l'hypoderme et est encapsulé sous la forme d'un « bulbe d'oignon ». Il est constitué d'une formation conjonctive organisée en lames concentriques circulaires et d'un axone myélinisé.



Potentiel de récepteur au niveau d'un corpuscule de Pacini de la peau en réponse à différentes stimulations

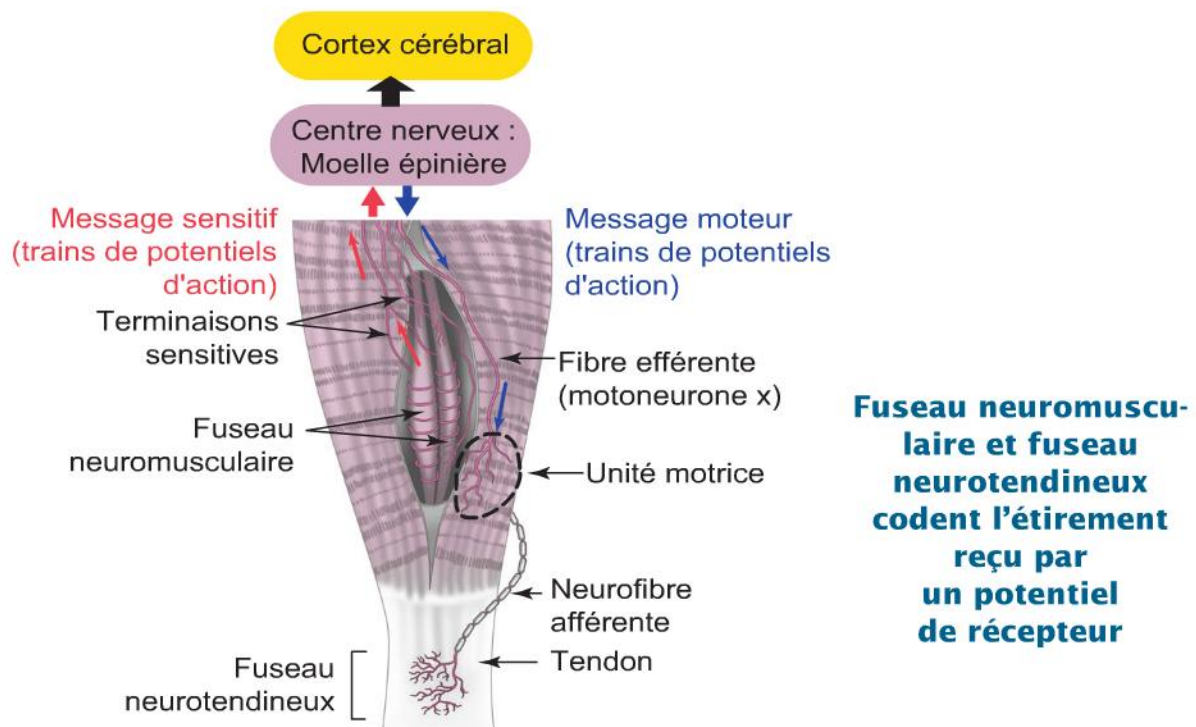


Représentation schématique du codage de l'intensité de l'information sensorielle par le corpuscule de Pacini

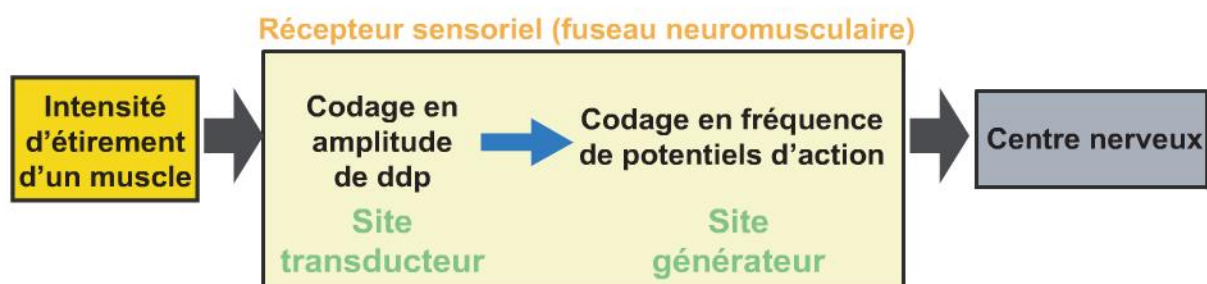
Codage de l'information par le fuseau neuromusculaire



Le **fuseau neuromusculaire** est un récepteur sensoriel qui transforme la **stimulation mécanique** (ici un étirement du fuseau neuromusculaire) en **message nerveux électrique**. Contrairement au corpuscule de Pacini qui est sensible aux pressions sur la peau, **le fuseau neuromusculaire est sensible aux étirements musculaires** qui entraînent un étirement des fibres musculaires qui constituent le fuseau neuromusculaire.

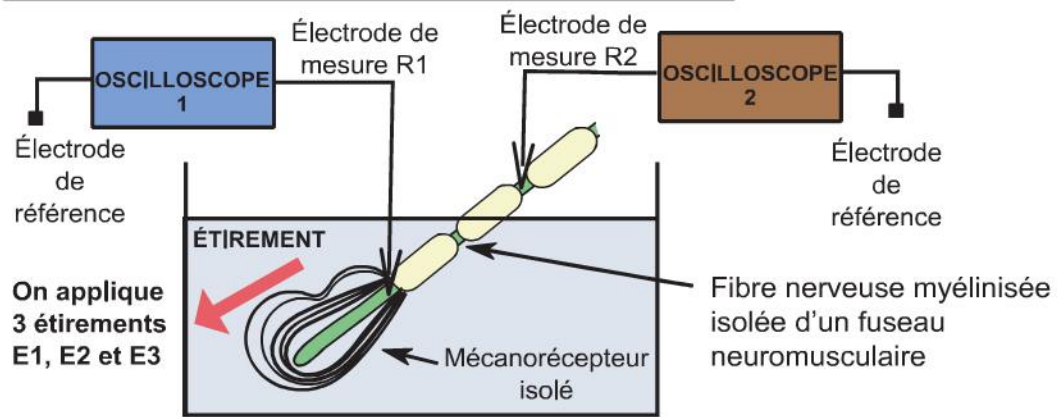


Fuseau neuromusculaire et fuseau neurotendineux codent l'étirement reçu par un potentiel de récepteur

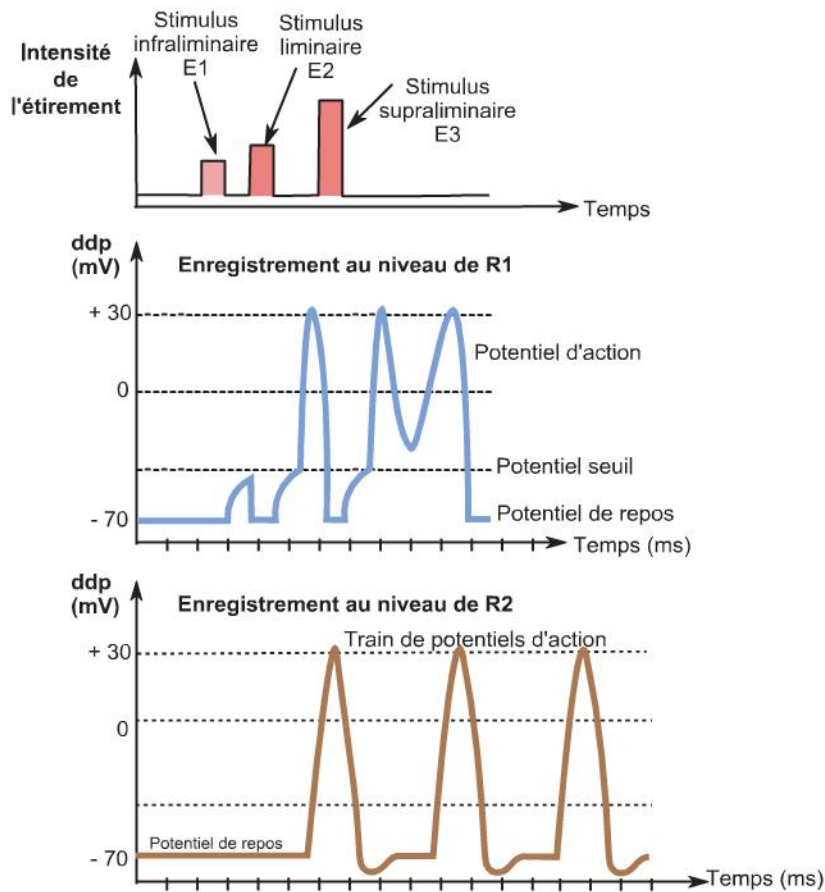


Codage de la stimulation par un fuseau neuromusculaire

Montage expérimental utilisant une fibre nerveuse myélinisée de fuseau neuromusculaire



Enregistrements obtenus après 3 étirements d'intensités différentes



Codage des stimulations par un récepteur sensoriel



Une synapse est le point de jonction entre un neurone et une autre cellule au niveau duquel se fait le transfert du message nerveux.

Elle est composée :

- d'un **élément pré-synaptique** : partie de la synapse située sur le neurone qui envoie le message nerveux ;
- d'un **élément post-synaptique** : partie de la synapse située sur la cellule qui reçoit le message nerveux.

Les différents types de synapses

On peut classer les synapses en fonction du mode de transmission :

- **Synapses électriques** : cas particulier assez rare (présentes dans certaines parties de l'encéphale). Ce sont des jonctions ouvertes : les membranes des cellules impliquées sont accolées et on trouve à ce niveau des pores laissant passer les ions. Le courant porté par les ions passe directement du neurone émetteur à l'autre cellule. La transmission synaptique est immédiate.
- **Synapses chimiques** : ce sont les synapses les plus fréquentes. La transmission du message se fait par l'intermédiaire d'une molécule appelée **neurotransmetteur** ou « **neuromédiateur** ».

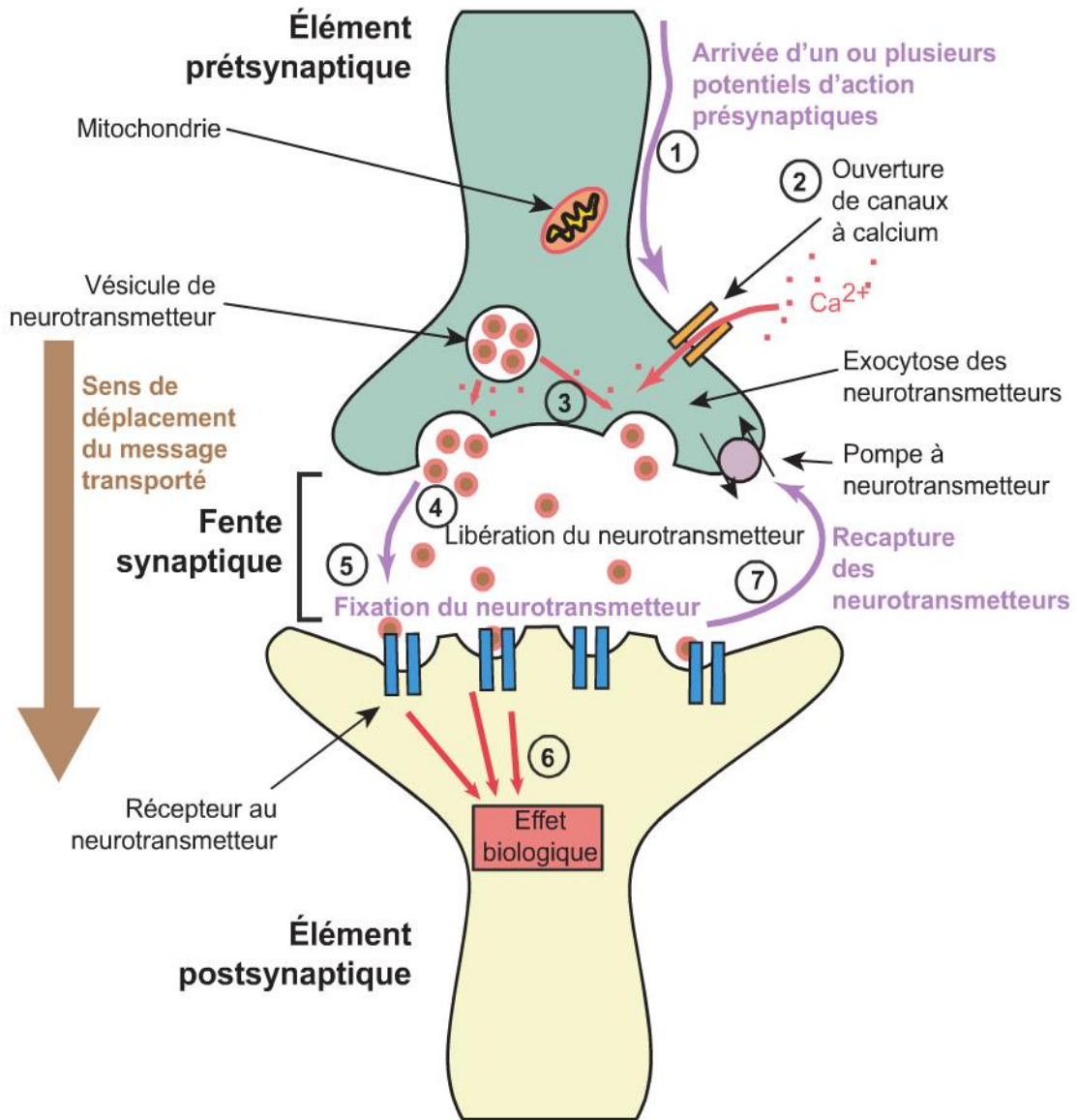
Caractéristiques des neurotransmetteurs

Ils sont **fabriqués au niveau du corps cellulaire** et sécrétés par l'élément pré-synaptique au niveau de la terminaison axonale.

Ils agissent sur l'élément post-synaptique.

Ils sont dégradés par une enzyme (ex. : acétylcholine-estérase) puis en partie récupérés par la cellule prés-ynaptique.

La synapse ne peut donc (en relation avec sa structure) transmettre un message que dans **un seul sens**. La synapse et la période réfractaire participent donc ensemble à la progression unidirectionnelle du potentiel d'action le long de la fibre nerveuse.



Structure générale d'une synapse et étapes de la transmission synaptique

Effet des drogues sur le fonctionnement des synapses



Drogues modifiant la transmission synaptique

Curare : d'origine végétale, il se fixe à la place de l'acétylcholine et bloque l'accès de celle-ci au récepteur. C'est un **antagoniste entraînant une paralysie musculaire flasque** (pas d'ouverture des canaux sodiques). Le curare n'affecte donc que la conduction nerveuse entre le nerf et le muscle, mais sans affecter directement le nerf lui-même ou le muscle.

Cocaïne : elle **empêche la recapture des neurotransmetteurs**. La durée d'action du neurotransmetteur est donc prolongée. C'est un stimulant.

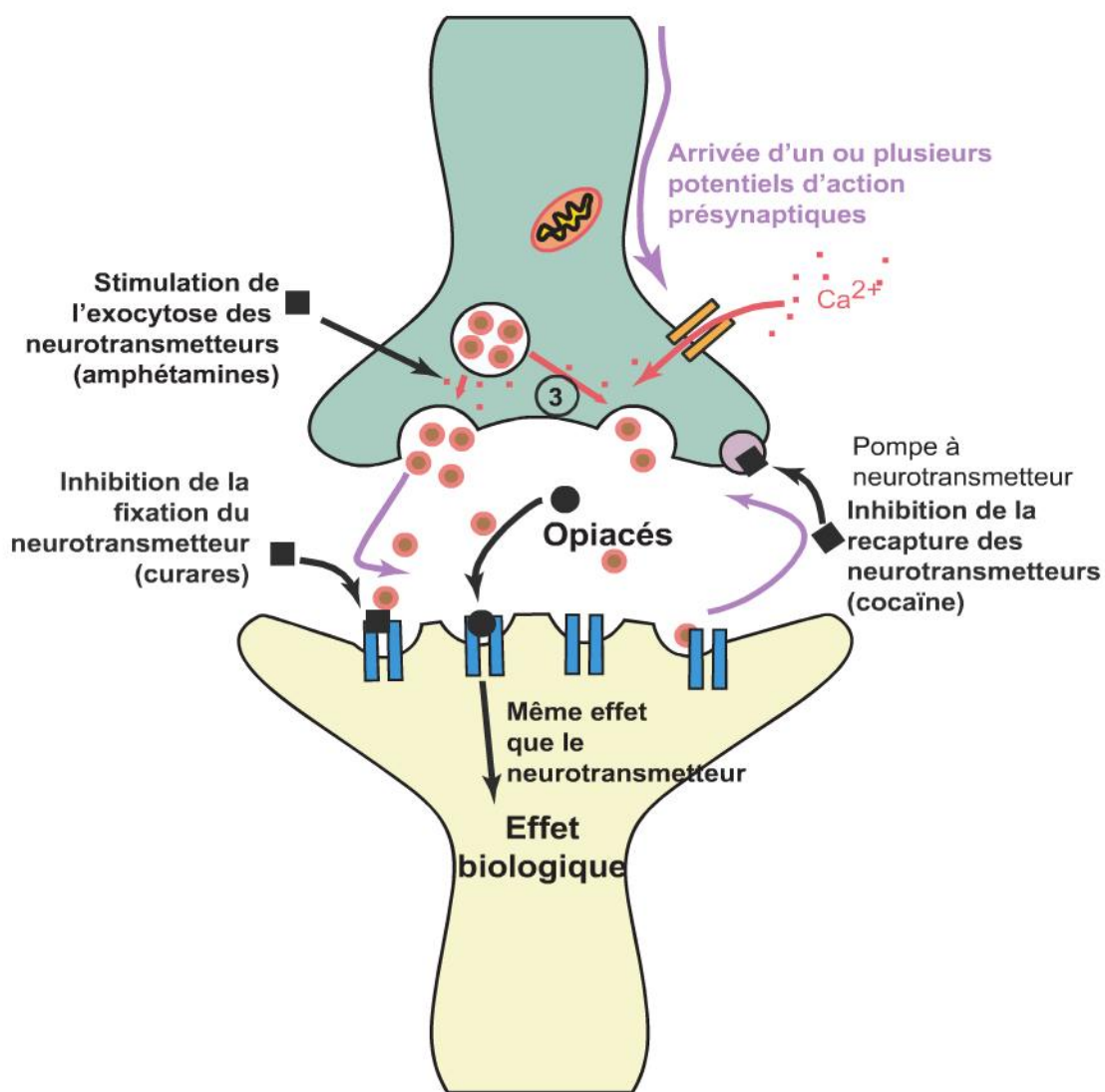
Amphétamines : elles **stimulent l'exocytose** des vésicules de dopamine. Ce type de molécule facilite la transmission synaptique des synapses excitatrices à dopamine.

Dérivés opiacés : fixation de la drogue à la place du neurotransmetteur (**agoniste**). Les molécules actives extraites du pavot permettent la synthèse d'opium, de la morphine puis de l'héroïne. La morphine se fixe sur les récepteurs aux endorphines permettant ainsi de diminuer la douleur.

Les dangers des drogues.

Les drogues entraînent un désir intense de retrouver les sensations agréables : c'est la dépendance.

De plus, les synapses « s'habituent » car la quantité ne suffit plus pour faire effet en raison de la diminution de la synthèse ou de l'efficacité des récepteurs cellulaires au neurotransmetteur. C'est la **down regulation** (observée également lors de l'établissement du diabète de type II en raison de la diminution de l'efficacité des récepteurs à l'insuline des cellules consommatrices de glucose insulinosensibles en réponse à l'augmentation progressive de l'insulinémie) : d'où **un besoin de doses de drogues croissantes**.



Effets cellulaires des principales drogues actives sur la transmission synaptique

La jonction neuromusculaire



Définition

C'est une synapse établie entre un motoneurone et une cellule musculaire. Elle est toujours excitatrice car elle est responsable de la création d'un **potentiel de plaque motrice (dépolariation)** puis d'un potentiel d'action musculaire.

Le neurotransmetteur excitateur libéré est toujours l'acétylcholine (Ach).

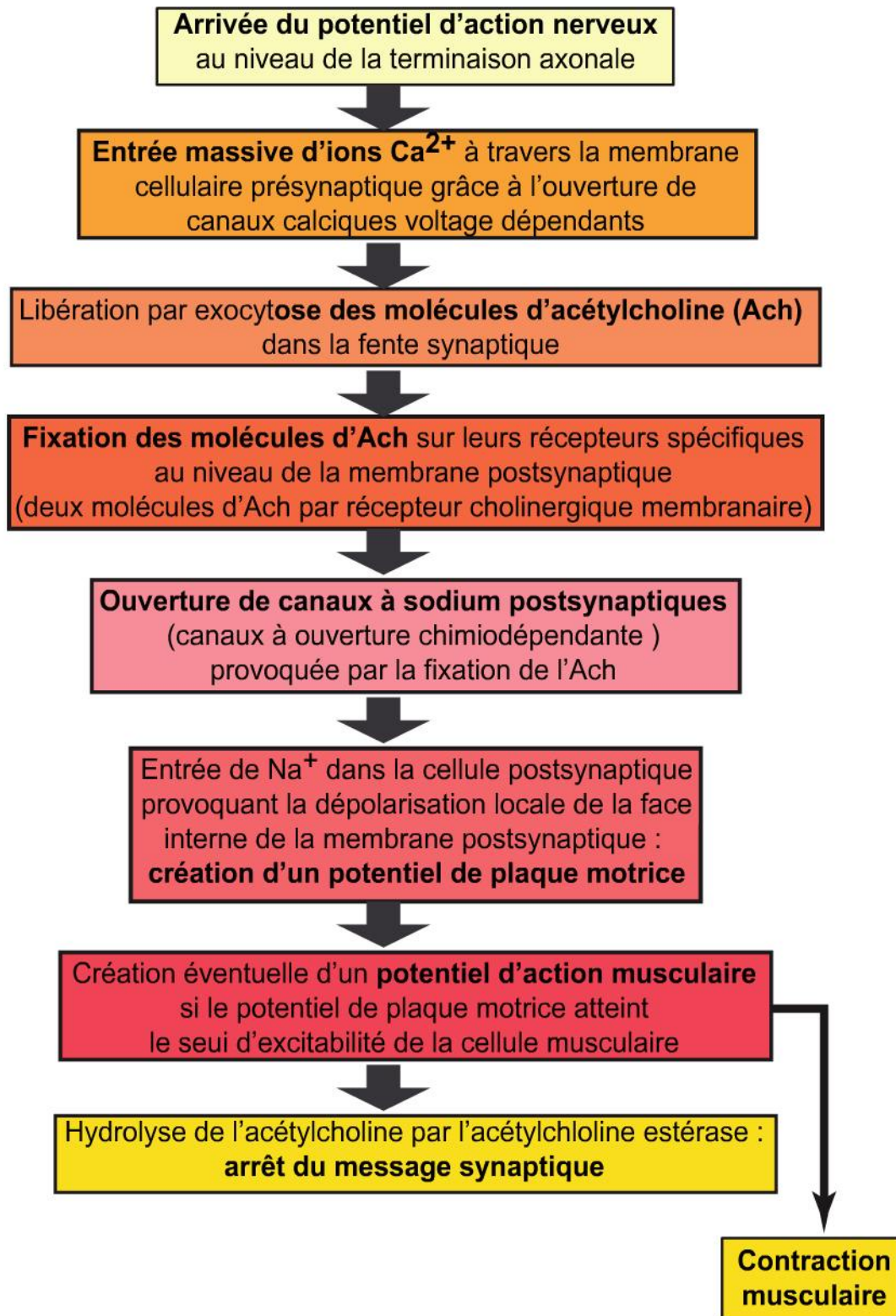
Il existe un seul type de neurotransmetteur fabriqué et sécrété par neurone. Par contre, les cellules post-synaptiques peuvent être sensibles à plusieurs types de neurotransmetteurs (excitateurs ou inhibiteurs).

La plaque motrice et l'unité motrice

La **plaque motrice** (correspondant à une partie de la « jonction neuromusculaire ») est **la surface de membrane post-synaptique de la cellule musculaire innervée par une terminaison axonale**.

La dépolariation mesurée au niveau de la plaque motrice après stimulation de la synapse neuromusculaire se nomme potentiel de plaque motrice.

Une **unité motrice** est l'ensemble constitué par un motoneurone et les fibres musculaires qui sont innervées par ce motoneurone. Une unité motrice peut être constituée de centaines de synapses neuromusculaires mais une fibre musculaire est toujours innervée par un seul motoneurone.



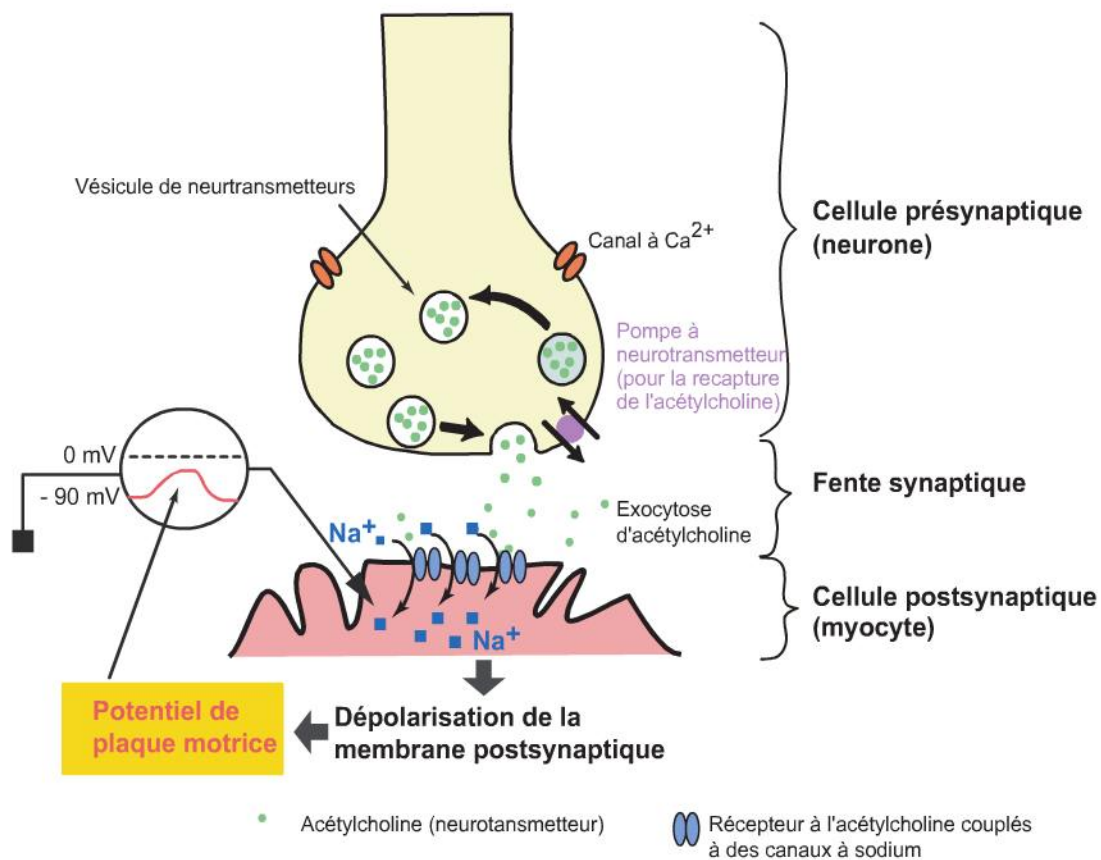
Les étapes de la transmission synaptique au niveau d'une jonction neuromusculaire

Le potentiel de plaque motrice



Les potentiels de plaque motrice peuvent ainsi varier en amplitude. Ils correspondent à une certaine quantité d'entrée de charges positive apportée par l'entrée des ions sodium lors de la mise en jeu d'une synapse neuromusculaire : La fixation de l'Ach entraîne l'entrée de Na^+ qui dépolarise la cellule musculaire : c'est le **potentiel de plaque motrice**.

Les potentiels de plaque motrice peuvent être supra ou infraliminaires mais dans les muscles sains ils sont toujours supraliminaires. Chaque potentiel d'action présynaptique engendre une contraction de la fibre musculaire. Il est possible de bloquer la transmission neuromusculaire par le curare. C'est pourquoi une personne empoisonnée au curare suffoque : ses muscles respiratoires sont bloqués.



Le potentiel de plaque motrice s'observe au niveau d'une jonction neuromusculaire excitée

Intérêt des réflexes pour l'organisme

Les réflexes sont tous une réaction innée motrice involontaire, rapide et prévisible (on obtient toujours la même réponse à ce stimulus) en réponse à un stimulus.

Les réflexes surviennent très rapidement dans des situations où une réflexion consciente prendrait trop de temps (protection par les mains lors d'une chute...). On distingue plusieurs types de réflexes, notamment :

- **Les réflexes innés** : ils sont présents dès la naissance et ne nécessitent aucun apprentissage (montée de lait lors de la succion du sein...).
- **Les réflexes conditionnés ou acquis** : ils nécessitent un apprentissage et une réactivation régulière pour qu'ils se maintiennent (montée de lait en réponse aux pleurs du bébé...).

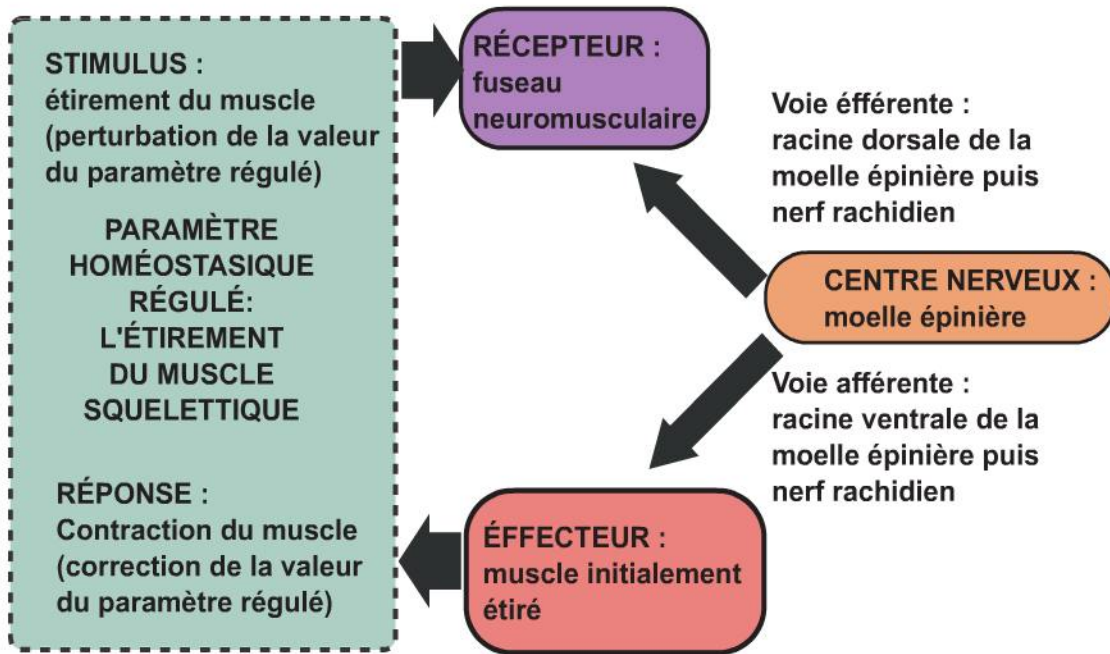
Un cas particulier : le réflexe myotatique

Le réflexe myotatique permet le maintien de la posture par les muscles squelettiques. Le réflexe myotatique est la contraction réflexe d'un muscle en réponse à son propre étirement.

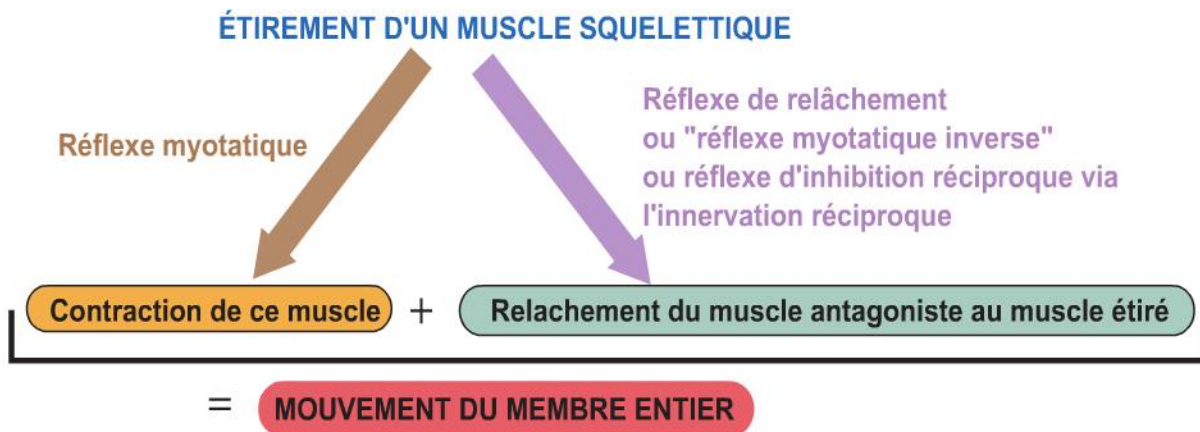
L'arc réflexe myotatique est composé uniquement de deux neurones : c'est un réflexe monosynaptique.

En revanche, pour que le mouvement du membre soit possible, le réflexe myotatique est toujours couplé avec un réflexe antagoniste : **le réflexe de relâchement du muscle antagoniste ou réflexe d'inhibition réciproque**.

Ce deuxième réflexe permet la relaxation du muscle qui s'oppose au mouvement en permettant de **diminuer la fréquence** des potentiels d'action qui parcourent la **voie antagoniste**. Ainsi, le muscle innervé par cette voie poly-synaptique (présence d'un interneurone) se relâche (**tonus musculaire plus faible**), permettant le mouvement réflexe.



L'arc réflexe myotatique



Réflexe myotatique et réflexe de relâchement

On peut étudier pour un membre donné deux types de réponses réflexes :

- une flexion en réponse à un allongement ;
- ou une extension en réponse à une flexion.

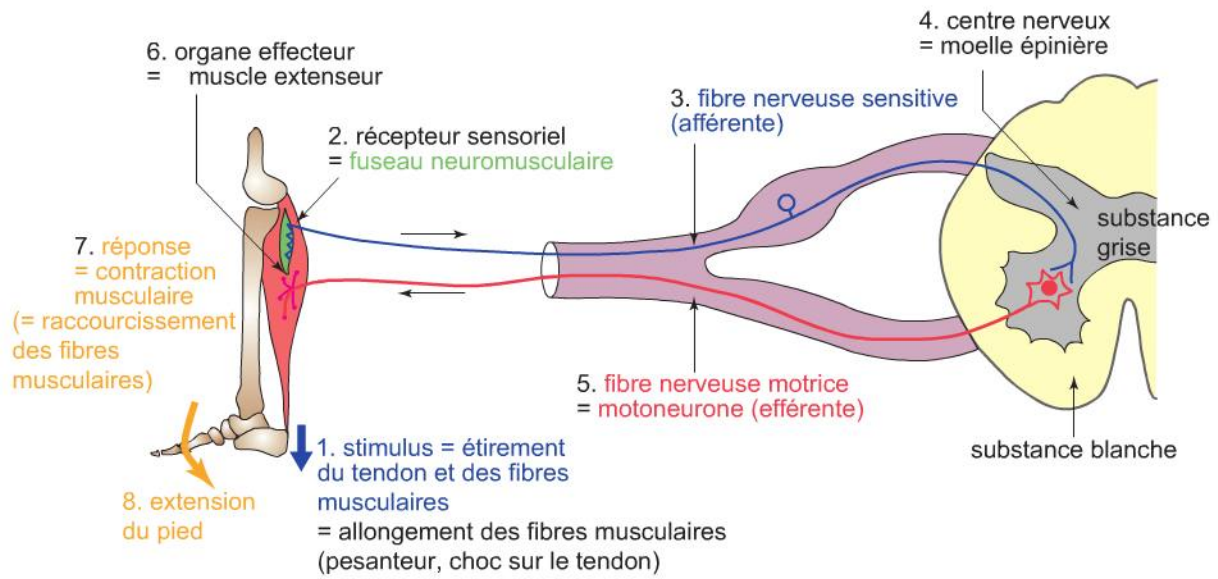
Attention

Il ne faut pas confondre les réflexes achilléens et rotuliens (poly-synaptiques) avec le réflexe myotatique (mono-synaptique) qui est un des deux réflexes (avec le réflexe de relâchement du muscle antagoniste) mis en jeu dans ces réflexes.

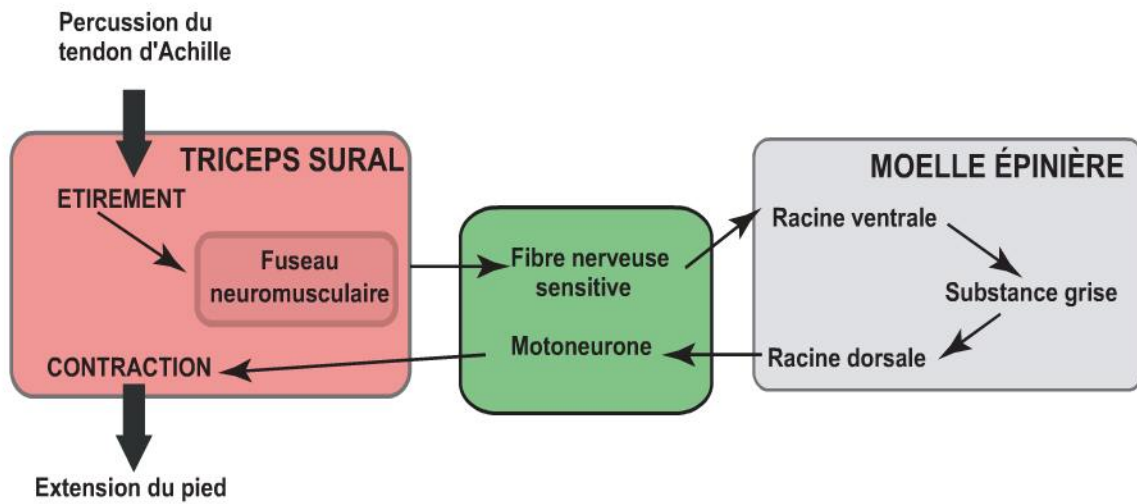
L'**arc réflexe** est composé de différents éléments :

- un **récepteur** (fuseau neuromusculaire) qui recueille le stimulus ;
- des fibres nerveuses sensibles qui transmettent le message reçu ;
- un **centre nerveux** au niveau du SNC, c'est à ce niveau que la réponse est élaborée et déclenchée ;
- des fibres nerveuses efférentes (motrices) qui transmettent les deux types de réponses : contraction pour le muscle étiré (muscle sural) et relâchement pour le muscle tibial qui est antagoniste ;
- l'organe cible ou **effecteur**, qui effectue la réponse (contraction et relâchement pour l'antagoniste).

Il ne faut pas confondre le résultat d'un réflexe (sa conséquence) avec le stimulus à l'origine du réflexe (sa cause). Ainsi il faut bien distinguer extension et étirement d'une part et flexion réflexe et contraction réflexe d'autre part.



L'arc réflexe myotatique dans le réflexe achilléen



Schématisation simplifiée de l'arc réflexe myotatique du réflexe achilléen

Copyright © 2014 Dunod.
 © Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

Le système nerveux

Le réflexe de relâchement du muscle antagoniste participe, avec le réflexe myotatique, au maintien de la posture.

Le réflexe d'inhibition réciproque

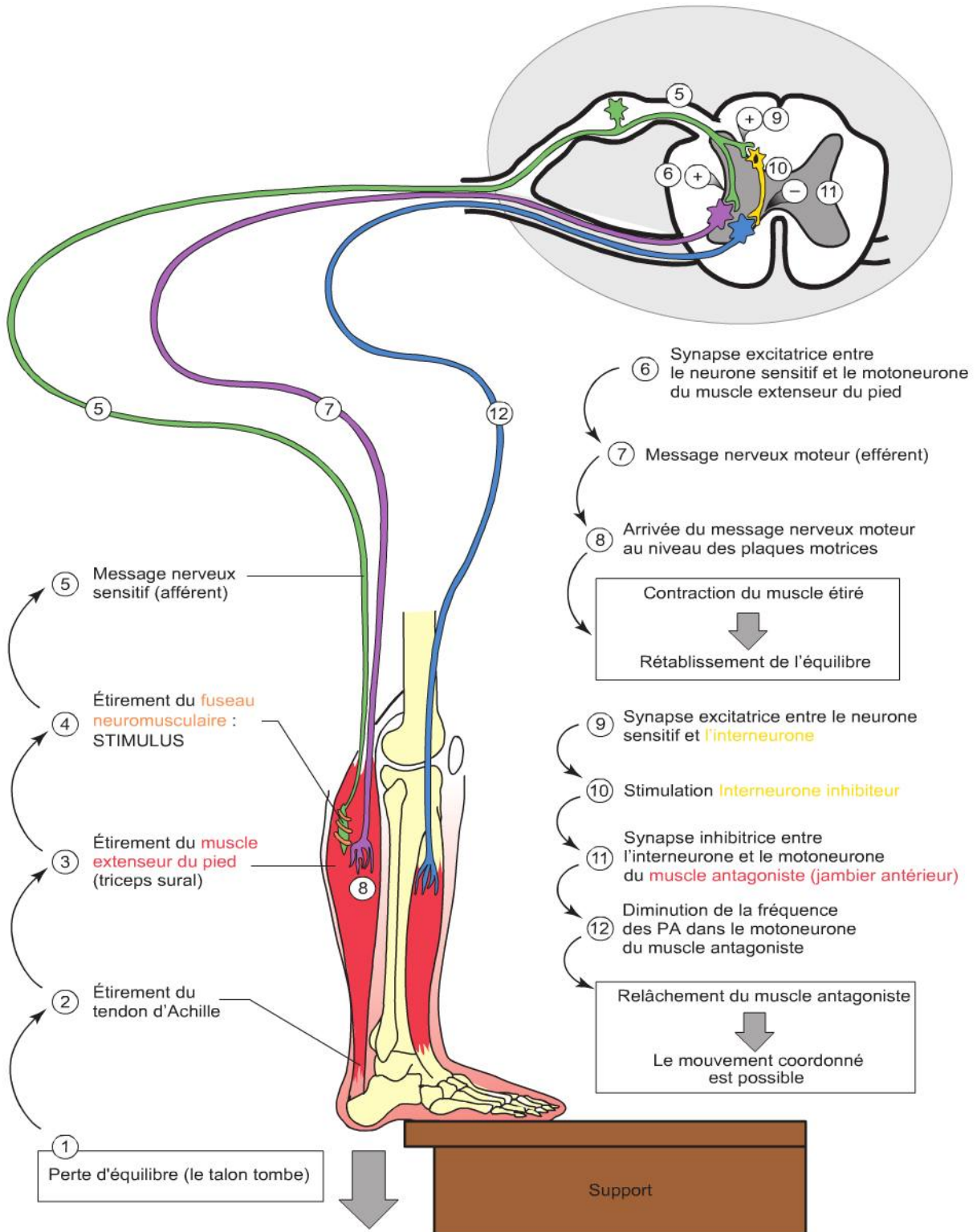
C'est le relâchement d'un muscle en réponse à l'étirement du muscle antagoniste (celui qui s'oppose au mouvement engendré par la contraction du muscle qui est relâché en réponse). Ce réflexe met en jeu trois neurones dont un inter-neurone, donc deux synapses inter-neuronales. C'est donc un réflexe poly-synaptique.

On parle de « réflexe de relâchement » ou « réflexe myotatique inverse » ou « réflexe d'inhibition réciproque ».

L'innervation réciproque est la présence simultanée d'une voie nerveuse motrice entraînant le relâchement d'un muscle antagoniste au muscle responsable du mouvement observé lors de la mise en jeu d'un réflexe.

Tous les neurones, qu'ils soient impliqués dans le relâchement d'un muscle (innervation réciproque) ou dans la contraction d'un muscle (voie efférente du réflexe myotatique) sont des **neurones moteurs** qui ne peuvent provoquer que des contractions lorsqu'ils sont stimulés. **Les motoneurones capables d'inhiber un muscle n'existent pas !** En effet, le relâchement d'un muscle antagoniste ne se produit que grâce à la diminution de la fréquence des influx nerveux moteurs. Ainsi, dans le maintien de la posture par l'intermédiaire de ces deux types de réflexes (myotatique et réflexe d'inhibition réciproque), **le relâchement des muscles antagonistes au mouvement se fait par les mêmes voies nerveuses (excitatrices car motrices) qui sont impliquées dans la contraction de ces mêmes muscles.**

Le contrôle de la posture se fait en réalité par plusieurs mécanismes : des voies motrices, des voies intéroceptives et proprioceptives, des voies sensorielles (somesthésie, audition, vision) et par l'intermédiaire de la perception de la gravité dans l'oreille interne.



Arc complet du réflexe de maintien de la posture (réflexe myotatique et réflexe d'inhibition réciproque)

C'est l'**encéphale** qui élabore l'action motrice grâce à la mémoire, aux émotions ou à la motivation.

L'information nerveuse part ensuite vers les structures de l'encéphale qui constituent le niveau moyen (tronc cérébral, cervelet...) qui détermine la posture et les mouvements individuels nécessaires à la réalisation du mouvement prévu.

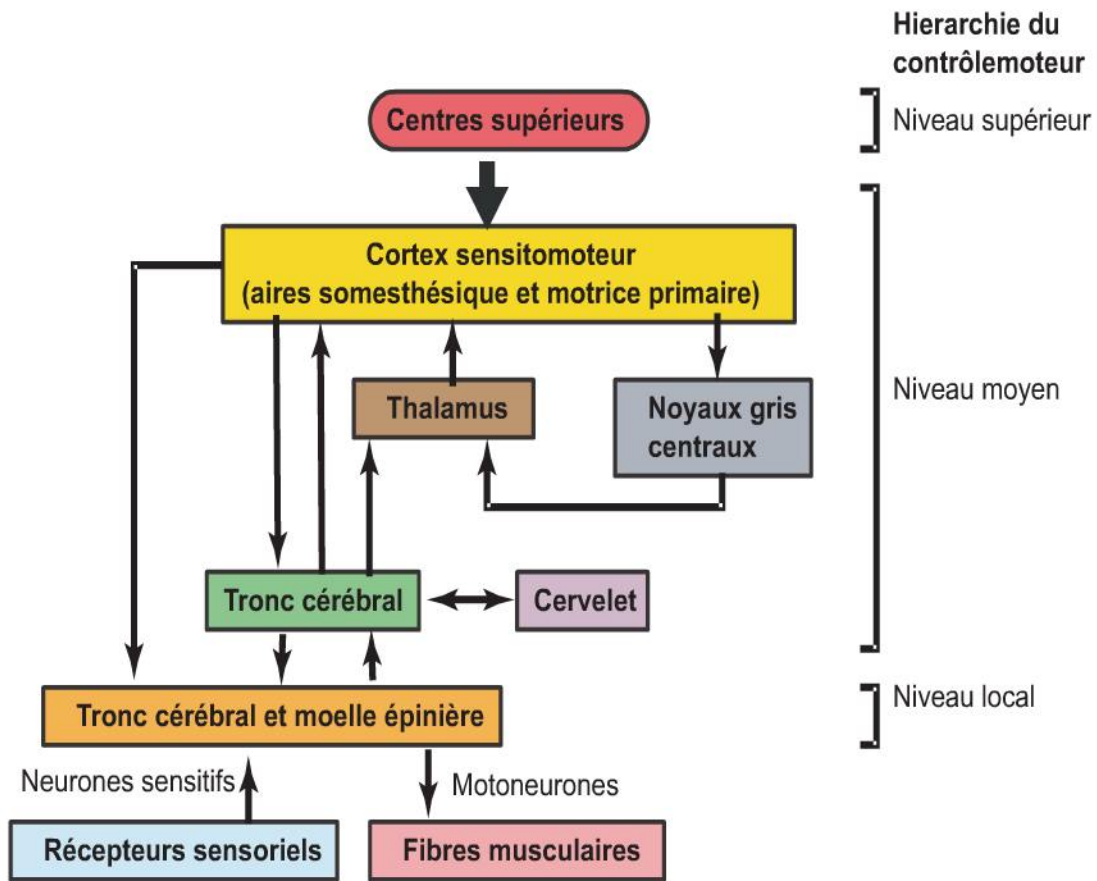
Les neurones du niveau moyen reçoivent des informations en provenance des récepteurs situés au niveau des **muscles**, des **tendons**, des **articulations**, de la **peau** ainsi que de l'appareil vestibulaire (dans l'**oreille interne**) et des **yeux**.

L'information est alors transmise par voie descendante au niveau local qui comprend les **interneurones** et les **motoneurones** correspondants.

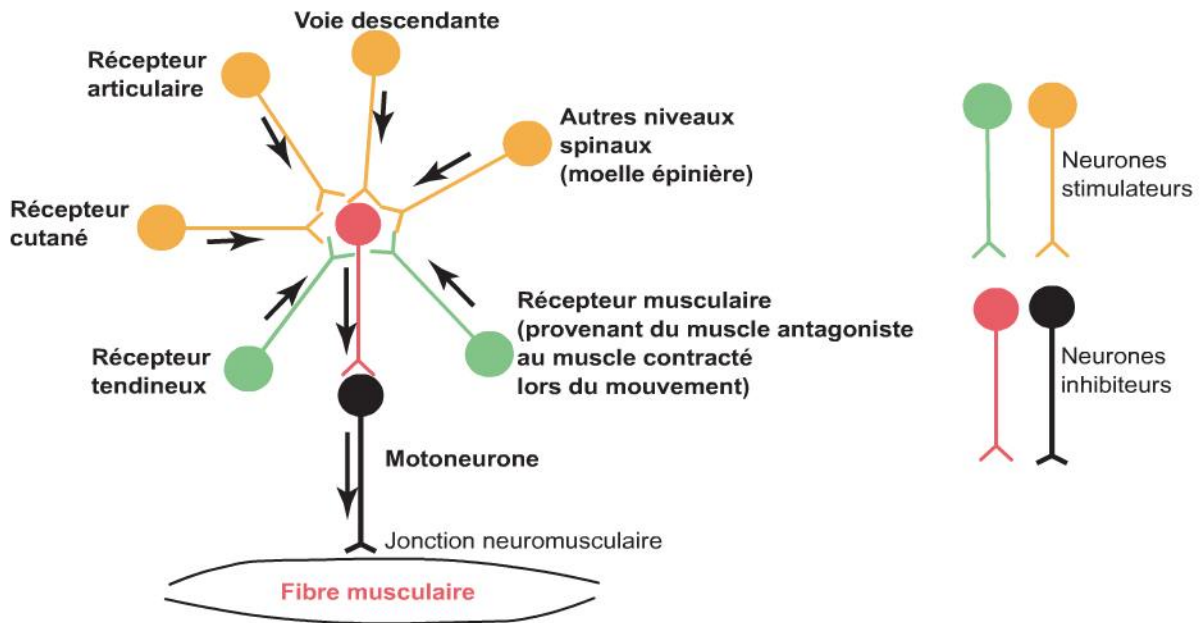
L'information afférente indiquant la position du corps et de ses segments est nommée **proprioception**.

La motricité volontaire est possible grâce à un faisceau de neurones nommés **faisceau pyramidal** issu du cortex moteur primaire. Le faisceau de neurones traverse alors le tronc cérébral et le bulbe rachidien où de nombreux contacts synaptiques ont lieu pour se prolonger dans la moelle épinière et les motoneurones au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière.

La plupart des **influx synaptiques destinés aux motoneurones** et provenant des voies descendantes atteignent des **inter-neurones** avec lesquels ils font synapses (les inter-neurones constituent en effet plus de 90 % des neurones de la moelle épinière). Ces inter-neurones jouent un rôle important pour déterminer quels seront les muscles activés et quand ils le seront. De plus, les inter-neurones peuvent aussi jouer le rôle « d'inter-rupteurs » en déclenchant ou empêchant un mouvement.



Organisation hiérarchisée des systèmes nerveux contrôlant les muscles



Convergence des neurones et motricité volontaire

Copyright © 2014 Dunod.
 © Dunod – Toute reproduction non autorisée est un délit.

Au cours d'expérimentations, des stimulations électriques de différentes régions du cerveau, en particulier de la région septale, entraînaient chez des patients un sentiment de plaisir, une excitation sexuelle, un orgasme, voire un sentiment amoureux envers l'expérimentateur.

Au niveau neurobiologique, les recherches menées avant les années 2000 ont permis d'identifier un réseau de structures cérébrales : les structures neurales responsables de ces sentiments de plaisir sont situées en position latérale du cerveau, le long du faisceau médian du télencéphale : **l'aire tegmentale ventrale (ATV), le pallidum ventral, le noyau accumbens, l'hypothalamus latéral, le septum, le cortex préfrontal.**

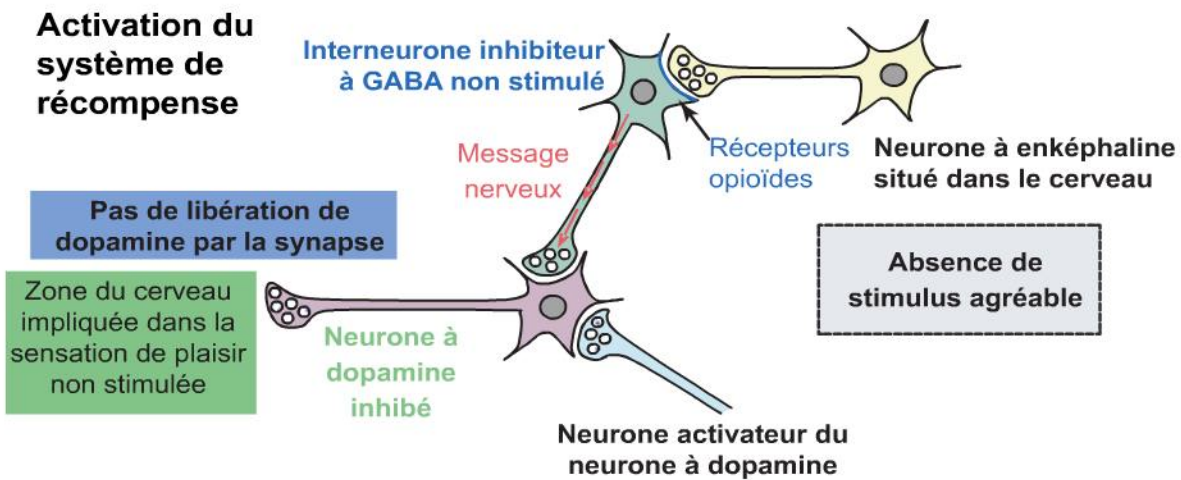
Des mesures ont été réalisées chez les rats concernant la libération d'un neurotransmetteur : la **dopamine**. Celle-ci a été observée dans le noyau accumbens au cours d'un protocole d'autostimulation de rats.

D'autre part, on savait déjà, que chez le rat :

- l'orgasme est associé à une **libération de dopamine** ;
- en cas de **destruction des neurones libérateurs de dopamine**, le phénomène d'autostimulation n'est plus observé ;
- les substances **psycho-actives** (comme les tranquillisants) qui bloquent les récepteurs à la dopamine ou diminuent sa libération peuvent provoquer des pertes de plaisir sexuel.

Ainsi, il est possible de déterminer comment agit l'aire tegmentale ventrale (ATV) sur les autres circuits cérébraux de la récompense : l'ATV étant relié au noyau accumbens, elle est donc constituée de neurones libérateurs de dopamine.

Ainsi, c'est bien la dopamine qui est le neurotransmetteur impliqué dans le transport de l'information nerveuse entre deux neurones du circuit cérébral du plaisir.

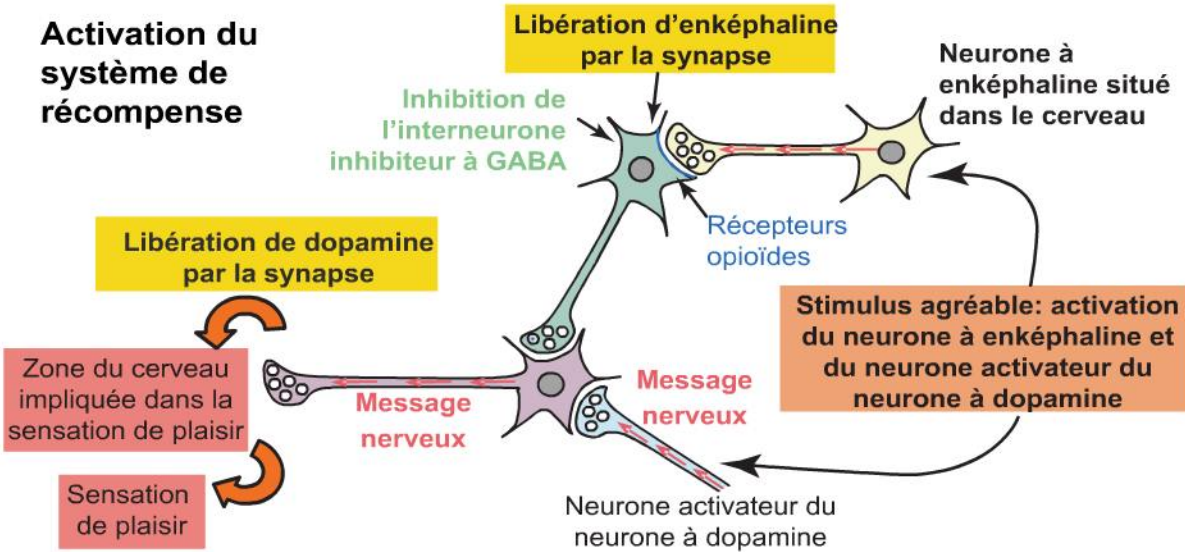


En absence de stimulus agréable :

- Aucun message nerveux ne parcourt le neurone activateur du neurone à dopamine
- De nombreux messages nerveux parcourent l'interneurone inhibiteur à GABA.

La libération du neurotransmetteur GABA inhibe l'activité du neurone à dopamine

- Aucun message nerveux ne parcourt l'axone du neurone à dopamine : il n'y a pas de libération de dopamine dans les zones du cerveau impliquées dans le plaisir.
- Pas de plaisir ressenti = **pas de «récompense»**



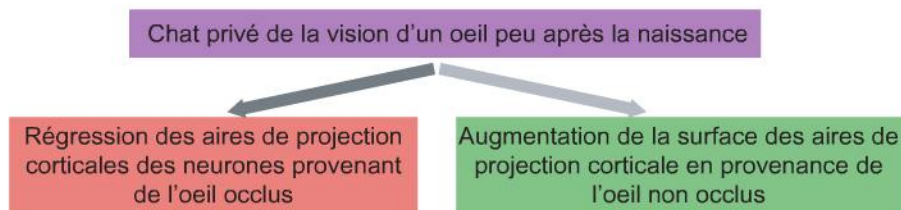
En présence d'un stimulus agréable :

- De nombreux messages nerveux parcourent les axones du neurone activateur du neurone à dopamine et du neurone à enképhaline.
- La libération d'enképhalines inhibe le neurone inhibiteur (à GABA) du neurone à dopamine.
- De nombreux messages nerveux parcourent alors l'axone du neurone à dopamine : libération de dopamine dans les zones du cerveau impliquées dans le plaisir = **récompense**.

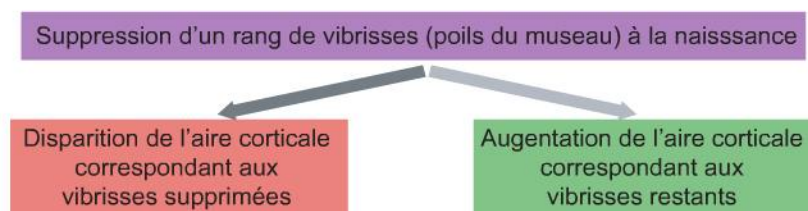
Réseau de neurones du circuit nerveux de récompense

Le développement du cortex cérébral est sous le contrôle de gènes, mais les stimulations de l'environnement (l'expérience individuelle) peuvent modifier son organisation : c'est la **plasticité neuronale ou neuroplasticité**. La plasticité neuronale chez le jeune et chez l'adulte montre que tout au long de la vie, sous l'influence de stimulations de l'environnement, de nouveaux circuits neuroniques se mettent en place. Les connexions synaptiques se réorganisent sous l'influence de l'activité des neurones et des synapses : **de nouvelles synapses se forment** alors que **d'autres disparaissent**. La plasticité neuronale n'est pas limitée au seul cortex sensoriel : c'est une **propriété du système nerveux central**.

Dans le cortex visuel



Dans le cortex somatosensoriel



Expériences montrant la grande plasticité neuronale chez l'individu jeune

On constate une grande plasticité neuronale chez le jeune.

La plasticité neuronale chez l'adulte existe mais est plus faible

La capacité à apprendre et à s'adapter aux conditions environnementales se maintient à l'âge adulte. La plasticité neuronale chez l'adulte est toutefois moindre que celle du jeune.

Acide aminé : molécule constitutive élémentaire des peptides et protéines. Il y a 20 acides aminés naturels différents.

ADN : acide désoxyribonucléique formé de deux brins complémentaires et antiparallèles de désoxyribonucléotides reliés par liaisons hydrogène (structure en « double hélice »). L'ADN est le support de l'information génétique. Il peut être codant (support des gènes) ou non codant.

Allèle : « forme » d'un gène caractérisée par sa séquence nucléotidique. L'allèle « sauvage » est l'allèle qui est le plus représenté (plus fort %) dans une population. Les autres formes alléliques sont les « mutants ».

Anabolisme : ensemble des réactions de synthèse qui ont lieu dans un organisme. L'anabolisme utilise de l'énergie (ATP) pour avoir lieu.

Anticorps (Ac) : protéine impliquée dans la défense de l'organisme contre des antigènes étrangers ou anormaux. Il est capable de fixer (par son paratope) et neutraliser l'épitope d'un antigène. Un anticorps peut être porté par un lymphocyte B ou sécrété (donc libre) par un plasmocyte.

ARN : acide ribonucléique constitué d'une séquence de ribonucléotides complémentaire d'un segment d'ADN. Il y a des ARNm, ARNt et ARNr.

ATP : adénosine triphosphate, molécule très énergétique universellement utilisée par les êtres vivants pour leur métabolisme et plus généralement pour la création et le maintien de la vie cellulaire. L'ATP est produit lors des réactions biochimiques du catabolisme et utilisé lors de l'anabolisme.

Bactérie : organisme unicellulaire constituant la famille des procaryotes dépourvu de noyau et d'organites. Elles possèdent toujours un ADN circulaire et parfois des plasmides, capsule, flagelles... Elles se divisent par fission binaire (ou scissiparité) et jamais par mitose.

Base azotée : élément constitutif des ADN et ARN. Il y a 5 grands types de bases azotées (4 dans l'ADN et dans l'ARN). On distingue adénine, thymine, cytosine, guanine. L'uracile remplace la thymine dans l'ARN.

Catabolisme : ensemble des réactions de dégradation d'un organisme. Le catabolisme produit de l'énergie (ATP utilisé pour les biosynthèses...).

Chromatine : niveau de repliement de la molécule d'ADN. On distingue l'euchromatine (décondensée) permettant l'expression génique et l'hétérochromatine (condensée) rencontrée lors des divisions cellulaires.

Chromatographie : technique de séparation moléculaire utilisant une phase fixe (papier...) et une phase mobile (solvant...). La séparation peut se faire en fonction de la taille moléculaire, de la charge électrique, de la polarité, de la solubilité moléculaire ou de l'affinité entre deux molécules.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité (ou HLA pour *Human Leucocyte Antigen*) responsable de la notion de « soi » et de « non soi ». Il est strictement hérité pour moitié de son père et pour moitié de sa mère.

Code génétique : tableau de correspondance entre un des 20 acides aminés (ou un codon stop) et un codon de la molécule d'ARN messenger lors de la traduction. Il est universel et redondant ou « dégénéré ».

Codon : séquence de trois ribonucléotides consécutifs dans la molécule d'ARN messenger respectant le cadre de lecture de la traduction. Un codon code pour un acide aminé ou est un signal d'arrêt de traduction.

Complément : ensemble de protéines plasmatiques impliquées dans la réaction inflammatoire, l'amélioration de la phagocytose (opsonisation) et dans la dégradation des complexes immuns.

Cycle cellulaire : alternance de deux grandes étapes (interphase et phase mitotique) regroupant l'ensemble des événements séparant l'apparition d'une cellule de sa division en deux cellules filles identiques.

Cytoplasme : eau, ions, molécules et organites (à l'exception du noyau) délimité par la membrane plasmique et délimitant toute cellule eucaryote.

Cytosquelette : armature moléculaire (protéique) des cellules responsables de la forme et des mouvements éventuels (contraction musculaire, division cellulaire...) des cellules.

Diplonte : cellule diploïde possédant deux copies de chaque type de chromosome ou organisme possédant des cellules de ce type. Les diplontes sont des organismes à reproduction sexuée dont la phase diploïde (2n) est majoritaire dans le temps comparée à la phase haploïde.

Électrophorèse : technique de séparation de molécules chargées dans un champ électrique. On sépare en général les molécules chargées en fonction de leurs tailles (ADN et protéines notamment).

Enzyme : molécule protéique impliquée dans des fonctions de régulation du métabolisme des êtres vivants. Elles permettent d'augmenter la vitesse des réactions chimiques sans intervenir directement dans les réactions.

Épitope : partie de l'antigène impliquée dans la reconnaissance et la fixation d'un antigène. L'épitope est fixé par le paratope de l'anticorps.

Érythrocyte ou « hématie » ou « globule rouge » : cellule anucléée (ayant perdu son noyau) impliquée dans le transport (grâce à l'hémoglobine) de l'oxygène dans l'organisme.

Eucaryotes : ensemble des êtres vivants unicellulaires (levures et autres champignons microscopiques, protistes) ou pluricellulaires (Homme, végétaux...) composés de cellules possédant un vrai noyau. Les eucaryotes possèdent de vrais organites (et d'autres caractéristiques).

Gène : séquence d'ADN qui permet la synthèse d'une protéine après transcription du gène et traduction de l'ARN messager obtenu. Le gène est l'information qui est transmise d'une génération à l'autre (c'est l'hérédité). Un gène peut aussi coder pour un ARNr ou un ARNt.

Génome : ensemble du matériel génétique (ADN) présent dans la totalité du (des) chromosome(s) contenu(s) dans une cellule. Le génome comprend donc l'ADN codant (les exons des gènes eucaryotes ou les gènes entiers des procaryotes) et l'ADN non codant (introns...).

Génotype : ensemble des allèles des différents gènes porté par l'ADN d'une cellule. À l'exception des cellules germinales, toutes les cellules de l'organisme possèdent (à la mutation près) le même génotype.

Glucides : famille de biomolécules constituée des oses (glucose, ribose...) et des polysaccharides (amidon chez les végétaux, glycogène chez les animaux et chez l'Homme...). Les glucides ont un rôle énergétique, structural, régulateur, communicatif...

Haplonte : organisme à reproduction sexuée dont les cellules (à n chromosomes) constitutives sont haploïdes la majorité du temps.

Hémoglobine : protéine érythrocytaire composée de 4 chaînes protéiques contenant chacune un atome de fer impliqué dans le transport de l'oxygène. L'anémie est un déficit en hémoglobine (donc en fer sanguin).

Histones : protéines qui assurent le repliement de la molécule d'ADN chez les eucaryotes.

Hormone : molécule polypeptidique ou stéroïde libérée en petite quantité (en réponse à une stimulation) par des cellules endocrines (souvent groupées en glande endocrine), libérée dans le sang et agissant à longue distance sur des cellules cibles dont l'activité métabolique est modifiée.

Hyaloplasme : gel dans lequel baignent les organites cellulaires des eucaryotes et où ont lieu les réactions biochimiques cellulaires.

Hydrolyse : destruction d'une liaison covalente à l'aide d'une molécule d'eau. En biologie, le plus souvent, cette réaction du catabolisme fait intervenir une enzyme appartenant à la grande famille des « hydrolases ».

Liaison covalente : liaison chimique la plus forte (donc la plus difficile à rompre) qui unit deux atomes entre eux dans une molécule.

Lipide : famille de molécules organiques composée des acides gras, cholestérol, triglycérides et de tous leurs dérivés. Rôles structural (membrane des cellules), énergétique (triglycérides), communicatif (hormones stéroïdes : testostérone, œstradiol, neuromédiateur)...

Lymphocyte : cellule immunitaire de type B (responsable de la réaction à médiation humorale grâce aux anticorps), T (T4 responsable de la coopération cellulaire ou T8 responsable de la destruction de cellules cibles infectées ou anormales) ou NK (*Natural Killer*).

Méiose : division cellulaire des organismes à reproduction sexuée formant à partir d'une cellule diploïde 4 gamètes haploïdes différents.

Métabolisme : ensemble des réactions chimiques qui permettent la vie d'un organisme. Il est la somme du catabolisme et de l'anabolisme.

Mitochondrie : organite cellulaire composé d'une double membrane délimitant un compartiment contenant de l'ADN (circulaire). La mitochondrie est la véritable « centrale énergétique » de la cellule eucaryote formant la quasi-totalité de l'ATP eucaryote.

Mitose : division cellulaire eucaryote permettant d'obtenir 2 cellules filles identiques entre elles et identiques à la cellule mère (à n ou $2n$).

Molécule organique : molécule composée d'un assemblage de carbone, hydrogène, oxygène et azote... Souvent, ces molécules sont également composées d'autres éléments comme le phosphore, le soufre... la matière organique est formée par les êtres vivants.

Mutation : modification de la séquence de la molécule d'ADN (délétion, substitution ou addition). Phénomène normal mais rares lors des réplifications pouvant être provoqué par des radiations ou des virus...

Neuromédiateur ou neurotransmetteur : molécule libérée à l'intérieur de la fente synaptique dans les synapses chimiques. Permet la transmission de l'information nerveuse entre un neurone et une autre cellule.

Neurone : cellule très spécialisée excitable, conductible et à longue durée de vie responsable de la communication nerveuse au sein d'un organisme.

Noyau : compartiment cellulaire caractéristique des eucaryotes constitué d'une membrane nucléaire entourant l'ADN nucléaire (chromosomes).

Nucléoside : élément unitaire d'un nucléotide. Formé d'une base azotée et d'un glucide (le ribose pour l'ARN et le désoxyribose pour l'ADN).

Nucléosome : unité élémentaire de compaction de la chromatine eucaryote composée de 146 pb d'ADN autour d'un octamère d'histones.

Nucléotide : élément constitutif élémentaire des acides nucléiques (ADN et ARN). Nucléotide = nucléoside + phosphate.

Organite : élément cytoplasmique des eucaryotes délimité par au moins une double couche phospholipidique. L'organite est donc un nouveau compartiment dans la cellule eucaryote : REG, Golgi, lysosome...

Phagocyte : cellule immunitaire responsable de la destruction d'éléments, cellules ou particules étrangers à l'organisme. Un même phagocyte peut reconnaître plusieurs antigènes différents (réaction non spécifique).

Phénotype : expression visible du génotype. Un phénotype (moléculaire, cellulaire ou macroscopique) peut correspondre plusieurs génotypes.

Potentiel d'action (PA) : variation stéréotypée transitoire, de courte durée de la polarité transmembranaire d'une cellule excitable (neurone, cellule musculaire ou cellule endocrine) en réponse à une stimulation efficace.

Protéines : molécules organiques appartenant à la famille des protides. Les protéines peuvent avoir un rôle structural (protéines cytoplasmiques cellulaires du cytosquelette...), communicatif (hormones peptidiques : insuline, glucagon... ; neurotransmetteurs...), régulateur du métabolisme (les enzymes), transport (hémoglobine...), reconnaissance (les anticorps du système immunitaire...) ou autres rôles...

Protides : famille de molécules organiques (à séquences déterminées) incluant les protéines, les peptides, les polypeptides et les acides aminés.

Réaction immunitaire non spécifique (RINS) : ensemble des réactions immunitaires de même type face à des antigènes ou dangers différents. Elles regroupent les phagocytoses et l'action du complément.

Réaction immunitaire spécifique (RIS) : ensemble des réactions immunitaires à médiation humorale (assurée par les anticorps sécrétés) et les lymphocytes T cytotoxiques (détruisant les cellules cibles par induction de l'apoptose ou par action de perforines détruisant les cellules).

Rétine : fine couche de tissu nerveux qui tapisse l'arrière du globe oculaire. La rétine contient les cellules réceptrices sensibles à la lumière (bâtonnets et cônes), ainsi que plusieurs types de neurones.

Séquence : ordre d'enchaînement des éléments unitaires dans un polymère donné (ADN, protéine, ARN, glucide complexe...).

Synapse : jonction entre un neurone et une autre cellule (musculaire, endocrine ou nerveuse). Une synapse peut être chimique ou électrique.

TCR : récepteur de cellule T présent à la surface des lymphocytes T. Il permet le contrôle des peptides antigéniques présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (phagocytes et lymphocytes B).

Traduction : transformation de l'information d'une molécule d'ARNm sous la forme d'une séquence d'acides aminés : polypeptide ou protéine.

Transcription : passage de l'information génétique contenue dans un gène (ADN) sous une forme d'ARN (ARNm ou ARNt ou ARNr).

Virus : particule (pas une cellule) constituée d'un acide nucléique (ARN ou ADN) et d'une enveloppe protéique. Un virus est un parasite intracellulaire obligatoire incapable d'une véritable vie autonome.

Index

A

ADN 10
agglutination 186
agranulocytes 144
aire tegmentale ventrale (ATV) 232
albinisme 103
allopolyploïde 124
AMH 48
amniote 129
amphétamines 219
aneuploïdie 108
antibiogramme 115
antibiotiques 113
anticorps 157
antigènes 157
antigénicité 157
anti-inflammatoires 161
appareil de Golgi 4
arbre phylogénétique 94
arc réflexe 226
ARN 10
ARNm 11
ARNr 11
ARNt 10
astigmatisme 97
australopithèques 135
autopolyploïde 124
autoradiographie 26, 36

B

bactériophages 145

barrière hémato-encéphalique 196
bâtonnets 86
bipédie 137
brassage intrachromosomique 118
brassages intrachromosomiques 120

C

canal déférent 52
canaux de Müller 48
cancer 108
capacitation 59, 71
capsule 8
caractères sexuels 53
caractères sexuels secondaires 55
caryogamie 72, 120
caryotype 116
cellules bipolaires 88
cellules dendritiques 144
cellules ganglionnaires 88
cellules présentatrices d'antigènes 153
centrifugation 24
centrosomes 31
chimiotactisme 162
chromatine 14
chromatographie 35
chromophore 92
chromosomes 14
citrate de clomifène 79
cocaïne 219
code génétique 29
commutation de classe 156, 167
complément 172

complexe immun 157
 complexe majeur d'histocompatibilité
 ou CMH 146
 cônes 86
 contraception 76
 contragestif 76
 cornée 83
 corps géniculé latéral 99
 cortex cérébral 198
 cristallin 83, 85
crossing-over 118
 curare 219
 cycle cellulaire 31
 cycle utérin 63

D

dentelle utérine 63
 deuxième globule polaire 71
 deux testicules 50
 diapédèse 162
 diploïde 116
 division équationnelle 118
 division réductionnelle 118
 dopamine 232
down regulation 219
 drépanocytose 106
 duplication 127

E

enzyme 16
 excitabilité cellulaire 213

F

facteur d'activation plaquettaire (PAF)
 162
 facteurs cancérigènes 110
 famille multigénique 128
 fausses couches 121
 fovéa 96

FSH 47, 68
 fuseau neuromusculaire 215

G

glaire cervicale 63
 glaucome 97
 glucides 15
 granulocytes 144

H

haploïde 116
 hCG 74
 hémoglobine S 106
 histones 14
 homéostasie 40
 hominins 131
Homo erectus 140
Homo habilis 140
Homo sapiens 135
 hormone 40
 hormone antimüllérienne 45
 hypermétropie 97
 hypermutation somatique 167

I

ICSI 79
 immunité adaptative 142
 immunité innée 142
 immunocompétence 149
 immunogénicité 157
 innervation réciproque 228
 interchromosomiques 120
 interleukines 156
 interphase 14, 31

L

leucémie 112
 LH 47, 68

lipides 15
 liquide céphalo-rachidien 196
 LSD 99
 LT cytotoxiques 155, 169
 luminance 92
 lymphocyte B 148

M

macrophages 144
 mammifère 130
 méiose 118
 mitochondrie 4
 mitose 20, 31
 mucoviscidose 104
 mutations 18
 myopie 97

N

néandertaliens 138
 nerfs 195
 nerfs rachidiens 200
 neurone 194
 neuroplasticité 234
 neurotransmetteur 217
 nucléoside 10
 nucléosomes 14
 nucléotide 10

O

œil de réplication 22
 œstrogènes 55, 68
 onde de dépolarisation globale 207
 opiacés 219
 opsonisation 163, 171
 organes génitaux externes 53
 organes lymphoïdes centraux 150
 organes lymphoïdes périphériques 150
 origine de réplication 22

P

papillomavirus humain (HPV) 182
 PCR 37
 perforines 169
 période réfractaire 211
 phagocytose 163
 phase folliculaire 65, 68
 phase lutéale 66, 68
 phénotype immunitaire 174
 phénylalanine hydroxylase 102
 phénylcétonurie 102
 photopigments 92
 photorécepteur 90
 Pili 9
 pilule abortive 78
 pilule du lendemain 76
 placenta 73
 plasmides 125
 polyploïde 124
 polyploïdisation 124
 potentiel d'action 203, 205
 potentiel de plaque motrice 221, 223
 potentiel de repos 202
 potentiel diphasique 206
 potentiel post-synaptique excitateur
 208
 potentiel post-synaptique inhibiteur
 208
 primate 130
 primo-infection 176
 procaryotes 8
 progestérone 68
 prolifération clonale 167
 proprioception 230
 prostate 50, 52
 protéine CFTR 104
 protides 15
 puberté 55

R

réaction corticale 71
 réaction inflammatoire 159
 réflexe de relâchement du muscle
 antagoniste 228
 réflexe d'inhibition réciproque 224
 réflexe myotatique 224
 répertoire immunitaire 149
 répertoire immunologique 156
 réponse immunitaire à médiation
 humorale 165
 réticulum endoplasmique 4
 rétinal 92
 rétine 83
 rétroaction négative 42
 rhodopsine 92
 ribosomes 4
 RU 486 78

S

sélection clonale 167
 séquence 12
 sérothérapie 178
 seuil d'excitabilité 211
 site actif 16
 sommation spatiale 210
 sommation temporelle 210
 spécificité antigénique 148
 spermatogenèse 60, 61
 spermatozoïdes 62
 spermiation 62
 spermiogenèse 61

spores 9
 synapse 217
 système nerveux central 196

T

TCR 147
 technique de Mancini 189
 technique d'Ouchterlony 190
 test de Guthrie 102
 test Elisa 183
 testostérone 45, 55
 tétrapode 129
 tonus musculaire 224
 tractus génital 50
 traduction 27
 transcription 27
 transduction du signal 213
 translocation robertsonienne 123
 transpositions 18
 trisomie 21 121
 trisomie 21 par translocation 123

V

vaccination 178
 vertébré 129
 vésicules séminales 52
 VIH 175
 virus 145

W

Western Blot 185