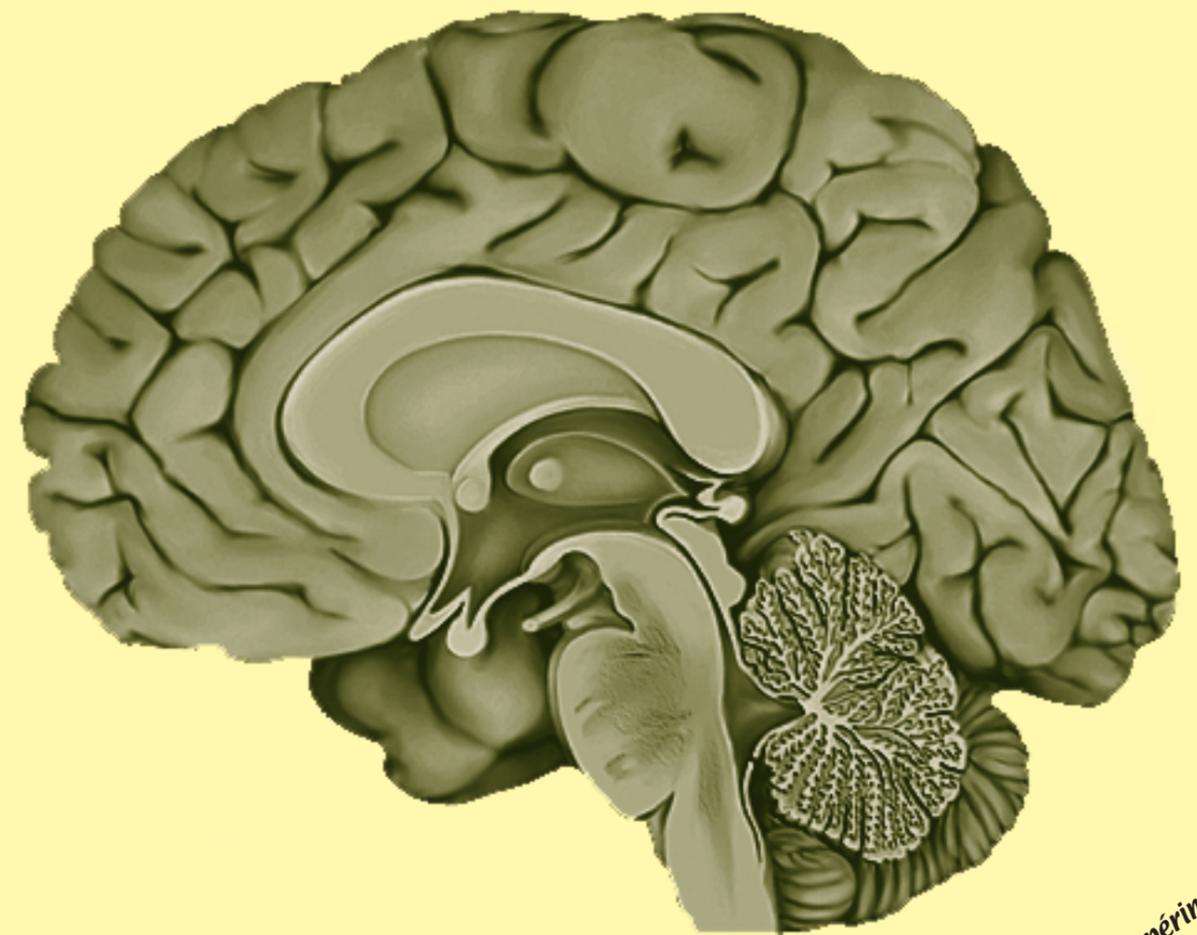


Sciences

Naturelles

7^{ème} D



Tiré en 7967 exemplaires
sur les presses de l'imprimerie scolaire
de l'IPN© 2010
N° 143

Institut Pédagogique National

Edition expérimentale

Institut Pédagogique National

Sciences Naturelles

7^{ème} AS

Les Auteurs:

Mohamedou Ould Abderrahmane *Conseiller Pédagogique à l'IPN*
Mohamed Ould Mohamed Aly *Conseiller Pédagogique à l'IPN*
Souleymane N'Diaye *Conseiller Pédagogique à l'IPN*

www.ipn.mx

Avant-propos

Nous avons le plaisir de présenter à la famille scolaire un projet de manuel pour la 7^{ème} année du secondaire conformément aux nouveaux programmes de la réforme de 1999. Ce document a été réalisé dans des conditions d'urgences afin qu'il soit disponible dans les meilleurs délais (Année scolaire 2010 -2011).

*Il nécessite une expérimentation à l'aide d'une grille d'évaluation qui sera disponible ultérieurement. Il a été procédé à l'adoption d'une méthodologie particulière mettant l'accent sur les points essentiels dans les programmes. Ainsi ce document comprendra deux parties dont la première intitulée **Reproduction et Génétique** est subdivisée en trois chapitres. La deuxième partie dénommée **Unité physiologique de l'organisme** renferme cinq chapitres. Les chapitres comprennent chacun toutes les notions dictées par les programmes en vigueur dans les détails requis pour permettre -nous l'espérons- au professeur de puiser dans une grande masse de connaissances ce qu'il juge nécessaire à donner sous forme **d'essentiel à retenir** d'une part, et à l'élève d'élargir son horizon, d'autre part. Nous avons opté pour cette méthode que nous avons jugée plus adaptée vu le niveau auquel on s'adresse, au lieu de donner des résumés qui conditionneraient et le professeur et l'élève. Dans un but d'actualisation et de mise à jour recommandées par les « programmes rénovés de Sciences Naturelles » de 1999, nous n'avons pas hésité à glisser toutes les informations qui vont dans ce sens, comme pourront d'ailleurs le constater nos lecteurs surtout dans les chapitres « traditionnels » du programme. A ce sujet précisément, nous aimerions savoir les réactions de nos collègues afin de mieux répondre aux exigences en la matière. Chaque chapitre est sanctionné par un recueil d'exercices touchant les différents aspects évoqués et qui sera amélioré et diversifié davantage dans les prochaines éditions de ce manuel.*

Vu les conditions exceptionnelles d'élaboration, le lexique n'est pas apparu dans cette édition mais apparaîtra dans les prochaines.

Nous souhaitons que les utilisateurs de ce projet de manuel nous fassent parvenir leurs remarques et suggestions constructives pour que nous puissions en tenir compte dans l'édition définitive.

Les auteurs

www.ipn.mx

1ère PARTIE :

REPRODUCTION ET GÉNÉTIQUE

www.ipn.mx

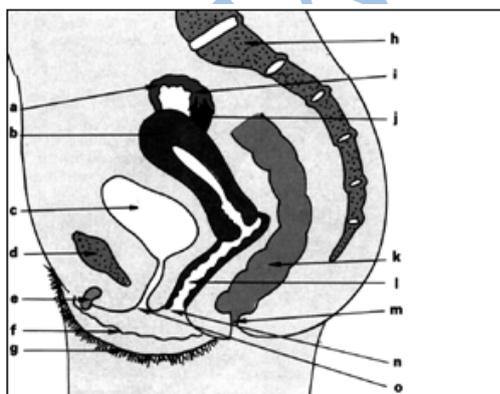
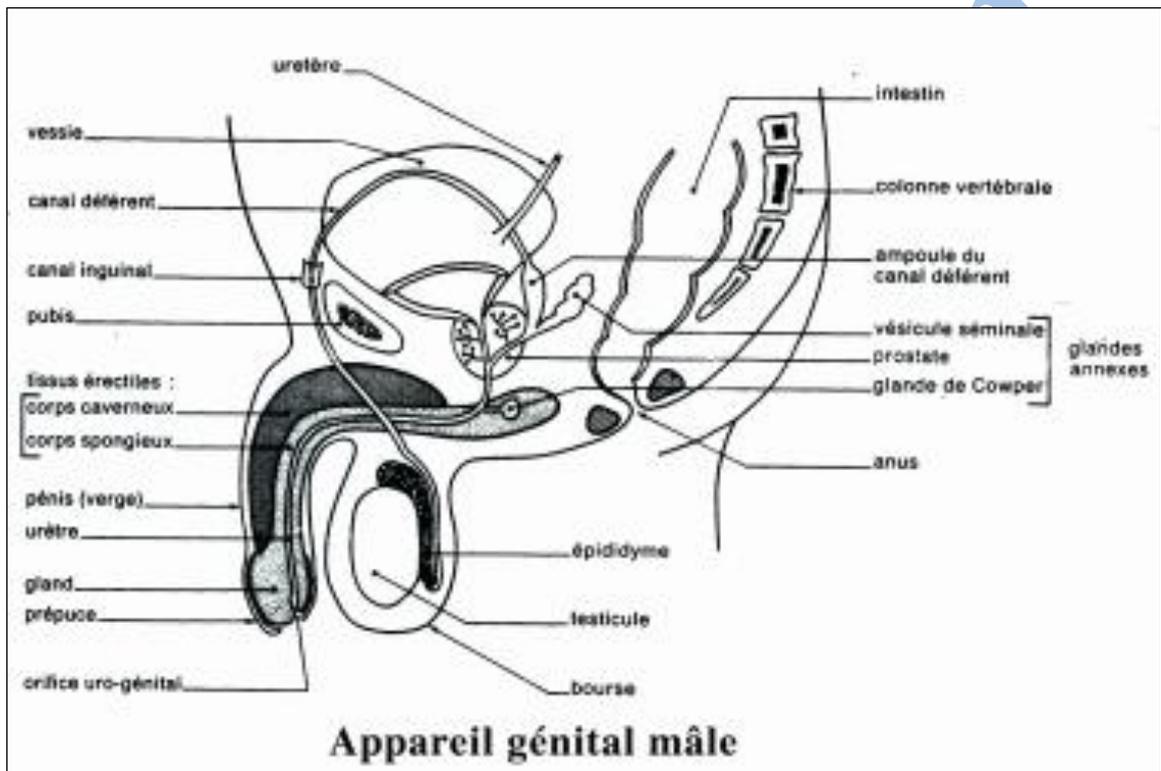
CHAPITRE I: LA REPRODUCTION CHEZ LES MAMMIFERES

I- Anatomie des appareils reproducteurs

1- Vue d'ensemble

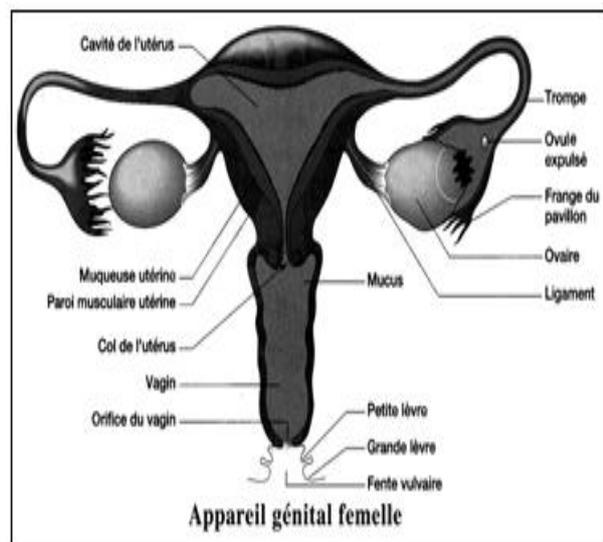
On prendra l'homme comme exemple.

	Appareil génital mâle	Appareil génital femelle
Gonades	2 testicules	2 ovaires
Voies génitales	2 épидидymes, 2 spermiductes (canaux déférents), 1 urètre (uro-spermiducte).	2 trompes de Fallope (oviductes), 1 utérus.
Organes de copulation	1 pénis (verge)	1 vagin
Glandes annexes	2 vésicules séminales, 1 prostate, 2 glandes de Cowper	Glandes de Bartholin, glandes cervicales, glandes utérines, glande mammaire



Appareil génital de la femme (vue en coupe)

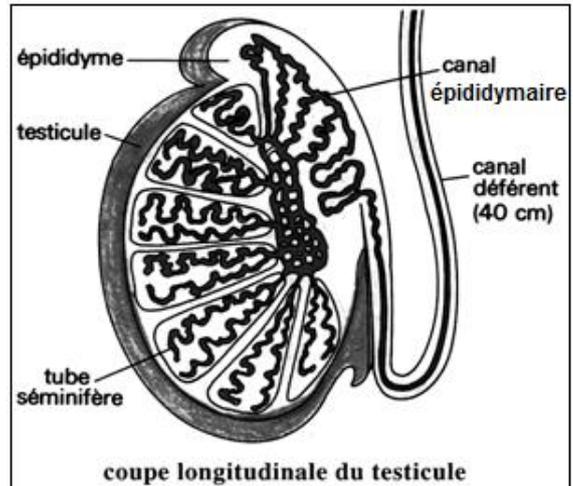
a - Trompe; b - Utérus; c - Vessie; d - Pubis; e - Clitoris; f - Petites lèvres; g - Grandes lèvres; (e + f + g = vulve); h - Colonne vertébrale; i - Pavillon; j - Ovaire; k - Rectum; l - Vagin; m - Anus; n - Orifice vaginal; o - Orifice urinaire.



2- Gonades

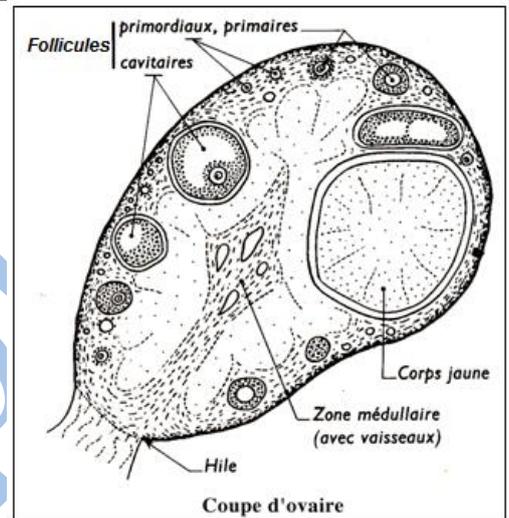
Chez l'homme adulte, un testicule mesure environ 4,5cm dans sa grande longueur, pour un poids de 40g. Situés dans les scrotums (bourses), les testicules sont recouverts de tissu conjonctif.

Une coupe longitudinale du testicule montre de nombreux lobules coniques séparés par des cloisons conjonctives. Chaque testicule est formé de 200 à 300 lobules qui contiennent chacun 1 à 4 tubes séminifères dont l'une des extrémités est borgne ou forme une boucle, tandis que l'autre est en continuité avec le réseau de Haller. Ce dernier se déverse dans le canal épидидymaire et, de là, dans le spermiducte.



Entre les tubes séminifères, un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé, renferme de petits amas de cellules endocrines dont l'ensemble constitue la glande interstitielle de Leydig.

Les mammifères dont la femme possèdent deux ovaires de forme ovoïde, situés de chaque côté de l'utérus et la paroi du bassin. L'ovaire est le seul organe posé dans la cavité péritonéale sans être recouvert de péritoine. La région périphérique de l'ovaire se nomme le cortex ovarien, tandis que la région centrale correspond à la médullaire. C'est dans cette région que vont circuler les nerfs et les vaisseaux.



3- Voies génitales

Chez l'homme, les voies génitales commencent par l'épididyme formé d'un conduit pelotonné de 6 m de long. La tête de l'épididyme reçoit les spermatozoïdes des canalicules efférents et recouvre la face supérieure du testicule. Au cours de leur transport dans l'épididyme (un parcours sinueux qui dure 20 jours environ), les spermatozoïdes deviennent mobiles et féconds. A partir du haut de l'épididyme, s'étend le canal déférent (spermiducte) et passe dans le canal inguinal pour entrer dans la cavité pelvienne. Il se courbe ensuite au-dessus de l'urètre, avant de descendre le long de la face postérieure de la vessie. Son extrémité terminale s'élargit pour former l'ampoule du canal déférent et s'unit au conduit excréteur de la vésicule séminale pour former le canal éjaculateur. Ce dernier pénètre dans la prostate où il déverse son contenu dans l'urètre. Celui-ci fait partie du système urinaire et du système génital : c'est un canal uro-génital (uro-spermiducte).

Chez la femme, au voisinage de chaque ovaire, un pavillon au bord dentelé recueille les gamètes femelles et se prolonge par un conduit d'une dizaine de centimètres, l'oviducte. L'ensemble pavillon-oviducte constitue la trompe dont la paroi musculaire est tapissée intérieurement de cellules munies de cils. Les trompes débouchent dans un organe impair : l'utérus. Le muscle formant l'utérus est appelé myomètre ; la cavité qui se trouve à l'intérieur de ce muscle est appelée cavité utérine tapissée d'une muqueuse nommée endomètre. Le myomètre est tapissé extérieurement par une membrane à deux feuillets, la séreuse. Les structures tissulaires qui avoisinent et fixent latéralement l'utérus sont nommées paramètres.

L'utérus est situé au centre de la cavité du petit pelvis, entre vessie en avant et rectum en arrière. Cet organe est un muscle creux en forme de poire renversée ; on distingue, en haut le corps de l'utérus et, en bas, le col de l'utérus.

La cavité du col utérin (endocol) représente le canal cervical (endocervical) fusiforme et rempli d'un bouchon muqueux. Elle s'ouvre sur la cavité utérine par son orifice interne et sur la cavité vaginale par son orifice externe.

4-Organes d'accouplement

Chez l'homme, la verge (pénis) est formée de trois faisceaux tissulaires rattachés par du tissu conjonctif et recouverts de peau. Il s'agit du corps spongieux et des deux corps caverneux qui se gonflent de sang lors de l'érection. L'afflux de sang dans les corps caverneux est contrôlé par les nerfs spinaux sacrés. Un renflement du corps spongieux à l'extrémité du pénis constitue le gland. La peau qui recouvre la verge fait un repli à la base du gland ; à partir de là, la peau prend le nom de prépuce qu'on sectionne lors de la circoncision.

Chez la femme, le vagin, long de 7 à 10 cm, est musculo-membraneux et tapissé d'une muqueuse qui forme des plis horizontaux. Il fait communiquer les organes génitaux internes avec la vulve représentant les organes génitaux externes. La vulve est bordée de deux replis (petites et grandes lèvres) et porte en avant un organe impair, le clitoris. L'orifice urinaire s'ouvre dans la partie antérieure de la vulve alors que l'orifice vaginal (génital) s'ouvre dans la partie postérieure. Ce dernier est partiellement fermé, à la naissance, par une membrane, l'hymen.

Le vagin est considéré à la fois comme voie génitale et comme organe d'accouplement.

5- Glandes annexes

Chez le sexe masculin, les glandes annexes sont les deux vésicules séminales, les deux glandes de Cowper (glandes bulbo-urétrales) et la prostate.

Les vésicules séminales qui reposent sur la paroi postérieure de la vessie sont d'assez grosses glandes. Leur sécrétion constituant 60% du sperme, est un liquide alcalin renfermant du fructose, de l'acide ascorbique, des prostaglandines et de la spermine (d'odeur caractéristique).

Les glandes de Cowper d'une grosseur d'un pois, se situent sous la prostate. Elles produisent un mucus épais et translucide s'écoulant avant l'éjaculation dans l'urètre spongieux. Cette sécrétion neutralise l'acidité excessive des sécrétions vaginales et celle de l'urine.

La prostate, masse musculo-glandulaire, est une glande unique qui entoure la partie supérieure de l'urètre et la partie terminale des canaux déférents. Sa sécrétion représente près du tiers du volume du sperme et active les spermatozoïdes.

Chez le sexe féminin, les glandes de la muqueuse qui tapissent le canal cervical (glandes cervicales) sécrètent un mucus connu sous le nom de glaire cervicale.

Dans l'endomètre existent des glandes tubuleuses (glandes utérines) qui sécrètent du mucus riche en glycogène.

Les glandes de Bartholin situées dans l'épaisseur des grandes lèvres débouchent en arrière de l'orifice du vagin. Leur sécrétion lubrifie les voies génitales.

La glande mammaire produit le lait.

II- Gamétogenèse

1- Spermatogenèse

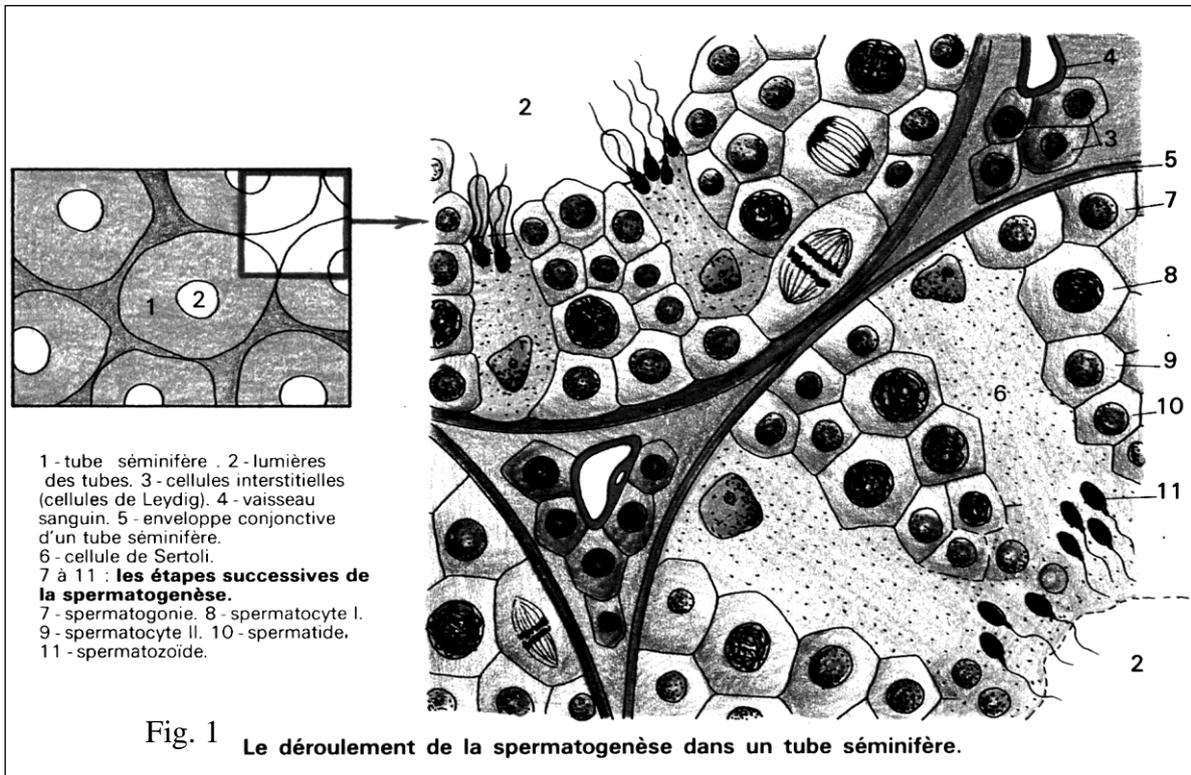
Les spermatozoïdes sont formés au cours de la spermatogenèse dans les tubes séminifères des testicules, par une succession de divisions cellulaires à partir de cellules germinales.

Des expériences de marquage cellulaire à la thymidine tritiée ont permis de constater que le phénomène dure environ 74 jours et se fait par vagues successives.

Le processus débute pendant le développement embryonnaire, s'interrompt à la naissance, reprend à la puberté sous influence hormonale et se poursuit jusqu'à un âge avancé.

Rappelons que les testicules se différencient vers la 7^e semaine de la vie embryonnaire et par conséquent la spermatogenèse ne peut pas commencer plus tôt.

Des gonocytes primordiaux se divisent en spermatogonies. A partir de la puberté, la spermatogenèse reprend. Elle se déroule en quatre étapes : multiplication, accroissement (croissance), maturation (méiose) et différenciation (spermiogenèse).



- Multiplication

Il existe trois types de spermatogonies : AD, AP et B.

Les AD constituent les cellules initiales de la spermatogenèse et chaque AD se divise par mitose en une AD et une AP. La AD permet de renouveler le stock, tandis que la AP fournit par mitose deux spermatogonies B qui se multiplient par mitoses.

- Croissance

Chaque spermatogonie B subit un léger accroissement et devient un spermatocyte de premier ordre (spermatocyte I) par accumulation de réserves.

Toutes ces cellules sont à $2n$ chromosomes (diploïdes).

- Maturation

A l'issue de la première division méiotique, le spermatocyte I donne deux spermatocytes de deuxième ordre (spermatocytes II) à n chromosomes.

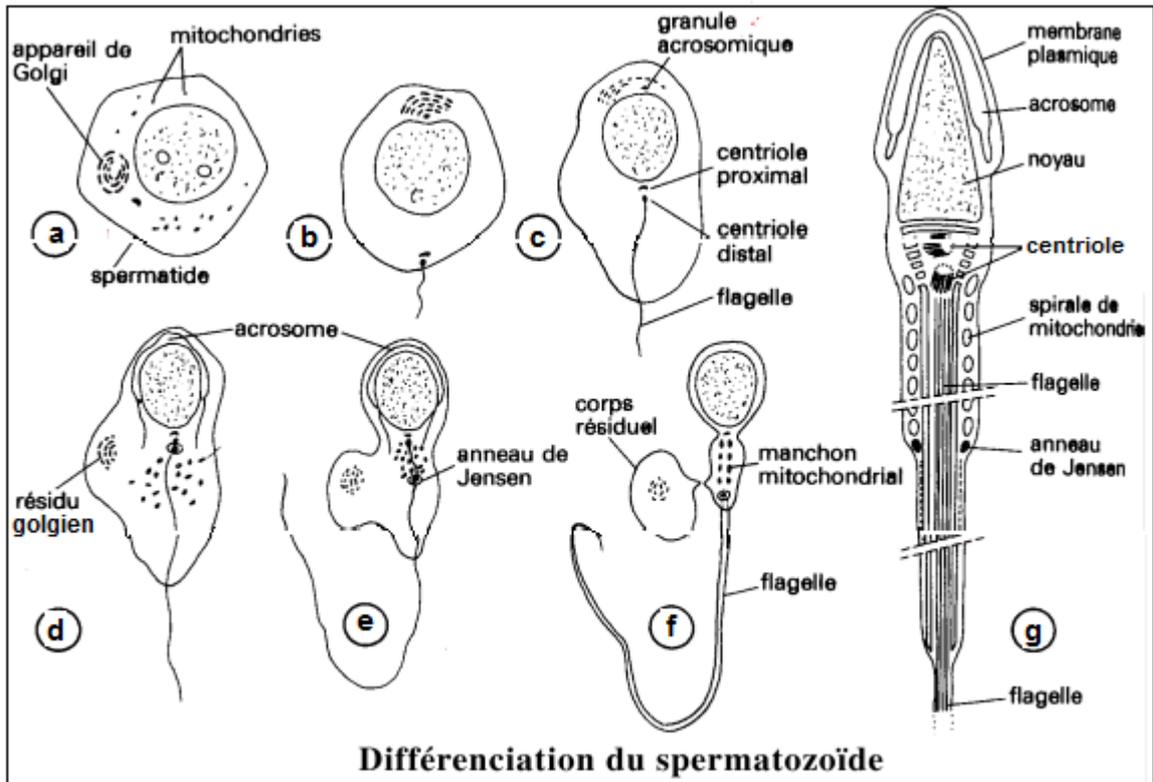
Ainsi se fait la distribution des chromosomes sexuels X et Y de telle sorte que chaque spermatocyte II et ses descendants héritent soit 1X soit 1Y. En subissant la deuxième division méiotique, le spermatocyte II fournit 2 spermatides à n chromosomes (haploïde).

A la prophase de 1^{ère} division, il y a appariement des chromosomes homologues (1 d'origine paternelle, 1 d'origine maternelle, dont chacun compte deux chromatides). Cet appariement favorise des échanges de fragments de chromatides entre chromosomes homologues (crossing-over) et donc des échanges d'allèles : il y a **brassage intrachromosomique**.

Cet appariement est suivi d'une séparation des chromosomes homologues lors de l'anaphase de 1^{ère} division, et donc une séparation des allèles de chaque gène. Comme la répartition des chromosomes de part et d'autre du plan équatorial s'effectue au hasard, la répartition des allèles venant des deux parents se fait de manière indépendante d'une paire à l'autre : il y a **brassage interchromosomique**.

- Différenciation

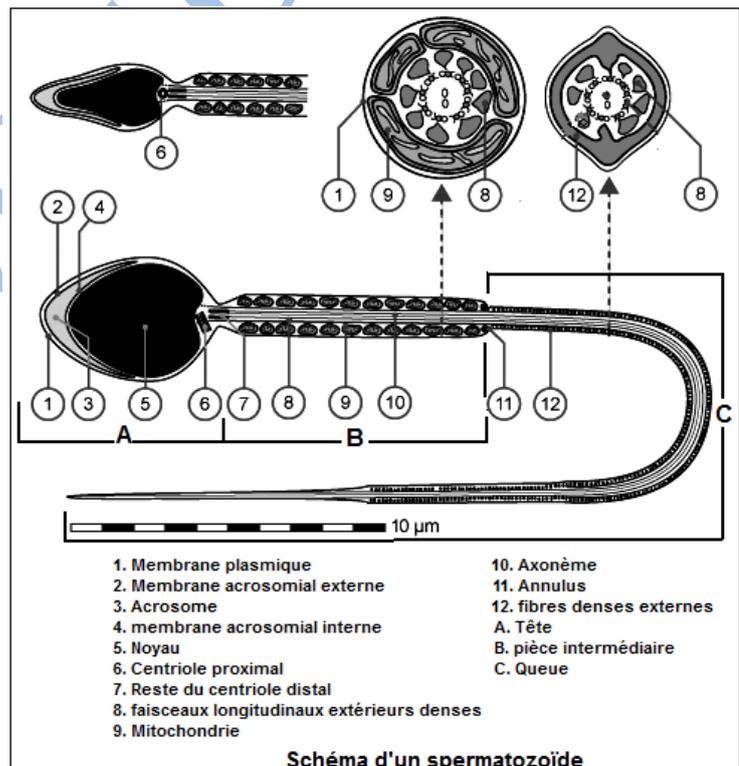
Au cours de cette dernière phase, la spermatide se transforme en spermatozoïde.



Le spermatozoïde est une cellule flagellée, très petite et formée :

- d'une tête (A de la figure) comprenant le noyau, le centriole proximal et l'acrosome ;
- d'une pièce intermédiaire (C) contenant un manchon hélicoïdal de mitochondries et le centriole distal ;
- d'une queue (D et E) réduite au flagelle et microtubules.

Un milieu particulier est requis pour une production optimale de spermatozoïdes. La descente testiculaire dans le scrotum réduit la température dans le testicule de 2 à 3°C par rapport à celle du reste du corps.



Un testicule cryptorchide est un testicule qui n'est pas descendu dans le scrotum. Dans ce cas la spermatogenèse ne se réalise pas et l'individu devient stérile.

2- Ovogenèse et folliculogénèse

L'ovogenèse commence approximativement au cours de la 7^{ème} semaine de la vie embryonnaire. Les cordons sexuels corticaux invaginés se débloquent en clones cellulaires isolés qui prolifèrent par la suite. Les ovogonies restent toutefois, reliées par des ponts cytoplasmiques permettant ainsi la synchronisation de la mitose et des étapes de la méiose.

Au cours de la 12^{ème} semaine, les ovogonies entrent en méiose et donnent des ovocytes I qui se bloquent en fin de prophase I. Cette phase de repos peut durer jusqu'à l'âge adulte.

Se libérant de leur réseau clonal, les ovocytes I s'entourent de cellules épithéliales somatiques aplaties (cellules folliculaires) et forment les follicules primordiaux quiescents.

Vers le 7^{ème} mois, le cortex ovarien contient environ 7 millions de follicules primordiaux (7 millions d'ovocytes I). A la naissance, il n'en reste qu'environ 2 millions et après la puberté, encore environ 250 000 par ovaire. Les autres dégèrent en masse : phénomène d'atrésie.

Celle-ci constitue le destin normal d'un follicule ou d'une cellule germinale femelle alors que l'ovulation représente l'exception.

Le graphe montre une diminution du nombre de cellules germinales à partir du 6^{ème} mois qui aboutit à une valeur 0 vers 50 ans.

Au cours la vie d'une femme, on distingue trois phases :

- la diminution la plus marquée a lieu après le 6^{ème} mois de la vie fœtale, après avoir atteint le nombre maximal de 7 millions de cellules germinales (6^{ème} mois) ;
- une autre période brève d'involution a lieu peu après la naissance ;
- la plus longue période de diminution dans le temps et la moins spectaculaire s'observe durant la puberté.

Les follicules sont les formations qui contiennent les cellules reproductrices femelles. Les plus petits sont toujours à la périphérie de l'ovaire. Ils comprennent une grosse cellule, l'ovocyte I, entouré de quelques cellules aplaties, les cellules folliculaires ou folliculeuses.

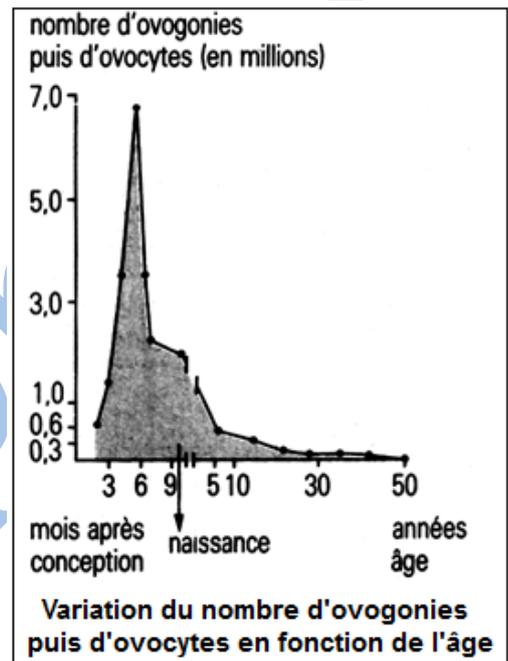
Ces follicules sont délimités par du stroma ovarien et une lame basale. Les cellules stromales mésenchymateuses seraient à l'origine des cellules de la thèque. Ce sont des follicules primordiaux.

A la puberté, ces follicules évoluent en groupes en :

- follicules primaires : l'ovocyte a grossi, il est entouré d'une couche régulière de cellules folliculaires cubiques ; l'ensemble est entouré d'une membrane basale.

- follicules secondaires : l'ovocyte I a encore grossi. Les cellules folliculaires se sont multipliées et forment autour de l'ovocyte un épithélium folliculaire pluri stratifié. Ce dernier va donc former la couche granuleuse ou granulosa. Autour de l'ovocyte, on distingue nettement une zone amorphe, non cellulaire, formée de glycoprotéines : c'est la zone pellucide. Les cellules adjacentes de la granulosa émettent des prolongements cytoplasmiques qui traversent la zone pellucide pour assurer l'approvisionnement de l'ovocyte I. Les cellules de la granulosa, comme l'ovocyte, sont nourries par diffusion à partir des capillaires de la thèque. Au-delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule qui commence à se différencier en thèque interne faite de cellules à aspect glandulaire et en thèque externe fibreuse. Les théques sont parcourues par des vaisseaux sanguins.

- follicules tertiaires : ces follicules se caractérisent par l'apparition de petites lacunes remplies de liquide (liquide folliculaire) dont la confluence forme la cavité folliculaire (antrum)



dans la granulosa. Le liquide folliculaire est un sérum qui diffuse à partir des capillaires et s'accumule entre les cellules folliculaires.

La couche granuleuse fait saillie dans l'antrum, autour de l'ovocyte, formant ainsi le cumulus oophorus ou disque proliger. La thèque interne est bien différenciée et bien vascularisée avec de grandes cellules riches en lipides (production hormonale). La thèque externe forme la transition avec le stroma de l'ovaire et contient les grands vaisseaux sanguins.

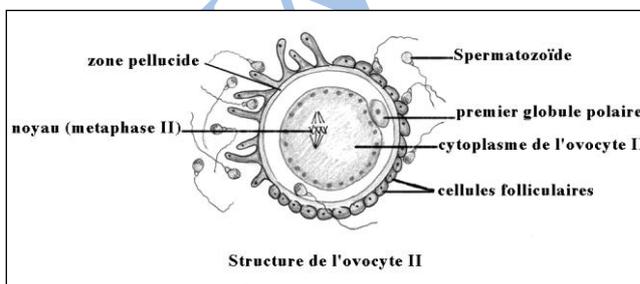
- follicules mûrs ou de De Graaf : ces follicules énormes font saillie à la surface de l'ovaire.

Les cavités ont conflué en une cavité centrale (l'antrum) qui a refoulé les cellules de la granulosa à la périphérie ; l'antrum contient le liquide folliculaire. Porté par un massif de cellules de la granulosa (le cumulus oophorus), l'ovocyte fait saillie dans l'antrum ; la zone pellucide est entourée par une couronne de cellules folliculaires (corona radiata).

Il correspond à un follicule tertiaire particulièrement grand dont on suppose qu'il arrivera jusqu'à l'ovulation.

L'ovocyte I cesse de synthétiser ARN et protéines, les chromosomes se condensent, la première division méiotique s'achève et le 1^{er} globule polaire est émis. Le follicule mûr est tellement gros qu'il fait saillie à la surface d l'ovaire.

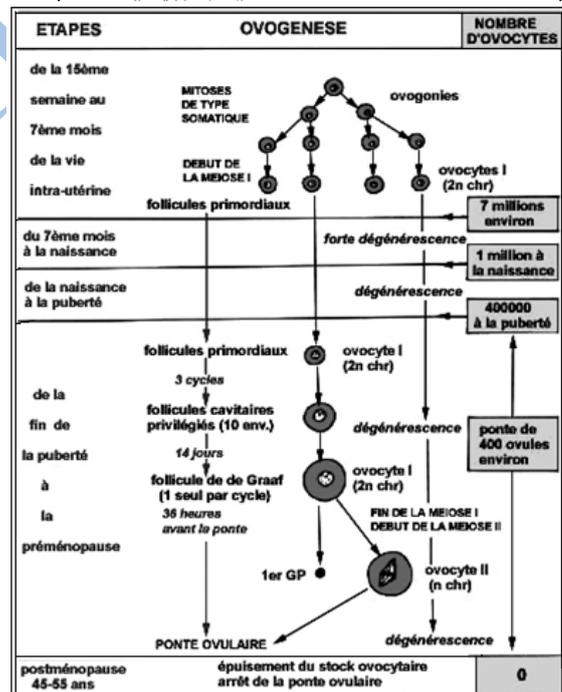
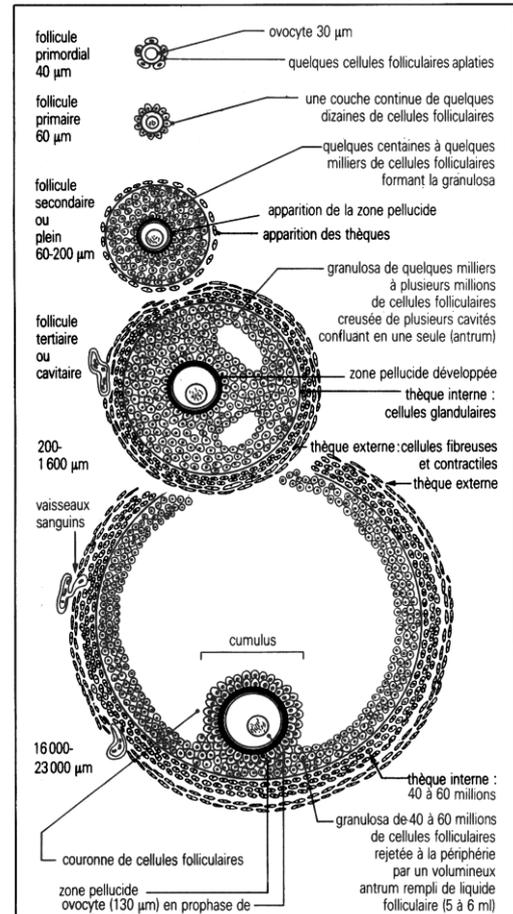
L'ovocyte I reste bloqué en Métaphase II jusqu'à la pénétration du spermatozoïde.



- corps jaunes : ce sont des formations claires, plus volumineuses que les follicules.

Elles ne contiennent pas d'ovocytes. Les corps jaunes sont constitués de cellules appelées cellules lutéales ou lutéiniques, peu différentes des cellules folliculaires, et pénétrés de nombreux vaisseaux sanguins. La périphérie du corps jaune est entourée également par des thèques.

Ils se sont formés après l'ovulation par accumulation de lipides et de pigment jaune dans les cellules du follicule rompu.



III- Activité sexuelle et sa régulation

A- Hormones

1- Types d'hormones

Ces hormones sont de deux sortes :

- les unes, de nature stéroïde sont produites par les gonades ;
- les autres, de nature polypeptidique, sont produites par le complexe hypothalamo-hypophysaire.

Les stéroïdes ont une petite taille. Vu leur taille et leur liposolubilité, ils peuvent diffuser librement dans les cellules cibles. Par conséquent leurs récepteurs sont intra-cellulaires.

Les protéines ne peuvent pas pénétrer dans les cellules et leurs récepteurs sont donc des récepteurs membranaires. Puisque les stéroïdes sont liposolubles, ils ne peuvent circuler dans le sang que liés à des protéines non spécifiques comme l'albumine ou à des protéines spécifiques comme la SHBG (sex hormone binding globulin). Les hormones protéiques, en revanche, sont hydrosolubles et circulent librement dans le sang.

Les hormones mâles ou androgènes (testostérone), sont produites par la glande interstitielle (ou de Leydig). L'inhibine est produite par les cellules de Sertoli.

Les hormones femelles ou oestrogènes (oestradiol, oestrone, oestriol), réunies autre fois sous le nom global de « folliculines », sont produites par la glande thécale des follicules évolutifs, des follicules atresiques et des corps jaunes. Les hormones maternelles, ou progestagènes (progestérone), sont produites par le massif cellulaire central des corps jaunes.

Les oestrogènes (dont la forme la plus active est l'oestradiol) et la progestérone sont les deux principales hormones stéroïdes féminines.

Elles sont synthétisées pendant la phase folliculaire à partir du cholestérol par les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa de l'ovaire.

2- Actions des hormones

Les hormones androgènes, formées très tôt au cours de la vie embryonnaire, sont responsables de la différenciation des organes mâles : régression des canaux femelles, formation du tractus génital à partir des canaux mâles. Ce sont elles également qui déclenchent la migration des testicules de la cavité abdominale vers le scrotum (bourses) ; si cette migration ne se produit pas (cryptorchidie), le mâle demeure stérile.

A la naissance, un flux d'hormones androgènes agit sur l'hypothalamus qui s'oriente de façon irréversible dans le sens masculin. Ainsi masculinisé, l'appareil hypothalamo-hypophysaire assure une production régulière et continue d'hormones FSH et LH (ICSH).

Par la suite, la sécrétion d'androgènes s'affaiblit considérablement pour reprendre, plus active que jamais, au moment de la puberté. C'est alors que s'opère la maturation des organes sexuels, désormais fonctionnels, et qu'apparaissent les caractères sexuels secondaires (pilosité virile, voix grave, épaules larges, musculature développée...), ensemble de particularités morphologiques, physiologiques et psychologiques qui différencient les sexes.

Au cours de la vie embryonnaire, la différenciation des organes femelles s'effectue normalement en l'absence de toute action hormonale, ce qui permet de penser que le sexe femelle est en réalité le sexe neutre.

A la naissance, l'hypothalamus, non soumis à l'action des androgènes, fonctionne de façon cyclique, entraînant l'établissement des cycles sexuels qui se manifesteront à partir de la puberté.

Les estrogènes, hormones de prolifération, sont capables d'agir sur un endomètre, même au repos, car c'est sous l'influence du 17 bêta-oestradiol qu'apparaissent ses propres sites récepteurs. Ils font proliférer cette muqueuse qui augmente ainsi d'épaisseur; prolifération au niveau des tubes glandulaires qui se multiplient, s'allongent, mais restent droits; prolifération au niveau du stroma, qui est aussi le siège de nombreuses mitoses; stimulation de la différenciation des capillaires, induisant la vascularisation nécessaire pour soutenir l'édifice qui se construit.

La progestérone, au contraire des estrogènes, n'a aucun effet sur une muqueuse au repos. Pour que son action puisse se manifester, il faut que l'endomètre soit déjà sous l'influence

œstrogénique. C'est en effet le 17 bêta-œstradiol qui, au cours de la phase préovulatoire, détermine l'apparition puis l'augmentation des sites récepteurs à la progestérone.

Les œstrogènes étant également sécrétés pendant la phase lutéale, l'action de la progestérone sur l'endomètre est en réalité le résultat d'une action combinée, œstroprogestative.

Tout au long de la vie génitale, l'endomètre va évoluer constamment sous l'action permanente des **œstrogènes** que module la présence intermittente de **progestérone**.

Les deux hormones exercent des effets très différents sur la muqueuse utérine, par l'intermédiaire de **récepteurs hormonaux** spécifiques.

Il coexiste en effet dans l'endomètre deux types de récepteurs, l'un spécifique du 17 bêta-œstradiol et l'autre de la progestérone.

Les œstrogènes induisent des contractions du myomètre alors que la progestérone les inhibe créant un silence utérin nécessaire à une éventuelle gestation. Les œstrogènes sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires (développement des seins, élargissement du bassin, finesse de la voix...).

Les gonadotrophines (gonadostimulines) sont des hormones produites par différents tissus (hypophyse et placenta) dont la fonction principale est la régulation des gonades (ovaires et testicules). Les gonadotrophines comprennent la FSH (folliculostimulating hormone), la LH (luteinizing hormone) et l'HCG (human chorionic gonadotropin).

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est une glycoprotéine produite par l'hypophyse antérieure. La fonction principale de la FSH est de promouvoir et de soutenir la croissance des follicules ovariens chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme. La FSH stimule la synthèse de son propre récepteur dans les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli. Elle stimule également l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa (enzyme qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes). La FSH est donc aussi responsable du « choix du follicule dominant ». La synthèse et la sécrétion de la FSH par l'hypophyse sont sous le contrôle de différents régulateurs tels que la GnRH (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique), les œstrogènes ovariens, l'activine et l'inhibine (tous deux d'origine gonadique).

L'hormone lutéinisante (LH) est une glycoprotéine produite par l'hypophyse antérieure. Les fonctions principales de la LH sont de promouvoir la synthèse des androgènes par les cellules thécales de l'ovaire et les cellules interstitielles du testicule, de déclencher l'ovulation (par stimulation d'une cascade d'enzymes protéolytiques conduisant à la rupture de la membrane basale du follicule) et de maintenir le corps jaune au cours du cycle menstruel. La synthèse et la sécrétion de LH par l'hypophyse sont sous le contrôle de différents régulateurs tels que la GnRH (gonadotropin releasing, hormone d'origine hypothalamique) et les œstrogènes ovariens.

L'adénohypophyse (antéhypophyse) produit les deux gonadostimulines (FSH, LH), ainsi que la prolactine, responsable de la sécrétion lactée.

L'hypothalamus produit trois releasing factors qui, agissant sur l'antéhypophyse, déclenchent la libération des trois hormones précédentes. Il produit également l'ocytocine ; cette hormone qui s'accumule dans la neurohypophyse (posthypophyse), accélère et intensifie les contractions utérines. L'hormone chorionique gonadotrophine (HCG) est une glycoprotéine produite par le syncytiotrophoblaste. La fonction de l'HCG est essentiellement le maintien du corps jaune de la grossesse et de sa sécrétion de progestérone. Mais elle a aussi un effet anti-gonadotrope puisqu'elle inhibe la sécrétion de la LH et de la FSH. L'HCG est dite stéroïdogène puisqu'elle favorise la sécrétion de progestérone du corps jaune mais aussi parce qu'elle stimule la sécrétion des stéroïdes des gonades fœtales. La régulation de la synthèse et de la sécrétion d'HCG est assurée par une GnRH trophoblastique.

Il y a une coopération cellulaire entre ces 2 types cellulaires, les cellules de la granulosa importent les androgènes produits par les cellules de la thèque interne et les transforment en œstradiol. Les grandes et les petites cellules lutéales (du corps jaune) qui proviennent respectivement des cellules de la thèque et de la granulosa synthétisent et sécrètent de la progestérone et interagissent comme dans le follicule pour produire de l'œstradiol.

B- Régulation du taux des hormones sexuelles mâles

L'ablation chirurgicale des deux testicules (castration ou orchidectomie ou testiculectomie) chez l'enfant pour des raisons médicales entraîne l'absence de l'apparition des caractères sexuels masculins à la puberté (verge infantile, vésicules séminales et prostate non développées, absence de barbe, adiposité féminine, voix infantile, absence de désir sexuel).

Les injections de testostérone ou la greffe de testicules, restaurent le développement des caractères sexuels masculins. On peut donc conclure que la testostérone assure, lors de la puberté, le développement des caractères sexuels masculins : verge, glandes annexes, pilosité, voix, comportement sexuel masculin.

Elle est responsable de leur maintien chez l'adulte. Aussi dit-on que c'est une hormone androgène. Elle augmente également l'anabolisme protéique, entraînant une masse musculaire et osseuse supérieure à celle de la femme.

L'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse entraîne, chez un adulte, une diminution de la masse des testicules et celle des vésicules séminales.

La régression de l'épithélium séminifères et des cellules de Sertoli s'accompagne de la diminution du volume des cellules de Leydig (ou cellules interstitielles) et de la production de testostérone.

L'injection d'extraits antéhypophysaires contenant deux glycoprotéines, la LH (luteinizing hormon) et la FSH (follicle stimulating hormon) ou la greffe d'antéhypophyse, restaure la spermatogenèse et l'expression des caractères sexuels secondaires.

L'injection de la FSH active la spermatogenèse mais cette activation n'est pas directe. En effet, les récepteurs membranaires à FSH ne sont pas présents sur les cellules de la lignée spermatogénétique mais seulement sur les cellules de Sertoli. Lorsqu'elles sont stimulées par la FSH, ces dernières libèrent une protéine, l'ABP (androgen binding protein) capable de fixer la testostérone et de la transporter jusqu'aux cellules de la lignée germinale. Ainsi, la testostérone ne peut stimuler la spermatogenèse que si les cellules de Sertoli sont elles-mêmes stimulées par la FSH.

L'injection de LH seule stimule la biosynthèse de testostérone par les cellules de Leydig ; le développement de l'épithélium séminifère est activé, mais la masse des testicules n'atteint pas celle des testicules de l'animal témoin. Les vésicules séminales augmentent de volume.

Grâce au marquage radioactif des hormones hypophysaires, on a pu mettre en évidence, sur la membrane des cellules de Leydig, des récepteurs sensibles à la LH et, sur la membrane des Sertoli des récepteurs sensibles à la FSH.

On place, sur un cerveau de rat, une lame de mica qui coupe la tige pituitaire reliant l'hypothalamus à l'hypophyse. Les fonctions testiculaires sont rapidement interrompues.

L'observation de coupes sagittales de l'encéphale de l'animal sacrifié montre, en amont de la lame de mica, au niveau des axones sectionnés, une accumulation de vésicules de sécrétion.

Ces vésicules de sécrétion se rencontrent normalement au niveau des terminaisons axonales situées autour des capillaires sanguins du système porte hypothalamo-hypophysaire.

Les neurones neurosécréteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle des fonctions testiculaires libèrent par exocytose un décapeptide, la GnRH (gonadotrophin releasing hormon), que l'on peut doser dans le système porte hypothalamo-hypophysaire prélevée à l'aide de canules. La mesure simultanée du taux des gonadostimulines, LH ou FSH, dans la circulation générale, permet de préciser les relations temporelles entre les deux sécrétions.

Chez les primates, les lésions de certaines régions hypothalamiques suppriment les sécrétions hypophysaires de LH et de FSH.

L'administration de GnRH en continu, par perfusion intraveineuse, ne rétablit pas la sécrétion de ces gonadostimulines.

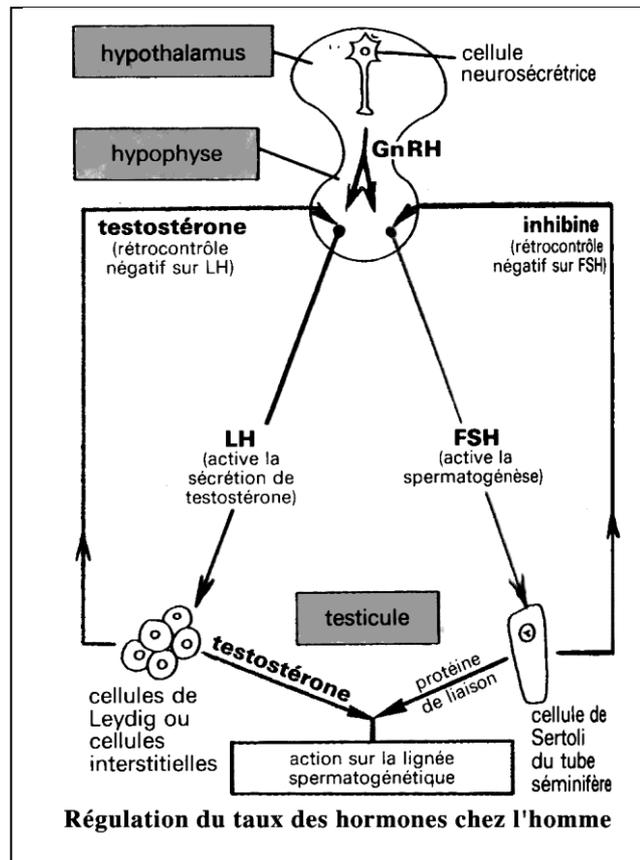
En revanche, on peut restaurer la sécrétion de LH si l'on perfuse l'animal lésé de façon discontinue, soit avec une fréquence de GnRH identique à celle d'un animal non lésé (1 pulse / heure), soit avec une fréquence différente (1 pulse / 3 heures).

Chez un jeune homme présentant un déficit de sécrétion en testostérone, l'administration de cette hormone s'accompagne d'une baisse des taux de base de FSH et de LH : c'est un rétrocontrôle à effet négatif ou feed-back à effet négatif.

L'utilisation de testostérone radioactive a permis de mettre en évidence des récepteurs aux stéroïdes sur des neurones hypothalamiques formant des synapses avec les cellules neurosécrétrices de GnRH.

L'inhibine agit par feed-back à effet négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la sécrétion de FSH.

Notons enfin qu'il n'y a pas de rétrocontrôle à effet positif du testicule sur l'hypothalamus.



C- Cycle menstruel ou sexuel

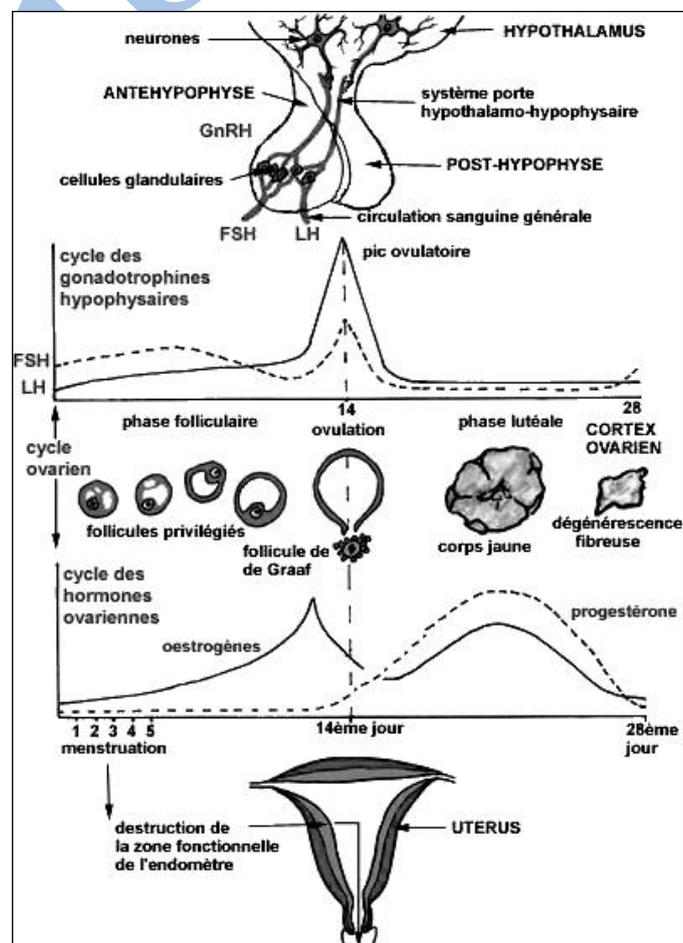
Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant l'organisme à une éventuelle fécondation et survenant le plus souvent de façon périodique.

Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause par épuisement des follicules ovariens et par augmentation de résistance des follicules ovariens à l'action des gonadotrophines. Ce cycle est souvent de 28 jours.

Le cycle menstruel est réalisé par l'intervention de plusieurs facteurs neuro-hormonaux qui se reproduisent avec une périodicité régulière.

L'ensemble de ces phénomènes est en général silencieux, et la seule manifestation apparente du cycle est l'hémorragie menstruelle (les règles) qui le termine.

C'est pourquoi la menstruation constitue le seul point de repère dans la vie génitale féminine, et la durée de ce saignement génital étant variable, c'est le premier jour des règles qui a été choisi comme le jour 1 du cycle menstruel.



Les différents cycles génitaux sont le cycle hypothalamo-hypophysaire, cycle ovarien, cycle utérin, des températures.... Tous ces cycles situés à différents étages fonctionnels sont parfaitement synchrones grâce à une régulation hormonale complexe.

1- Cycle hypothalamo-hypophysaire

Les cellules de l'antéhypophyse sécrètent, de façon pulsatile, les deux gonadostimulines LH et FSH au cours du cycle ovarien.

Au cours de la phase folliculaire, l'action de la FSH domine celle de la LH ; ces hormones stimulent la croissance et la maturation du follicule, donc de la production d'oestrogènes.

Le pic plasmatique de LH entraîne la rupture du follicule mûr, puis l'ovulation.

Durant la phase lutéale, c'est essentiellement la LH qui stimule la transformation du follicule rompu en corps jaune et, ainsi, la sécrétion simultanée de progestagènes et d'oestrogènes.

Tout au long du cycle, les cellules neurosécrétrices de l'hypothalamus libèrent dans le système porte hypothalamique des «pulses» de GnRH qui contrôlent la sécrétion de gonadostimulines hypophysaires.

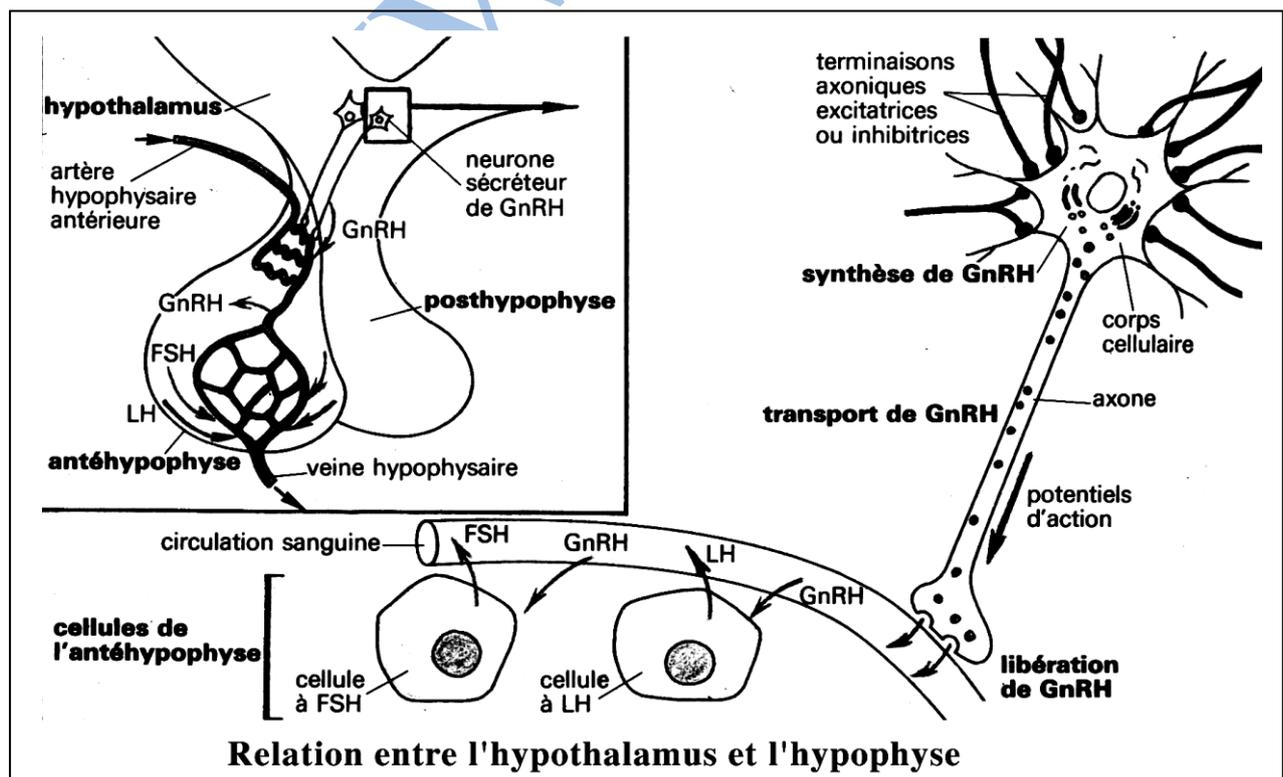
Des messages, les uns hormonaux d'origine ovarienne, les autres nerveux produits par des récepteurs sensoriels, parviennent aux cellules du complexe hypothalamo-hypophysaire.

Alors qu'au début de la phase folliculaire la faible augmentation du taux des oestrogènes inhibe la sécrétion de FSH et de LH (**rétroaction négative**) ; en fin de phase, la forte augmentation du taux d'oestrogènes déclenche les pics de LH et de FSH (**rétroaction positive**).

En phase lutéale, les taux élevés de progestagènes et d'oestrogènes inhibent la sécrétion de LH et de FSH.

Le jeu des rétroactions positives et négatives s'exerçant sur le complexe hypothalamo-hypophysaire conduit à une sécrétion cyclique des gonadostimulines.

Les messages nerveux engendrés par des stimuli (visuels, olfactifs, tactiles...) et provenant de différents centres cérébraux, modulent les sécrétions du complexe hypothalamo-hypophysaire, et donc les cycles sexuels.



2- Cycle ovarien

On distingue :

- La phase folliculaire :

Elle s'étend du 1^{er} au 14^e jour pour un cycle de 28 jours. Elle est marquée par une croissance du follicule ovarien contenant le gamète.

Le follicule qui va atteindre son plein développement au cours d'un cycle ovarien provient d'un groupe de 400 à 500 follicules qui ont débuté leur croissance quelques mois auparavant et se sont développés jusqu'à ce stade en même temps que les cycles précédents se déroulaient. Ce nombre diminue progressivement par atresie pour être réduit dans les jours précédant l'ovulation au seul follicule dominant (exceptionnellement plus d'un).

Ce follicule a été recruté du 25^e au 28^e jour du cycle précédent dans un ensemble de 2 à 5 follicules par ovaire dont le diamètre varie entre 2 et 5 mm (phénomène de recrutement).

Tous ces follicules ne sont pas strictement identiques dans leur capacité à répondre aux gonadostimulines notamment à la FSH et dans leur activité mitotique.

Au début de la phase folliculaire (J₁ à J₅), le follicule dominant est sélectionné ; son diamètre varie entre 5,5 et 8,2 mm (phase de sélection).

Sa taille est déjà légèrement supérieure à celle des autres follicules qui comportent aussi une activité aromatasase sensible à la FSH, et qui poursuivent leur développement plus lentement.

La concentration plasmatique de FSH augmente légèrement pendant cette période : elle se maintient ainsi au-dessus du seuil nécessaire au développement des jeunes follicules à antrum. En effet, les follicules à antrum ont besoin d'être stimulés par une concentration suffisante de FSH ; si la FSH se situe en dessous de cette valeur seuil, les follicules antraux ne peuvent se développer.

Dès le milieu de la phase folliculaire (J₆ à J₁₀), le follicule dominant dont le diamètre atteint 13 mm, est le seul capable de poursuivre son développement en présence de taux décroissant de FSH (phénomène de dominance).

Le follicule dominant, plus en avance dans sa croissance que les autres follicules, secrète davantage d'œstradiol. Ceci a pour conséquence d'engendrer, par rétroaction négative, une baisse de la sécrétion de FSH.

La FSH passe ainsi sous le seuil nécessaire à la croissance folliculaire : les autres follicules subissent alors le phénomène d'atresie. Le follicule dominant, quant à lui continue à se développer, malgré la concentration trop faible de FSH : en effet, les cellules de la granulosa ont acquis des récepteurs à LH. Le follicule dominant est donc capable de répondre à la LH, ce qui lui permet de poursuivre son développement, et de sécréter ainsi de plus en plus d'œstradiol.

- Ovulation :

Elle a lieu le 14^{ème} jour. Le follicule mûr se rompt après la décharge préovulatoire de LH. Le pic de LH commence environ 36 heures avant l'ovulation et culmine 24 heures avant.

La rétroaction positive des œstrogènes (en concentration plasmatique supérieure à 200 pg/ml) induit une forte stimulation des sécrétions de GnRH, FSH et LH. Ceci conduit à un pic de LH très important, et dans une moindre mesure à un pic de FSH. Le pic de LH a pour conséquence de déclencher l'ovulation.

Dans le (ou les) follicule(s) mûr(s) qui fait (font) saillie à la surface de l'ovaire, le cumulus oophorus se détache de la granulosa et flotte dans la cavité folliculaire. En même temps, les parois ovariennes et folliculaires s'amincissent sous l'action d'enzymes produites par l'épithélium ovarien.

Les contractions de l'ovaire entraînent la rupture des parois amincies, puis le follicule expulse la masse contenant l'ovocyte : c'est l'ovulation.

La première division de méiose, bloquée en prophase I depuis la vie embryonnaire, reprend dès que l'ovocyte I séparé de la granulosa, est libre dans la cavité folliculaire ; c'est un ovocyte de 2^{ème} ordre (Ovocyte II) en métaphase II qui est libéré.

- Phase lutéinique (lutéale) :

Elle s'étend du 14^{ème} au 28^{ème} jour. Elle est caractérisée par la présence du corps jaune qui se forme après l'ovulation à partir du follicule éclaté. La transformation en corps jaune du follicule a en réalité, commencé avant l'ovulation et s'accompagne de modifications caractéristiques des

cellules de la granulosa. La membrane basale (de Slavjanski) disparaît laissant pénétrer les capillaires des thèques et des cellules de la thèque interne dans la granulosa, ce qui entraîne une transformation des cellules folliculaires en cellules lutéales ou lutéiniques : elles augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides et sécrètent un pigment légèrement jaune, le lipochrome, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais : c'est le phénomène de lutéinisation.

On distingue ainsi, deux types de cellules lutéinisées. Celles de la granulosa, de taille plus importante, produisent des taux de base élevés de progestérone mais répondent peu à la stimulation par LH ou HCG. Au contraire, les cellules lutéinisées de la thèque, plus petites, sécrètent des taux de base plus faibles de progestérone, mais sont fortement stimulables par ces gonadotrophines.

Les cellules de la thèque interne du corps jaune continuent de produire les oestrogènes sous l'effet de la FSH.

Le développement des follicules primordiaux est inhibé dans l'ovaire par la sécrétion de progestérone. Ainsi, le recrutement des follicules pour le cycle suivant a lieu généralement dans l'ovaire controlatéral.

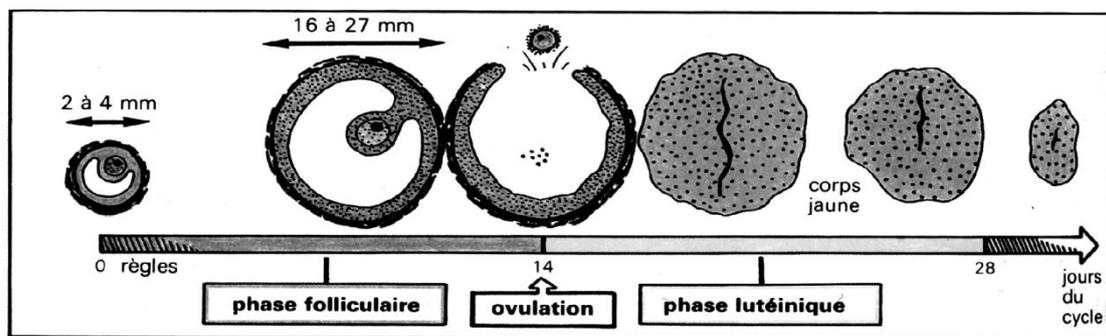
La durée de vie du corps jaune est remarquablement constante (14 jours environ). L'évolution du corps jaune, en l'absence de fécondation, le réduit à une cicatrice (corpus albicans) perdue dans le stroma mais qui témoigne d'une ovulation : c'est le corps jaune périodique ou cyclique.

En cas de fécondation, le corps jaune persiste : c'est le corps jaune gestatif ou gravidique.

Le follicule ovarien transformé en corps jaune produit de la progestérone. Cette hormone exerce une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, réduisant ainsi les sécrétions de GnRH, FSH et LH. Dans le même temps, la synthèse d'oestrogènes par l'ovaire diminue : leur concentration plasmatique repasse sous la valeur-seuil de 200 pg/mL, et ces hormones retrouvent un rôle de rétroaction négative.

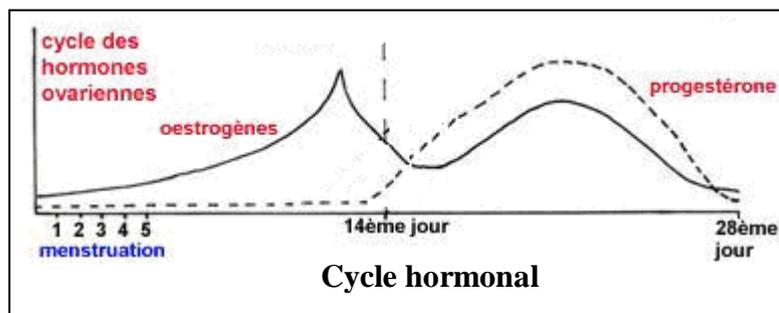
L'arrêt de l'activité du corps jaune entraîne une chute des concentrations plasmatiques des hormones ovariennes (notamment de progestérone), et donc une forte diminution de l'inhibition qu'elles exercent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les concentrations de FSH et de LH peuvent ainsi recommencer à augmenter : un nouveau cycle débute.

En cas de fécondation, l'activité du corps jaune se maintient, évitant ainsi le démarrage d'un nouveau cycle.



Cycle ovarien

La production d'oestrogènes est faible en début de cycle; elle s'accroît rapidement par la suite et présente un pic très net à la veille de l'ovulation ; elle subit un fléchissement au moment de l'ovulation et présente un second sommet, plus discret, au milieu de la phase lutéinique.



Cycle hormonal

La production de progestérone débute un peu avant l'ovulation ; elle s'accroît très vite dès le début de la phase lutéinique pour atteindre un pic au milieu de cette phase et s'interrompt en fin de cycle. Ainsi, s'établit un cycle des hormones ovariennes qui se répercute sur les effecteurs.

3. Cycle utérin

Le cycle de l'utérus concerne les modifications structurales de l'endomètre, on parle de cycle endométrial; ces modifications, dépendantes des hormones ovariennes, conduisent à la destruction de la zone fonctionnelle de l'endomètre (zone très vascularisée) donc à l'apparition des règles, en l'absence de fécondation.

Par convention, le premier jour du cycle décrit ci dessous correspond au premier jour des règles. La croissance de l'endomètre fonctionnel recommence dès le 5^e jour et se poursuit pendant tout le cycle : de 0,5 mm à la fin de la menstruation, il passe à 3mm au moment de l'ovulation pour atteindre 5 mm au 28^e jour du cycle.

Le cycle utérin est divisé en phases parallèles au cycle ovarien :

- Phase folliculaire

De J₁ à J₄ (phase de desquamation), la chute des taux plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone liée à la dégénérescence du corps jaune provoque l'affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre avec insuffisance d'apport de sang due aux contractions rythmiques des artérioles. Ceci entraîne une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux : d'où menstruations.

La zone résiduelle de l'endomètre (épaisse de 0,5 mm) persiste avec quelques culs de sac glandulaires ouverts dans la cavité utérine et des vaisseaux.

De J₅ à J₈ (phase de régénération), la croissance de l'endomètre à partir des culs de sacs glandulaires est stimulée par le 17 bêta-oestradiol. L'épithélium de surface se reforme, les glandes et les artérioles s'allongent un peu. On note de nombreuses mitoses dans l'épithélium de surface, les glandes et le chorion.

De J₉ à J₁₄ (phase de prolifération), la croissance de l'endomètre continue. On observe une légère sinuosité des glandes et un début de spiralisation des artères en profondeur dus à un allongement respectif des glandes et des artères plus rapide que celui du chorion. Les cellules épithéliales augmentent de hauteur présentant un pôle apical clair.

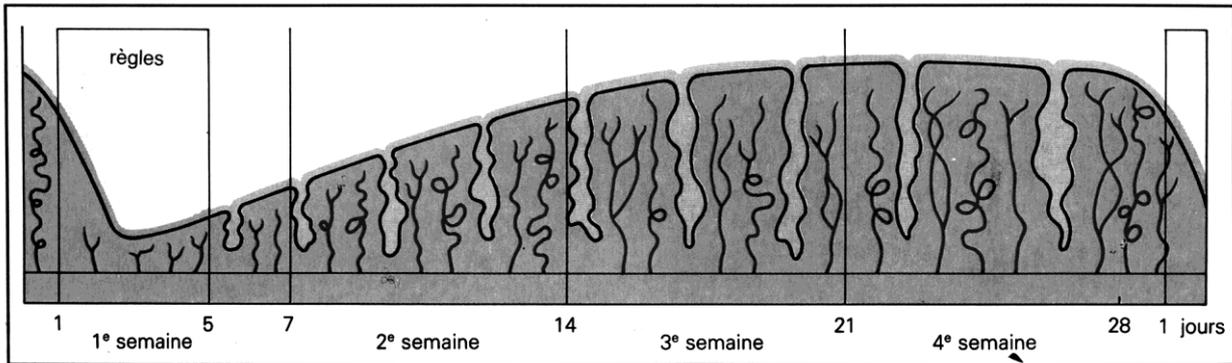
- Phase lutéinique

De J₁₅ à J₂₁ (phase de transformation glandulaire), sous l'action combinée des oestrogènes et de la progestérone, les glandes deviennent plus longues et plus sinueuses et les artérioles plus spiralées. La sécrétion débutante du glycogène au pôle basal des cellules est provoquée par la progestérone.

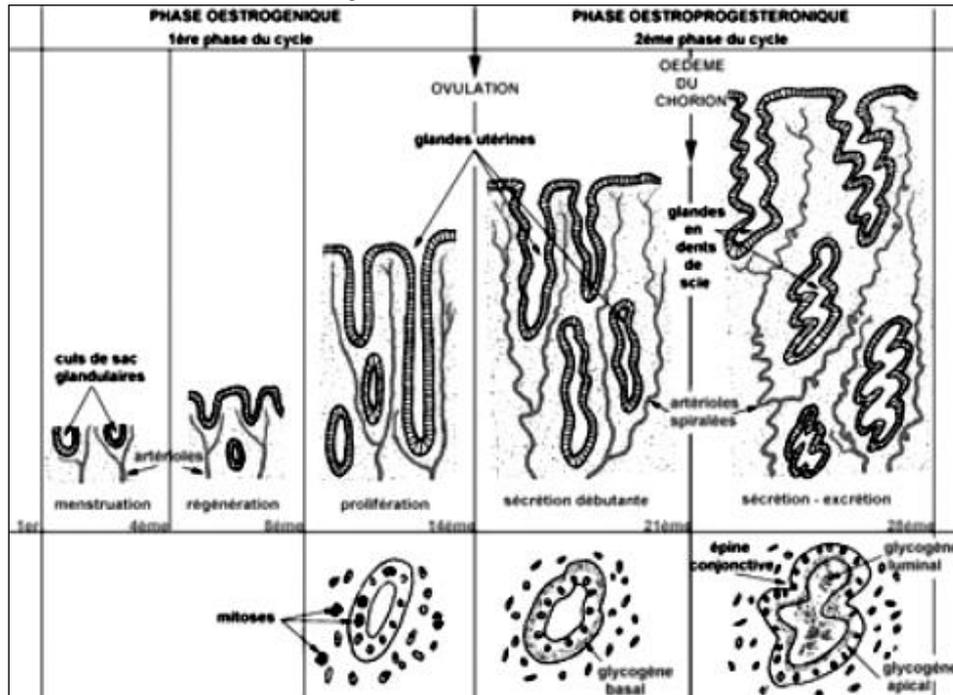
De J₂₂ à J₂₈ (phase de sécrétion glandulaire), la lumière glandulaire est déformée par des pointes ou épines conjonctives du chorion. Ainsi, les glandes devenues très contournées sont dites glandes en dents de scie ou glandes ramifiées. Les artérioles atteignent leur spiralisation maximale. Gagnant le pôle apical des cellules, le glycogène est excrété : c'est la phase de sécrétion-excrétion.

Les 21 et 22^{ème} jours du cycle sont marqués par un œdème du chorion lié au taux plasmatique maximal des hormones ovariennes. Cet état coïncide avec une structure très caractéristique appelée «dentelle utérine». D'autre part les contractions utérines qui existaient lors de la phase folliculaire, cessent créant ainsi un silence utérin.

Ces conditions sont optimales pour une éventuelle nidation.



Le cycle menstruel

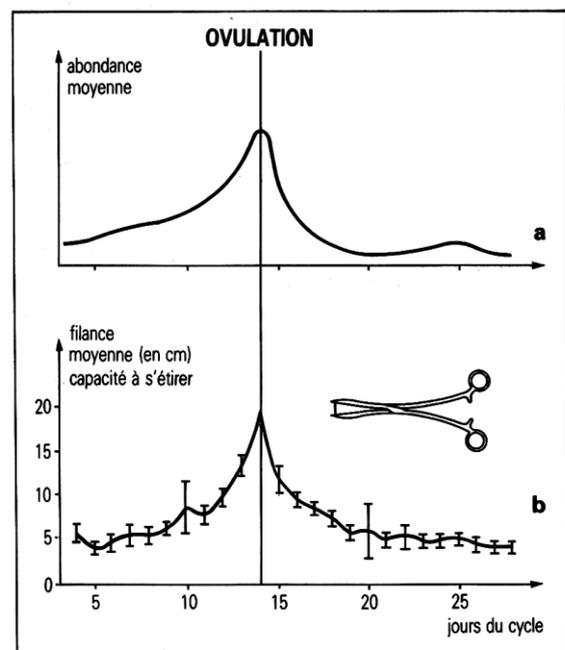


4- Cycle de la glaire cervicale

La glaire cervicale ou mucus cervical est le produit de sécrétion des glandes endocervicales auquel s'ajoutent les sécrétions tubaires et utérines; c'est un hydrogel visqueux riche en eau contenant des glycoprotéines organisées en microfilaments, des glucides (glycogène, glucose), des lipides, des acides aminés et protéines (dont l'albumine, la phosphatase alcaline et le lysozyme), et du Na Cl.

On attribue au mucus cervical différents rôles physiologiques, en particulier :

- créer un milieu basique favorable à la vie des spermatozoïdes (les sécrétions vaginales, très acides, sont hostiles) ;
- condamner l'accès de la cavité utérine en dehors de la période ovulatoire (de nombreux germes microbiens sont arrêtés par le maillage très serré) ;



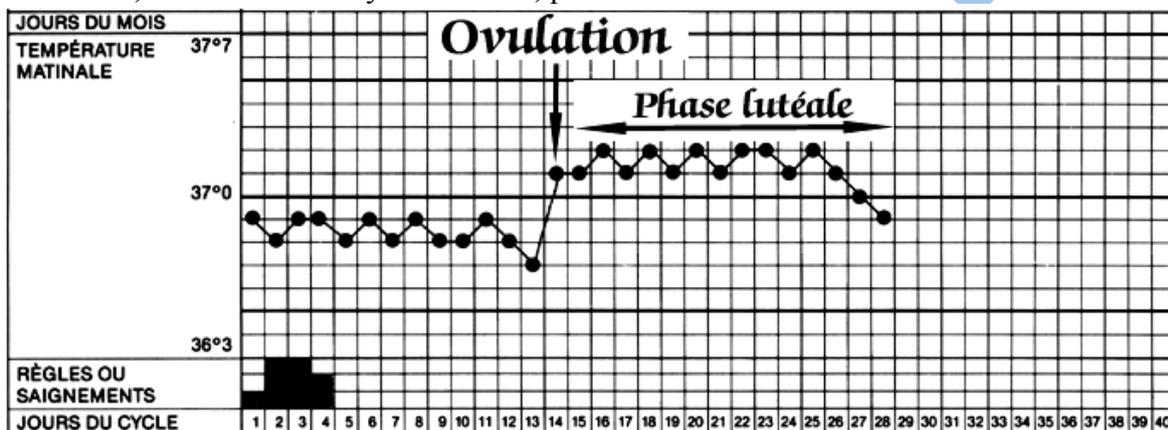
Évolution de la sécrétion de mucus (glaire cervicale) par le col de l'utérus : a) abondance; b) filance (capacité à s'étirer).

- sélectionner les spermatozoïdes les plus vigoureux (les spermatozoïdes morphologiquement anormaux ou peu actifs ne passent pas le maillage).

La glaire cervicale présente des modifications cycliques : peu importante au début du cycle, elle devient de plus en plus abondante et "filante" sous l'effet des oestrogènes, jusqu'à la phase ovulatoire; la progestérone sécrétée ensuite diminue sa quantité et la rend plus épaisse; au moment de l'ovulation, elle est particulièrement limpide car riche en eau, sa filance est maximale, son pH alcalin et le réseau de mailles de glycoprotéines est très large et étiré longitudinalement : toutes ces conditions favorisent la survie des spermatozoïdes et leur franchissement du col; en dehors de la période ovulatoire, le mucus cervical, plus épais, forme, contre les agents microbiens, une barrière physique (mailles serrées et transverses du réseau glycoprotéique) et biochimique, notamment par son pH alcalin et par le lysozyme, enzyme bactériolytique.

5- Cycle des températures

Pour apprécier les variations de la température, il faut la mesurer le matin au réveil et en absence de toute perturbation (par exemple, état grippal). Dans ces conditions, on constate qu'après les règles la température est légèrement inférieure à 37°. Elle devient légèrement supérieure après l'ovulation et jusqu'aux menstruations suivantes. L'étude de la courbe de la température est un des moyens les plus faciles à mettre en œuvre pour connaître les caractéristiques du cycle sexuel d'une femme : durée, variations d'un cycle à l'autre, place de l'ovulation.



La hausse brutale de température au 14^{ème} jour est due à l'effet hyperthérmisant de la progestérone et indique le moment de l'ovulation.

6- Autres effecteurs

Dès la puberté, les oestrogènes agissent sur l'organisme tout entier en faisant apparaître des caractères sexuels secondaires affectant, soit la morphologie (répartition du tissu adipeux, développement du système pileux, conformation du larynx et du bassin, croissance de la glande mammaire), soit la physiologie (métabolisme, équilibres nerveux et endocriniens), soit le psychisme et le comportement.

La glande mammaire est une glande en grappes dont chaque unité est formée d'un long canal galactophore terminé par un renflement, ou acinus, sécréteur. Les œstrogènes favorisent le développement des canaux galactophores et les sensibilisent à l'action de la progestérone, tandis que cette dernière contrôle la formation des acini (effets complémentaires). Mais ces deux hormones sont incapables, l'une et l'autre, de déclencher la sécrétion lactée.

L'alternance des phases folliculaire et lutéinique entraîne de nombreuses variations périodiques d'ordre physiologique ou psychique :

Chez de nombreuses femelles de mammifères, l'oestrus est marqué par un psychisme et un comportement spéciaux tendant à l'accomplissement de l'acte sexuel.

Les oestrogènes agissent sur de nombreux organes et font apparaître tous les caractères de la féminité : ce sont les hormones de la femelle. La progestérone limite son action à la préparation du nid utérin et de la glande mammaire : c'est l'hormone de la mère.

Les réactions vaginales, peu sensibles chez la femme, sont surtout remarquables chez les rongeurs. Ainsi, chez la ratte et la souris, l'examen d'un frottis vaginal montre principalement : avant l'oestrus, des cellules épithéliales normales, petites et nucléées ; pendant l'oestrus, des cellules kératinisées (cornées), grandes et anucléées ; après l'oestrus, des polynucléaires.

D- Régulation du taux des hormones femelles

- l'ablation de l'utérus, chez un animal, est sans effet sur le cycle ovarien ; par contre, l'ovariectomie bilatérale entraîne une atrophie de l'utérus et un arrêt des cycles utérins.
- un utérus dont tous les nerfs sont sectionnés conserve une activité cyclique normale.
- un fragment d'utérus, greffé dans une région quelconque de l'organisme d'une ratte, subit les mêmes transformations que l'utérus normalement en place.
- l'injection à des doses convenables, chez une femelle castrée (ovariectomisée), de deux substances extraites d'ovaires de femelles adultes (oestradiol et progestérone) rétablit les cycles utérins.

Cette série d'expériences montre que l'ovaire agit sur l'utérus par l'intermédiaire des deux hormones ovariennes (voie sanguine).

Des observations cliniques faites chez la femme ou des expériences réalisées chez l'animal ont permis de montrer que l'activité endocrine de l'ovaire n'est pas autonome. L'hypophyse, petite glande suspendue à la base de l'encéphale, joue un rôle fondamental. En effet, l'ablation de cette glande (ou hypophysectomie) est suivie d'un arrêt du cycle ovarien et, en conséquence, d'un arrêt de la sécrétion des hormones ovariennes et du cycle des effecteurs.

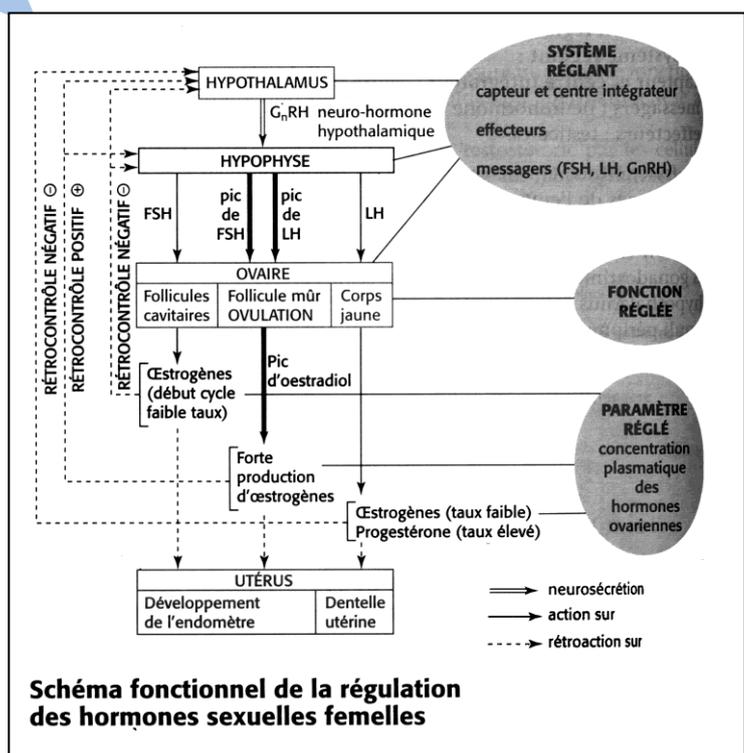
Des injections d'extraits hypophysaires bien dosées permettent de corriger les effets de l'hypophysectomie ; on peut en conclure que l'hypophyse agit sur l'ovaire par l'intermédiaire d'hormones. Celles-ci sont qualifiées de gonadotrophines car elles sont indispensables au fonctionnement des glandes génitales ou gonades.

Chez une femelle de macaque rhésus, on a réalisé une lésion sélective de la région postérieure de l'hypothalamus dont on a sectionné toutes les connexions nerveuses ; il en résulte de profondes perturbations dans le fonctionnement génital : perte de l'activité cyclique, suppression de menstruations...

Chez une autre femelle macaque rhésus ayant subi une lésion identique, on réalise des perfusions par voie intraveineuse d'une substance de l'hypothalamus : la GnRH.

La relation fonctionnelle entre hypophyse et hypothalamus s'effectue par voie sanguine. En effet, dès que l'hypophyse a perdu ses relations vasculaires avec l'hypothalamus, on constate une chute brutale des taux sanguins des gonadotrophines hypophysaires qui a pour conséquence un arrêt de l'activité ovarienne.

On sait aujourd'hui que l'hypothalamus agit sur l'hypophyse par l'intermédiaire d'une substance, la GnRH libérée à l'extrémité des axones des neurones hypothalamiques. A la différence d'un neurotransmetteur, la GnRH n'est pas libérée dans une fente synaptique mais au contact de vaisseaux sanguins. Par voie sanguine, cette substance va exercer son action biologique à une certaine distance de son lieu de sécrétion: il s'agit donc d'une



hormone, encore appelée neurohormone, car elle libérée par des neurones.

La GnRH est un petit polypeptide (décapeptide) qui déclenche la libération des gonadotrophines par les cellules sécrétrices de LH et les cellules sécrétrices de FSH au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse, mais son action est plus importante sur les cellules à LH que sur celles à FSH.

La libération de GnRH ne se fait pas de façon continue mais selon un mode pulsatile : un « pulse » toutes les 60 – 90 minutes. Cette pulsatilité, indispensable au bon fonctionnement de l'hypophyse, est une conséquence du fonctionnement des neurones hypothalamiques à GnRH. Ces neurones ont en effet la propriété d'émettre, de manière rythmique et synchronisée des salves de potentiels d'action qui déclenchent la libération de GnRH.

Chez les femmes ménopausées (dont la fonction ovarienne est donc arrêtée), on remarque une augmentation importante de la sécrétion de FSH et LH (l'urine de ces femmes est utilisée comme source de FSH et LH par les laboratoires pharmaceutiques) : l'ovaire exerce un rétrocontrôle sur l'hypophyse.

Diverses observations et expériences montrent que l'oestradiol a un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires :

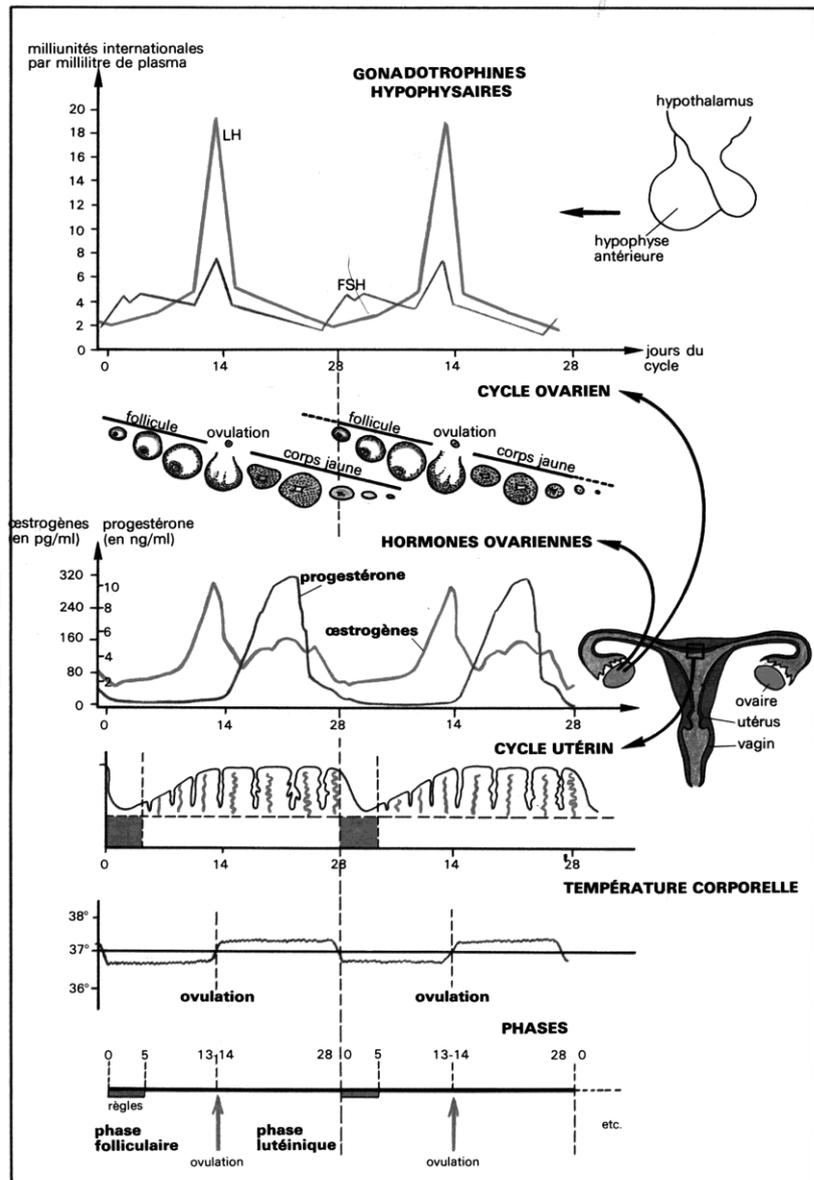
- l'ovariectomie, qui entraîne une chute du taux d'oestradiol, s'accompagne d'une augmentation du taux plasmatique de FSH et LH ;

- l'injection d'oestradiol en début de phase folliculaire, est suivie d'une baisse du taux de gonadotrophines.

Les **hormones ovariennes** exercent en retour une **rétroaction (feed-back ou rétrocontrôle)** sur l'axe hypothalamo-hypophysaire :

Lorsque leur concentration est faible, en début de phase folliculaire, les **oestrogènes** inhibent (faiblement, puis de plus en plus) la sécrétion des hormones hypophysaires (**rétroaction négative**).

En fin de phase folliculaire, lorsque leur taux dépasse un seuil de 200 pg/ml, ces oestrogènes exercent une **rétroaction positive** de courte durée sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, lorsque l'imprégnation par l'oestradiol a été suffisante en quantité et en durée (24 heures ou plus), l'hypophyse répond par une sécrétion accrue de gonadotrophines. C'est cette rétroaction positive qui déclenche le **pic de LH** qui, lui-même, déclenche l'**ovulation**.



Les cycles chez la femme

On passe alors à la phase lutéinique au cours de laquelle les oestrogènes et la progestérone exercent une rétroaction négative sur la sécrétion des hormones hypophysaires. Cette rétroaction va, en fin de cycle, entraîner une baisse de la sécrétion des gonadostimulines.

Cette dernière baisse entraîne la **régression du corps jaune**, qui elle-même entraîne la **menstruation** au début du cycle suivant.

E- De la fécondation à la lactation

1- Fécondation :

Si l'on s'en tient au niveau des cellules, la fécondation chez l'homme est la rencontre suivie de la fusion en milieu liquide (sécrétion de l'oviducte) de deux gamètes : le spermatozoïde et l'ovocyte II. Ce rendez-vous a lieu dans le premier tiers de l'une des trompes de Fallope.

Chronologiquement, la fécondation ne peut avoir lieu qu'au moment de l'ovulation dans le cycle féminin. C'est-à-dire qu'un rapport sexuel ne peut être fécondant que s'il a lieu durant les trois à quatre jours précédant l'ovulation (ce qui correspond à la durée de vie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines) ou dans les 24 heures qui suivent (durée de vie de l'ovocyte). La période de fécondabilité n'est donc que de 5 jours sur un cycle de 28.

La fécondation comprend les événements principaux suivants :

- Les nombreux spermatozoïdes (200 à 300 millions) déposés dans le vagin lors du rapport sexuel, subissent, au cours de leur progression dans les voies génitales femelles:

- **une sélection:** la glaire cervicale ne laisse passer que 1 à 2 % d'entre eux,

- **un lavage:** la glaire cervicale les débarrasse du liquide séminal qui renferme des substances inhibitrices de la fécondation ;

- **une régulation de nombre:** des cellules phagocytaires détruisent un grand nombre de spermatozoïdes dans la cavité utérine;

- **une capacitation:** les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant par un processus complexe (induite par des sécrétions des cellules des trompes).

- un nombre réduit de spermatozoïdes parvient au niveau de l'ovocyte ; la fixation de l'un d'entre eux à la surface de la zone pellucide déclenche la libération des enzymes de l'acrosome. Ces enzymes permettent la pénétration de quelques spermatozoïdes dans la zone pellucide ; l'un se fixe sur la membrane plasmique de l'ovocyte, après une reconnaissance spécifique.

Au moment de la fécondation, l'adéquation entre des récepteurs situés sur la zone pellucide qui entoure l'ovocyte et des protéines de reconnaissance situées sur le spermatozoïde permet la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide. Cette fixation entraîne une réaction acrosomique, au cours de laquelle le contenu de l'acrosome, organite riche en enzymes digestives situé dans la tête du spermatozoïde, est répandu dans la zone pellucide. La zone pellucide, bien étudiée chez la souris, est composée de trois sortes de glycoprotéines appelées ZP1, ZP2 et ZP3, de masses moléculaires respectivement égales à 200 000, 120 000 et 83 000. L'assemblage de ces trois glycoprotéines forme une enveloppe épaisse de 7 μm autour de l'ovocyte de souris. Chez toutes les autres espèces étudiées, la zone pellucide ne contient, que quelques types de glycoprotéines. L'une de ces glycoprotéines, ZP3, est le récepteur du spermatozoïde impliqué dans la fixation de ce dernier à la zone pellucide et est également impliqué dans la réaction acrosomique, probablement parce que la fixation rend la membrane plasmique des spermatozoïdes perméables aux ions calcium, facilitant ainsi la fusion des membranes plasmique et acrosomique du spermatozoïde.

La surface de la zone pellucide comporte ainsi des dizaines de millions de molécules ZP3. Une molécule ZP3 est elle-même une chaîne polypeptidique d'environ 400 acides aminés, sur laquelle sont fixées de courtes chaînes de sucres, les oligosaccharides, de plusieurs types. La chaîne polypeptidique n'intervient pas dans la fixation des spermatozoïdes. Les composants responsables de la fixation sont certains O-oligosaccharides de la molécule ZP3. Par contre, la chaîne polypeptidique de la molécule ZP3 est nécessaire pour déclencher la réaction acrosomique.

- Immédiatement après la fusion du spermatozoïde et de l'ovocyte se déroule une réaction corticale, au cours de laquelle des granules corticaux de l'ovocyte, organites riches en enzymes,

déversent leur contenu enzymatique dans l'espace périvitellin. Les enzymes diffusent alors vers la zone pellucide et y modifient les glycoprotéines ZP3, probablement en modifiant spécifiquement les O-oligosaccharides, ce qui les rend incapables de fixer de nouveaux spermatozoïdes.

Le blocage rapide de la polyspermie fait intervenir des modifications du potentiel de repos de l'ovocyte. Grâce au fait que la membrane est semi-perméable, il agit comme une pile de batterie. Le potentiel de repos de l'ovocyte est de l'ordre de -70 mV, différence de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane (la concentration cytoplasmique en ions Na^+ est particulièrement faible).

Quelques secondes après la fusion membranaire entre les 2 gamètes, le potentiel de repos se modifie et devient positif à $+20$ mV.

La membrane du spermatozoïde ne peut pas fusionner avec un oeuf dont le potentiel est positif.

2- Gestation

Six à sept jours après la fécondation, l'œuf qui a commencé à se diviser s'implante à l'intérieur de la muqueuse utérine (nidation). C'est le début de la gestation (grossesse chez la femme) au cours de laquelle un nouvel être vivant va s'édifier.

Les cellules qui se divisent rapidement possèdent le même patrimoine génétique. Jusqu'au 3^{ème} jour après la fécondation, ces cellules, une dizaine environ, sont dites totipotentes. Cela signifie que chacune d'entre elles prise isolément peut reprendre sa division et fournir un embryon complet. Lorsque, à ce stade, l'ensemble cellulaire provenant de la fécondation se scinde spontanément en deux, une grossesse gémellaire peut survenir, avec dans ce cas des jumeaux homozygotes (ou vrais jumeaux).

A ce stade, l'embryon apparaît au microscope comme un amas dense de cellules de petite taille. Il a déjà cheminé dans la trompe en direction de l'utérus. Au 4^{ème}-5^{ème} jour, l'ensemble, qui porte le nom de morula, est formé d'une trentaine de cellules appelées blastomères. Il arrive à proximité de la cavité utérine.

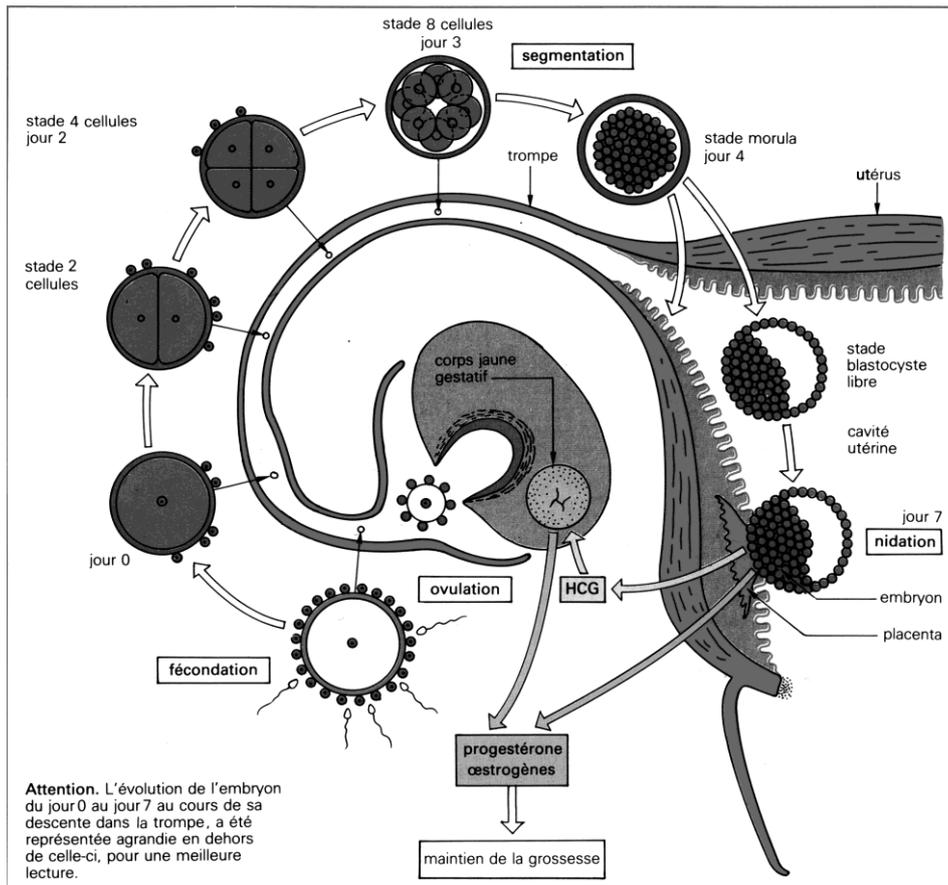
A partir du 5^{ème}-6^{ème} jour, l'aspect microscopique de l'embryon change car les cellules commencent à se différencier pour former un blastocyste. Les cellules en périphérie forment le trophoblaste qui est à l'origine des annexes embryonnaires (placenta et membranes). Le centre de l'œuf se creuse pour former une cavité remplie de liquide et le reste des cellules embryonnaires se concentre à un de ses pôles et forme le bouton embryonnaire. C'est à ce niveau que les couches cellulaires vont poursuivre leur différenciation pour progressivement constituer les divers tissus de l'embryon.

Six jours après la fécondation, alors que l'oeuf est dans la cavité utérine, la membrane pellucide, qui l'entoure encore complètement, se rompt. Le blastocyste en sort et les cellules du trophoblaste qui sont à sa surface vont entrer en contact avec la muqueuse de l'utérus : l'endomètre. Durant quelques jours, ces cellules trophoblastiques se multiplient et s'incrudent en profondeur dans l'endomètre afin de mettre en place, avec l'organisme maternel, les échanges nécessaires au développement de l'embryon. Il s'agit d'une véritable greffe qui ne peut réussir que grâce à l'action "anti-rejet" du trophoblaste qui tend à "masquer" les antigènes embryonnaires. Sans cette action, l'embryon qui a un patrimoine génétique différent de celui de sa mère, devrait être reconnu comme un corps étranger et rejeté par le système immunitaire maternel.

Pour que cette implantation réussisse, il faut aussi que l'endomètre soit prêt à se laisser coloniser par le trophoblaste embryonnaire : l'implantation ne peut en effet se faire au cours d'un cycle normal qu'aux alentours du 21^{ème} jour, lorsque la muqueuse a reçu les stimulations hormonales idéales, essentiellement par les œstrogènes dans un premier temps, puis par la progestérone.

L'envahissement de l'endomètre par le trophoblaste aboutit en quelques jours à un équilibre qui se traduit par le développement d'un élément primordial pour le bon déroulement de la grossesse débutante : le placenta. Les cellules du trophoblaste se ramifient comme des racines (on parle de villosités) et érodent la muqueuse utérine en formant des lacunes sanguines alimentées par

les vaisseaux maternels. Pendant les deux premiers mois, les villosités se développent autour de l'œuf et le recouvrent.



De la fécondation à la nidation

Le placenta permet les nombreux échanges mère/foetus mais également la synthèse d'hormones.

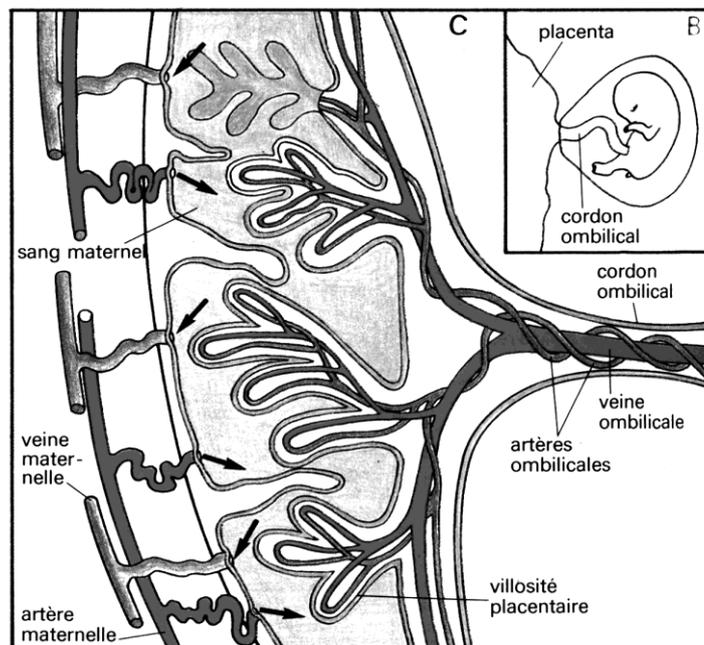
Tous les matériaux nécessaires à la vie du fœtus proviennent du sang maternel : nutriments (tels que glucides, acides aminés, ions, eau, vitamines...), oxygène respiratoire...

Les déchets du métabolisme fœtal sont évacués dans le sang maternel : CO₂, Urée...

D'autres petites molécules, malheureusement toxiques, comme la nicotine ou l'alcool, diffusent tout aussi facilement à partir du sang maternel.

Le placenta constitue en revanche un barrage pour les grosses molécules et les microbes. Cette affirmation mérite toutefois d'être nuancée :

- les protéines maternelles ne traversent pas la barrière placentaire, à l'exception de certains anticorps qui protégeront ainsi le nouveau-né au début de son existence.



Placenta

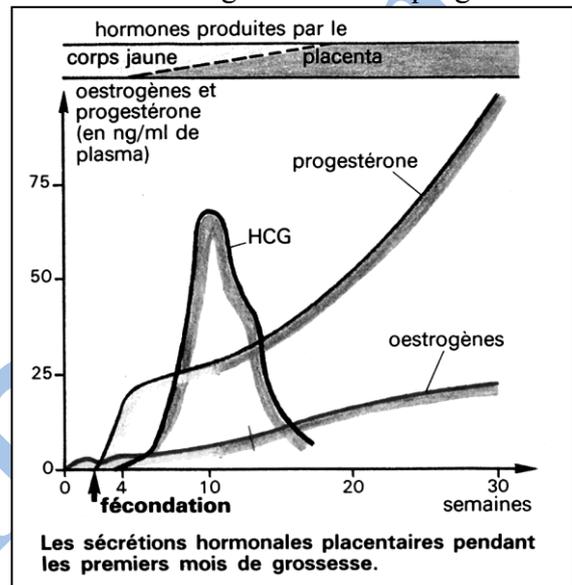
- les cellules sanguines de la mère et du fœtus restent séparées. Cependant, en fin de grossesse (au moment de l'accouchement), des cellules fœtales peuvent pénétrer dans le sang maternel et être à l'origine de réactions d'immunisation (par exemple, dans le cas d'incompatibilité rhésus).

Les microbes présents dans l'organisme maternel ne sont malheureusement pas toujours arrêtés et peuvent être à l'origine de maladies et même de malformations congénitales (ce risque de malformation est très important au début de la gestation, lorsque s'ébauchent les différents organes). Parmi les microbes capables d'infecter l'embryon ou le fœtus, nous citons le Tréponème de la syphilis (bactérie), le Toxoplasme (protozoaire), le virus de la Rubéole, celui du SIDA. Ces différentes remarques justifient la nécessité d'une surveillance diététique et d'une prévention contre les atteintes microbiennes pendant toute la durée de la grossesse.

Dès la nidation, le trophoblaste sécrète une hormone (dite gonadotrophine chorionique ou HCG) dont l'action est comparable à celle de l'hormone hypophysaire LH : elle stimule le corps jaune ovarien qui sécrète alors des quantités croissantes d'oestrogènes et de progestérone indispensables au maintien de l'utérus dans un état favorable à la poursuite de la gestation. L'hormone HCG peut être détectée dans l'urine par des dosages immunologiques très sensibles : c'est un moyen de diagnostiquer la grossesse quelques jours seulement après le retard des règles.

Les cycles sexuels sont stoppés suite au freinage de l'activité hypophysaire exercée par ces taux hormonaux ovariens importants (rétrocontrôle négatif).

Chez la femme, à partir du troisième mois de gestation, alors que ces taux hormonaux augmentent encore, l'ovariectomie bilatérale (pour raisons médicales) ne provoque pas l'avortement, les productions hormonales restant suffisantes. Cela signifie que le placenta est devenu capable de produire assez d'hormones de type ovarien pour permettre seul la poursuite de la gestation.



Les cellules du bouton embryonnaire prennent la forme d'un disque dès la deuxième semaine ; au bout de la troisième semaine, trois zones se distinguent :

- l'ectoblaste qui donnera l'épiderme et le tissu nerveux ;
- l'endoblaste qui donnera les glandes digestives et les épithéliums digestif et respiratoire ;
- le mésoblaste apparaît plus tard entre l'ectoblaste et l'endoblaste. Il donnera le squelette, les muscles, l'appareil circulatoire et les organes génito-urinaires.

Chez les mammifères, le sexe est déterminé dès la formation de la cellule œuf (fécondation) par la nature des deux chromosomes sexuels. XX détermine le sexe féminin ; XY le sexe masculin.

Vers la 7^{ème} semaine, on aboutit à un état identique chez les fœtus des deux sexes, c'est l'état indifférencié comprenant :

- une paire de gonades indifférenciées ;
- une paire de canaux dits de Wolff à vocation masculine ;
- une paire de canaux dits de Müller à vocation féminine.

Chaque gonade indifférenciée associée au rein primitif est formée d'une région périphérique, le cortex et d'une région centrale, la médulla. Le cortex est formé de cellules somatiques et de cellules germinales, les gonocytes, à l'origine des futurs gamètes.

Les canaux de Wolff et de Müller aboutissent dans une cavité appelée sinus urogénital. A l'avant se forme un petit mamelon appelé tubercule génital.

La présence d'un chromosome Y intègre entraîne la masculinisation, même si le nombre de chromosomes X (en principe 1) est anormal (2X, 3X).

Certains hommes sont 44A + XX. On a montré que l'un des 2 chromosomes X portait un fragment issu d'un chromosome Y (translocation). Le gène responsable de la masculinisation, appelé SRY, est donc porté par le petit bras du chromosome Y. Il est à l'origine d'une protéine, la protéine SRY ou TDF (Facteur de différenciation testiculaire), déterminant la masculinisation de la gonade indifférenciée.

La castration du jeune fœtus vers le 20^{ème} jour entraîne la disparition des canaux de Wolff et le maintien des canaux de Müller.

L'injection de testostérone à un fœtus de 20 jours castré empêche la disparition des canaux de Wolff... mais les canaux de Müller persistent : la testostérone stimule la différenciation mâle des canaux de Wolff mais non la régression des canaux de Müller.

La régression des canaux de Müller est provoquée par une hormone sécrétée par les cellules de Sertoli et appelée AMH (hormone antimüllérienne) : si on introduit une suspension de cellules de Sertoli au contact d'un fœtus indifférencié (fœtus de lapin), on constate la disparition des canaux de Müller. L'introduction de cellules de Leydig dans les mêmes conditions ne provoque pas cette disparition.

Des dosages de la testostérone et de l'AMH ont pu être effectués chez le fœtus humain mâle. Les résultats indiquent une sécrétion importante des deux hormones du troisième au septième mois de gestation.

La testostérone produite induit le développement du canal de Wolff et stimule sa transformation en organes mâles fonctionnels : épидидymes, canaux déférents, vésicules séminales. La testostérone induit la formation du pénis (issu du tubercule génital) et de la prostate, et elle permet la descente testiculaire dans les bourses (8^{ème} mois).

On ne connaît pas de gène responsable de la féminisation. En l'absence de gène SRY (et donc en l'absence de protéine TDF), la gonade indifférenciée se transforme en ovaire (10^{ème} semaine).

En l'absence de testostérone, les canaux de Wolff dégèrent (donc absence d'organes mâles) et en l'absence d'hormone antimüllériennes, les canaux de Müller se développent et se transforment progressivement pour donner pavillons, trompes et utérus. L'oestradiol, principale hormone féminisante n'est donc pas nécessaire au développement du fœtus femelle. La castration d'un fœtus en phase indifférenciée entraîne la féminisation du tractus génital. La période fœtale s'étend du 3^{ème} au 9^{ème} mois de la grossesse, dont la durée est en moyenne de 270 jours à partir de la fécondation ou de 284 jours à partir du 1^{er} jour du cycle menstruel précédant la conception. Le fœtus poursuit son développement au sein de la cavité amniotique, remplie d'un liquide jouant un rôle protecteur, et limitée par des enveloppes constituant les annexes :

- l'une externe, issue du trophoblaste (cellules externes du blastocyste) : le chorion ;
- l'autre interne, issue du bouton embryonnaire : l'amnios.

Le fœtus est relié, par le cordon ombilical, au placenta.

Au cours de la période fœtale, la taille et la masse du fœtus subissent une forte croissance (3cm et 10 g à 2 mois ; 50 cm et 3 200 g à la naissance), et ses organes achèvent leur maturation conformément au programme génétique mis en œuvre.

3- Parturition

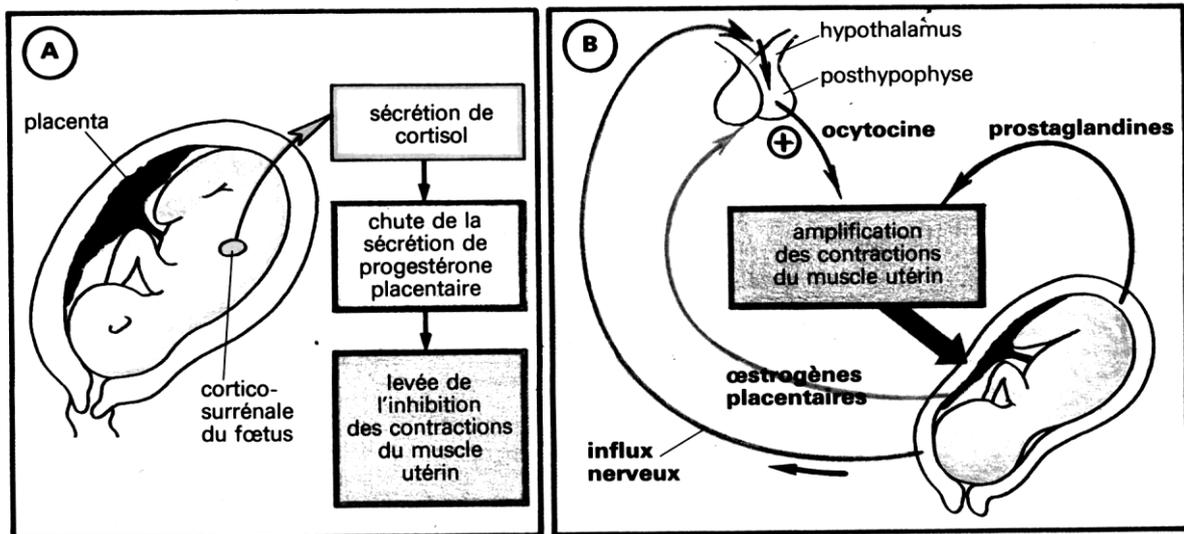
La parturition (accouchement chez la femme) est manifestement le résultat des contractions de plus en plus violentes du muscle utérin.

En fin de gestation, la chute du taux sanguin de progestérone « libère » le muscle utérin qui, spontanément recommence à se contracter. On a longtemps considéré ceci comme la première hormone responsable du déclenchement de la parturition. En fait, on admet actuellement que le signal initial vient du fœtus lui-même dont les corticosurrénales augmentent nettement leurs sécrétions. Le cortisol ainsi produit, modifie l'activité endocrine du placenta qui sécrète alors moins de progestérone – ce qui « libère » le muscle utérin – et plus d'oestrogènes.

Une fois déclenchée, l'activité contractile de l'utérus est exagérée par deux mécanismes principaux :

- La posthypophyse de la mère sécrète en quantités croissantes, de l'ocytocine, hormone stimulant les contractions. Cette augmentation de la sécrétion posthypophysaire est facilitée par les oestrogènes placentaires ; par ailleurs, les contractions utérines elles mêmes sont à l'origine de l'accroissement de la production de l'ocytocine (des influx nerveux d'origine utérine stimulent les neurones hypothalamiques sécréteurs d'ocytocine)

- D'autres substances sécrétées par l'endomètre et les annexes embryonnaires, les prostaglandines, stimulent également le myomètre.



A – La libération de l'activité automatique du muscle utérin est déclenchée par un signal hormonal d'origine fœtale.

B – Des mécanismes nerveux et hormonaux assurent l'amplification des contractions utérines.

Les premières contractions sont espacées, brèves et peu intenses; elles indiquent que le travail de l'utérus a commencé. Elles deviennent progressivement plus rapides, plus intenses et durent plus longtemps. Elles vont d'abord pousser l'enfant à travers le col qui s'efface – on ne le distingue plus du corps de l'utérus – puis se dilate progressivement. C'est généralement à ce moment que la « poche des eaux » se rompt.

Lorsque l'orifice est suffisamment dilaté, des contractions très intenses, longues et rapprochées, vont expulser l'enfant. Une fois que la tête a franchit l'orifice vaginal, le reste du corps, plus déformable, passe facilement.

L'enfant est né. L'accoucheur ligature, puis sectionne le cordon ombilical. Ce geste fait du nouveau né un être autonome.

Les contractions utérines, qui avaient cessé, reprennent au bout de 20 à 30 minutes, décollent le placenta de la muqueuse utérine, puis l'expulsent avec le reste des enveloppes rompues et avec le cordon ombilical : c'est la délivrance.

4- Lactation

La lactation est une fonction physiologique de la femme et des femelles de Mammifères qui se traduit par des sécrétions de lait par les glandes mammaires, après la parturition.

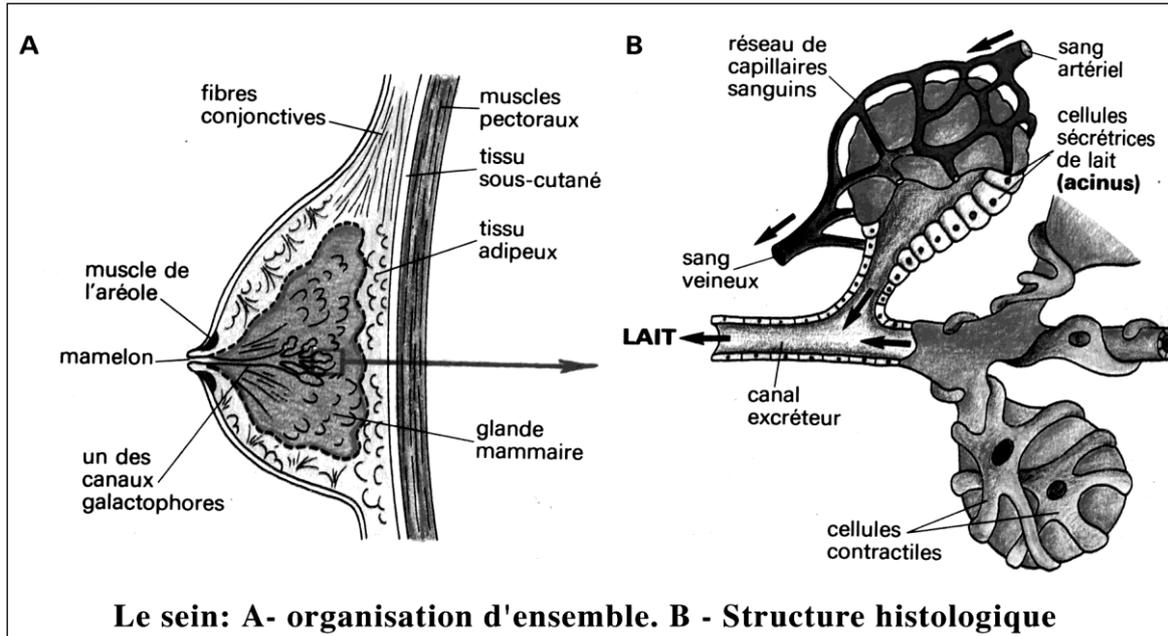
Sous la peau, la mamelle est constituée de trois tissus :

- le tissu adipeux surtout abondant à la périphérie ;
- le tissu conjonctif qui occupe le reste de la mamelle ;
- le tissu glandulaire (glande mammaire proprement dite) enfoui dans le tissu conjonctif.

La structure de la mamelle est celle d'une glande en grappes : les cellules glandulaires sont regroupées en acini. L'acinus est l'unité de base de production du lait maternel. C'est une sphère creuse aux dimensions microscopiques, connectée à un petit canal galactophore. Elle est tapissée d'une seule couche productrice (cellules sécrétrices).

Le lait, excrété dans la lumière de l'acinus, est évacué par des canaux qui confluent en une quinzaine de canaux galactophores s'ouvrant au sommet du mamelon par autant d'orifices. Des

cellules contractiles (cellules myoépithéliales) moulées autour des acini et autour des canaux excréteurs permettront l'expulsion du lait à l'extérieur de la mamelle.



Après la naissance et avec les tétées du bébé, sous l'impulsion de l'hormone de la lactation, la prolactine, le débit sanguin est augmenté en priorité dans la zone du sein. L'augmentation de pression dans ces capillaires permet le passage, de la paroi des capillaires vers les cellules de l'acinus, de tous les éléments nécessaires à la fabrication du lait. Chaque cellule traite cette matière première. Une partie des composants du lait résulte directement de la filtration du sang, l'autre est synthétisée par les cellules de l'acinus.

Le premier lait sécrété par la mère après l'accouchement s'appelle le colostrum. C'est un lait épais, translucide ou coloré (parfois presque orangé).

Le colostrum est abondant en cellules vivantes et anticorps qui protègent le bébé contre les agressions microbiennes du milieu ambiant. Il contient beaucoup de protéines (23 g/l), des facteurs de croissance, des sucres directement assimilables (oligosaccharides), des vitamines, des sels minéraux et des acides aminés libres (20 %).

Environ 14 jours après la naissance, c'est le lait à maturité qui est produit.

Les composants majeurs du lait maternel sont: l'eau (87,5 % env.), les glucides (7% env.), les lipides (4% env.), les protides (1% env.), les micronutriments (0,5% env.).

Certains constituants (eau, ions, immunoglobulines, vitamines) sont directement transférés du plasma au lait sans subir de modifications. D'autres (Ca, P) sont concentrés. La plupart est élaborée à partir de nutriments puisés dans le plasma : le glucose est utilisé pour synthétiser le lactose, les acides aminés pour synthétiser les protéines et les acides gras pour synthétiser les lipides.

Chez la femme pubère, la glande mammaire se développe sous l'influence hormonale : stéroïdes ovariens, prolactine, hormone de croissance, glyco-corticoïdes, etc. Les œstrogènes développent les canaux galactophores et la progestérone développe les bourgeons glandulaires, les futures cellules productrices, les acini.

Chez la femme enceinte, les œstrogènes induisent un allongement des canaux galactophores, la progestérone, la prolactine et l'hormone lactogène placentaire la multiplication et le développement des acini. La progestérone inhibe la prolactine, empêchant la sécrétion du lait. Mais les hormones produites pendant la grossesse dépendent aussi du placenta.

En fin de grossesse, les rameaux galactophores sont largement garnis d'acini.

À l'accouchement, la chute du taux sanguin d'œstrogènes et de progestérones s'accompagne d'une libération massive de prolactine pour la fabrication de lait dans les acini. Aussi longtemps que la mère allaite, les acini continuent à se développer. Après le sevrage, les acini disparaissent et les canaux galactophores s'atrophient.

La suppression d'une tétée (ou d'une traite) entraîne une réduction de la production de lait, la lactation est en effet entretenue par un réflexe neuro-hormonale.

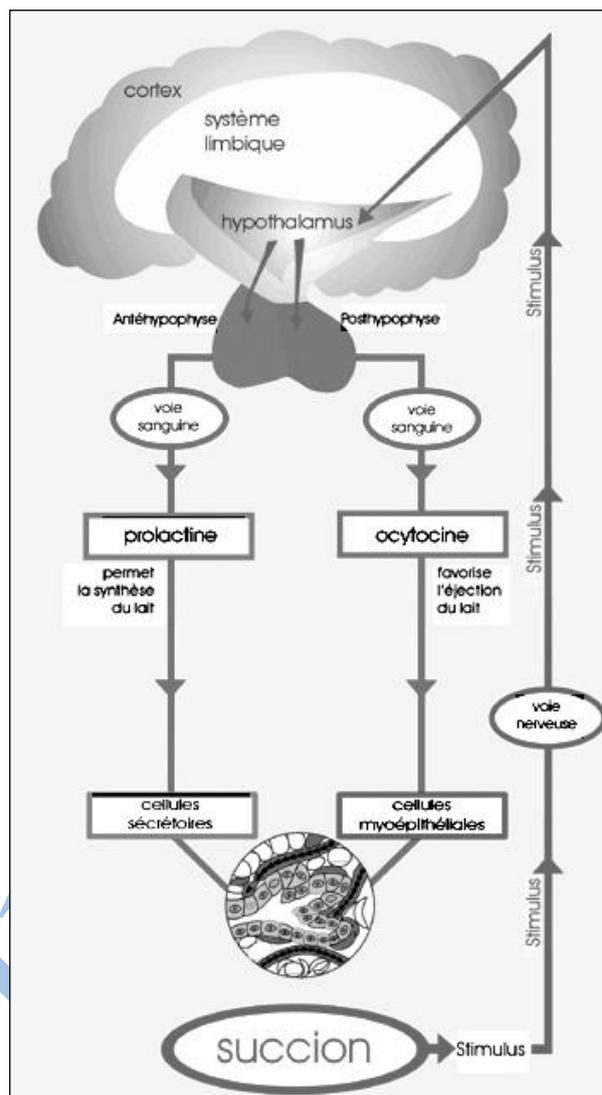
Les stimulations du mamelon ou du trayon provoquent une excitation qui chemine jusqu'à l'hypophyse : c'est la voie ascendante, nerveuse du réflexe.

L'hypophyse antérieure sécrète de la prolactine, l'hypophyse postérieure libère de l'ocytocine.

Ces deux hormones cheminent par voie sanguine et en quelques secondes arrivent au niveau de la mamelle.

- la prolactine agit sur les cellules des acini et entretient le lait.
- l'ocytocine agit sur les cellules contractiles et provoque l'éjection du lait.

C'est la voie descendante, hormonale, du réflexe.



IV- Maîtrise de la reproduction

Il existe des méthodes contraceptives (s'opposant à la conception) et des méthodes contragestives (s'opposant à la gestation). Ces méthodes exercent leur action à des niveaux différents de la reproduction (avant ou après la fécondation).

A- Méthodes contraceptives

- Méthodes contraceptives naturelles

La méthode du retrait est une méthode naturelle qui consiste à retirer le pénis hors du vagin avant l'éjaculation. En dépit de son taux d'échec très élevé (17%), cette pratique a entraîné une baisse considérable de la natalité.

Les méthodes de continence périodique, autres méthodes naturelles, consistent à déterminer les périodes de la fécondité de la femme. Pendant cette période, le couple s'abstient de toute relation sexuelle. La méthode la plus simple est celle de la température. La prise matinale quotidienne de température indique des valeurs inférieures à 37° du premier jour des règles à l'ovulation et des valeurs supérieures à 37° de l'ovulation au premier jour des règles suivantes. Elle permet donc de situer l'ovulation. D'une manière générale, celle-ci se produit le 14^{ème} jour pour un cycle de 28 jours ; mais il a été prouvé qu'elle peut être précoce (intervention sur l'hypothalamus de facteurs externes tels qu'émotions, changement de climat, rapports sexuels...). La période précédant l'ovulation est donc peu sûre. Par contre, compte tenu de la durée de vie de l'ovocyte limitée à 24 heures, la fécondation n'est plus possible deux jours après l'ovulation, jusqu'aux règles suivantes. Cette méthode est assez sûre ; elle présente pourtant un risque : celui de croire que l'ovulation s'est produite après une hausse quelconque de température.

- Méthodes mécaniques

Le préservatif masculin ou « capote anglaise » est un étui en caoutchouc placé sur la verge en érection. S'il est de bonne qualité et s'il est correctement utilisé, le préservatif masculin assure non seulement une contraception efficace mais également une protection contre les infections sexuellement transmissibles, en particulier contre le SIDA.

Le préservatif féminin ou diaphragme est un disque en caoutchouc qui, employé avec une crème spermicide, arrête la progression des spermatozoïdes à l'entrée de l'utérus. Son efficacité dépend beaucoup de la façon dont il est mis en place. Chez une femme qui le place correctement, le taux d'échec est de 2 à 4%.

- Méthodes hormonales

Elles sont basées sur l'utilisation de la pilule. Il existe différents types de pilules : la pilule combinée contient un œstrogène et un progestatif. La prise de ces oestroprogestatifs doit être quotidienne durant 21 jours à partir du premier jour des règles puis suivie d'un arrêt de 7 jours permettant le délabrement périodique de l'endomètre.

Cette pilule a un effet sur le complexe hypothalamo-hypophysaire : la forte quantité d'hormones (il s'agit de l'association d'un analogue de l'oestradiol et d'un analogue de la progestérone) que contiennent les comprimés exerce en permanence un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui fait que le taux de LH et FSH reste constamment bas. Par conséquent, le follicule ovarien en développement ne reçoit plus de FSH et sa croissance est arrêtée : il n'y a donc pas de follicule de De Graaf au moment théorique de l'ovulation. De plus, l'absence de pic de LH empêche toute ovulation.

La pilule a également une action sur l'endomètre : elle le rend impropre à la nidation d'un éventuel embryon. Elle modifie l'aspect de la glaire cervicale, rendant cette dernière imperméable aux spermatozoïdes.

La micropilule est à base de progestatifs de synthèse et microdosée. Elle est prise tous les jours (28 comprimés) y compris pendant les règles. Son efficacité est un peu moins grande car l'ovulation est respectée. Seules persistent les actions sur la glaire et sur la muqueuse utérine.

En plus des pilules, on note l'existence de l'implant contraceptif qui libère en continu un progestatif de synthèse qui inhibe l'ovulation et agit également au niveau du mucus cervical.

B- Méthodes contraceptives

Depuis 1980, on connaît une molécule, la mifépristone, appelée RU486, qui a un effet abortif. Il s'agit d'un stéroïde de synthèse doué d'une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone. Il se fixe sur les récepteurs situés dans les cellules cibles, en particulier les cellules de l'endomètre avec une affinité plus grande que la progestérone. A la différence de la progestérone, le RU486 n'entraîne pas de modification de l'activité des cellules cibles. Ainsi, il empêche l'action de cette hormone. La progestérone étant indispensable au maintien de l'endomètre, l'effet anti-progestérone du RU486 se solde par la mort de l'embryon.

La pilule contraceptive ne s'administre qu'en milieu hospitalier et lorsque la date des dernières règles remonte à moins de 49 jours. Elle est accompagnée d'une injection de prostaglandines, hormones provoquant des contractions de l'utérus afin d'expulser l'embryon mort.

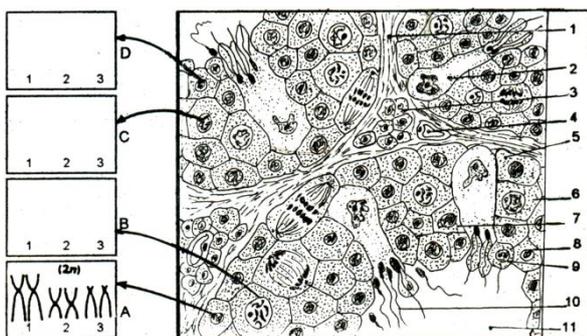
Le stérilet est la méthode non hormonale la plus efficace. Elle consiste à faire placer par un médecin un objet composé de deux parties : une partie en plastique qui le retiendra dans l'utérus, et un enroulement de fil de cuivre, qui produit une inflammation de la muqueuse utérine. La réaction inflammatoire entraînerait une phagocytose des spermatozoïdes et des embryons éventuels et empêcherait ainsi la fécondation et la nidation.

Exercices

Exercice 1

Le document I représente le schéma d'une coupe transversale d'un testicule de mammifère (homme).

- 1) Identifiez les différentes structures en utilisant les numéros des traits de légende.
- 2) S'agit-il d'un animal pubère ou impubère ? Justifiez votre réponse.
- 3) En partant de la cellule désignée par le numéro 5, expliquez les étapes conduisant à la formation de la cellule désignée par le numéro 10.
- 4) En vous limitant à trois paires de chromosomes et en adoptant le modèle des chromosomes représentés dans la case A, représentez dans les cases B, C, et D les chromosomes correspondant aux cellules n° 6, 7 et 8.
- 5) Le tableau du document II traduit l'évolution de la quantité d'ADN par noyau dans les cellules au cours de la spermatogenèse chez l'homme.
 - a- Représentez le graphe de cette variation en fonction du temps.
 - b- Expliquez la variation de la quantité d'ADN au cours du temps en vous référant aux chromosomes schématisés dans les cases A, B, C et D (question n°4).
 - c- Déterminez les cellules du document I qui correspondent aux jours : 0 ; 19,5 ; 19,51 et 45,2.
 - d- En adoptant le modèle de la case A, représentez les chromosomes des cellules n° 2 et 3 en interphase. Justifiez votre réponse.
- 6) L'élément numéro 10 en coupe longitudinale est observé au microscope électronique. On a obtenu le document III. Faites un schéma légendé de l'élément observé.
- 7) La figure du document IV représente une photo prise au microscope électronique d'un stade de la spermatogenèse :
 - a- Annotez ce schéma.
 - b- Précisez le rôle des éléments 2, 3 et 4.
 - c- Faites-lui correspondre un stade de la spermatogenèse.
 - d- Décrivez, schéma à l'appui, les transformations que doit subir cette cellule pour donner un spermatozoïde mûr.



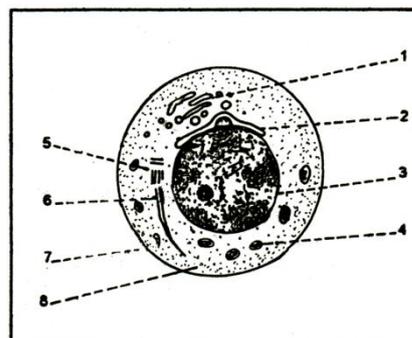
Doc I

ADN $\times 10^{12} \text{g}$	7,3	7,3	14,6	14,6	7,3	7,3	14,6	14,6
Jours	0	3,5	6,5	10	10,01	13,5	16	19,5
ADN $\times 10^{12} \text{g}$	7,3	7,3	14,6	14,6	7,3	7,3	3,6	3,6
Jours	19,51	41,5	45,2	49,5	49,51	50,8	50,81	70

Document II



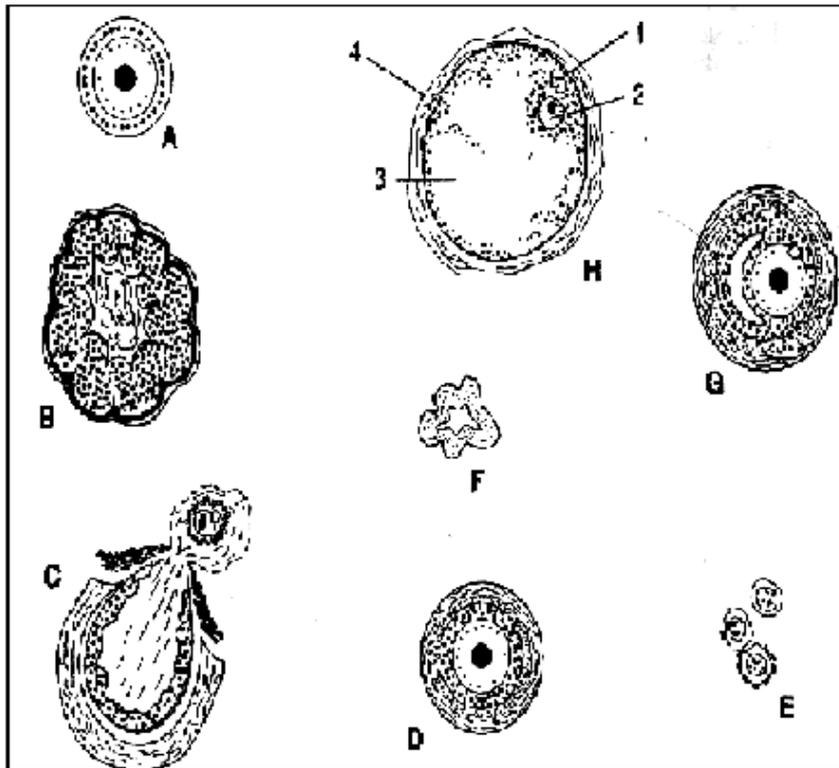
Document III



Document IV

Exercice 2

Le document suivant représente des structures que l'on peut observer au microscope optique dans un ovaire de mammifère lors d'un cycle ovarien :



document

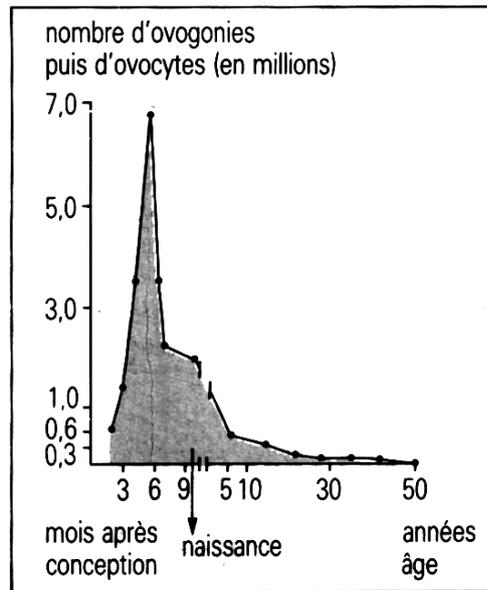
- 1) Nommez les structures A, B, C, D, E, F, G et H.
- 2) Annotez la structure H suivant les chiffres indiqués.
- 3) Précisez, en justifiant votre réponse, si l'organe considéré est prélevé avant ou après la puberté.
- 4) Donnez l'ordre chronologique de l'évolution des structures représentées, en expliquant sommairement les transformations qui affectent ces structures.
- 5) Chez la femme et dans certains cas, l'ovaire ne présente que les formations E, F et A, même après la puberté. Qu'en résulte-t-il pour la procréation chez la femme ainsi affectée ? Justifiez votre réponse.
- 6) Définir brièvement les termes folliculogénèse et ovogénèse. Quel est le lien général entre ces deux phénomènes ?

Exercice 3

Le graphe ci-dessous représente le nombre d'ovogonies puis d'ovocytes présents dans les ovaires depuis le temps embryonnaire jusqu'à l'âge adulte.

- a) Faire l'analyse de ce graphe en précisant les différentes phases que l'on peut distinguer.
- b) À quel moment, sur le graphe, se situe le stade de la multiplication des ovogonies ?
- c) Pourquoi peut-on dire d'un ovocyte qui vient d'être pondue qu'il a l'âge de la femme ?
- d) Soit le cas d'une femme pubère à 13 ans et ménopausée à 50 ans, ayant eu 2 enfants.
Faire le calcul durant sa vie génitale :
 - du nombre d'ovocytes ovulés et du nombre d'ovules produits. Calculer le rapport entre le rapport entre le nombre d'ovocytes ovulés et le nombre d'ovocytes présents chez le fœtus (6800000) ;
 - du nombre de corps jaunes (périodiques et de grossesse) formés et de l'âge minimal et maximal des ovocytes ovulés.

(On supposera des cycles réguliers de 30 jours et des « suites de couches » de 60 jours).

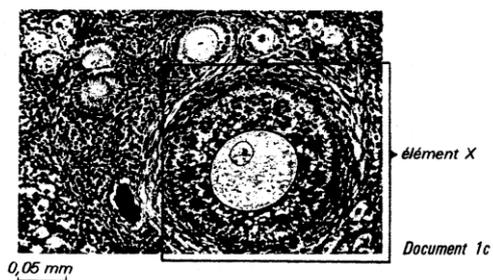
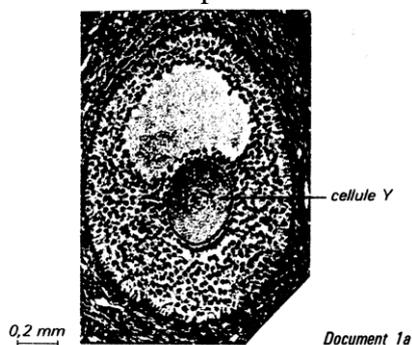


Exercice 4

Question I :

Les photographies du document 1 montre des coupes partielles d'ovaires observées au microscope photonique, à différents grossissements.

- 1) Mettre une légende au document 1a et donner un titre à chacun des documents 1a et 1b
- 2) Mettre une légende au document 1c. Quelle peut être l'évolution ultérieure de l'élément X encadré ?
- 3) Le document 1d présente une anomalie. Laquelle ?

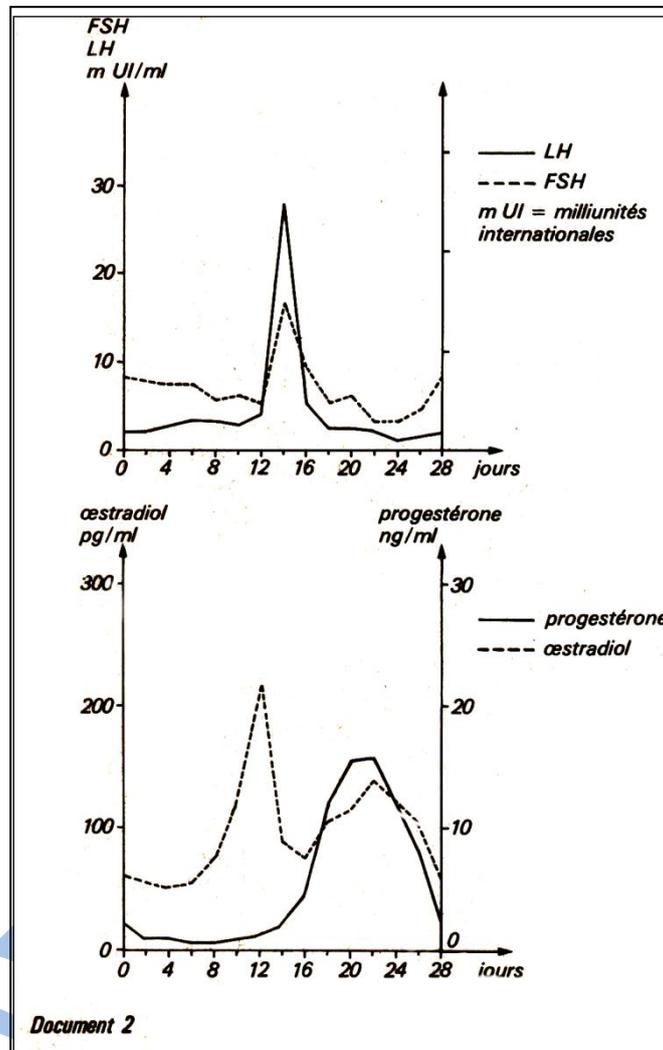


Document 1

Question II :

Les graphes du document 2 représentent l'évolution du taux plasmatique des hormones hypophysaires (FSH et LH) et ovarien (oestradiol et progestérone) au cours du cycle menstruel chez la femme.

- 1) Décrire l'évolution des sécrétions ovariennes ; les mettre en relation avec les structures représentées sur le document 1.
- 2) À un moment du cycle, les sécrétions hypophysaires montrent un maximum. Quelles en seront les conséquences au niveau de l'ovaire ?



Question III :

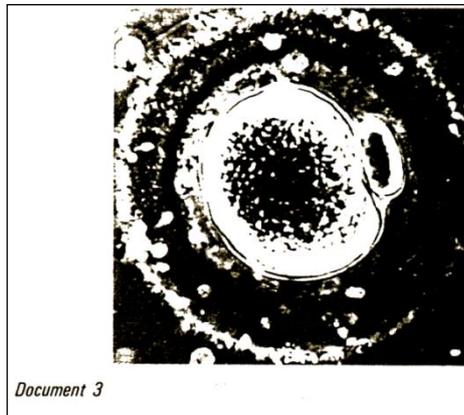
La cellule Y visible sur le document 1a est libérée (dans la cavité folliculaire) peu de temps avant l'ovulation, par dissociation des cellules qui l'entourent. Dans cette cellule Y la première division de la méiose, qui était bloquée en prophase, reprend alors pour donner deux cellules. Le document 3 les montre après l'ovulation.

- A) 1- Identifier ces deux cellules.
 - 2- Faire un schéma annoté de l'anaphase de cette première division en supposant que la garniture chromosomique est $2n = 4$.
 - B) On veut déterminer quelques conditions qui permettent la reprise de la méiose.
 - 1- expériences de culture in vitro :
 - a- cette cellule Y cultivée isolément reprend sa méiose.
 - b- cultivée en contact avec des cellules folliculaires, elle reste bloquée en prophase.
 - c- cultivée avec des cellules de la thèque, elle reprend sa méiose.
- Quels renseignements peut-on tirer de l'analyse de ces expériences ?

2- expérience effectuée sur l'animal :

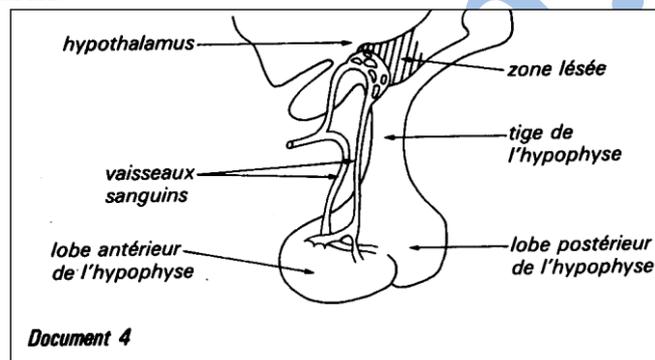
On empêche l'élévation du taux de LH ; les cellules entourant Y ne se dissocient pas, la cellule Y reste bloquée en prophase.

En quoi cette expérience, jointe aux précédentes, permet-elle de comprendre comment est déclenchée la reprise de la méiose de Y ?

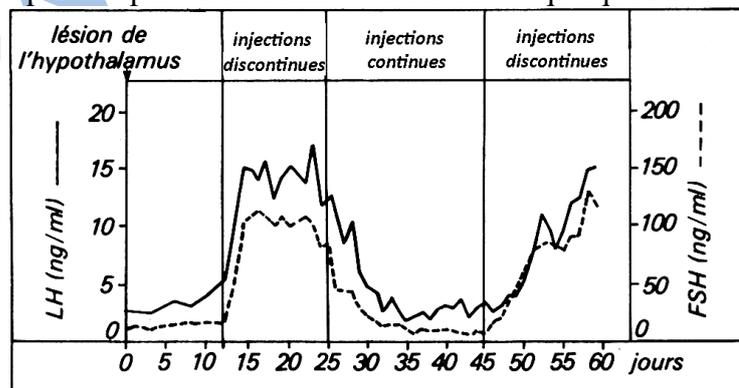


Question IV :

Chez les Singes, des lésions pratiquées au niveau de l'hypothalamus (document 4) entraînent de profondes perturbations dans le fonctionnement de l'appareil génital. Dans l'hypothalamus a été isolée une substance : la GnRH.



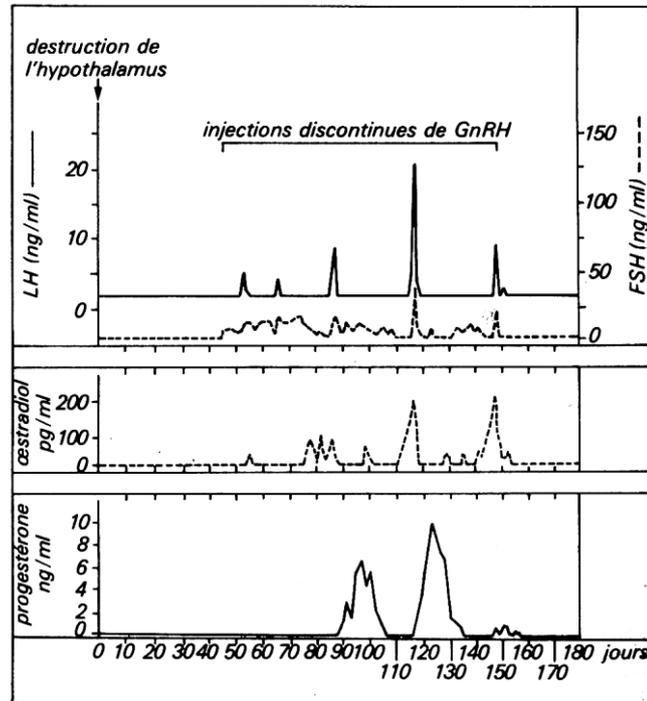
A) Les courbes du document 5 représentent l'évolution de la sécrétion de LH et FSH lorsque sont pratiquées des perfusions (voie intraveineuse) de GnRH chez une femelle de Singe dont l'hypothalamus a été détruit. Ces perfusions de GnRH sont, soit discontinues (pulsatiles) à raison de $1\mu\text{g/l}$ pendant 6 minutes toutes les heures soit continues (avec des doses variant entre $0,001$ à $1\mu\text{g/l}$). Le résultat obtenu par une perfusion continue est le même quelque soit la dose utilisée.



Document 5

B) chez la femelle de Singe rhésus ayant atteint la maturité sexuelle, le fonctionnement de l'appareil génital montre une activité cyclique, comparable à celle de la femme. Après destruction de l'hypothalamus (jour 0) Knobil pratique des injections discontinues de GnRH à raison de $1\mu\text{g/l}$ pendant 6 minutes toutes les heures. Les graphes du document 6 montrent alors l'évolution du taux des hormones ovariennes et hypophysaires.

- 1) En comparant les documents 2 et 5, exprimer :
- a- Par quoi se traduit la destruction de l'hypothalamus ?
 - b- Quelles sont les conséquences des injections de GnRH ?
 - c- Quel rôle joue l'hypothalamus chez l'animal intact ?
- 2) Comment le document 6 permet-il d'évaluer la durée d'un cycle ovarien chez la femelle de Singe rhésus ? Quelle est cette durée ?



Document 6

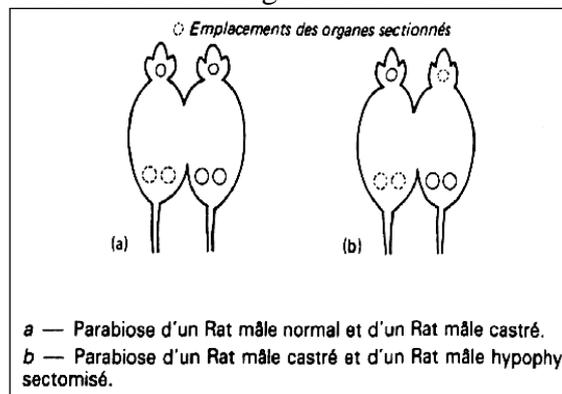
Question V :

Indiquer, sur un schéma simple, à partir des données fournies les relations qui existent entre les différents organes cités dans ce sujet.

Exercice 5

I. Pour comprendre les mécanismes qui règlent les fonctions des organes reproducteurs mâles chez le rat, on réalise les expériences suivantes :

- 1- La castration d'un rat mâle provoque, entre autres effets, la régression des vésicules séminales. La mise en parabiose (document 1a) de deux rats mâles, l'un castré, l'autre intact, ne provoque aucune diminution du poids des vésicules séminales. (La parabiose consiste à réunir deux rats par une suture latérale de la peau et des muscles abdominaux ; des vaisseaux apparaissent alors et les sangs des deux animaux se mélangent.)



Document 1

Comment est contrôlé le développement des vésicules séminales ?

- 2- L'ablation de l'hypophyse (hypophysectomie) chez un rat mâle normal provoque les symptômes suivants : dégénérescence des testicules, arrêt de la spermatogenèse, régression des vésicules séminales. On réalise la parabiose d'un rat hypophysectomisé et d'un rat castré (document 1b). Les vésicules séminales des deux rats ont alors un poids comparable à celui des vésicules séminales d'un rat témoin. Les testicules du rat hypophysectomisé sont normaux ; la spermatogenèse aussi. Quel rôle joue l'hypophyse sur le fonctionnement des organes sexuels mâles ?
- 3- On constate que la castration d'un rat mâle est suivie d'augmentation de l'activité de l'hypophyse, en particulier le taux de deux hormones, FSH et LH, sécrétées par cette glande augmente. La sécrétion est, en revanche, ralentie par injection intraveineuse d'une substance isolée du testicule, la testostérone.

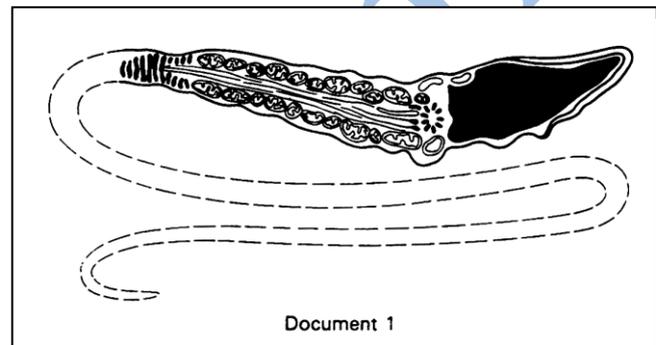
La lésion de certaines zones de l'hypothalamus provoque les mêmes effets sur les organes reproducteurs mâles que l'hypophysectomie.

Par quel mécanisme est réglé le fonctionnement des organes reproducteurs mâles chez le rat ?

La régulation du fonctionnement des organes reproducteurs mâles suit les mêmes voies chez tous les mammifères. Résumez-en les grandes lignes par un schéma.

Exercice 6

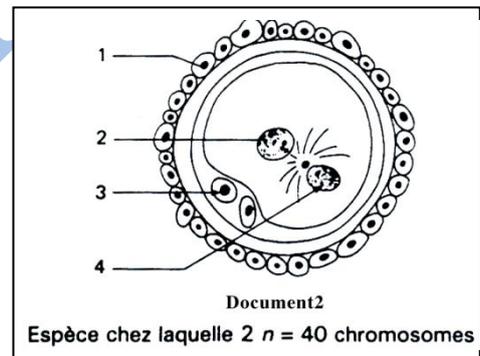
- I- Le dessin du document 1 a été réalisé d'après une coupe de spermatozoïde observée au microscope électronique ? Annotez ce dessin avec précision.



- II- Le document 2 représente un stade précis d'un phénomène que vous nommerez.

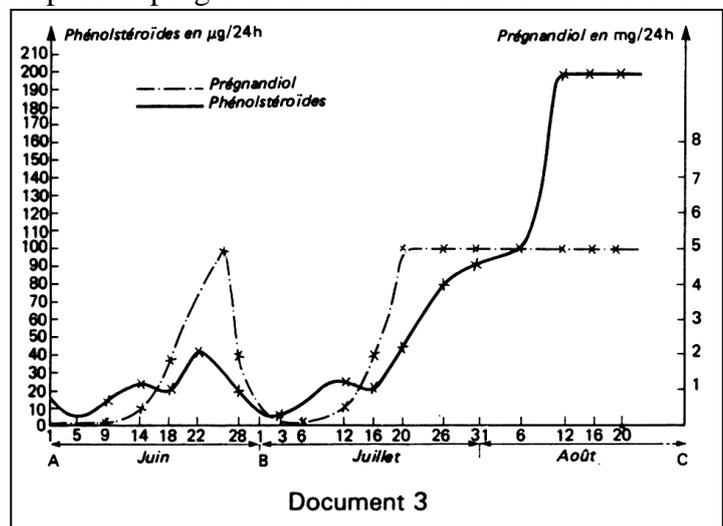
Décrivez-en sommairement les principales étapes, en situant, arguments à l'appui, celle qui est représentée ici.

Vous annoterez le document 2 ; vous indiquerez également combien les éléments notés 1, 2, 3 et 4 comportent de chromosomes.



III- Les hormones ovariennes sont éliminées dans l'urine sous forme de phénolstéroïdes pour les oestrogènes et sous forme de prégnandiol pour la progestérone. Ces substances ont été dosées régulièrement chez une femme pendant un certain temps. Les résultats ont permis de construire le graphe du document 3.

- Analysez et interprétez la partie AB du graphique et indiquez, en vous appuyant sur vos connaissances, quelle est l'origine des hormones ovariennes ?
- Placez sur le graphique, le phénomène étudié en II.
- À quel phénomène correspond la partie BC du graphique ? Justifiez votre réponse.



IV- 1 La castration d'une lapine gestante entraîne l'interruption de la gestation, quelque soit le moment où on la pratique. La destruction des corps jaunes entraîne le même résultat.

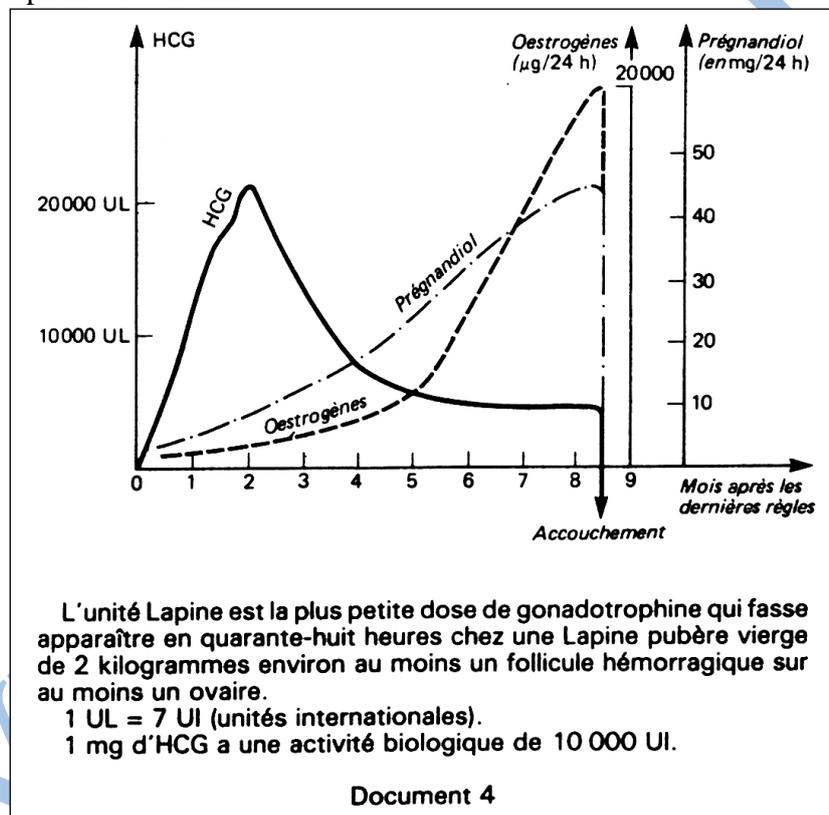
2- Chez la lapine, c'est l'accouplement qui provoque l'ovulation. Si on accouple des lapines avec des mâles rendus stériles par la ligature des spermiductes, les phénomènes utérins préparatoires à la nidation se produisent ; ils atteignent leur apogée au 7^{ème} jour puis régressent. La destruction des jeunes corps jaunes, trente heures après l'accouplement, empêche cette évolution : l'utérus reste au repos.

3- Si on castré des rates en début de gestation, la nidation ne se produit pas. Elle s'effectue dès qu'on administre aux rattes opérées de la progestérone, ou mieux, un mélange, progestérone/oestrogènes.

Analysez successivement ces expériences et dites quelle(s) information(s) chacune d'elle(s) apporte. Concluez.

V- 1 – Chez la femme enceinte, l'ablation des ovaires, pratiquée avant trois mois, provoque l'avortement. Par contre, si cette intervention est effectuée plutard, elle n'a pas d'influence majeure sur la grossesse qui se poursuit normalement.

2- Le document 4 a été établi au cours de la surveillance hormonale de la grossesse d'une femme (grossesse normale), chez laquelle on a dosé régulièrement les formes d'élimination urinaires des principales hormones.



3- Chez la femme non enceinte, l'injection de HCG (hormone gonadotrope chorionique) pendant 10 jours en phase lutéale entraîne le maintien du corps jaune, et des taux d'élimination urinaire d'oestrogènes et de progestérone comparables à ce que l'on observe en début de grossesse.

4- Toutes les mesures effectuées chez la femme enceinte montrent que la masse de prégnandiol dosée dans les urines augmente parallèlement à la masse et l'activité fonctionnelle du placenta. Par contre, on observe que le taux des oestrogènes éliminées croît en fonction de la masse du fœtus, particulièrement en fin de grossesse.

Analysez successivement ces données et dites quelle(s) information(s) chacune d'elle(s) apporte.

VI- En conclusion, vous construirez avec soin et précision un grand schéma de synthèse qui résumera les interactions hormonales évoquées aux questions II, IV et V.

Exercice 7

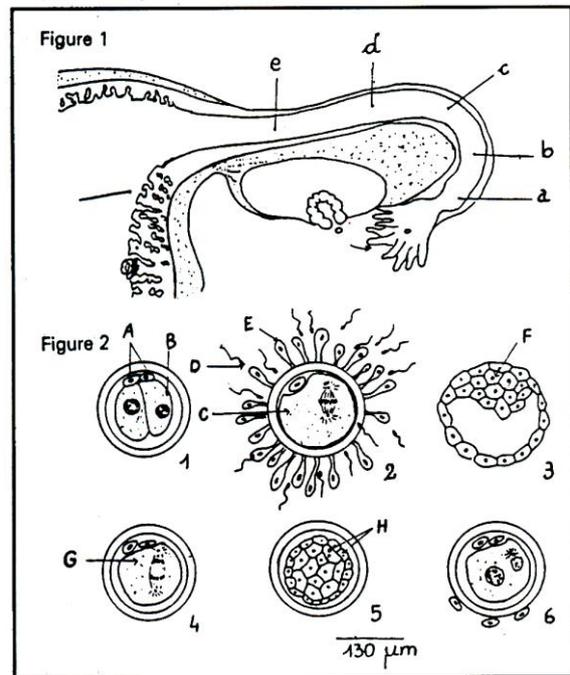
La fécondation interne constitue la première étape de la gestation. On se propose d'étudier le devenir de l'œuf issu de cette fécondation dans l'espèce humaine.

I- Document 1

La figure 1 représente une coupe partielle de l'appareil génital féminin ; la figure 2 indique, dans le désordre, le détail de ce qui se passe depuis l'ovulation jusqu'à la nidation.

1- annotez avec soin (figures 1 et 2). A chacune des lettres de la figure 1, faites correspondre un des numéros de la figure 2, en respectant l'ordre chronologique des événements.

2- précisez le nombre des chromosomes des lettres A, B, C, D, E, G, H et dites quel est le principal intérêt des phénomènes révélés par les schémas de la figure 2.



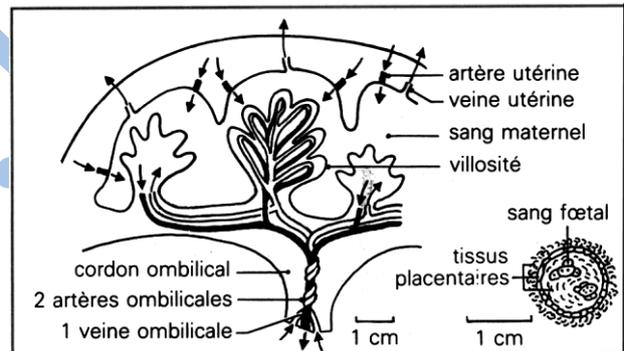
Document 1

II- Dès la nidation, on peut noter le développement d'un organe particulier, le placenta.

A- document 2

1- La figure 1 représente la structure anatomique du placenta, et la figure 2, la coupe microscopique d'une villosité placentaire (microscope optique).

Quelle est l'implication de ces structures sur les rapports des vaisseaux sanguins maternels et fœtaux ?



Document 2

2- Le tableau suivant rend compte de la pression partielle du dioxygène et du dioxyde de carbone (en mmHg) dans ces vaisseaux. Les expériences ont été réalisées chez la vache.

	Artères utérines	Veines utérines	Capillaires artériels du fœtus	Capillaires veineux du fœtus
O ₂	70	41,5	5,5	11,5
CO ₂	41	46,5	50	48

Quelles informations apporte l'analyse de ce tableau sur les échanges gazeux placentaires ? Pouvez-vous expliquer ces échanges gazeux ?

3- La courbe de la figure 3 traduit la croissance du fœtus, et celle de la figure 4, les variations de la perméabilité du placenta au cours de la grossesse.

Analysez ces deux courbes ; quel rôle du placenta vous suggèrent-elles ?

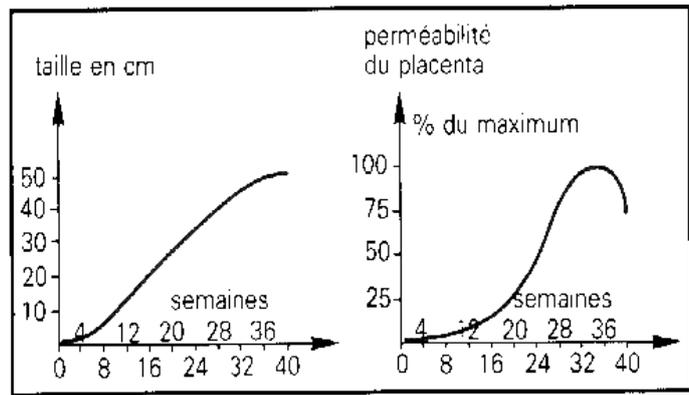
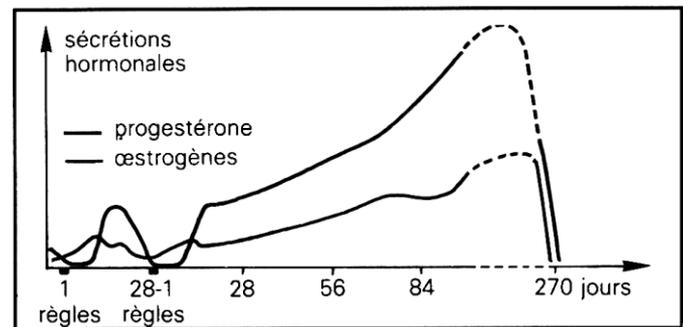


Fig 3

Fig 4

B- Document 3

Ce document représente, chez une femme normale, l'évolution du taux de quelques hormones sécrétées au cours d'un cycle non fécondant suivi d'une grossesse.



Document 3

- 1- Après avoir rappeler ce que sont les règles, comment expliquez-vous, d'après ce document 3, leur disparition au cours de la grossesse ?
- 2- Pour des raisons médicales, on a pratiqué chez Mme A. l'ablation des ovaires avant le 2^{ème} mois : Mme A. avorte les jours suivants par dégradation de sa muqueuse utérine. Chez une autre femme, Mme B., l'ablation a lieu après le 2^{ème} mois : sa grossesse s'est déroulée normalement. Expliquez ces deux cas à l'aide du document 3.

Exercice 8

- 1- La castration bilatérale des testicules avant la puberté entraîne la stérilité ; les caractères sexuels primaires intéressant le développement génital (pénis, prostates, vésicules séminales...) restent infantiles ; les caractères sexuels secondaires (pilosité, voix...) ne se différencient pas. Que peut-on en conclure ?
- 2- Il arrive que les testicules ne descendent pas avant la naissance dans les bourses et restent dans la cavité abdominale : c'est la cryptorchidie qui, si elle est bilatérale, entraîne une stérilité accompagnée d'un développement normal des caractères sexuels masculins. Les figures du document 1, représentent la structure d'un testicule normale (A) et celle d'un testicule cryptorchide (B).



Document 1

- a- établissez une comparaison entre ces deux structures.
- b- reliez vos observations aux résultats expérimentaux obtenus précédemment.
- 3- La castration provoque chez le rat des effets analogues à ceux observés chez l'homme. On met en parabiose deux rats pubères, un rat A normal et un rat B totalement castré. On constate que les caractères primaires et secondaires des deux rats restent normaux.
 - a- la fertilité est-elle conservée chez les deux rats ? Expliquez.
 - b- interprétez les résultats obtenus en faisant appel à vos connaissances.
- 4- On réalise les expériences sur des rats mâles adultes :
 - a- L'ablation de l'hypophyse entraîne la régression des testicules et des vésicules séminales. Que peut-on en déduire ?

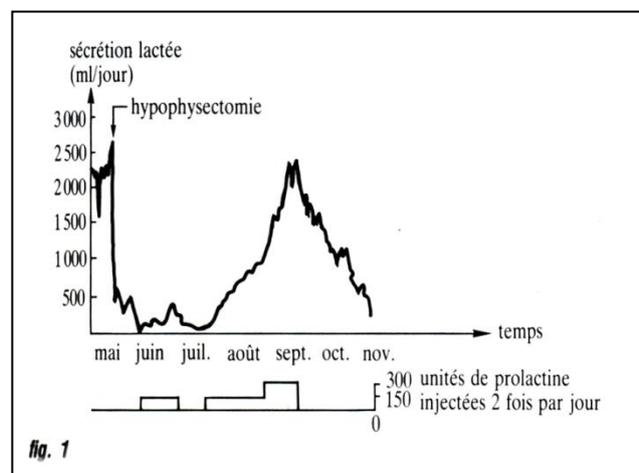
quelle(s) hypothèse(s) peut-on formuler quant au rôle de l'hypophyse dans la fonction de reproduction masculine ?

- b- L'injection aux rats hypophysectomisés d'une dose quotidienne d'extraits hypophysaires est suivie de la reprise du développement normal des vésicules séminales et des testicules qui restent actifs. Quel complément d'information(s) apporte cette expérience ?
- c- L'injection d'une dose quotidienne d'extraits hypophysaires à des rats hypophysectomisés et castrés n'entraîne pas la reprise du développement des vésicules séminales ; seule une injection d'extraits testiculaires permet de le faire.
- d- Des souris impubères et hypophysectomisés reçoivent un des traitements suivants :
 - des injections répétées de FSH entraînent l'hypertrophie des gonades dues à l'hypertrophie des tubes séminifères qui montrent uniquement des spermatogonies nombreuses ; les caractères sexuels secondaires restent absents.
 - des injections répétées de LH entraînent l'hypertrophie des gonades par hypertrophie des îlots de Leydig. L'animal est stérile. Les caractères sexuels secondaires apparaissent.
 - des injections simultanées et répétées de FSH et LH entraînent l'augmentation du poids des gonades ; la fertilité et les caractères sexuels secondaires restent normaux.
- e- l'ablation des testicules chez un rat entraîne une hypertrophie de certaines cellules de l'hypophyse antérieure et une hypersécrétion des gonadostimulines.
- f- la lésion de certains noyaux de l'hypothalamus entraîne la chute du taux circulant des gonadostimulines et une atrophie testiculaire conduisant à la stérilité.

Interprétez cette série d'expériences puis utilisez vos connaissances pour présenter un modèle fonctionnel de l'activité testiculaire.

Exercice 9

A- On réalise l'ablation de l'hypophyse (hypophysectomie) chez une chèvre en période d'allaitement, puis on injecte à cet animal des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse contenant notamment un polypeptide : la prolactine. La figure 1 traduit les résultats de cette expérience.



- a- Analysez ce graphique. Quelles conclusions en dégagez-vous en ce qui concerne le rôle de la prolactine ?

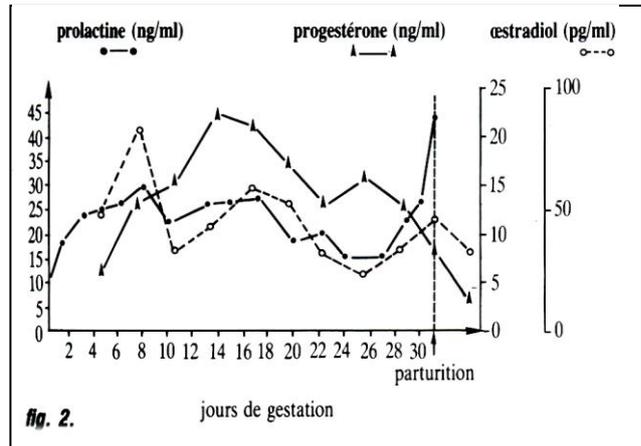
L'administration de prolactine à des femelles de mammifères en fin de gestation a pour effet d'augmenter la quantité de poly ribosomes liés aux membranes du réticulum endoplasmique et la quantité des ARNm codant pour les caséines.

b- Quelles précisions vous apportent ces informations quant au mode d'action de la prolactine ?

B- On cherche à savoir pourquoi la montée laiteuse (afflux de lait aux mamelles) n'est possible qu'après la parturition. Les observations suivantes ont été réalisées chez la lapine.

1) L'administration de progestérone du 2^{ème} au 24^{ème} jours de gestation s'oppose à la montée laiteuse qui aurait normalement lieu au 20^{ème} jour.

2) La figure 2 représente les concentrations plasmatiques d'oestradiol, de progestérone et de prolactine au cours de la gestation et de la lactation.



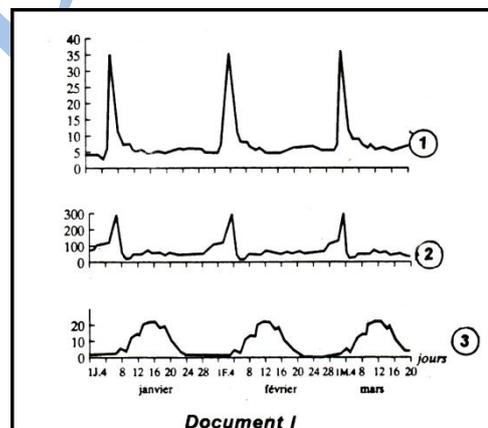
A partir de ces documents, comment pouvez-vous envisager les interactions entre ces hormones ?

Exercice 10

1- Les courbes 2 et 3 du document I donnent la concentration plasmatique de deux hormones ovariennes d'une femme ; la courbe 1 donne le taux plasmatique d'une hormone hypophysaire.

a- Déterminez le nom et l'origine de chacune d'elles.

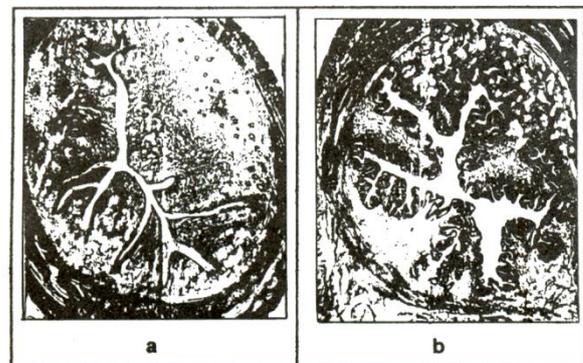
b- Déterminez la durée du cycle sexuel et la date approximative de l'ovulation.



2- Le document II représente des coupes transversales d'un organe féminin :

a- De quel organe s'agit-il ?

b- Situez les coupes obtenues par rapport aux phases du cycle sexuel.



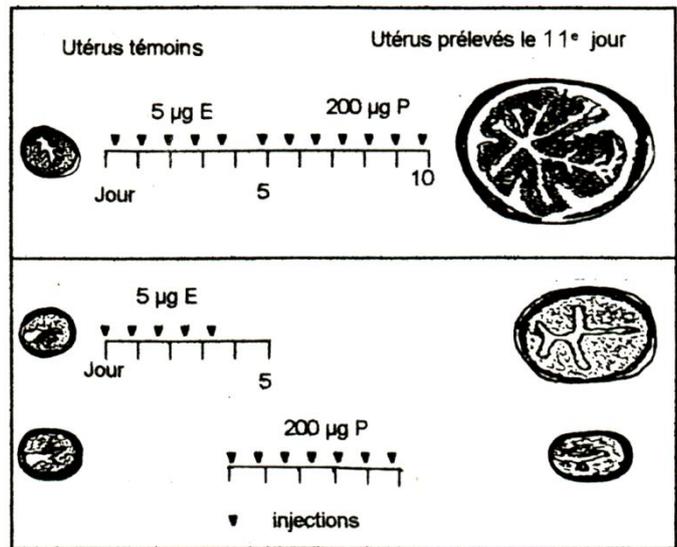
Document II

3- Afin de chercher le déterminisme des transformations que subit cet organe au cours du cycle sexuel, on réalise les expériences suivantes :

- l'ovariectomie totale d'une ratte entraîne la disparition de telles modifications alors qu'une greffe d'un fragment d'ovaire les fait rétablir.
- des lapines impubères reçoivent des injections quotidiennes d'oestradiol (E) ou de progestérone (P) durant un certain nombre de jours (document III).

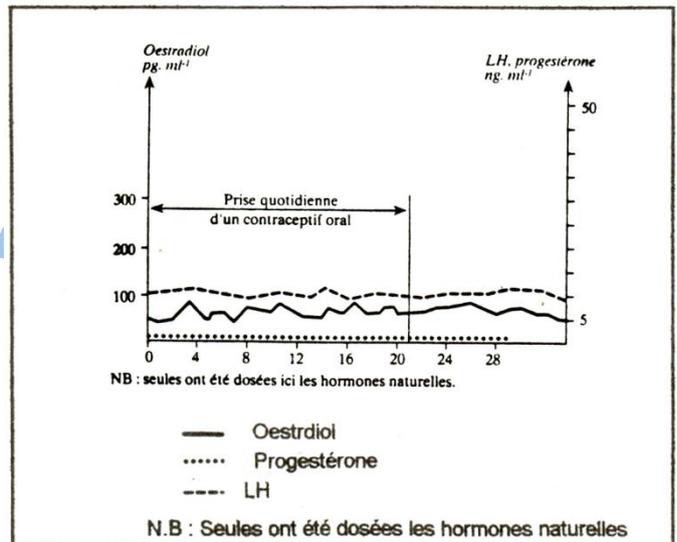
Les organes concernés sont ensuite prélevés et comparés par rapport à un organe témoin :

- Que peut-on conclure ?
- Décrivez les modifications que subit cet organe au cours du cycle. Quel est l'intérêt de telles modifications ?



Document III

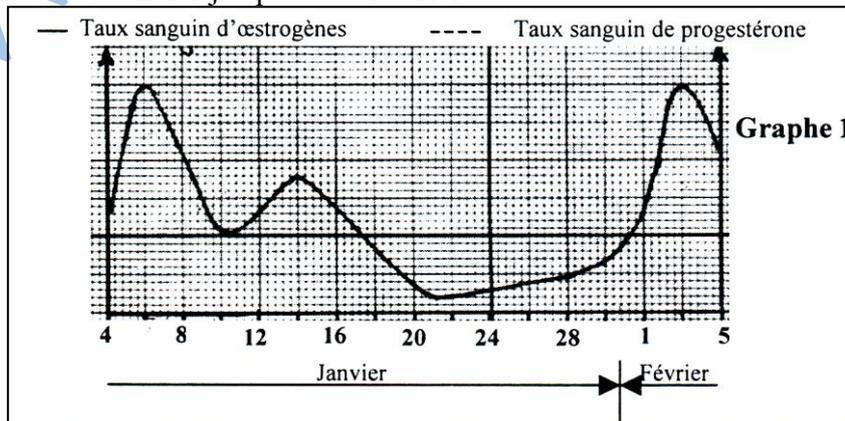
- Le document IV correspondant à des dosages réalisés chez une femme prenant des pilules combinées.
 - Comparez les courbes obtenues à celles du document I.
 - Déterminez d'après vos connaissances le rôle des pilules absorbées.
 - Peut-on observer les modifications habituelles au niveau de l'organe considéré ? Expliquez.
 - L'arrêt de la prise de la pilule à partir de la 21^{ème} journée est suivi de règles presque normales. Expliquez le maintien de la menstruation.



Document IV

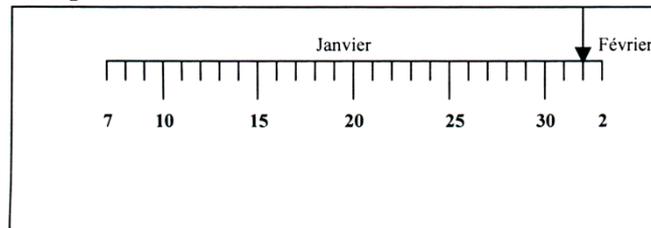
Exercice 11

Le graphe suivant représente la variation du taux sanguin d'oestrogènes dosés chez une femme X à partir du 04 Janvier jusqu'au 05 Février.



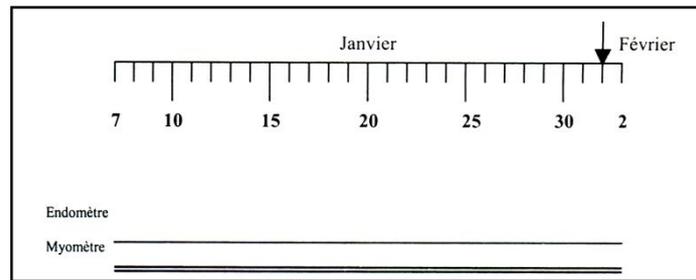
En vous basant sur vos connaissances et en vous limitant à l'intervalle de temps indiqué sur ce graphe :

- 1) précisez en justifiant à chaque fois votre réponse, la ou les date(s) qui correspond(ent) à :
 - a- une ovulation ;
 - b- début de menstruation ;
 - c- un maximum de développement du corps jaune.
- 2) complétez le graphe ci-dessus en représentant la variation du taux sanguin de progestérone chez cette femme.
- 3) reproduisez le document suivant sur lequel vous représenterez l'évolution des structures ovariennes durant la période située entre le 07 Janvier et le 02 Février.



Calendrier 1

- 4) reproduisez le document suivant sur lequel vous représenterez l'évolution de l'endomètre de cette femme durant la période indiquée en 3).



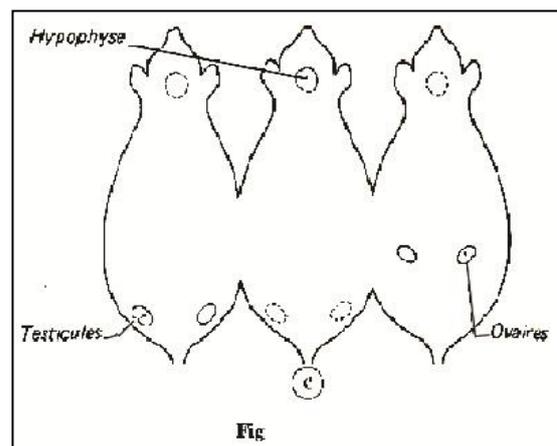
Calendrier 2

- 5) indiquez le ou les intervalle(s) de temps correspondant à un silence utérin en vous limitant à la période indiquée sur le graphe 1.
- 6) reproduisez et complétez le tableau suivant en précisant le type de rétrocontrôle exercé par les ovaires de cette femme sur son axe hypothalamo-hypophysaire, aux dates indiquées. Justifiez à chaque fois votre réponse et indiquez la ou les conséquence(s) de ce rétrocontrôle sur l'activité de l'hypophyse.

Dates	Type de rétrocontrôle	Justification	Conséquences sur l'activité de l'hypophyse
06 Janvier			
12 Janvier			

Exercice 12

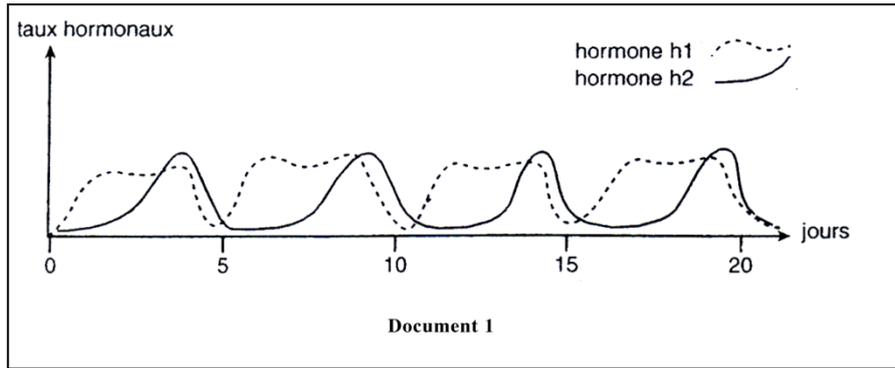
- 1- On met en parabiose une ratte castrée et un rat normal, on constate une hypertrophie des testicules du rat normal. Quels renseignements apporte cette expérience ?
- 2- On met en parabiose trois rats : A, mâle hypophysectomisé ; B, mâle castré ; C, femelle hypophysectomisée (figure).



Qu'observe-t-on chez chacun d'eux quelques temps après cette opération ? Pourquoi ?

Exercice 13

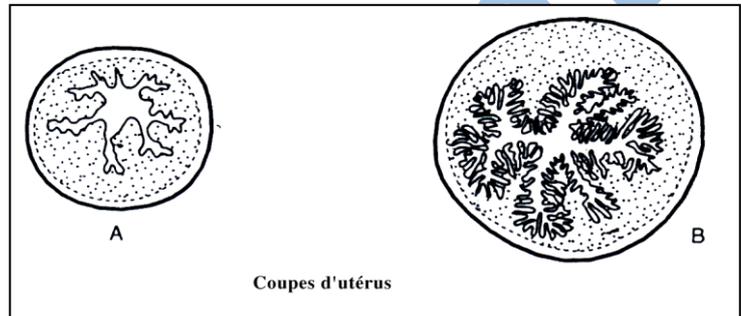
A- Les graphes du document 1 représentent les taux sanguins des hormones ovariennes chez une ratte.



1- Quelle est la durée du cycle sexuel chez la ratte ? Justifiez votre réponse.

2- Identifiez les hormones h1 et h2 en justifiant votre réponse. Par quelles structures ovariennes sont-elles sécrétées ?

B- Le document 2 représente les coupes transversales de l'utérus de la ratte à deux moments différents du cycle sexuel.



3- Comparez les deux coupes de l'utérus.

A quelle période du cycle ovarien correspond chacune d'elles ? Justifiez votre réponse.

Exercice 14

A-1- Le document 1 donne les résultats de deux spermogrammes (analyse du sperme) : celui d'un témoin dont la fertilité est normale et celui de Monsieur R.

Témoin : spermogramme normal		
VOLUME d'un éjaculat : 4,2 ml - pH : 7,8 -		
VISCOSITÉ : normale		
NUMÉRATION : Spermatozoïdes : $53.10^6/ml$		
MOBILITÉ :	après 1 heure	après 4 heures
% à mobilité normale :	55	45
% à mobilité diminuée :	05	05
% de formes immobiles :	40	50
VITALITÉ : 88 % de formes vivantes (1 ^{ère} heure)		
AGGLUTINATS SPONTANES : par le flagelle : Rares Par la tête : Nombreux		
SUR 100 SPERMATOZOÏDES OBSERVES, on a relevé :		
- Formes typiques :	61 %	
- Formes atypiques :	39 %	

DOCUMENT 1

Monsieur R.		
VOLUME d'un éjaculat : 0,5 ml - pH : 7,6 -		
VISCOSITÉ : normale		
NUMÉRATION : Spermatozoïdes : $2 \cdot 10^6$ /ml		
MOBILITÉ :	après 1 heure	après 4 heures
% à mobilité normale :	1	0
% à mobilité diminuée :	6	0
% de formes immobiles :	93	100
VITALITÉ : 50 % de formes vivantes (1 ^{ère} heure)		
AGGLUTINATS SPONTANES : par le flagelle : Rares Par la tête : Nombreux		
SUR 100 SPERMATOZOÏDES OBSERVES, on a relevé :		
- Formes typiques :	60 %	
- Formes atypiques :	40 %	

DOCUMENT 1 (suite)

Monsieur et Madame R ne peuvent avoir d'enfant.

Des examens effectués chez Madame R. n'ont montré aucune anomalie, ni de l'anatomie, ni du fonctionnement de l'appareil génital.

En vous appuyant sur une comparaison issue d'une analyse méthodique du document 1, dites quelles sont les causes possibles de cette stérilité.

2- Un éjaculat humain comprend en moyenne 100 à 400 millions de spermatozoïdes. Il n'en parvient que 1% environ dans l'utérus et seulement une centaine au niveau des trompes.

Expliquez les causes de cette disparition d'un grand nombre de spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme.

3- On s'est demandé si les nombreux spermatozoïdes qui ne parviennent pas jusqu'aux trompes jouaient un rôle. On a alors réalisé l'expérience dont les résultats figurent dans le tableau ci-dessous, sur plusieurs souris.

Nombre de spermatozoïdes utilisés lors d'une insémination des souris	Nombre d'œufs en division observés dans les trompes	Nombre d'ovocytes pondus au total	Pourcentage de fécondation réussie
$6 \cdot 10^5$	121	215
$7,7 \cdot 10^6$	161	207

a- Calculez le pourcentage de fécondation réussie dans les deux cas.

b- En quoi cette expérience apporte-elle une réponse au problème posé ?

c- Si ce confirme le fait que des observations semblables peuvent être réalisées pour l'espèce humaine, quelle réponse donnerez-vous au problème de la stérilité du couple étudié?

B- Dans certains cas, le spermogramme ne montre aucune anomalie et pourtant il y a stérilité.

On oriente alors les recherches sur les phénomènes observés lors de la rencontre des gamètes.

1- Les schémas montrent quelques aspects de cette rencontre des gamètes.

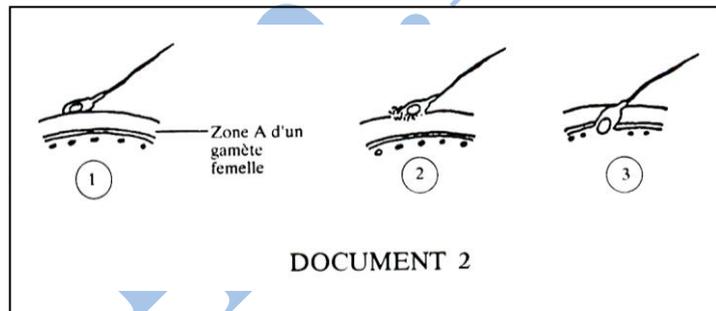
Indiquez quelles sont les trois phases ainsi schématisées.

2- Dans quelques cas de stérilité, on constate, que les spermatozoïdes ne réalisent jamais la phase (2).

Que révèle cette observation ?

3- Dans d'autres cas, on n'observe

même pas la phase (1). Pour comprendre cette dernière anomalie, on peut s'appuyer sur des expériences réalisées chez la souris et dont les conclusions sont applicables à l'espèce humaine.



Expérience:

La zone A du gamète femelle (document 2) est riche en glycoprotéines (protéines associées à des sucres).

On extrait certaines de ces glycoprotéines et on les place in vitro en présence de sperme de souris. Elles s'associent alors aux spermatozoïdes.

Les spermatozoïdes ainsi traités sont ensuite mis en présence de gamètes femelles de souris et parallèlement on réalise une expérience avec du sperme non traité.

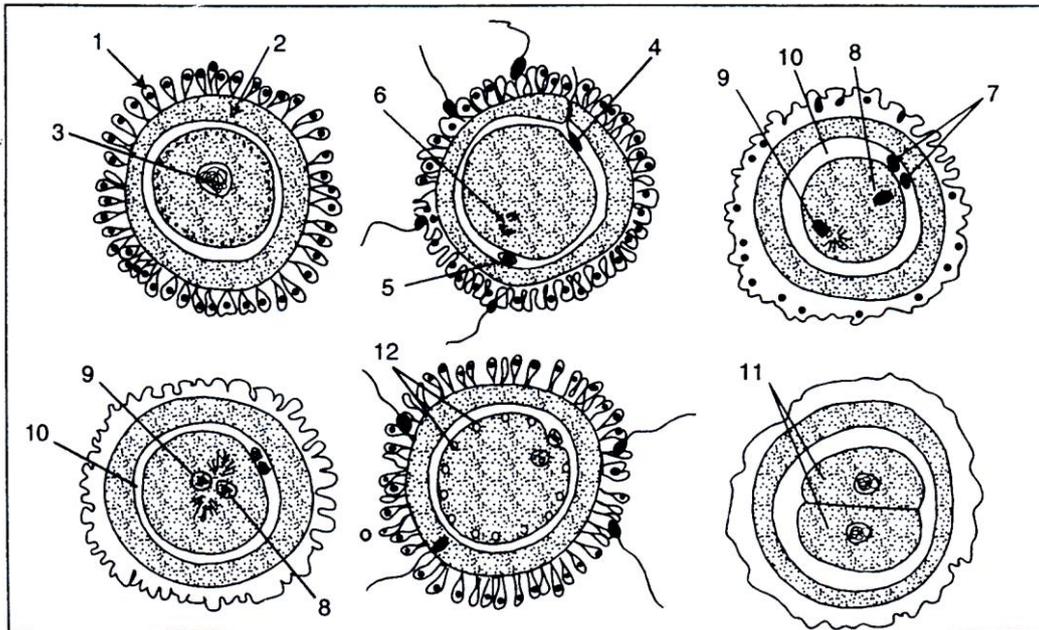
Dans le premier cas, on n'observe plus la phase (1) alors que cette phase est visible dans l'expérience témoin.

a- quelles explications pouvez-vous donner à ces résultats ?

b- cette expérience apporte-t-elle une réponse nouvelle au problème de la stérilité ?

Exercice 15

Il est possible chez les femelles de mammifères (et plus facilement encore chez la femme) de prélever des gamètes femelles et de les mettre en contact in vitro avec des spermatozoïdes. On réalise ainsi la fécondation in vitro. Les documents ci-après représentent quelques étapes de la fécondation.



- 1- Identifier les structures désignées et rétablir l'ordre chronologique normal des événements.
- 2- Comparer brièvement gamète mâle et gamète femelle.
- 3- Conclure en donnant les conséquences essentielles de la fécondation.

CHAPITRE II : GENETIQUE

Introduction

L'hérédité est la transmission des caractères d'un être vivant à ses descendants. La science de l'hérédité est la génétique. La première étude méthodologique de la question est due à Mendel (1865) qui, expérimentant sur le Pois, découvre les lois de la transmission héréditaire. Après une période d'oubli, les lois de Mendel sont redécouvertes par divers savants en 1900. C'est alors que Morgan et ses élèves, travaillant sur la drosophile, établissent les bases de la génétique classique, fondée sur la théorie chromosomique de l'hérédité.

Le protocole expérimental, conçu par Mendel et suivi par Morgan, comprend trois étapes :

- Par autofécondation (plantes) ou par les croisements consanguins (animaux), l'expérimentateur isole des lignées pures dont la descendance est indéfiniment homogène.

Dans une population d'une espèce donnée, on pratique des croisements entre individus présentant un même caractère phénotypique (le pelage gris chez la souris par exemple). A chaque génération, tous les individus ne présentant pas le caractère choisi sont isolés de leurs congénères et ne participent pas à la procréation de la génération suivante. Un tel élevage permet de sélectionner une population dans laquelle, au cours des générations successives, il y a invariance du caractère choisi.

Par définition, les individus de cette population sont dits de lignée (ou race) pure pour ce caractère.

- Il croise entre elles deux lignées pures différant par un, deux ou plusieurs caractères, réalisant ainsi des expériences de mono ; de di et de polyhybridisme.
- Il analyse les résultats numériques obtenus en faisant appel à la méthode statistique.

Dans le cas de l'hérédité humaine, la méthode expérimentale ne s'aurait être utilisée. D'autre part, la fécondité restreinte et la longue durée des générations rendent difficile l'application de la méthode statistique, laquelle n'est valable que pour des nombres élevés. De plus, on doit se contenter de l'analyse d'arbres généalogiques.

I. Chez les diploïdes

Conformément à l'esprit de la théorie chromosomique, tout caractère est défini par une séquence d'ADN appelée gène qui occupe un emplacement bien déterminé sur un chromosome, le locus. Ainsi, distingue-t-on deux cas :

- le gène est situé sur un autosome : hérédité autosomale ou mendélienne ;
- le gène est situé sur un gonosome : hérédité liée au sexe ou gonosomale.

A. Monohybridisme

1) Hérédité autosomale

a) Avec dominance

•Expériences :

L'hybridation implique le croisement entre des individus de lignée pure qui diffèrent par un ou plusieurs caractères. Dans le croisement présenté ici, les deux parents appartiennent à deux lignées pures présentant une seule différence héréditaire, la couleur du poil. Les descendants directs des deux parents constituent la première génération (F_1) formée uniquement de souris grises. Croisés entre eux ; les individus de F_1 donnent une deuxième génération (F_2) constituée de 270 souris dont 198 grises et 72 blanches.

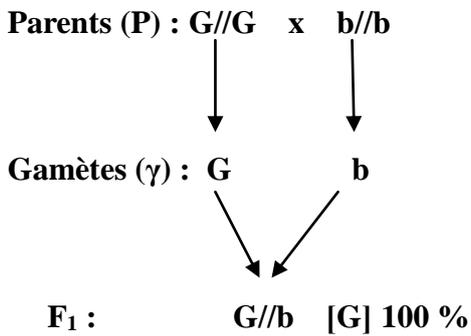
•Interprétation :

Les hybrides F_1 , gris, portent aussi le facteur blanc puisqu'il apparaît dans la F_2 mais il était masqué par le gris dans la F_1 : on dit que le gris est dominant (G), alors que le blanc est récessif (b). Le facteur qui détermine la couleur du pelage existe sous 2 formes différentes (ou allèles) : G et b. Au moment de la formation des gamètes de F_1 , les facteurs se disjoignent de façon que chaque

gamète ne reçoive que le gris ou le blanc. Ainsi ; la moitié des ovules porte le gris et l'autre moitié porte le blanc. Et il en est de même pour les gamètes mâles.

Les résultats sont indépendants du sexe des parents, c'est-à-dire qu'il est indifférent d'utiliser un mâle gris et une femelle à poil blanc ou l'inverse : c'est une hérédité autosomale.

• $F_1 \times F_1 \implies F_2$: l'échiquier du croisement est le suivant:



	$\gamma \text{ ♂}$	
	$\frac{1}{2} \text{ G}$	$\frac{1}{2} \text{ b}$
$\gamma \text{ ♀}$		
$\frac{1}{2} \text{ G}$	$\frac{1}{4} \text{ G//G [G]}$	$\frac{1}{4} \text{ G//b [G]}$
$\frac{1}{2} \text{ b}$	$\frac{1}{4} \text{ G//b [G]}$	$\frac{1}{4} \text{ b//b [b]}$

- proportions phénotypiques :
 - [G] : 198/270 \approx 3/4
 - [b] : 72/270 \approx 1/4

Les résultats théoriques sont conformes aux résultats expérimentaux.

Ce tableau donne les génotypes (composition allélique permettant de savoir si l'individu est pure ou hybride pour le(s) gène(s) étudié(s)). Les individus dont le génotype est G//G ou b//b sont dits homozygotes ou de race pure. Ceux de génotype G//b sont dits hétérozygotes ou hybrides. Les souris de génotypes G//G et G//b sont de même phénotype (manifestations observables du génotype) gris.

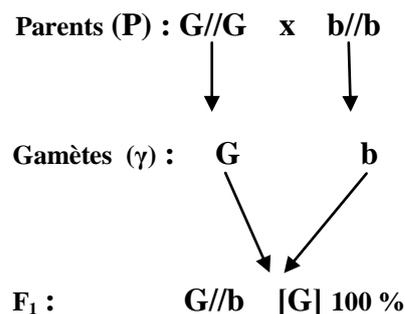
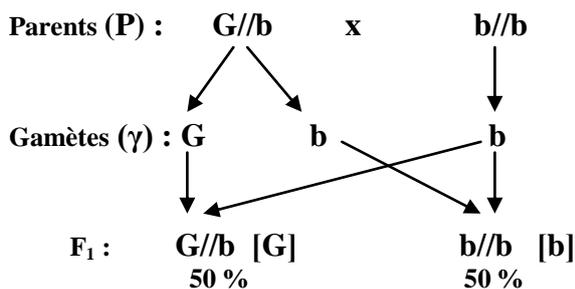
• **Lois de Mendel :**

- **Première loi :** « uniformité des hybrides de première génération » : si on croise deux races pures, les hybrides de la première génération sont tous semblables.
- **Deuxième loi :** « loi de disjonction (ou de ségrégation) des caractères en F₂ : les individus de F₂ sont différents les uns des autres. Cette différence ne s'explique que par une disjonction des allèles au moment de la formation des gamètes qui sont donc purs (chaque caractère est représenté par deux facteurs qui se séparent au cours de la gamétogenèse) .

b) Test-cross ou croisement-test :

Pour connaître, grâce à un seul croisement, le génotype d'un individu dont le phénotype à l'allèle dominant, on fait un croisement-test ou test-cross. Pour cela, on croise l'individu inconnu (à tester) avec un individu testeur homozygote récessif. Le parent homozygote fournit une seule catégorie de gamète et comme ces gamètes portent des allèles récessifs, le phénotype des descendants sera uniquement déterminé par l'allèle fourni par l'individu à tester. Dans le cas où l'individu testeur est le propre parent, on parle de back-cross (croisement retour).

Comme exemples, on a les croisements suivants :



c) La codominance

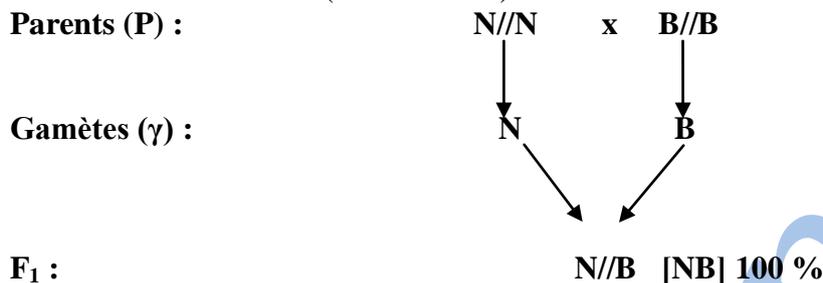
• Expériences:

Une population de volailles dites Andalouses comprend des animaux de trois couleurs différentes : noires, blanches et bleues. Les volailles noires croisées entre elles donnent toujours des volailles noires. Les volailles blanches croisées entre elles donnent toujours des volailles blanches. Les volailles bleues croisées entre elles donnent 20 volailles bleues, 8 volailles noires et 9 volailles blanches.

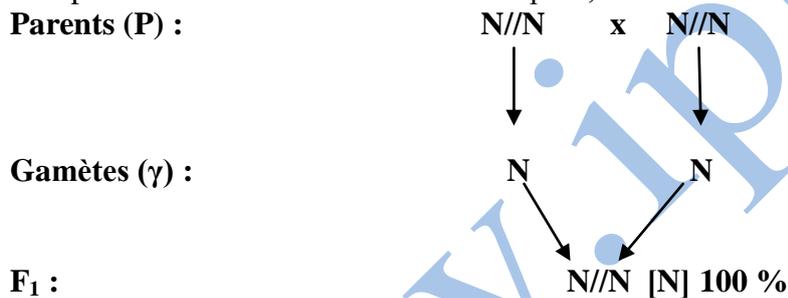
Le croisement d'une volaille noire avec une volaille blanche donne uniquement des volailles bleues.

• Interprétation :

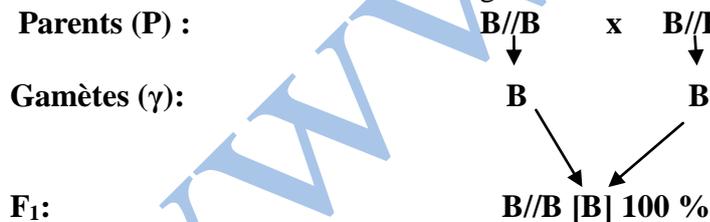
- Le dernier croisement montre une population homogène à phénotype intermédiaire entre ceux des deux parents homozygotes respectifs : on dit qu'il y a une codominance entre les deux allèles ($N \longleftrightarrow B$). Le croisement est le suivant :



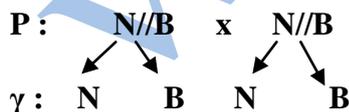
- Le premier croisement : c'est une race pure, donc on aura :



- le deuxième croisement concerne également une race pure :



- Le troisième croisement concerne 2 hétérozygotes:



Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- [N] : $8/37 \approx 1/4$
- [B] : $9/37 \approx 1/4$
- [NB] : $20/37 \approx 1/2$

$\gamma_{\text{♀}}$	$\gamma_{\text{♂}}$	$\frac{1}{2} N$	$\frac{1}{2} B$
	$\frac{1}{2} N$	$\frac{1}{4} N//N$ [N]	$\frac{1}{4} N//B$ [NB]
$\frac{1}{2} B$	$\frac{1}{4} N//B$ [NB]	$\frac{1}{4} B//B$ [B]	

d) Gène létal

• Premier exemple :

Une souris noire, croisée avec une souris noire, donne uniquement des souris noires. Une souris jaune, croisée avec une souris jaune, donne une descendance comprenant 2/3 de souris jaunes et 1/3 de souris noires. Une souris jaune, croisée avec une souris noire, donne en nombre égal des souris jaunes et des souris noires.

• Interprétation :

Le premier croisement montre que les souris noires sont homozygotes. Le deuxième croisement montre que les souris jaunes n'appartiennent pas à une lignée pure et l'allèle **J** responsable de la coloration jaune est dominant sur l'allèle **n**.

Le rapport de **2/3 – 1/3** évoque un gène létal : les individus **J//J** ne sont pas viables et les souris jaunes sont donc des hétérozygotes de génotypes **J//n**.

Le croisement est donc le suivant :

$\gamma_{\text{♀}}$ \ $\gamma_{\text{♂}}$	J	n
J	J//J [J] (non viable)	J//n [J]
n	J//n [J]	n//n [n]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- [J] : 2/3 ;
- [n] : 1/3. Car les souris de génotype **J//J** ne sont pas viables.

Quant au troisième croisement, c'est un back-cross typique :



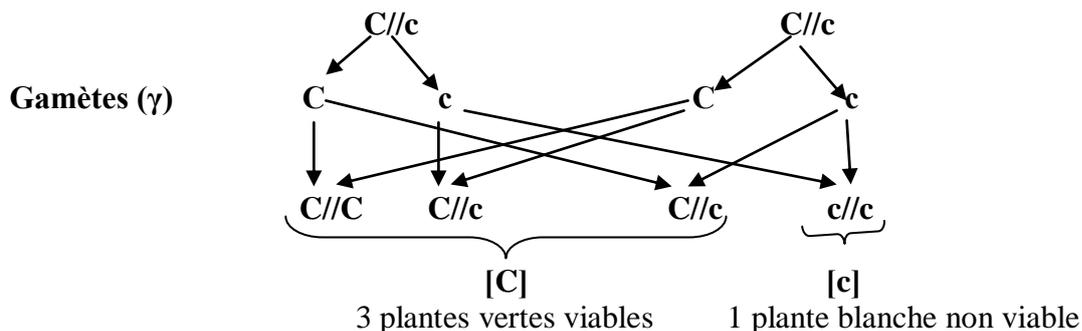
• Deuxième exemple : hérédité de la chlorophylle chez le maïs :

Quand on sème des graines de maïs résultant d'une autofécondation de plantes vertes, on constate que certaines plantules sont blanches à cause de l'absence de la chlorophylle. Elles meurent après une brève période de croissance. Ces résultats indiquent que la plante sur laquelle l'expérience a été faite était hybride quant aux allèles de la chlorophylle. Ceci est dû à une mutation subie par l'allèle responsable de la synthèse de la chlorophylle qui l'a rendu incapable de la fabriquer.

• Interprétation :

Si on note l'allèle responsable de la synthèse de la chlorophylle par **C** et l'allèle incapable de la synthétiser par **c**, on obtient :

Parents : **Plante de maïs verte** x **plante de maïs verte**



- **Conclusion :** On constate que l'allèle létal dans le *second exemple* est **récessif** alors qu'il est **dominant** dans le *premier exemple*. Il ne tue donc que quand l'individu est *homozygote*.

e) Cas de polyallélie

• Expériences :

On réalise diverses hybridations à partir de trois lignées pures de courges différant par la couleur de leurs fruits et on obtient les résultats suivants :

- pied à fruits jaunes croisé avec pied à fruits blancs donne des hybrides à fruits jaunes ;
- pied à fruits verts croisés avec pied à fruits blancs donne des hybrides à fruits verts ;
- pied à fruits jaunes croisés avec pied à fruits verts donne des hybrides à fruits rayés jaunes et verts.

• Interprétation :

- **premier croisement :** les résultats indiquent une dominance de jaune sur blanc : $J \longrightarrow b$.

Le croisement sera donc :

Parents (P) :

$J//J \quad x \quad b//b$

Gamètes (γ) :

$J \quad b$

F₁ :

$J//b \quad [J] \quad 100\%$

- **deuxième croisement :** les résultats montrent une dominance de vert sur blanc : $V \longrightarrow b$.

Le croisement sera donc :

Parents (P) :

$V//V \quad x \quad b//b$

Gamètes (γ) :

$V \quad b$

F₁ :

$V//b \quad [V] \quad 100\%$

- **troisième croisement :** les résultats du croisement indiquent une codominance entre les deux caractères : $V \longrightarrow J$. Le croisement sera donc :

Parents (P) :

$V//V \quad x \quad J//J$

Gamètes (γ) :

$V \quad J$

F₁ : $V//J \quad [JV] \quad 100\%$

Dans le cas de la polyallélie, le nombre des allèles est supérieur à 2. Pour n allèles : J, V, b, \dots , on distingue n catégories d'homozygotes : $J//J, V//V, b//b, \dots$ et

$\frac{n(n-1)}{2}$ catégories d'hétérozygotes : $J//b, V//b, J//V, \dots$

Naturellement, pour chaque couple d'allèles, il peut y avoir ou non, dominance ou non.

2. Hérité gonosomale

Alors que les autosomes sont communs à tous les individus d'une même espèce, les gonosomes caractérisent les sexes. Chez les Mammifères et chez certains insectes (mouches), le sexe femelle a pour formule XX : il est dit homogamétique car il forme des gamètes d'un seul type (X). Le sexe mâle a pour formule XY : il est dit hétérogamétique car il forme en nombre égal des gamètes X et des gamètes Y.

De nombreux caractères sont déterminés par des gènes situés sur le chromosome X. Les gènes portés par Y sont beaucoup plus rares ; chez la drosophile, ce chromosome semble « génétiquement vide ».

Chez les oiseaux et chez d'autres insectes (papillons), le sexe femelle est hétérogamétique (ZW ou XY) et le sexe mâle homogamétique (ZZ ou XX).

a) Sexe mâle hétérogamétique

• Expériences :

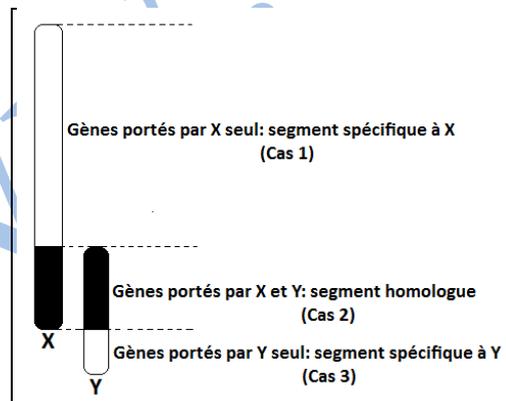
Morgan croise 2 drosophiles de race pure : un mâle aux yeux blancs (mutant) et une femelle aux yeux rouges (type sauvage). La F₁ est formée d'individus ayant tous le phénotype sauvage. La F₂ comprend des femelles aux yeux rouges et des mâles qui ont pour moitié les yeux rouges et pour moitié les yeux blancs. Il fait ensuite le croisement réciproque : mâle aux yeux rouges, femelle aux yeux blancs. La F₁ comprend des femelles aux yeux rouges et des mâles aux yeux blancs. La F₂ comprend en nombres égaux des mâles et des femelles aux yeux rouges et aux yeux blancs.

• Interprétation :

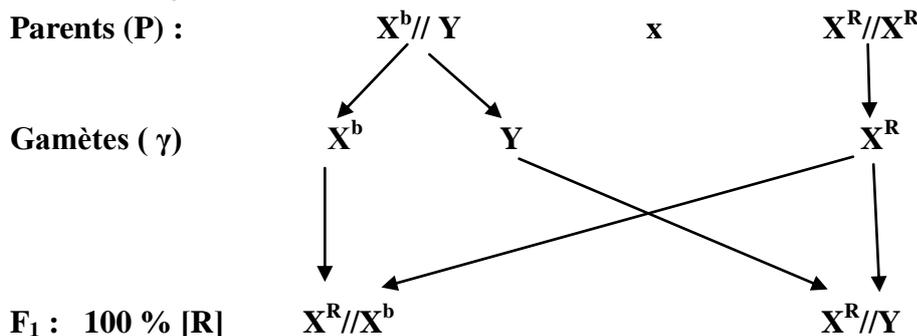
Les deux croisements réciproques donnent des résultats différents, on peut envisager l'hypothèse d'un gène lié au sexe ou gène gonosomal. Le gène étant présent chez les deux sexes, il est lié à X. La paire XX se comporte comme toutes les autres paires : on peut trouver le même allèle sur les 2 chromosomes, on peut trouver 2 allèles différents d'un même gène.

La paire XY se comporte différemment. Quand X et Y portent tous les deux des gènes, on distingue trois régions sur ces chromosomes, correspondant aux trois cas suivants :

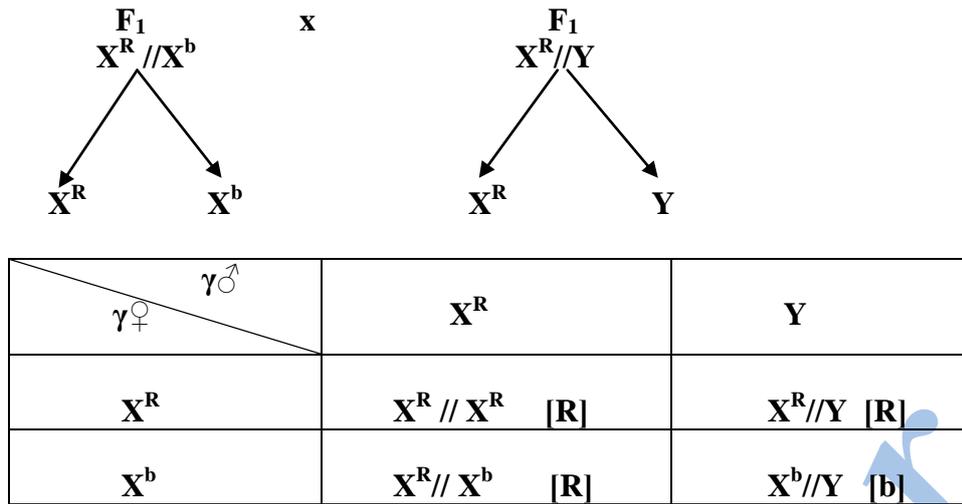
- **Cas 1** : les gènes sont localisés sur le chromosome X seulement. Mâles et femelles peuvent présenter le caractère, mais seule la femelle peut être hybride.
- **Cas 2** : les gènes sont localisés à la fois sur X et sur Y, on peut trouver des hybrides chez les mâles et chez les femelles comme pour les gènes situés sur les autosomes, mais leur comportement n'est pas exactement le même que pour ces derniers. En effet, l'allèle porté par Y n'est transmis uniquement qu'aux individus mâles de la descendance.
- **Cas 3** : les gènes sont portés par Y seulement. Les femelles ne possèdent jamais ce caractère (Cas rare).



- **premier croisement** : il donne F₁ homogène : $R \longrightarrow b$ (ou $R > b$).



La F₂ est :

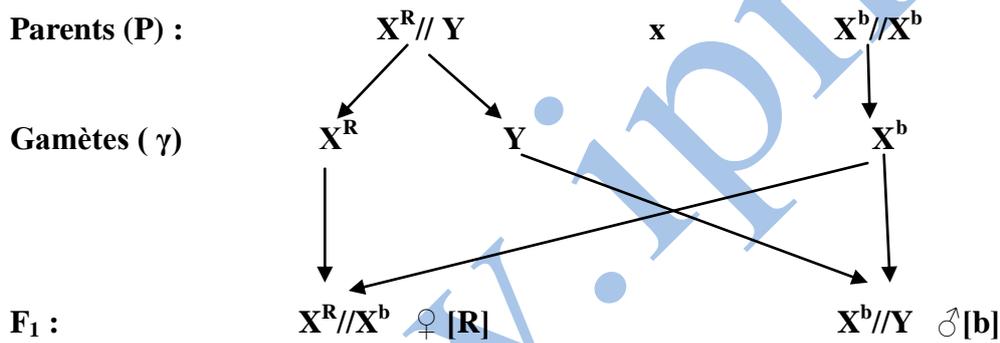


Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

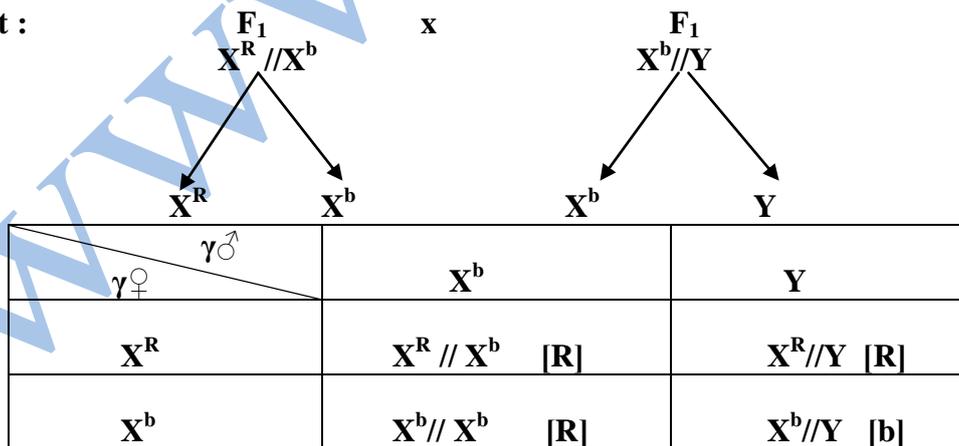
- ♀ [R] : 100 %
- ♂ [R] : 50 %
- ♂ [b] : 50 %

- *deuxième croisement* : c'est un croisement réciproque :

Parents (P) :



La F₂ est :



Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- ♀ [R] : 1/4
- ♀ [b] : 1/4
- ♂ [R] : 1/4
- ♂ [b] : 1/4

b) Sexe femelle hétérogamétique

• Expériences :

Un éleveur effectue plusieurs types de croisements entre deux variétés pures de pigeons de la race « Romain » :

- **croisement 1** : mâle bleu croisé avec femelle brune donne 100 % de produits bleus mâles et femelles.
- **croisement 2** : mâle brun croisé avec femelle bleue donne des mâles bleus et des femelles brunes.
- **croisement 3** : mâle issu du croisement 1 croisé avec femelle brune pure, donne des mâles dont 50 % sont bruns et 50 % sont bleus et des femelles dont 50 % sont brunes et 50 % sont bleues.
- **croisement 4** : mâle bleu issu du croisement 2 croisé avec une femelle bleue pure, donne 75 % de bleus (dont 2/3 de mâles et 1/3 de femelles) et 25 % de femelles brunes.

• Interprétation :

Les deux premiers croisements qui sont réciproques donnent des résultats différents : l'hérédité serait liée au sexe. Les deux sexes affichent les caractères, elle serait liée à X.

- **croisement 1** : le résultat indique une dominance : **Bl** —————> **br** ou **Bl** > **br** (**Bl** : bleu ; **br** : brun). Le croisement sera donc :

♂ : X^{Bl}/X^{Bl} x ♀ : X^{br}/Y
 - gamètes du mâle : X^{Bl} de la femelle : X^{br} et Y

$\gamma_{\text{♂}}$	$\gamma_{\text{♀}}$	
		X^{br}
		Y
X^{Bl}		X^{Bl}/X^{br} [Bl]
		X^{Bl}/Y [Bl]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- ♀ : [Bl] - 100 %
- ♂ : [Bl] - 100 %.

- croisement 2 :

♂ : X^{br}/X^{br} x ♀ : X^{Bl}/Y

$\gamma_{\text{♂}}$	$\gamma_{\text{♀}}$	
		X^{Bl}
		Y
X^{br}		X^{Bl}/X^{br} [Bl]
		X^{br}/Y [br]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- ♀ : [br] - 50 % ; ♂ : [Bl] - 50 %.

- croisement 3 :

♂ : X^{Bl}/X^{br} x ♀ : X^{br}/Y

$\gamma_{\text{♂}}$	$\gamma_{\text{♀}}$	
		X^{br}
		Y
X^{Bl}		X^{Bl}/X^{br} [Bl]
		X^{Bl}/Y [Bl]
X^{br}		X^{br}/X^{br} [br]
		X^{br}/Y [br]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- ♀ : [Bl] - 50 % ; ♀ : [br] - 50 % ; ♂ : [Bl] - 50 % ; ♂ : [br] - 50 %.

- croisement 4 :

♂ : X^{Bl}/X^{br} x ♀ : X^{Bl}/Y

$\gamma_{\text{♀}}$ $\gamma_{\text{♂}}$	X^{Bl}	Y
X^{Bl}	X^{Bl}/X^{Bl} [Bl]	X^{Bl}/Y [Bl]
X^{br}	X^{Bl}/X^{br} [Bl]	X^{br}/Y [br]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- 75 % de [Bl] dont 2/3 de ♂ et 1/3 de ♀ ;
- 25 % de [br] : ♀.

c) Cas de codominance

• Expériences :

Quand on croise un chat noir de race pure avec une chatte orange de race pure, on obtient en F_1 des chats orange et des chattes bigarrées (noir et orangé) ; par contre, le croisement d'un chat orange de race pure et d'une chatte noire de race pure, donne en F_1 des chats noirs et des chattes bigarrées.

• Interprétation :

- Les deux croisements étant réciproques ont fourni 2 résultats différents : l'hérédité serait liée au sexe. L'expression des caractères est visible au niveau des deux sexes ; elle serait liée à X.
- Le caractère bigarré indique qu'il y a codominance : $O \longleftrightarrow N$ (O : orange ; N : noir).

- premier croisement :

♂ : X^N/Y

	x	$\gamma_{\text{♀}}$	$\gamma_{\text{♂}}$
		X^N	Y
		X^O	X^O/X^O
		X^N/X^O [NO]	X^O/Y [O]

Les proportions phénotypiques sont donc les suivantes :

♀ : [NO] – 50 % ; ♂ : [O] – 50 %.

- deuxième croisement :

♂ : X^O/Y

	x	$\gamma_{\text{♀}}$	$\gamma_{\text{♂}}$
		X^O	Y
		X^N	X^N/X^O [NO]
		X^N/Y [N]	

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

♂ : [N] – 50 % ; ♀ : [NO] – 50 %.

3) Hérité influencée par le sexe :

• Expériences :

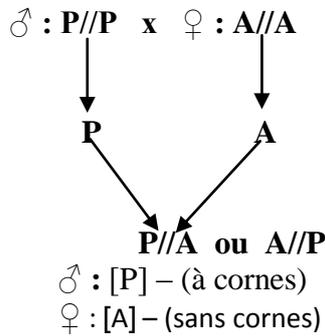
Si on croise un Bélier de la race Dorset, où les deux sexes portent des cornes, avec une Brebis de race Suffolk, où les cornes sont absentes dans les deux sexes, tous les mâles de F_1 portent des cornes alors que toutes les femelles en sont dépourvues. Le même résultat s'observe si on croise un bélier Suffolk avec une brebis Dorset. Croisés entre eux, les individus de F_1 donnent en F_2 :

- des mâles : 3/4 avec cornes, 1/4 sans cornes ;
- des femelles : 3/4 sans cornes, 1/4 avec cornes.

• **Interprétation :**

Il y a inversion de la dominance quand on passe d'un sexe à l'autre : il s'agit d'un cas d'hérédité influencée par le sexe. Le gène responsable présente 2 allèles : **P** = présence de cornes ; **A** = absence de cornes. **P** est dominant chez le mâle, **A** est dominant chez la femelle.

Premier croisement



Deuxième croisement

F₁ x F₁ = F₂ ; ♂ : P//A x ♀ : A//P

	γ♀	
γ♂		
P	P//P	P//A ou A//P
A	P//A ou A//P	A//A

♂ : [P] – 3/4 ; ♀ : [A] – 3/4 ;
♂ : [A] – 1/4. ♀ : [P] – 1/4.

4) Hérité chez l'abeille

• **Expériences :**

On possède des races différentes des abeilles. On effectue divers croisements expérimentaux par insémination artificielle. En croisant une reine dorée de race pure avec un mâle noir, on obtient en **F₁** : des femelles de couleurs intermédiaires et des mâles dorés.

1) Interprétez ces résultats.

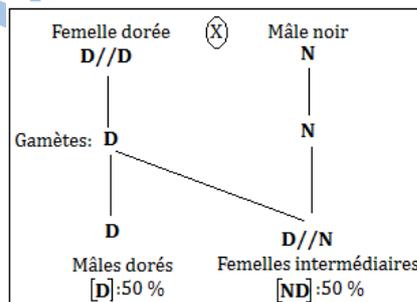
2) En croisant une reine issue de **F₁** avec un mâle noir, on obtient : 50 % de femelles noires et 50 % de femelles de couleur intermédiaire ; 50 % de mâles dorés et 50 % de mâles noirs. Interprétez ces résultats.

• **Interprétation :**

1)

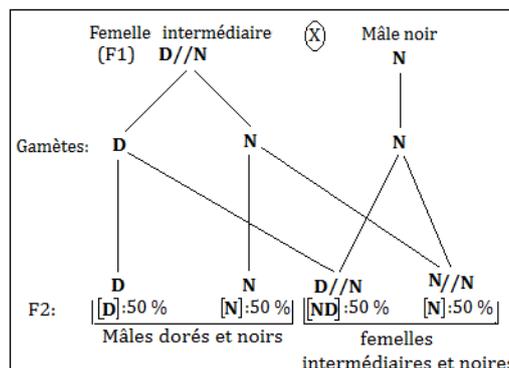
- Cas d'un Monohybridisme ; la couleur intermédiaire indique une codominance entre allèles doré et noir : **D** ↔ **N**. Chez l'abeille, la femelle est diploïde alors que le mâle est haploïde. Le déterminisme du sexe se fait par parthénogenèse : les mâles sont obtenus à partir d'un ovule non fécondé.

- En **F₁**, seules les femelles présentent une couleur intermédiaire : le gène étant autosomal, le croisement sera donc :



Les proportions phénotypiques sont les suivantes : ♀ : [ND] – 50 % ; ♂ : [D]– 50 %.

2) Le deuxième croisement est de :



B. Dihybridisme

1) Hérité autosomale

a) Gènes indépendants

• Expériences :

On dispose d'un lot de souris à pelage uniforme et gris et d'un autre à pelage noir, panaché de blanc. On les croise. La première génération fournit des souris à pelage uniforme et gris. On croise ces hybrides entre eux. On obtient les résultats suivants :

- 559 souris à pelage uniforme et gris ;
- 187 souris à pelage gris panaché de blanc ;
- 188 souris à pelage noir uniforme ;
- 63 souris à pelage noir panaché de blanc.

On croise une souris de F_1 avec une autre à pelage noir panaché de blanc. On obtient :

- 142 souris à pelage uniforme et gris ;
- 144 souris à pelage gris panaché de blanc ;
- 143 souris à pelage noir uniforme ;
- 139 souris à pelage noir panaché de blanc.

• Interprétation :

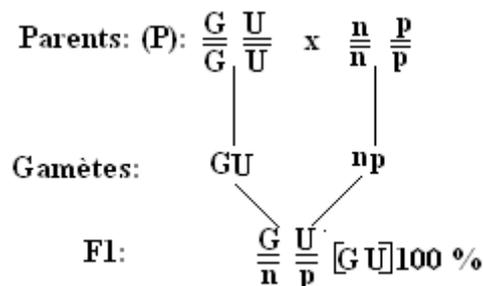
Le sexe des parents n'est pas spécifié et la F_1 n'est pas répartie en fonction du sexe, il s'agit d'une hérité autosomale.

Les hybrides de première génération étant tous semblables, les parents appartiennent l'un et l'autre à des races pures (première loi de Mendel). Les caractères gris et uniforme sont dominants par rapport aux caractères noir et panaché de blanc :

- $G \longrightarrow n$ (ou $G > n$) ;
- $U \longrightarrow p$ (ou $U > p$).

Les nombres 559, 187, 188 et 63 évoquant une répartition du type 9 – 3 – 3 – 1, on peut penser qu'il s'agit d'un cas de dihybridisme avec ségrégation indépendante. Les deux couples d'allèles étant portés par des chromosomes différents, chaque hétérozygote F_1 produit en nombre égal 4 types de gamètes portant les gènes GU, Gp, nU, np. En F_2 , on obtient les 16 combinaisons de l'échiquier ci-après :

- premier croisement :



- deuxième croisement :

$$F_1 \times F_1: F_2 \quad \frac{G}{n} \frac{U}{p} \times \frac{G}{n} \frac{U}{p}$$

$\begin{matrix} \text{Y} \text{♀} \\ \text{Y} \text{♂} \end{matrix}$	GU	Gp	nU	np
GU	$\frac{G}{G} \frac{U}{U} [GU]$	$\frac{G}{G} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{U}{U} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{U}{p} [GU]$
Gp	$\frac{G}{G} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{G}{G} \frac{p}{p} [Gp]$	$\frac{G}{n} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{p}{p} [Gp]$
nU	$\frac{G}{n} \frac{U}{U} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{n}{n} \frac{U}{U} [nU]$	$\frac{n}{n} \frac{U}{p} [nU]$
np	$\frac{G}{n} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{p}{p} [Gp]$	$\frac{n}{n} \frac{U}{p} [nU]$	$\frac{n}{n} \frac{p}{p} [np]$

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

[GU] : 9/16 – [Gp] : 3/16 – [nU] : 3/16 – [np] : 1/16 ; ces proportions issues de l'échiquier sont considérées comme théoriques.

► Vérification pratique à partir des données expérimentales :

- Totalité des souris : 559 + 187 + 188 + 63 = 997
- [GU] : 559/997 \approx 9/16
- [Gp] : 187/997 \approx 3/16
- [nU] : 188/997 \approx 3/16
- [np] : 63/997 \approx 1/16

Ces proportions théoriques sont conformes aux proportions expérimentales.

- **troisième croisement :**

Il s'agit d'un back-cross (ou test-cross) ; F₁ x avec un double récessif (P₂) :

$\begin{matrix} \text{Y} \text{F1} \\ \text{Y} \text{P2} \end{matrix}$	GU	Gp	nU	np
np	$\frac{G}{n} \frac{U}{p} [GU]$	$\frac{G}{n} \frac{p}{p} [Gp]$	$\frac{n}{n} \frac{U}{p} [nU]$	$\frac{n}{n} \frac{p}{p} [np]$

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- [GU] : 1/4 ;
- [Gp] : 1/4 ;
- [nU] : 1/4 ;
- [np] : 1/4.

Exploitation des données expérimentales :

- Totalité des souris : 142 + 144 + 143 + 139 = 568.
- [GU] : 142/568 \approx 1/4 ;
- [Gp] : 144/568 \approx 1/4 ;
- [nU] : 143/568 \approx 1/4 ;
- [np] : 139/568 \approx 1/4.

Ces proportions théoriques sont conformes aux proportions pratiques.

b) Gènes liés

► Premier exemple : liaison absolue

• Expériences :

Le croisement d'une Drosophile à ailes longues et corps gris (type sauvage ++) avec une Drosophile à ailes vestigiales (**v**) et corps noir (mutation « black » notée **b**) donne en **F₁** une population à phénotype sauvage (++) .

Le croisement d'un mâle hybride [++] avec une femelle récessive [**vb**] donne une descendance constituée de 50 % d'individus [++] et 50 % d'individus [**vb**].

• Interprétation :

On constate que les mutations **v** et **b** sont restées associées au cours de tous les croisements ; La troisième loi de Mendel (ségrégation indépendante des caractères) se trouve ici en défaut : il n'y a pas eu disjonction indépendante entre gènes « couleur du corps » et « longueur des ailes » mais liaison génétique ou linkage. Une telle liaison entre gènes s'explique parfaitement si l'on admet que ces gènes sont portés par un même chromosome. L'hybride ne fournit que deux catégories de gamètes (au lieu de 4 catégories prévisibles) : il y a donc liaison absolue. Les uns portent les gènes normaux, les autres, les gènes mutés.

- premier croisement :

La **F₁** montre une homogénéité avec vérification de la loi de dominance :

+ —————> **v** : (+ : long domine vestigiale)

+ —————> **b** : (+ : gris domine black)

Parents: (P): $\frac{++}{++}$ x $\frac{vb}{vb}$

Gamètes: ++ vb

F1: $\frac{++}{vb}$ [++] 100 %

- deuxième croisement :

C'est un cas de test-cross (back-cross) ; **F₁** x **P₂** (**P₂** étant une femelle double récessive).

Parents: (P): $\frac{++}{vb}$ x $\frac{vb}{vb}$

F_1 libère 2 types de gamètes alors que P_2 libère un seul type de gamète. Le croisement sera donc :

$\begin{array}{l} \text{♀ } P_2 \\ \text{♂ } F_1 \end{array}$	++	vb
vb	$\frac{++}{vb}$ [++]	$\frac{vb}{vb}$ [vb]

Les proportions phénotypiques sont de :

$$\begin{aligned} [++] &: 1/2; \\ [vb] &: 1/2. \end{aligned}$$

Ces proportions sont identiques à celles d'un back-cross d'un Monohybridisme avec dominance.

► **Deuxième exemple : liaison partielle avec crossing-over**

• **Expériences :**

Reprenons l'exemple précédent mais en réalisant, cette fois, un test-cross entre une femelle double hybride et un mâle double récessif ; ce croisement ne donne pas les mêmes résultats que le test-cross précédent : la descendance est constituée de :

- 41,5 % de mouches à corps gris et ailes longues ;
- 41,5 % de mouches à corps noir et ailes vestigiales ;
- 8,5 % de mouches à corps gris et ailes vestigiales
- 8,5 % de mouches à corps noir et ailes longues.

On croise deux individus de F_1 entre eux, on obtient en F_2 :

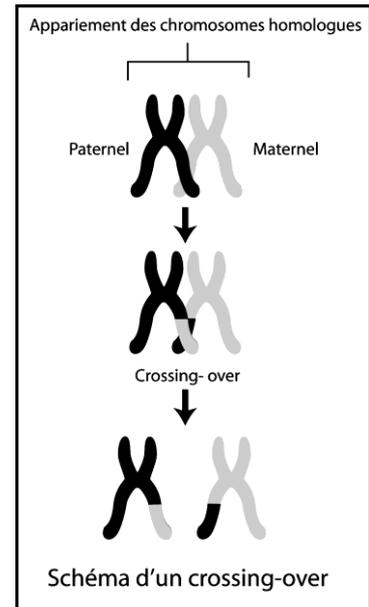
- 70,75 % de mouches à corps gris et ailes longues ;
- 20,75 % de mouches à corps noir et ailes vestigiales ;
- 4,25 % de mouches à corps gris et ailes vestigiales ;
- 4,25 % de mouches à corps noir et ailes longues.

• **Interprétation :**

Chez 83 % des individus de types parentaux (types sauvages et types présentant les 2 mutations) se retrouvent, mais les 17 % restants présentent une des 2 mutations, soit **v**, soit **b** : leur phénotype est recombiné.

Au cours de ce croisement, la liaison « couleur du corps - longueur des ailes » n'a pas été absolue : on dit qu'il y a linkage partiel. L'individu homozygote récessif (♂) ne fournissant obligatoirement qu'une seule catégorie de gamète, le test-cross permet d'obtenir autant de types et descendants que de types de gamètes fournis par l'hybride, et dans les mêmes proportions.

C'est donc dans le comportement des chromosomes de la femelle hybride, au cours de la méiose, que se trouve l'explication de cette recombinaison : dans les ovocytes I, au cours de la prophase réductionnelle, les deux chromosomes d'une même paire s'accolent tandis que chacun d'eux se clive en deux chromatides-sœurs ; souvent deux chromatides se croisent, formant un chiasma : à ce niveau, il se produit un échange (crossing-over) de segment entre les chromosomes d'une même paire à la suite de cassure des chromatides suivies d'un recollement des extrémités après échange.



- **premier croisement :**

Parents: (P): ♀ $\frac{++}{vb}$ x ♂ $\frac{vb}{vb}$

Le mâle libère un seul type de gamète **vb** alors que la femelle libère 4 types de gamètes : ++ ; v+ ; +b ; vb. Le pourcentage des cas non conformes au linkage absolu représente 17 %. On le note (**P**) et (**1- P**) celui des types parentaux.

$\frac{Y}{X}$ ♂	♀ $\frac{Y}{X}$	$++ (\frac{1-P}{2})$	$v+ (\frac{P}{2})$	$+b (\frac{P}{2})$	$vb (\frac{1-P}{2})$
$\frac{vb}{vb}$		$\frac{++}{vb} [+ +]$	$\frac{v+}{vb} [v +]$	$\frac{+b}{vb} [+ b]$	$\frac{vb}{vb} [vb]$

Types recombinés : 17 %

Types parentaux : 83 %

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- [++] : $\frac{1-P}{2} = 41,5 \%$ } Types parentaux

- [vb] : $\frac{1-P}{2} = 41,5 \%$ }

- [+b] : $\frac{P}{2} = 8,5 \%$ } Types recombinés

- [v+] : $\frac{P}{2} = 8,5 \%$ }

NB: On note que chez le mâle de la Drosophile, il n'y a jamais de crossing-over.

- deuxième croisement :

$F_1 \times F_1 \longrightarrow F_2 :$

Parents (P): ♀ $\frac{++}{vb}$ x $\frac{++}{vb}$ ♂

Gamète de la ♀ : ++ - + b - v + - v b

Gamètes du ♂ : ++ - vb

♀ \ ♂	++ ($\frac{1-P}{2}$)	+b ($\frac{P}{2}$)	v+ ($\frac{P}{2}$)	vb ($\frac{1-P}{2}$)
++ 1/2	$\frac{++}{++}$ [+ +]	$\frac{++}{+b}$ [+ +]	$\frac{++}{v+}$ [+ +]	$\frac{++}{vb}$ [+ +]
vb 1/2	$\frac{++}{vb}$ [+ +]	$\frac{+b}{vb}$ [+ b]	$\frac{v+}{vb}$ [v +]	$\frac{vb}{vb}$ [vb]

$$[+ +] = \frac{1-P}{4} + \frac{P}{4} + \frac{P}{4} + \frac{1-P}{4} + \frac{1-P}{4} = 3\left(\frac{1-P}{4}\right) + 2\left(\frac{P}{4}\right) = \frac{3-3P}{4} + \frac{2P}{4} = \frac{3-P}{4} = 70,75 \%$$

$$[v b] = \frac{1-P}{4} = 20,75 \%$$

$$[v +] = \frac{P}{4} = 4,25 \%$$

$$[+ b] = \frac{P}{4} = 4,25 \%$$

► Troisième exemple :

$$\frac{+b}{+b} \times \frac{v+}{v+} = \frac{+b}{v+} = [+ +]$$

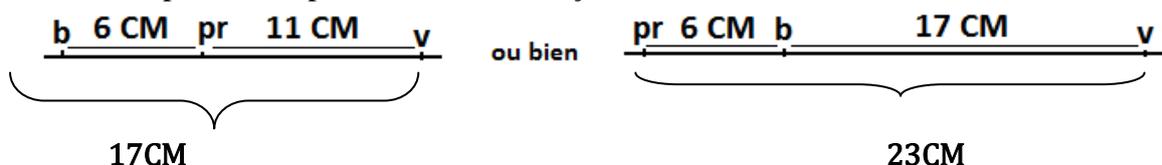
$$\frac{+b}{v+} \times \frac{+b}{v+} = \frac{1+b}{4+b} + \frac{2}{4} + \frac{+b}{v+} + \frac{1}{4} \frac{v+}{v+}$$

► Quatrième exemple : carte factorielle

Deux gènes éloignés présentent un taux de recombinaison élevé par contre deux gènes très rapprochés ont un taux de recombinaison faible ou nul. Le pourcentage de recombinaison exprime donc la distance séparant deux gènes ; l'unité de longueur est le **centimorgan** qui correspond à **1 % de recombinaisons**. Ainsi le taux de recombinaisons entre les 2 gènes étudiés dans les exemples précédents étant de 17 %, ces deux gènes sont séparés de 17 centimorgans.

Le gène « purple » noté (**pr**), allèle du gène « œil normal » et responsable de la couleur pourpre de l'œil se trouve sur le même chromosome que les deux gènes précédents. Le croisement entre une femelle double hétérozygote ++//**bpr** et un mâle double récessif **bpr**//**bpr** permet d'observer un taux de recombinaisons de 6 %.

Les gènes « couleur du corps » et « couleur de l'œil » sont distants de 6 centimorgans. La carte factorielle peut être représentée de deux façons :



c) Polygénie :

Dans tous les croisements étudiés précédemment, nous avons admis implicitement la correspondance : 1 gène \longrightarrow 1 caractère. En fait la réalité est presque toujours plus complexe : un caractère peut dépendre de plusieurs gènes : c'est la polygénie.

Les cas de polygénie sont fréquents :

- Souvent, un caractère dépend de plusieurs gènes dont les effets s'ajoutent (polygénie additive). Exemple : chez l'Homme, on suppose que la pigmentation de la peau est déterminée par plusieurs couples d'allèles : B1, B2, ... pour la couleur blanche ; N1, N2, ... pour la couleur noire, l'intensité de la pigmentation étant proportionnelle au nombre d'allèles N dans le génotype. L'union de deux homozygotes, l'un blanc $\frac{B_1 B_2}{B_1 B_2}$..., l'autre noir $\frac{N_1 N_2}{N_1 N_2}$... donne une première génération de métis $\frac{B_1 B_2}{N_1 N_2}$... dont la couleur, la même pour tous, est intermédiaire entre celles des parents. En revanche, l'union de 2 hétérozygotes fait apparaître toute la gamme des couleurs.

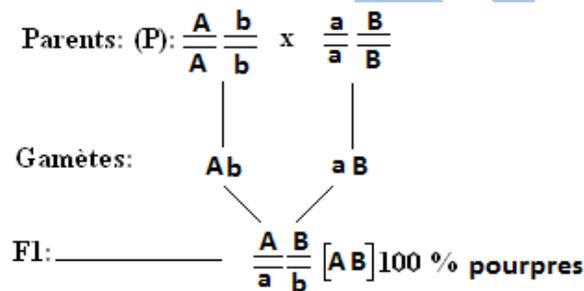
- Parfois, l'apparition d'un caractère exige la participation simultanée de plusieurs gènes, si bien que la déficience d'un seul d'entre eux entraîne la non réalisation du caractère (polygénie complémentaire, épistasie).

• **Exemple :**

Chez certains Pois de Senteur, la couleur pourpre des fleurs est liée à la présence simultanée de 2 gènes dominants A et B dont les allèles récessifs sont a et b. Les deux couples (A, a) et (B, b) sont portés par des chromosomes différents. On croise deux lignées pures de Pois de Senteur à fleurs blanches. Toute la descendance F₁ porte uniformément des fleurs pourpres. On croise alors les individus de F₁ entre eux. La descendance F₂ comprend 9/16 de plantes à fleurs pourpres et 7/16 de plantes à fleurs blanches.

• **Interprétation :**

- C'est un cas de dihybridisme avec ségrégation indépendante des caractères.
- Pour que les fleurs soient colorées, il faut la présence simultanée des allèles A et B au moins une fois. Le croisement sera :



Le croisement : F₁ x F₁ → F₂ :

$$\text{Parents: (P): } \frac{A}{a} \frac{B}{b} \times \frac{A}{a} \frac{B}{b}$$

Chaque individu de F₁ libère 4 types de gamètes : AB – Ab – aB – ab

γ _{F1} \ γ _{F1}	AB	Ab	aB	ab
AB	$\frac{A}{A} \frac{B}{B}$ [AB]	$\frac{A}{A} \frac{b}{b}$ [AB]	$\frac{A}{a} \frac{B}{B}$ [AB]	$\frac{A}{a} \frac{b}{b}$ [AB]
Ab	$\frac{A}{A} \frac{B}{b}$ [AB]	$\frac{A}{A} \frac{b}{b}$ [Ab]	$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ [AB]	$\frac{A}{a} \frac{b}{b}$ [Ab]
aB	$\frac{A}{a} \frac{B}{B}$ [AB]	$\frac{A}{a} \frac{b}{b}$ [AB]	$\frac{a}{a} \frac{B}{B}$ [aB]	$\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ [aB]
ab	$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ [AB]	$\frac{A}{a} \frac{b}{b}$ [Ab]	$\frac{a}{a} \frac{B}{b}$ [aB]	$\frac{a}{a} \frac{b}{b}$ [ab]

Les proportions phénotypiques sont les suivantes :

- Pourpre [AB] : 9/16 ; avec 4 génotypes différents ;
- Blanc ([Ab] ; [aB] ; [ab]) : 7/16.

2) Hérité gonosomale

•Expérience :

A. On a réalisé deux croisements de Drosophiles :

- **Premier croisement** : on a croisé des drosophiles femelles au corps gris et aux ailes normalement nervurées, avec des Drosophiles mâles au corps jaune et aux ailes dépourvues de nervures transversales. Les Drosophiles femelles et mâles sont de race pure. En F_1 , tous les individus obtenus ont le corps gris et les ailes normalement nervurées.

- **Deuxième croisement** : on a croisé des Drosophiles mâles au corps gris et aux ailes normalement nervurées avec des Drosophiles femelles au corps jaune et aux ailes dépourvues de nervures transversales. Les Drosophiles mâles et femelles croisées sont de race pure. En F_1 , toutes les Drosophiles femelles ont le corps gris et les ailes normalement nervurées et tous les mâles ont le corps jaune et les ailes dépourvues de nervures transversales.

B. On a croisé entre eux les individus de la F_1 issu du premier croisement. On a alors obtenu les résultats consignés dans le tableau suivant :

Phénotype	Sexe	
	Femelle	Mâle
Corps gris, ailes normalement nervurées	3743	1621
Corps gris, ailes sans nervures transversales	0	254
Corps jaune, ailes sans nervures transversales	0	1625
Corps jaune, ailes normalement nervurées	0	250

Interprétez ces résultats.

• Interprétation :

A.

- Premier croisement :

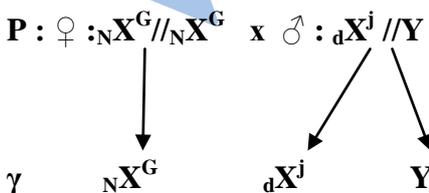
Cas d'un dihybridisme : couleur du corps et aspect des ailes ;

La F_1 est homogène, vérifiant la première loi de Mendel avec une double dominance :



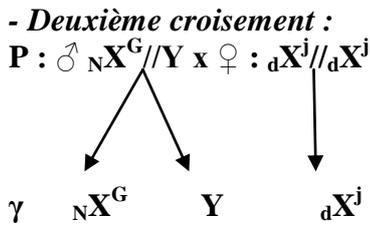
Les deux croisements étant réciproques, ont fourni des résultats différents : les gènes sont liés et portés par X.

Le croisement est de :



$\gamma^{\text{♂}}$	dX^j	Y
$\gamma^{\text{♀}}$	$\text{NX}^G // \text{dX}^j$ [GN]	$\text{NX}^G // \text{Y}$ [GN]

♀ : [GN] – 100 % ; ♂ : [GN] – 100 %



$\gamma \text{♂}$	NX^G	Y
$\gamma \text{♀}$	dX^j	dX^j/Y [jd]
	NX^G	NX^G/dX^j [GN]

♀ : [GN] - 100 % ; ♂ : [jd] - 100 %

B. Le tableau indique 4 phénotypes dans la descendance mâle ; donc la femelle a fourni 4 types de gamètes : c'est une liaison partielle avec crossing-over.

P : ♀ : NX^G/dX^j x ♂ : NX^G/Y \implies Gamètes : $NX^G - Y$
 Gamètes : $NX^G - dX^G - NX^j - dX^j$

$\gamma \text{♂}$	$\gamma \text{♀}$	NX^G	dX^G	NX^j	dX^j
NX^G	NX^G	$NX^G//NX^G$ [GN]	$NX^G//dX^G$ [GN]	$NX^G//NX^j$ [GN]	$NX^G//dX^j$ [GN]
Y	Y	$NX^G//Y$ [GN]	$dX^G//Y$ [Gd]	$NX^j//Y$ [jN]	$dX^j//Y$ [jd]

♀ : • [GN] = 100 %

♂ : • $\frac{1-P}{2}$ [GN] = $\frac{1621}{3750} = 0,4322 = 43,22 \%$

• $\frac{P}{2}$ [Gd] = $\frac{254}{3750} = 0,0677 = 6,77 \%$

• $\frac{P}{2}$ [jN] = $\frac{250}{3750} = 0,0666 = 6,66 \%$

• $\frac{1-P}{2}$ [jd] = $\frac{1625}{3750} = 0,4333 = 43,33 \%$

3. Gène gonosomal et gène autosomal

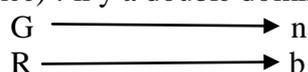
• Expériences :

On croise un mâle de Drosophile au corps gris et aux yeux rouges et une femelle au corps noir et aux yeux blancs. Ces deux parents sont de race pure. On obtient une F_1 dont tous les individus ont le corps gris mais dont les mâles ont les yeux blancs et les femelles, les yeux rouges.

On croise une femelle de Drosophile au corps gris et aux yeux rouges avec un mâle au corps noir et aux yeux blancs. Ces deux parents sont de race pure. On obtient une F_1 dont tous les individus sont gris et aux yeux rouges.

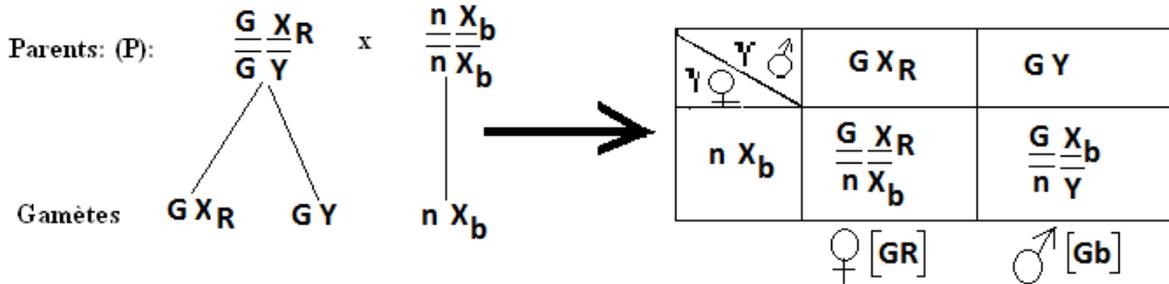
• Interprétation :

- C'est un cas de dihybridisme ;
- Le deuxième croisement vérifie la première loi de Mendel et son corollaire (loi de dominance) : il y a double dominance.

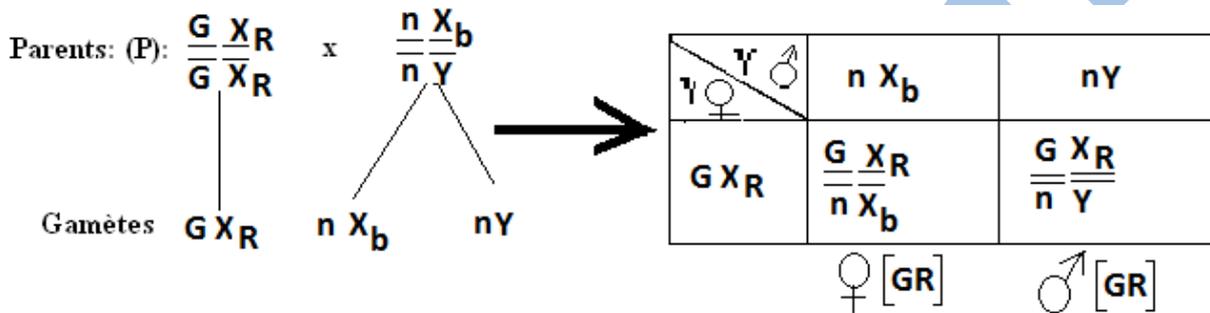


- Pour la couleur du corps, les 2 croisements affichent le même résultat alors qu'il diffère pour la couleur des yeux ; suivant le sens du croisement :
- la couleur du corps est autosomale ;
- la couleur des yeux est gonosomale.

Le premier croisement :



Le deuxième croisement :



II. Chez les haploïdes

Pour étudier la transmission et le brassage de l'information génétique d'une génération à l'autre, on peut croiser deux souches de moisissures ne différant que par un couple de caractères (couleur noire ou blanche) relatifs à un même objet (la paroi de la spore).

L'étude de la transmission d'un seul couple d'allèles est généralement appelée « cas de Monohybridisme ».

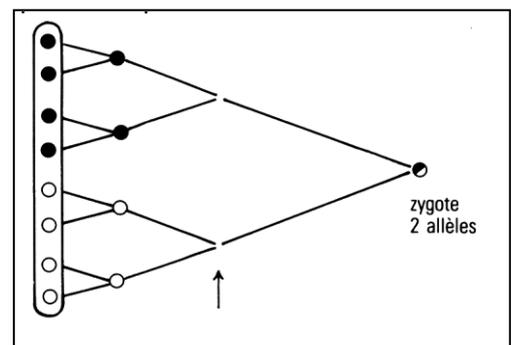
type d'asques observés						
nombre observé	67	223	67	71	265	67

Une souche de Neurospora, champignon haploïde, possède des spores blanches. Dans chaque asque, on observe des doublets de spores génétiquement identiques, puisqu'ils résultent d'une mitose. La cellule mère des spores d'un doublet est un produit de la méiose. Cette souche est croisée avec la souche «sauvage» qui possède des spores noires. Le génotype de la souche «spores blanches» et celui de la souche «sauvage» ne diffèrent qu'au niveau d'un seul gène de structure qui existe sous deux formes s'excluant mutuellement : les allèles. Les asques apparus après caryogamie sont prélevés, puis observés. Ils appartiennent aux 6 catégories suivantes :

L'étude de ces résultats met en évidence une transmission et un brassage de l'information génétique lors de la méiose.

1- Dans tous les asques on trouve 4 spores blanches et 4 spores noires → le zygote possédait les 2 allèles codant l'un pour la couleur noire, l'autre pour la couleur blanche.

Expliquons pour les asques E (ou B).



A partir du niveau (de la flèche, dans la figure ci-dessus), chaque noyau ne comporte plus qu'un seul allèle... Il y a eu disjonction des allèles réunis dans le zygote par la méiose. Cela ne peut s'expliquer que par une séparation des chromosomes homologues.

Suivant la position respective des 2 chromosomes homologues à la métaphase 1, on aura 4 spores BI et 4 noires N ou 4 spores N et 4 spores BI.

Dès la première division de méiose, les 2 allèles N et BI se disjoignent, on parle de prédisjonction (ou pré-réduction).

Pour les asques de type A, C, D, F la disjonction des allèles n'a lieu qu'à la deuxième division de méiose : on parle de post-disjonction (post-réduction). Cela ne peut s'expliquer que si les deux chromatides de chaque chromosome portaient des allèles différents, ce qui semble contradictoire avec le fait que les chromatides d'un chromosome résultent d'une répllication exacte de l'ADN. Il s'est donc produit des échanges entre les chromatides des 2 chromosomes.

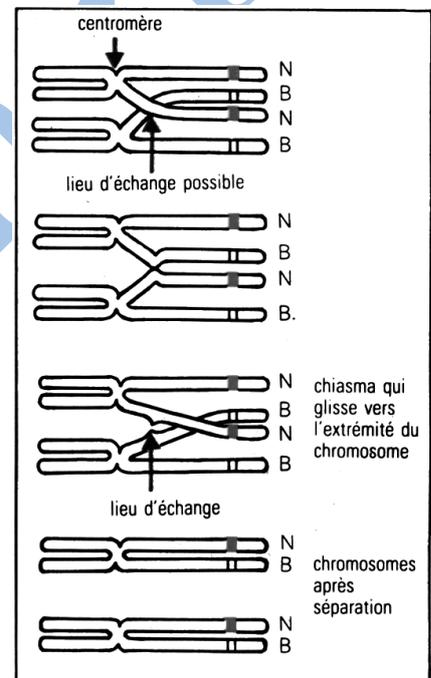
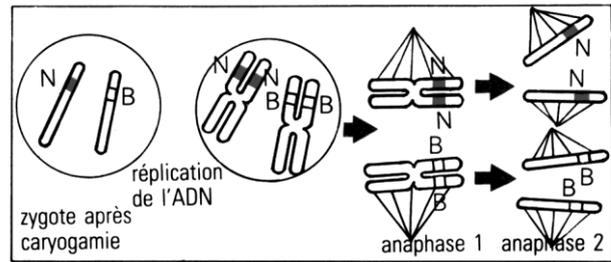
On observe des croisements ou chiasmas qui glissent vers l'extrémité du chromosome, la cassure et la soudure des chromatides n'ont donc pas eu lieu à cet endroit, mais en amont en un lieu siège d'un crossing-over.

2- Ces deux évènements pré- et post-réduction ne sont pas équiprobables. La fréquence de post-réduction dépend de l'emplacement occupé sur le chromosome par le gène considéré, donc de la distance locus (place du gène) – centromère.

Cette fréquence se trouve inchangée d'une expérience à l'autre. Elle est caractéristique du gène. Elle peut donc servir à repérer la position des gènes les uns par rapport aux autres.

$$\text{distance locus-centromère} = \frac{\% \text{ post-réduction}}{2}$$

Elle est exprimée en centimorgans. Le centimorgan est la distance entre deux loci telle qu'il ait une probabilité de 1 % pour qu'il se produise un crossing-over entre eux.



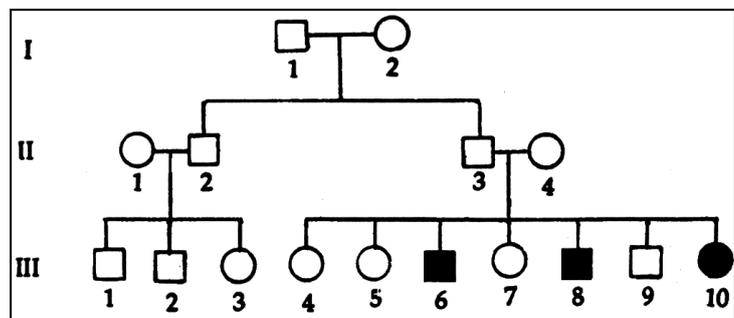
III. Hérité humaine

A. Hérité autosomale

1) Gènes récessif

• Exemple: la mucoviscidose

C'est une affection héréditaire dans les glandes exocrines non hormonales, elles sécrètent un mucus anormalement épais, qui conduit à l'obstruction chronique des canaux du pancréas et des bronches. Elle est à transmission autosomale récessive. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 7.



- la transmission est récessive car le couple (II₃ – II₄) est phénotypiquement sain alors que leurs enfants III₆ – III₈ – III₁₀ sont atteints.
- La fille III₁₀ étant malade, le gène n'est pas porté par Y.
- La fille III₁₀ étant atteinte, le gène n'est pas lié à X car le père devrait être malade.

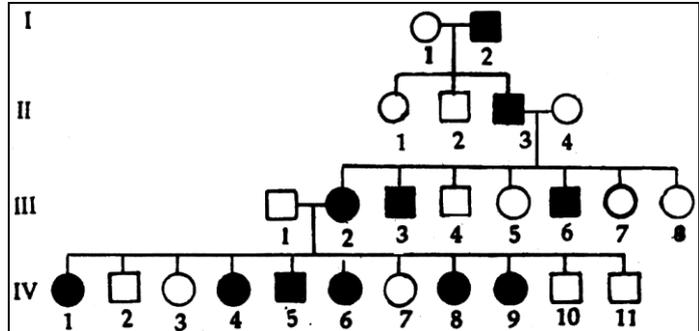
Conclusion : La transmission est donc autosomale.

- Autres exemples ayant le même type de transmission : albinisme, phénylcétonurie, drépanocytose...

2) Gène dominant

• Exemple : la chorée Huntington

Cette maladie ne se développe, le plus souvent, que chez les personnes âgées de plus de 40 ans et se traduit par une dégénérescence de certains neurones intervenant dans la motricité. Il en résulte des gestes incohérents et anormaux quand le sujet est éveillé, indépendants de sa volonté. De plus, un déficit mental progressif s'installe. C'est une des rares maladies génétiques qui est due à un allèle dominant.



- Le gène est dominant : il n'y a pas de saut de génération et (tout sujet malade a au moins un parent malade).
- Les deux sexes sont touchés : le gène n'est pas lié à Y.
- On observe des garçons atteints alors que leurs mères sont saines et des filles saines alors que leurs pères sont malades : le gène est lié aux autosomes.
- Autres exemples : polydactylie – maladie de Parkinson – héméralopie congénitale...

3) Polyallélie : groupe ABO :

Tous les sangs humains ne sont pas identiques ; il existe plusieurs systèmes de groupes sanguins, indispensables à connaître pour éviter des accidents lors d'une transfusion sanguine ; il s'agit principalement du **système ABO** et du **système rhésus** ; chacun de ces systèmes correspond à l'existence de substances (**antigènes**) situées à la surface des globules rouges. Ces systèmes sont **génétiquement indépendants** les uns des autres.

• Un cas de polyallélie avec codominance : le système ABO

Ce système comprend 2 antigènes (agglutinogènes) A et B situés sur la membrane des globules rouges ; quatre possibilités sont rencontrées :

- les globules rouges portent l'antigène A isolé : groupe A ;
- les globules rouges portent l'antigène B isolé : groupe B ;
- les antigènes A et B sont tous deux présents : groupe AB ;
- les antigènes A et B sont tous deux absents : groupe O.

Dans un sérum, un anticorps (agglutinine), est susceptible d'agglutiner l'antigène correspondant : l'agglutinine anti-A agglutine les globules rouges A ; l'agglutinine anti-B agglutine les globules rouges B.

Le sujet possède, naturellement, dès sa naissance, l'agglutinine dirigée contre l'antigène que ne contient pas ses globules rouges. Ainsi,

Le sérum du sang A contient l'agglutinine anti-B ;

Le sérum du sang B contient l'agglutinine anti-A ;

Le sérum du sang O contient les agglutinines anti-A et anti-B ;

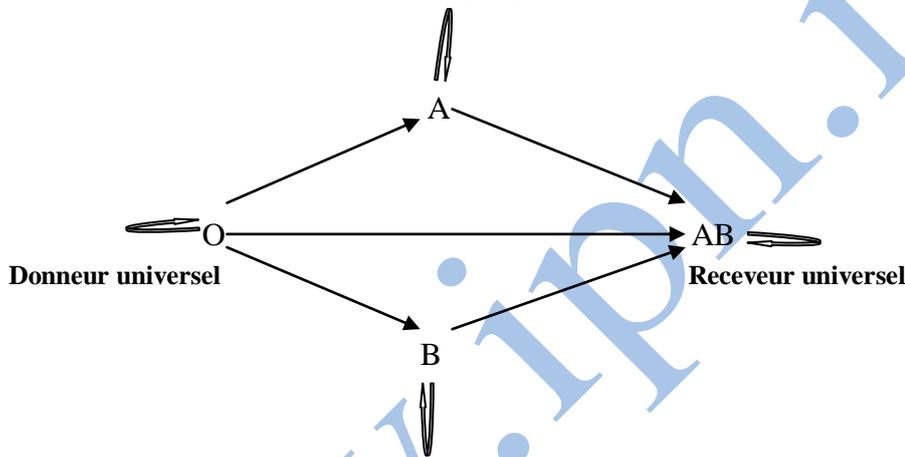
Le sérum du sang AB ne contient pas d'agglutinines.

Au point de vue génétique, le système ABO est formé par un groupe de 3 allèles A, B et O. A et B sont équivalents et dominants par rapport à O. Une seule paire de chromosomes (chromosome 9) étant impliquée dans la transmission de ce système, chaque individu ne possède évidemment que deux allèles, l'un situé sur le chromosome d'origine paternelle, l'autre sur le chromosome homologue d'origine maternelle. D'où l'interprétation génétique suivante :

- Une personne du groupe A peut être homozygote A//A ou hétérozygote A//O ;
- Une personne du groupe B peut être homozygote B//B ou hétérozygote B//O ;
- Une personne AB possède les deux allèles codominants: elle est hétérozygote A//B
- Une personne O est homozygote récessive O//O.

• Intérêts de la connaissance des groupes sanguins :

L'application essentielle de la connaissance des groupes sanguins est la définition des règles de compatibilité au cours de transfusions sanguines : en effet, pour qu'une transfusion soit possible, il ne faut pas que les globules rouges du donneur soient agglutinés par le plasma du receveur ; la transfusion peut être réalisée dans le sens indiqué par les flèches suivantes :



Dans la pratique, il est de règle d'effectuer des transfusions isogroupes, c'est-à-dire de choisir un donneur ayant des globules identiques à ceux du receveur.

La connaissance des groupes sanguins est également utilisée en médecine légale :

- elle permet parfois de prouver de façon formelle que tel enfant ne peut être le fils de tel homme (preuve par exclusion)
- elle peut permettre aussi l'identification d'enfants à la suite d'échanges dans une maternité.

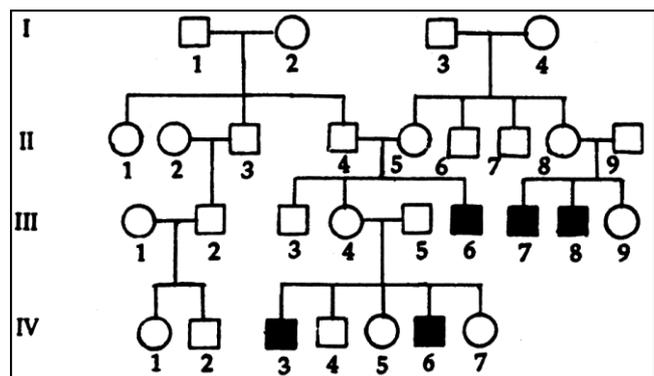
B. Hérité gonosomale

1) Gène récessif porté par X :

Exemple : myopathie Duchenne

Myopathie est un terme général qui recouvre un ensemble d'une quarantaine de maladies héréditaires caractérisées par un affaiblissement des muscles volontaires. La myopathie de Duchenne est la mieux connue aujourd'hui.

La maladie frappe, dès l'âge de deux ans, un garçon sur 3500. Elle provoque une dégradation des muscles, lesquels ne peuvent plus assurer la motricité puis la respiration de



l'individu. Les cellules musculaires atteintes présentent des fibres hypertrophiées traduisant une dégénérescence myopathique.

L'étude de l'arbre généalogique d'une famille comprenant des membres atteints par la maladie montre qu'il s'agit encore ici d'une hérédité de type récessif liée au chromosome X.

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique. Le gène responsable a été localisé dans la région médiane du bras court du chromosome X. Les chercheurs ont isolé la protéine déficiente dans la maladie. Cette protéine, appelée dystrophine, contribue à construire la membrane des fibres musculaires.

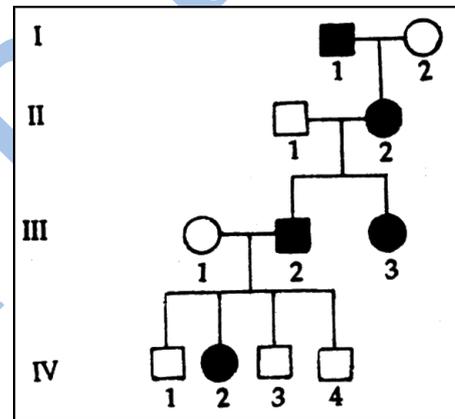
- La transmission est récessive car le couple II₄ – II₅ est phénotypiquement sain et a donné naissance à un enfant atteint ;
- On observe des garçons atteints alors que leurs pères sont sains : donc ce n'est pas lié à Y;
- Le pedigree montre que seuls les garçons sont atteints : la maladie est donc liée à X (hypothèse plus probable à retenir jusqu'à preuve de contraire);
- Autres exemples : hémophilie – daltonisme...

2) Gène dominant porté par X :

• Exemple : le rachitisme vitamino-résistant

Le rachitisme est une maladie du squelette due le plus souvent à une carence en vitamine D. Dans certains cas, le traitement par la vitamine D est inefficace : ces rachitismes sont dits vitamino-résistants. L'un d'eux est héréditaire. Cette maladie est très peu répandue dans la population.

- Il n'y a pas de saut de génération et tout sujet atteint a au moins un parent atteint : il y a dominance.
- Tout père atteint ne donne que des filles atteintes et toute mère saine ne donne que des garçons sains: le gène est porté par le chromosome X (hypothèse plus probable).



3) Gène porté par Y :

• Exemple : l'hypertrichose des oreilles

Elle se manifeste par une pilosité très importante à la surface des oreilles.

- Le père transmet le gène à tous ses fils alors que ses filles sont toutes saines.

C) Anomalies chromosomiques

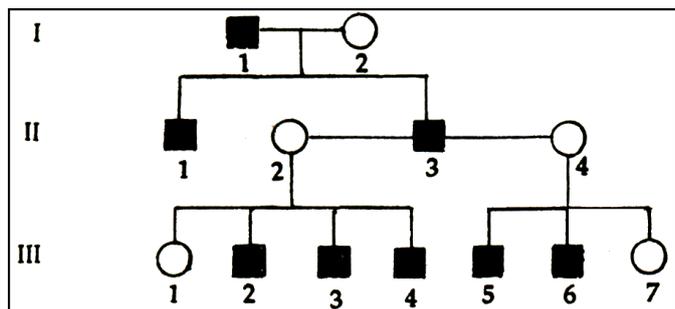
1) Trisomies :

Le **syndrome de Down**, aussi appelé

trisomie 21, est une maladie chromosomique congénitale provoquée par la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21^e paire. Ses signes cliniques sont très nets, on observe un retard cognitif, associé à des modifications morphologiques particulières.

Le diagnostic n'est pas toujours évident chez le nouveau-né. Il repose sur un ensemble de caractères jamais présents en totalité, mais qui donnent à tous ces nourrissons et ces enfants un " air de famille" :

- Un retard mental de degré variable ;
- Un retard psychomoteur : tenue assise vers 1 an, marche vers 2 ans etc... ;



- Un caractère doux et affectueux ;
- Une petite taille ;
- Une nuque plate ;
- Un visage plat, rond avec un nez large ;
- Des fentes palpébrales obliques ;
- Des petites oreilles peu ourlées ;
- Une petite bouche avec une langue qui a tendance à sortir ;
- Des petites dents d'apparition retardée ;
- Un cou court avec un excès de peau sur la nuque ;
- Une hypotonie musculaire ;
- Un gros ventre avec hernie ombilicale ;
- Un pli palmaire unique ;

Dans la trisomie 21 libre, la formule chromosomique de la personne atteinte est donc de 47 (45A + XY ou XX). Le chromosome 21 supplémentaire vient presque toujours de la mère. L'origine de cette maladie génétique se situe lors de la gamétogenèse, et plus précisément à la mauvaise répartition des chromosomes homologues au cours de la première métaphase de la méiose. Un des gamètes ainsi formé comportera deux chromosomes de la 21^e paire, au lieu d'un seul, ce qui, après fécondation de ce gamète par un autre « normal » formera une cellule œuf dont la 21^e paire possède 3 chromosomes.

Dans le cas de la trisomie 21 par translocation, il y a fusion de deux chromosomes 21 par le mécanisme dit de translocation. Il s'agit donc d'un chromosome apparent ayant le contenu génétique de deux chromosomes. La formule chromosomique de la personne atteinte de cette forme de trisomie 21 est donc 45,XY ou 45,XX .

La plupart des trisomies ne sont pas viables et conduisent à des avortements précoces spontanés. Quelques unes cependant sont tolérées jusqu'au terme de la grossesse.

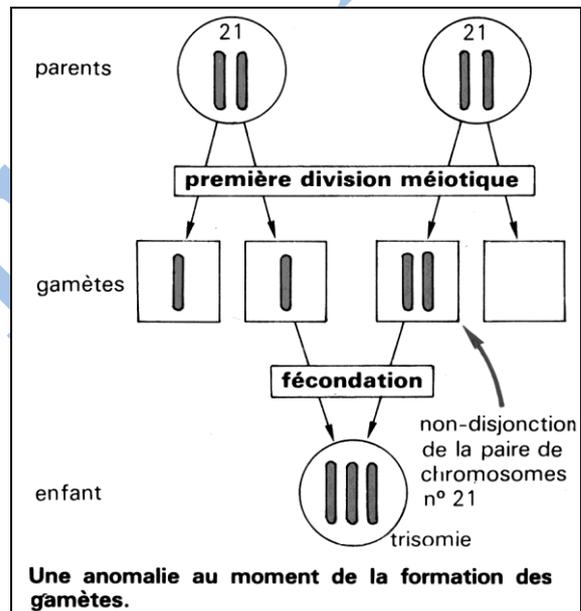
- Certaines, comme les trisomies 13 et 18, entraînent rapidement la mort de l'enfant au bout de quelques semaines ou de quelques mois.
- D'autres, comme la trisomie 8, n'entraînant que des handicaps plus légers, sont compatibles avec la vie.

2) Syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner affecte des sujets féminins : ces derniers restent de petite taille, sont stériles et les caractères sexuels secondaires ne se développent pas ou peu. Le caryotype de ces sujets se caractérise par la présence d'un seul chromosome X au lieu de deux.

3) Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter affecte des sujets masculins qui présentent à la fois des caractères sexuels secondaires de type masculin (grande taille, épaules larges....) et de type féminin (hanches



larges...). Ils sont stériles en raison d'un développement testiculaire très faible. Leur caryotype montre systématiquement la présence d'un chromosome surnuméraire, soit la formule chromosomique : 44 autosomes + XXY.

4) La maladie triplo-X :

C'est une maladie chromosomique caractérisée par 3 chromosomes X au lieu de 2 pour la paire sexuelle. L'individu atteint est une femme mais elle est stérile. Les origines de cette anomalie chromosomique ont lieu au cours de la méiose.

5) Cas de Y :

Il se forme un embryon mâle et avorte avant l'achèvement de son développement. C'est un cas de monosomie.

6) Cas de XYY :

C'est un homme géant agressif qui tend à commettre des crimes. C'est un cas de trisomie.

7) Délétion et translocation :

- **Cas de délétion :** On connaît aussi des maladies chromosomiques provoquées par l'absence d'un fragment de chromosome. Cette déficience ou délétion se traduit de façon différente selon le chromosome qui en est affecté. La délétion du bras court du chromosome n° 18 entraîne des anomalies oculaires, des malformations du visage et un retard mental. La délétion du bras court du chromosome n° 5 entraîne une débilité mentale importante et diverses malformations dont celle du larynx. A la naissance, l'enfant émet des sortes de miaulements (d'où le nom de « maladie du cri du chat »).

- **Cas de translocation :** La translocation est un remaniement structural qui résulte du transfert d'un segment de chromosome ou d'un chromosome entier sur un autre chromosome :

- *La translocation robertsonienne :* le caryotype d'une femme comprend, dans ce cas, 46 chromosomes. L'étude montre qu'il existe un seul chromosome 21 libre, au lieu de 2. Le second chromosome 21 est porté par le chromosome 14. Cette femme est normale, car son caryotype est complet, mais il comporte un chromosome hybride 14-21 et deux chromosomes libres 14 et 21. Dans ce cas la translocation est équilibrée.

- *La translocation réciproque :* la cassure des chromosomes entraîne l'échange mutuel de segments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues. Dans ce cas, le remaniement des structures ne modifie pas le matériel génétique. Le remaniement est équilibré et ne provoque pas de troubles chez l'individu.

- Les sujets portant des translocations équilibrées ont un phénotype normal ; mais, lors de la gamétogenèse, au moment de la méiose, des gamètes anormaux vont se former par mauvaise ségrégation des chromosomes homologues. Les enfants risquent alors d'être anormaux. Ainsi, une translocation équilibrée du chromosome 21 chez le père ou la mère, transmise à l'enfant, donnera une trisomie 21.

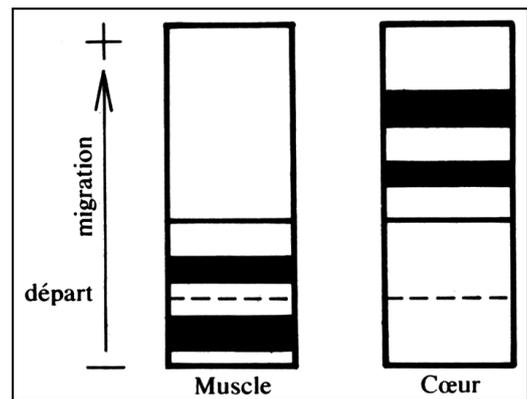
D) Electrophorèse

L'électrophorèse est – avec la chromatographie – la principale des techniques utilisées en biologie pour la séparation et la caractérisation des molécules. Elle a quelques applications en chimie, mais est principalement utilisée en biochimie ou biologie moléculaire pour la séparation des protéines ou celle des acides nucléiques.

C'est une technique de laboratoire qui permet de mettre en évidence et de séparer les différents constituants d'un liquide afin de permettre leur étude isolément. Ce phénomène est obtenu grâce à l'utilisation d'un champ électrique appliqué à ce liquide contenant les éléments qui vont se déplacer vers des électrodes que l'on met dans ce liquide.

Il existe plusieurs techniques dont :

- L'électrophorèse sur plaque : c'est une technique qui permet de séparer les protéines ou enzymes d'un mélange d'après leurs charges respectives. Au terme de la migration électrophorétique la mobilité d'une protéine dépendra de sa quantité d'acides aminés chargés positivement ou négativement. L'utilisation de réactions enzymatiques permet de visualiser les bandes enzymatiques sous forme d'un zymogramme.
- L'électrophorèse sur gel d'agarose ou de polyacrylamide :



Les multiples applications scientifiques et technologiques impliquant l'étude de l'ADN font appel à différentes techniques. Parmi elles, l'électrophorèse sur gel d'agarose ou de polyacrylamide qui est une des plus communément utilisées car elle permet de séparer des molécules en fonction de leur taille, préalable indispensable dans de multiples applications, notamment pour identifier des fragments d'ADN découpés par des enzymes, pour identifier un gène ou pour établir des empreintes génétiques par Southern Blot.

L'électrophorèse d'ADN sur gel d'agarose ne présente guère de difficultés techniques et peut être utilisée aisément en travaux pratiques. En conjonction avec divers outils informatiques désormais communs (traitement de texte, tableur, logiciels d'acquisition et de traitement d'images), l'analyse des résultats peut conduire à des développements importants permettant de mieux comprendre l'intérêt tant scientifique que pratique des technologies de l'ADN.

E) Médecine prédictive

Pendant des siècles, la médecine s'est limitée à soigner les malades. Le début du 20^e siècle a connu le développement d'une médecine préventive qui vise à protéger les sujets sains en intervenant avant l'apparition éventuelle de la maladie.

Au cours des dernières décennies, une autre médecine qualifiée de médecine prédictive a vu le jour. Elle a pour but de prévenir dès la vie embryonnaire, l'apparition d'une affection chez un individu qui présente un risque génétique.

Le diagnostic prénatal dont les conséquences sur la santé publique sont considérables constitue un état primordial de cette médecine.

Dans le cas d'une grossesse à risques, le diagnostic repose sur des analyses faites sur des tissus embryonnaires prélevés le plus tôt possible.

Trois principales techniques obstétricales permettent d'accéder aux tissus fœtaux en vue d'analyses diverses :

• **L'amniocentèse**, pratiquée à 17 semaines de grossesse, est la plus ancienne des techniques de diagnostic prénatal; elle consiste à ponctionner 20 ml environ de liquide amniotique dans lequel se trouvent des cellules du fœtus.

• **Le prélèvement du sang fœtal** dans le cordon ombilical peut être réalisé sous fœtoscopie ou sous échographie vers 18 à 20 semaines de grossesse. Les prélèvements de peau ou de foie (nécessaires à certains diagnostics) ne peuvent être réalisés que par fœtoscopie.

• **La biopsie de villosités choriales** est née de la nécessité qui s'est fait sentir de prélever des cellules fœtales à un stade plus précoce de la grossesse ; elle se pratique dès la huitième semaine et consiste à prélever des villosités (amas cellulaire) d'origine fœtale grâce à une pince à biopsie introduite par le col de l'utérus, sous contrôle échographique.

Les recherches effectuées sur les prélèvements sont très variées :

- détection d'aberrations chromosomiques par réalisation d'un caryotype à partir de cellules fœtales ;
- détection de maladies héréditaires du métabolisme par recherche de certaines substances dans les prélèvements ou, plus récemment, par l'utilisation de «sondes» radioactives se fixant spécifiquement sur le gène de la maladie.

Exercices

Exercice 1

Lors de croisements de pois lisses avec des pois ridés, on obtient à la première génération (F_1) 100 % de pois lisses.

Le croisement entre pois F_1 donne 733 pois lisses et 267 pois ridés. Cette proportion est-elle conforme à celle prédite par les lois de Mendel ?

Exercice 2

Le croisement d'une plante à fleurs bleues avec une plante à fleurs blanches donne en F_1 des plantes toutes à fleurs bleu pâle. Si l'on croise deux plantes à fleurs bleu pâle de F_1 , on obtient en F_2 : 27 bleues, 49 bleu pâle et 24 blanches. Analysez cette descendance.

Exercice 3

Le croisement d'une souris sans queue avec une souris normale donne, en F_1 , 10 souris sans queue et 9 normales.

Le croisement subséquent de deux souris sans queue (F_1) donne, en F_2 , 10 souris normales, 21 sans queues et 9 souris mortes. Analysez les résultats.

Exercice 4

Le croisement de deux drosophiles à yeux rouges donne, en F_1 , 50 femelles à yeux rouges, 25 mâles à yeux rouges et 25 mâles à yeux blancs.

Lorsqu'on croise des mâles à yeux blancs (F_1) avec des femelles à yeux rouges (F_1), 52 croisements donnent 30 mâles yeux rouges et 33 femelles yeux rouges.

48 croisements donnent 22 mâles yeux rouges, 24 femelles yeux rouges, 21 mâles yeux blancs et 23 femelles yeux blancs

Analysez ces résultats.

Exercice 5

Le croisement d'une plante grande, verte avec une plante naine jaune donne, en F_1 , 20 plantes grandes vertes et 20 plantes naines vertes.

Un autre croisement d'une plante grande, verte avec une plante naine jaune (plantes différentes du premier croisement) donne, en F_1 , 19 plantes grandes vertes et 21 plantes grandes jaunes. Analysez ces résultats.

Exercice 6

On croise deux variétés pures de maïs, l'une à graines jaunes et ridées, l'autre à graines incolores et lisses. F_1 obtenue est croisée avec une variété pure à graines ridées et incolores, ce qui a donné les résultats suivants :

- 962 grains jaunes ridés ;
- 34 grains jaunes lisses ;
- 968 grains incolores lisses ;
- 36 grains incolores ridés.

Le croisement des individus de la F_1 avec une variété pure à grains lisses et incolores a fourni :

- 996 grains jaunes lisses ;
- 1004 grains incolores lisses.

Interprétez ces résultats. Etablissez la carte génétique si cela est possible.

Exercice 7

Chez la drosophile, «ailes miniatures» (m) est récessif par rapport à «ailes normales» (M) et «yeux vermillon» (v) est récessif par rapport à «yeux normaux» (V). On croise une femelle hétérozygote pour les deux traits avec un mâle aux yeux vermillon et aux ailes miniatures. On obtient la progéniture suivante :

- 140 mouches aux ailes normales et aux yeux normaux,
- 3 mouches aux ailes normales et aux yeux vermillon,
- 6 mouches aux ailes miniatures et aux yeux normaux,
- 151 mouches aux ailes miniatures et aux yeux vermillon.

A) Quelles étaient les combinaisons alléliques du parent femelle ?

B) Quel est le pourcentage de recombinaisons entre V et M ?

Une drosophile femelle hétérozygote pour les allèles récessifs «corps sombre» (s) et «ailes miniatures» est croisée avec un mâle au corps sombre et aux ailes miniatures; on obtient la progéniture suivante :

- 250 mouches au corps normal et aux ailes normales,
- 15 mouches au corps normal et aux ailes miniatures,
- 20 mouches au corps sombre et aux ailes normales,
- 215 mouches au corps sombre et aux ailes miniatures.

A) Représentez schématiquement les combinaisons alléliques du parent femelle.

B) Dessinez les positions relatives des loci V, S et M

C) Quel(s) croisement(s) supplémentaire(s) devrait-on effectuer pour répondre de façon concluante à la partie B) de la question ?

D) De quelle façon aurait-on pu dresser la carte des trois loci grâce à une seule expérience ?

Exercice 8

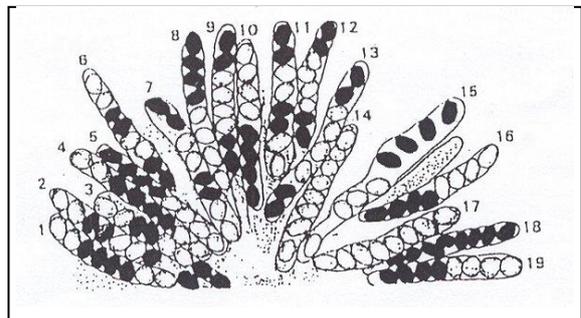
Chez la souris, le gène C est responsable de la coloration du pelage ; l'allèle c, récessif, donne un pelage blanc. La marche rectiligne est régie par un gène V ; l'allèle récessif v donne des souris valseuses. Les deux gènes sont localisés sur des chromosomes différents. Le croisement d'une souris normale colorée avec une souris valseuse blanche donne une descendance répartie comme suit :

- 8 souris normales colorées
- 7 souris valseuses colorées
- 9 souris normales blanches
- 6 souris valseuses blanches

Quel est le génotype probable des parents ?

Exercice 9

Sordaria est un genre de moisissure facile à cultiver au laboratoire. Elle est formée par des filaments mycéliens, composés de cellules haploïdes ($n = 7$). Dans certaines conditions, deux filaments mycéliens peuvent fusionner et engendrer des organes reproducteurs, les périthèces. Certaines cellules du périthèce voient leurs noyaux fusionner : cela correspond à une fécondation. Le zygote formé subit immédiatement une méiose, suivie d'une mitose. Le zygote engendre ainsi un asque, longue cellule en bouteille contenant 8 spores. Les asques contenus dans un périthèce forment un bouquet, aisément observable.



On croise expérimentalement deux souches de Sordaria : une souche à spores blanches (phénotype [bl]) et une souche à spores noires (phénotype [n]).

Le document ci-contre montre l'aspect d'un bouquet d'asques issus d'un tel croisement.

1. Recensez les différents types d'asques observés.
2. Expliquez par quels mécanismes ils se forment.
3. Calculez la distance entre le locus et le centromère.

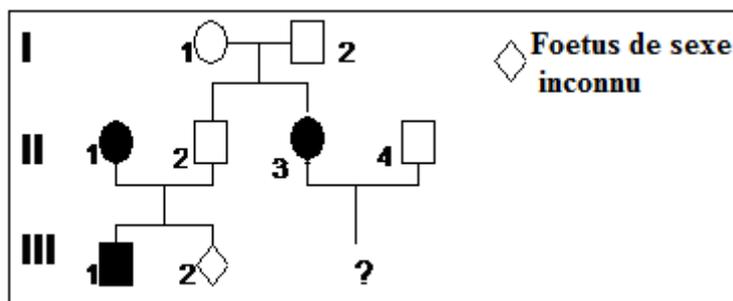
Exercice 10

La mucoviscidose est une maladie grave associant troubles digestifs et respiratoires. Ces troubles, qui s'aggravent avec l'âge, sont dus à une viscosité excessive des sécrétions des glandes muqueuses de l'organisme.

Un individu sans antécédents familiaux connus a un risque sur 22 d'être hétérozygote pour le gène considéré.

Le document suivant présente l'arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints de mucoviscidose.

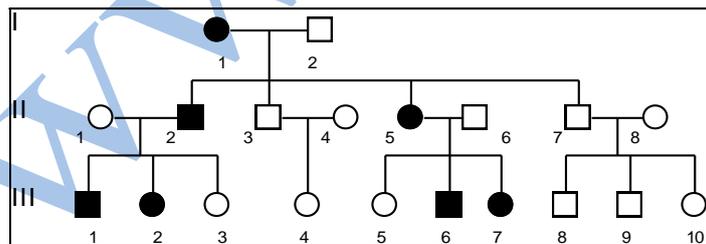
- 1°) Etablir, à partir d'arguments précis, le mode de transmission de la maladie.
- 2°) Calculer le risque pour un couple pris au hasard dans la population d'avoir un enfant atteint.
- 3°) Calculer le risque pour le couple II₃ - II₄, d'avoir un enfant atteint.



Exercice 11

L'otospongiose est une maladie qui affecte l'oreille et provoque une surdité par ankylose de l'étrier (osselet de l'oreille moyenne).

Le mode de transmission de cette maladie héréditaire peut être analysé à partir de la généalogie présentée ci-dessous.



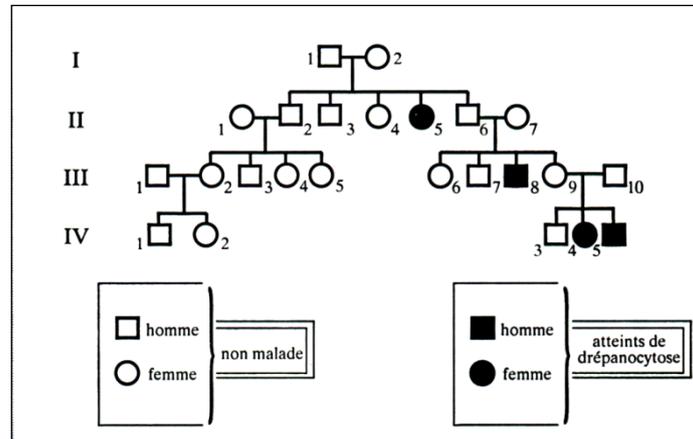
1. Quel est le mode de transmission de cette maladie (dominant ou récessif). Justifiez votre choix?
2. Le gène responsable de cette maladie est-il lié au sexe ou porté par un autosome? Envisagez les deux éventualités.
3. Si la femme III₂ et l'homme III₆ se marient, quelle est la probabilité pour ce couple de donner naissance à un enfant atteint d'otospongiose ?

Exercice 12

La drépanocytose ou anémie falciforme est une affection grave caractérisée par un aspect anormal des hématies qui prennent une forme de faucille. Ces hématies renferment une hémoglobine anormale, dite Hb_s. Cette molécule présente une anomalie dans la séquence des acides

aminés au niveau de la chaîne β , par rapport à celle de l'hémoglobine normale Hb_a. La drépanocytose est une maladie héréditaire. Elle est déterminée par l'allèle s (forme mutée de l'allèle n) du gène responsable de la synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine.

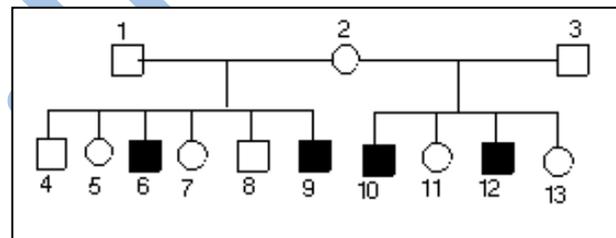
- 1) Le document suivant présente un arbre généalogique d'une famille dont certains membres sont atteints par cette affection.



- En utilisant les renseignements fournis par ce document, démontrez si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif par rapport à l'allèle normal n.
- Est-il transmis par les hétérochromosomes ou par les autosomes ? Justifiez votre réponse.
- Ecrire les génotypes du couple I₁-I₂ et de leurs enfants. Les justifier.

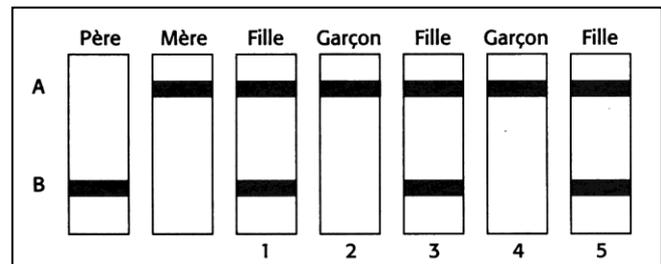
Exercice 13

À partir de l'arbre généalogique ci-contre, déterminez les caractéristiques de la tare représentée en noir (carrés = mâles, cercles = femelles).



Exercice 14

Le recours à l'électrophorèse apporte dans certains cas des précisions sur les génotypes, soit en y soumettant des fragments d'ADN, soit des protéines qui informent sur les allèles qui les ont codés. Une enzyme indispensable à l'organisme (une déshydrogénase qui agit sur le glucose) existe sous deux formes efficaces A et B synthétisées par deux allèles A et B. On peut séparer ces deux formes par électrophorèse.



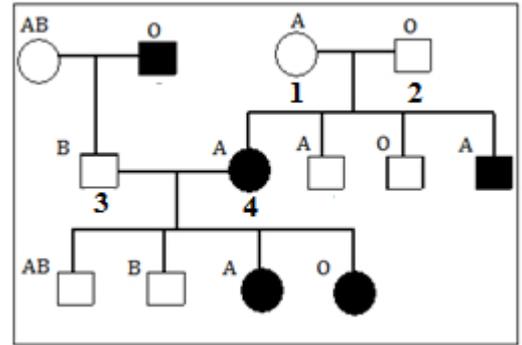
Les résultats de l'électrophorèse pour les protéines A et B données ci-dessus concernent les membres, tous normaux, d'une famille.

- Le gène codant pour cette enzyme est localisé sur le chromosome X. Montrer que l'électrophorèse confirme cette donnée.
- Déterminer le génotype de chacun des membres de cette famille.

Exercice 15

L'alkaptonurie est une maladie extrêmement rare. On a montré récemment que le gène responsable de l'alkaptonurie (ALK) se trouve sur le chromosome 9, qui porte également le gène codant pour le groupe sanguin ABO, avec une fréquence de recombinaisons de 11 % entre loci.

Voici l'arbre généalogique d'une famille où l'on rencontre cette maladie. Les individus malades sont dessinés en noir. On y trouve en plus le groupe sanguin des individus.



Les deux allèles du locus ALK sont notés ALK^+ et ALK^- . Les trois allèles du locus ABO sont notés A, B (qui sont codominants) et O (qui est récessif vis-à-vis de A et B).

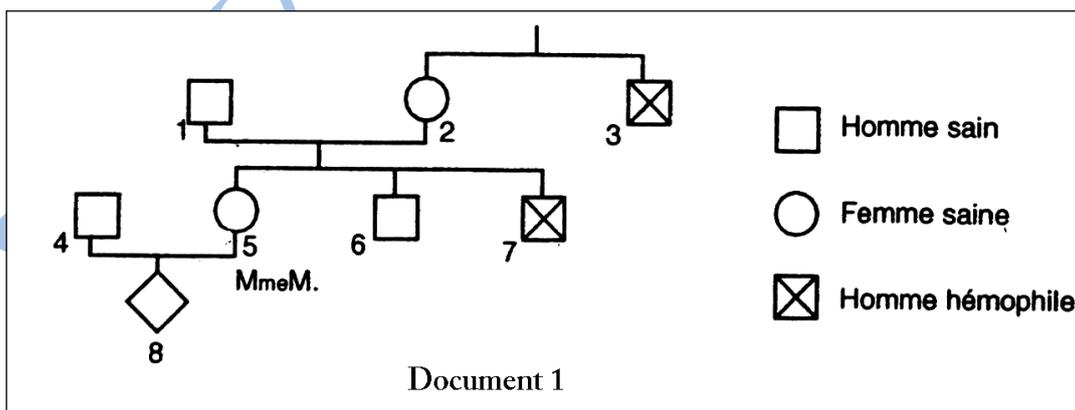
- 1 - Quel est le génotype de l'individu 1 aux loci ALK et ABO ?
- 2 - Quel est le génotype de l'individu 2 aux loci ALK et ABO ?
- 3 - Quel est le génotype de l'individu 3 aux loci ALK et ABO ?
- 4 - Quels allèles de chaque gène sont portés par le chromosome paternel et quels allèles sont portés par le chromosome maternel ?
- 5 - Les individus 3 et 4 attendent leur cinquième enfant. Un médecin prélève un échantillon sanguin sur le fœtus et détermine que l'enfant est du groupe sanguin B. Quelle est la probabilité que l'enfant soit atteint d'alkaptonurie ? Justifiez votre réponse.

Exercice 16

L'hémophilie B est une maladie génétique se traduisant par des troubles de la coagulation dus à l'absence dans le plasma sanguin d'une substance appelée « facteur IX ».

Cette protéine indispensable est synthétisée sous le contrôle d'un gène porté par le chromosome X ; un allèle de ce gène est à l'origine de l'anomalie.

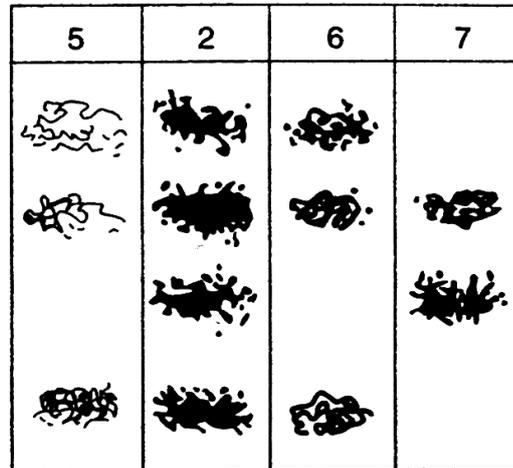
Le document 1 est celui d'une famille qui comprend plusieurs sujets atteints. Madame M. dont le conjoint n'est pas hémophile attend un enfant et elle s'inquiète.



- 1) Ecrire le génotype certain ou possible de chaque individu.
- 2) Quelle probabilité madame M. a-t-elle d'avoir un enfant hémophile, sachant que la présence en double exemplaire de l'allèle muté h chez un embryon provoque la mort de ce dernier ?
- 3) Afin de déterminer si madame M. est porteuse de l'allèle muté, on recherche la présence de cet allèle par une technique complexe d'analyse d'ADN.

A partir de l'allèle normal du gène (constitué par un fragment d'une molécule bicaténaire d'ADN), on prépare une sonde radioactive. Cette sonde est analogue au brin codant du gène normal. On incube ensuite cette sonde radioactive avec l'ADN issu des sujets 2, 5, 6 et 7.

La sonde reconnaît l'ADN correspondant aux formes normale et mutée du gène et elle s'y fixe. On soumet ensuite ces « hybrides » à l'action d'une enzyme qui les fragmente. Les fragments sont ensuite séparés par électrophorèse. Le document 2 ci-dessous présente les clichés obtenus pour les sujets 2, 5, 6 et 7.



Document 2

Madame M., peut-elle être rassurée ?

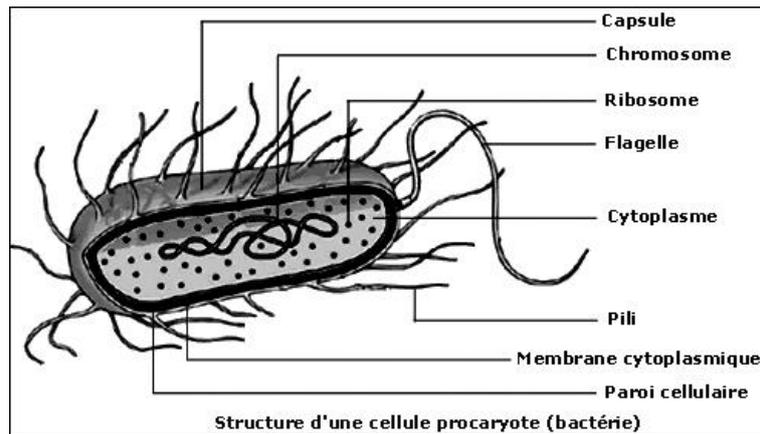
CHAPITRE III : GENIE GENETIQUE

I- Notions de microbiologie

1- Bactéries

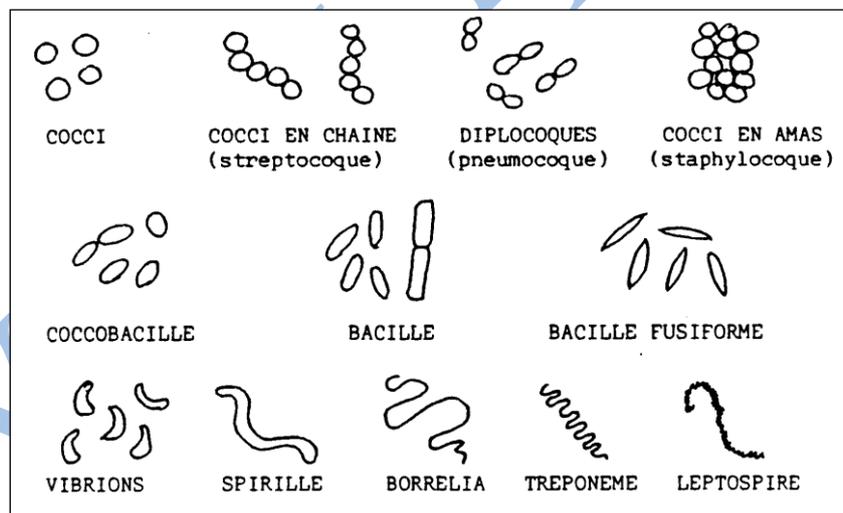
Les **bactéries** (*Bacteria*) sont des organismes vivants unicellulaires procaryotes (caractérisées par une absence de noyau et d'organites).

La plupart des bactéries possède une paroi cellulaire glucidique, le peptidoglycane. Les bactéries les plus grosses mesurent plus de 2 μm et on considérait jusqu'à il y a peu que les plus petites mesuraient 0,2 μm , mais on a depuis peu découvert des « ultramicrobactéries », y compris en eau douce.



Les formes des bactéries sont variées. On distingue :

- des formes rondes ou coques (coccus en latin, au pluriel cocci),
- des formes allongées en bâtonnet ou bacilles,
- des formes intermédiaires ou coccobacilles,
- des formes plus ou moins spiralées.

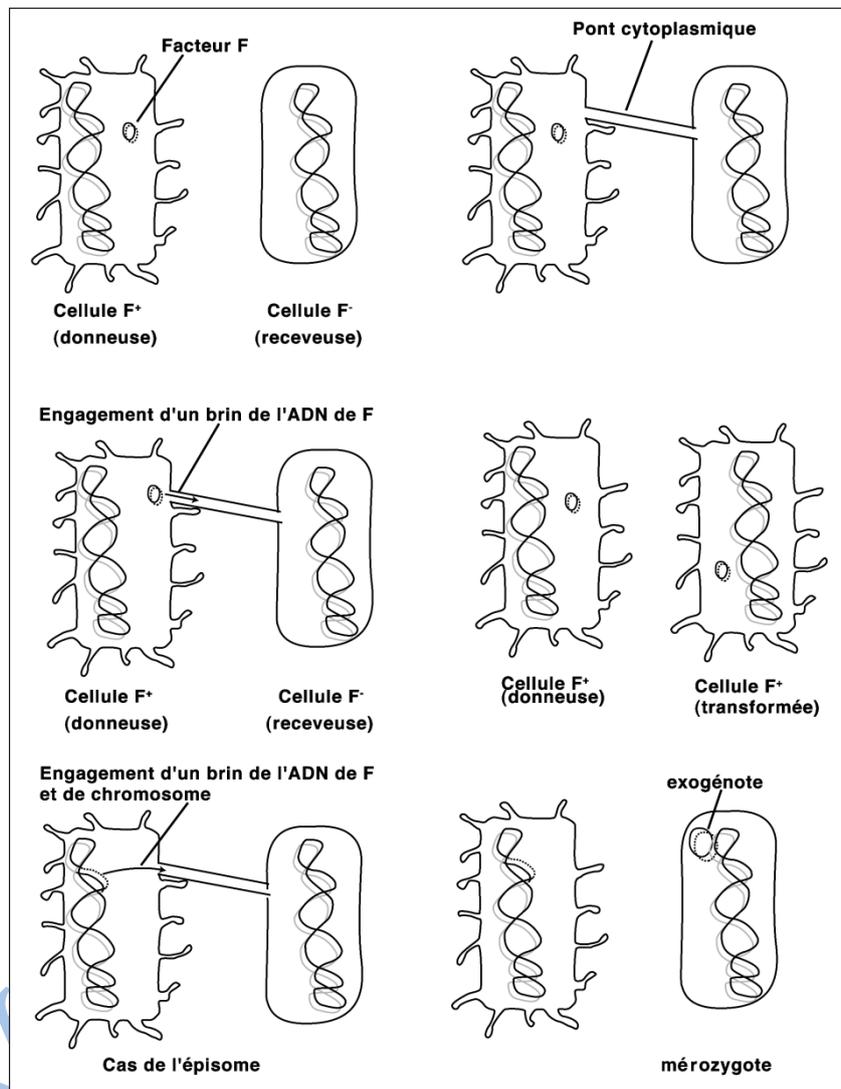


La conjugaison Bactérienne :

Pour des souches possédant un certain génotype, les cellules sont capables d'émettre des prolongements cytoplasmiques jusqu'à des cellules d'un génotype différent et de faire circuler des éléments génétiques par ce pont. Les éléments génétiques ainsi transférés d'une cellule "donneuse" à une cellule receveuse (l'échange n'est pas réciproque) sont de nature variée. Le premier élément identifié a été baptisé facteur F (comme fertilité).

Il s'agit de l'une des "pièces détachées" du génome bactérien que sont les petites molécules d'ADN circulaires, extrachromosomiques, appelées plasmides. Dans le cas du facteur F, il s'agit en

fait d'un épisode qui peut se comporter soit comme un plasmide soit, par un mécanisme de recombinaison, s'intégrer au chromosome bactérien. Dans ce dernier cas, son transfert, par conjugaison, peut entraîner un morceau du chromosome. Ce phénomène (rare) permet la formation de diploïdes partiels, c'est à dire que la bactérie receveuse possède des informations génétiques provenant d'une autre cellule. Le petit fragment de génome ainsi ajouté à l'ensemble résident est appelé exogénote. Sauf s'il possède une origine de répllication et se transmet de façon autonome, cet élément génétique n'est pas stable et se perd en quelques heures, dans certains cas, il peut cependant s'intégrer au chromosome de la bactérie receveuse par recombinaison homologue.

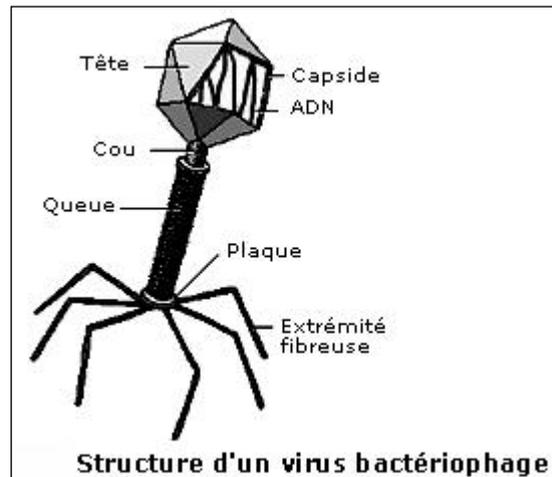


*** Remarque :** *Pour des raisons mécaniques, le pont cytoplasmique de conjugaison est rapidement rompu, en aucun cas le transfert d'une copie complète du chromosome de la cellule donneuse ne peut avoir lieu. D'où le terme de mérozygote parfois utilisé pour désigner le diploïde partiel. Le mot zygote rappelle qu'il s'agit de sexualité, c'est à dire de mise en commun d'informations génétiques d'origines différentes mais, chez les procaryotes, la sexualité n'est pas associée à la reproduction.*

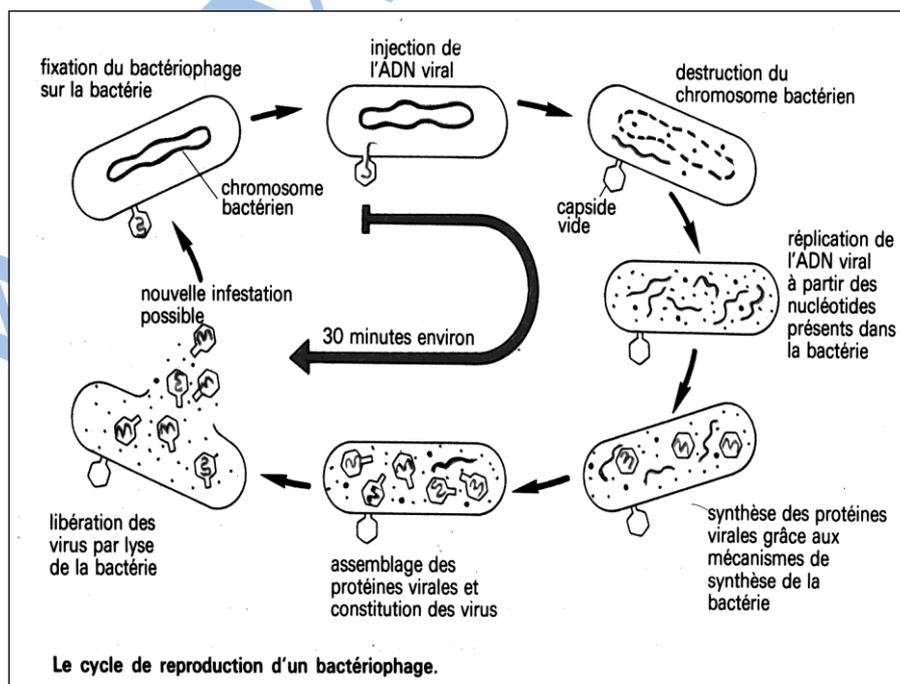
2- Virus

Les virus sont les plus petits des micro-organismes. Leur taille est de l'ordre de quelques nanomètres ; ils ne sont observables qu'au microscope électronique.

Ce sont des parasites obligatoires de toutes cellules vivantes des animaux, des plantes et bactéries. Leur croissance et leur multiplication ne peuvent s'effectuer qu'à l'intérieur d'une cellule vivante ce qui entraîne, en général, la destruction de la cellule-hôte. Les virus parasites des bactéries sont appelés bactériophages.



Le phage est constitué d'ADN enfermé dans une enveloppe protéique ou capsid. Son cycle de reproduction débute par l'injection de l'ADN phagique à l'intérieur d'une bactérie. On assiste alors à plusieurs réplifications de cet ADN, suivies d'une synthèse de capsides qui aboutit, au bout de 30 minutes environ à la lyse de la bactérie et à la libération d'une centaine de phages.



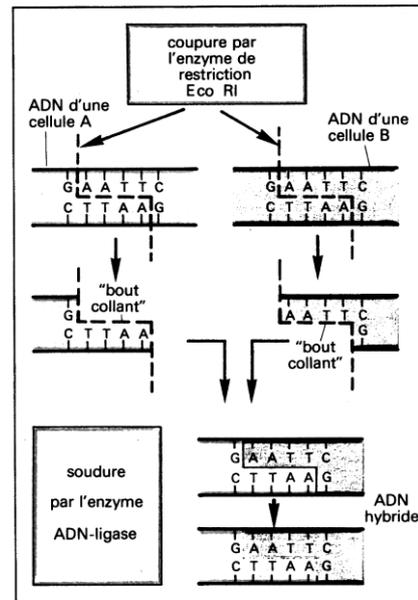
II- Les outils

1- Enzymes

Pour cloner un gène, il faut d'abord le récupérer à partir de la macromolécule qui le porte.

Cette opération est réalisée notamment par des enzymes de restriction, qui coupent l'ADN de manière spécifique et reproductible au niveau d'une séquence particulière de bases (site de restriction).

Les extrémités créées sont complémentaires les unes des autres; ces propriétés sont utilisées par le biochimiste pour séparer, puis parfois réassocier, des fragments d'ADN définis.



Les enzymes de restriction et les ADN-ligases sont les « ciseaux » et la « colle » du génie génétique.

Il existe plusieurs sortes d'enzymes de restriction comme le montre le tableau suivant.

Enzyme	Source	Sequence reconnue	Coupure
Eco RI	Escherichia coli	5'GAATTC 3'CTTAAG	5'---G AATTC---3' 3'---CTTAA G---5'
BamHI	Bacillus amyloliquefaciens	5'GGATCC 3'CCTAGG	5'---G GATCC---3' 3'---CCTAG G---5'
HindIII	Haemophilus influenzae	5'AAGCTT 3'TTCGAA	5'---A AGCTT---3' 3'---TTCGA A---5'
MstII	Microcoleus species	5'CCTNAGG 3'GGANTCC	
TaqI	Thermus aquaticus	5'TCGA 3'AGCT	5'---T CGA---3' 3'---AGC T---5'
NotI	Nocardia otitidis	5'GCGGCCGC 3'CGCCGGCG	
HinI	Haemophilus influenzae	5'GANTC 3'CTNAG	
AluI	Arthrobacter luteus	5'AGCT 3'TCGA	5'---AG CT---3' 3'---TC GA---5'

Des enzymes de synthèse de l'ADN in vitro sont impliquées dans les grandes opérations du génie génétique. Il s'agit d'abord de l'ADN polymérase (ADN pol. I de Kornberg) qui est capable de synthétiser un ADN bicaténaire à partir d'un ADN monocaténaire contenant une amorce ('primer') avec une extrémité 3'OH libre. Une deuxième enzyme; la transcriptase reverse; capable de synthétiser de l'ADN à partir de l'ARN (ADN polymérase ARN dépendante) est impliquée dans la fabrication d'un ADN bicaténaire à partir d'un ARN. Le deuxième brin de l'ADN est synthétisé simultanément avec l'élimination de l'ARN par la ribonucléase H associée à la même enzyme.

Des ligases permettent de relier les extrémités franches (ligases du bactériophage T4) ou les extrémités à bouts collants (ligase d'E. coli) résultant de l'action des enzymes de restriction sur l'ADN.

2. Sondes moléculaires

C'est la propriété d'appariement des acides nucléiques, selon les lois de la complémentarité entre deux séquences de bases qui a permis d'élaborer cette méthode de détection des fragments. Il suffit de disposer d'une copie fidèle et pure d'un gène pour repérer la séquence complémentaire sur le génome. Cette copie, appelée sonde, est spécifique, c'est-à-dire qu'elle ne peut s'hybrider qu'avec le gène dont elle est la copie. Il convient d'abord de dissocier, par chauffage à 100°C, les brins d'ADN qui composent le gène, afin qu'ils se réassocient avec la sonde. Le " marquage " de la sonde par des isotopes radioactifs; et plus rarement par des marqueurs non radioactifs, dits " froids ", repérables au moyen d'anticorps; permet de la suivre jusqu'à son point de fixation.

3. Plasmides

Les plasmides sont des molécules d'ADN circulaires rencontrées dans la nature, chez les bactéries et certains Eucaryotes unicellulaires, comme la levure.

Les plasmides rencontrés spontanément dans la nature ont la faculté de se répliquer de façon autonome et comportent souvent des gènes de résistance aux antibiotiques, tels la tétracycline ou l'ampicilline. On a exploité ces gènes dans le but de distinguer les cellules hôtes porteuses du vecteur de celles auxquelles il fait défaut. Les plasmides sont en général introduits sous forme d'ADN bicaténaire dans les cellules bactériennes où ils persistent soit en exemplaire unique, soit en exemplaires multiples. Les plasmides peuvent être de petite taille (5 000 paires de bases ou moins). Ces propriétés en font des outils idéaux de manipulation d'ADN recombinant *in vitro* et *in vivo*. On a obtenu quelques vecteurs plasmidiens capables de transformer aussi bien des cellules eucaryotiques que procaryotiques. Pareils plasmides sont appelés *vecteurs navette*, puisqu'ils peuvent servir, par exemple, à transférer un ADN cloné, de la cellule E. coli dans laquelle l'ADN est facilement propagé, à la levure où certains gènes d'Eucaryotes s'expriment plus facilement.

III- Etapes de transfert de gènes

1. Isoler le gène

Lorsque le gène que l'on désire « faire fonctionner » a été repéré dans l'ADN d'une cellule, deux techniques différentes sont employées ; elles utilisent soit directement l'ADN correspondant au gène soit l'ARN messager, copie de ce gène. Les « outils » employés sont des enzymes :

- enzymes de restriction qui permettent de découper l'ADN en des points déterminés.,
- enzymes transcriptases inverses qui permettent de synthétiser le fragment d'ADN correspondant au gène à partir de l'ARN messager.

2. Multiplier le gène

Le gène recherché ayant été isolé ou reconstitué, il s'agit maintenant de l'obtenir en grande quantité. Le support idéal est alors constitué par un plasmide extrait d'*Escherichia coli*. Cette technique de multiplication du gène comporte les opérations suivantes :

- extraction puis coupure du plasmide (par une enzyme de restriction) ;
- insertion du gène dans le plasmide puis fermeture de celui-ci (grâce à des enzymes ligases) ; l'ADN bactérien ainsi transformé est dit « recombiné » ;
- introduction du plasmide dans une cellule bactérienne chargée de sa multiplication. ;
- culture de cette bactérie recombinée qui, en se divisant, donne un **clone** (population d'individus tous identiques).

3. Faire fonctionner le gène

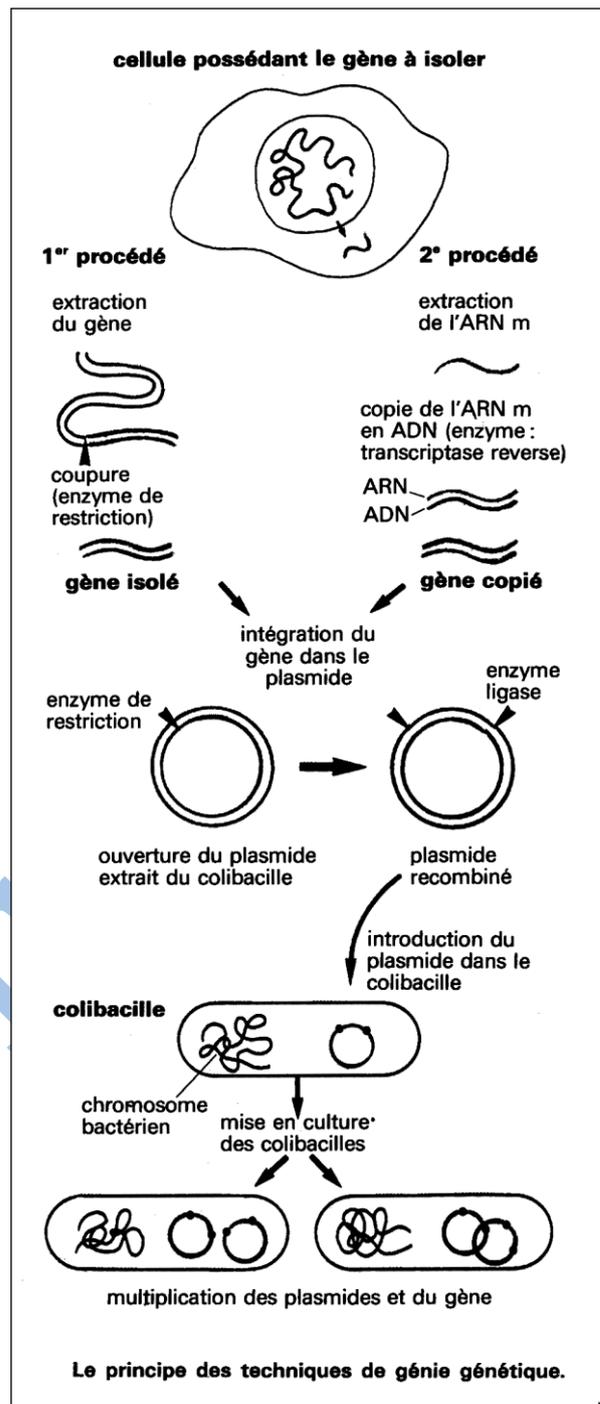
Le gène doit maintenant être à nouveau isolé puis introduit dans une cellule hôte chargée de la synthèse de la substance recherchée. Le choix dépend non seulement de la nature de la substance à produire mais aussi des modalités d'isolement possibles, sécrétion ou extraction.

Le plus souvent la cellule hôte est une bactérie, mais parfois une levure ou une cellule animale en culture lui sont préférées. Le gène simplement inclus dans le plasmide « vecteur de multiplication » ne peut fonctionner dans la cellule hôte que s'il est accompagné de **signaux** qui favorisent sa transcription (ce sont de courtes séquences d'ADN « régulatrices » ou « promotrices » qui précèdent et suivent le gène).

Ainsi, accompagné de signaux convenables, le gène est introduit dans un nouveau plasmide, qui joue le rôle de « **vecteur de production** », lui-même transféré dans la cellule hôte. Le taux de réussite de ces opérations reste faible (1% maximum pour les levures).

4. Produire en quantité industrielle

Les cellules ayant accepté le vecteur et produisant la substance recherchée sont triées puis placées dans des conditions optimales de multiplication et de production. Pour les bactéries et les levures, ces conditions sont réalisées dans des **fermenteurs** qui peuvent être de grande taille. La substance recherchée constitue jusqu'à 10% à 15% des protéines produites par la cellule bactérienne. Si le produit est sécrété, on obtient des rendements variant du mg au g par litre de culture. Il reste ensuite à extraire le produit, à le purifier et à en vérifier la conformité chimique avec la substance que l'on désire produire.



IV- Domaines d'application

« Le génie génétique a déjà permis la localisation en 1986, du gène de la myopathie de Duchenne, et en 1989, de celui de la mucoviscidose.

Repérés, les gènes font ensuite l'objet d'analyses concernant leur séquence, leur expression, leur régulation et leur(s) mutation(s).

La thérapie génique devient ensuite possible.

La production de protéines par génie génétique

En permettant d'amplifier la production d'une protéine, le génie génétique participe à la mise en place de traitements des maladies dues à une perte de fonction ou à l'absence d'une protéine. Plusieurs substances, nécessaires à l'organisme humain, sont fabriquées par l'intermédiaire de bactéries, notamment *Escherichia coli*, qui intègrent et laissent s'exprimer aisément un gène étranger: l'insuline traite le diabète, l'hormone de croissance est utilisée dans le cas du nanisme, l'activateur tissulaire du plasminogène sert contre l'infarctus du myocarde, etc. Le premier vaccin non pathogène, élaboré par génie génétique à l'Institut Pasteur en 1986, immunise contre l'hépatite B.

Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal d'une maladie génétique est aujourd'hui possible lorsque le gène défectueux est connu. L'analyse est faite à partir de l'ADN fœtal récupéré à l'état de traces dans les cellules du liquide amniotique (16^{ème} semaine) ou dans les enveloppes fœtales (8^{ème} semaine).

Les progrès en matière de diagnostic sont liés à ceux de la P.C.R. (" Polymérase Chain Reaction "), technique mise au point dans les années 1980. Elle amplifie une séquence existant à l'état de traces, grâce à une enzyme polymérase qui recopie, toutes les six minutes, les fragments existants. Lorsque le gène déficient est inconnu, le diagnostic est indirect: on recherche, par exemple, une synthèse protéique dont on sait qu'elle est gouvernée par un gène transmis héréditairement de façon étroitement associée au gène déficient; le gène codant pour cette protéine est appelé " marqueur ". Plus les biologistes moléculaires auront de marqueurs à leur disposition, plus ils localiseront de gènes responsables de maladies héréditaires, complétant la cartographie génétique et les dispositifs de dépistage génétique. Depuis 1990, la technique de la PCR permet, entre autres, de déterminer le sexe d'un enfant à naître en analysant le sang de sa mère, dans lequel circulent quelques cellules fœtales.

Autres applications du génie génétique

Par ailleurs, la méthode du Southern blot est utilisée pour les tests de paternité: on compare le même fragment de génome chez la mère, l'enfant et le père. Les techniques sont affinées au point que quelques cellules de peau, de sang ou de sperme suffisent à établir la carte génétique spécifique d'un individu; elles sont également mises à profit dans les expertises médico-légales pour tenter d'identifier un criminel.

De nouveaux vaccins

La rapidité des progrès en génie génétique laisse espérer la mise au point de nouveaux vaccins; on pense immédiatement à la lutte contre le SIDA, mais aussi aux traitements des maladies génétiques.

Les premières thérapies géniques (réparation de gènes responsables de maladies) ont eu lieu au début des années 1990; leur multiplication dépend, entre autres, de l'accomplissement du séquençage total du génome humain (3 milliards de paires de bases), prévu pour 2001.

Génie génétique et biotechnologies

Dans le domaine de l'agroalimentaire, le génie génétique offre d'ores et déjà des outils pour l'amélioration et les rendements des espèces animales et végétales.

Les résultats les plus spectaculaires sont obtenus en intégrant aux génomes de graminées des gènes insecticides ou des gènes de résistance aux herbicides (Organisme Génétiquement Modifiés).

De plus, grâce aux recombinaisons in vitro, il est possible de créer des espèces de micro-organismes, notamment des levures, capables de produire des substances chimiques coûteuses et rares.

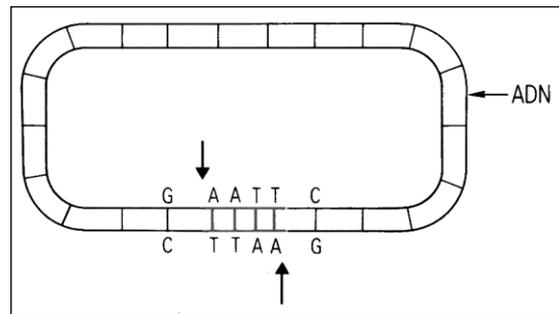
Par ailleurs, certaines bactéries manipulées permettent de lutter contre la pollution en dégradant des déchets ou des produits pétroliers, ce qui parfois produit de l'énergie (bio gaz, éthanol, etc.). Les experts annoncent également l'essor de ces biotechnologies dans les années futures». Amadine BILLARD et Christelle HENRY

www.ipn.fr

Exercices

Exercice 1

Le schéma représente par deux flèches le site où les endonucléases de restriction agissent sur le colibacille.



- Donner une représentation de la molécule d'ADN lorsque les enzymes viennent d'agir.
- Expliquer pourquoi tout fragment d'ADN produit par coupure grâce aux enzymes de restriction du colibacille peut s'apparier ensuite avec n'importe quel autre fragment coupé par la même enzyme.

Exercice 2

A partir des renseignements fournis par le texte, représentez sous forme de schémas, comment se réalise le transfert de l'ADN de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens* dans les cellules végétales. Comment pourrait-on utiliser les capacités naturelles de cette bactérie pour améliorer certaines espèces végétales ?

*« L'introduction de gènes étrangers dans une cellule végétale constitue un objectif ambitieux. La méthode probablement la plus prometteuse consiste à utiliser les propriétés d'un plasmide découvert dans les bactéries *Agrobacterium tumefaciens*.*

Cette bactérie est responsable d'une tumeur qui se développe dans les Dicotylédones blessées. Au cours de l'infection de la plante par la bactérie, celle-ci insère un fragment de son plasmide dans un chromosome d'une cellule végétale. Le segment introduit s'appelle ADN de transfert.

L'introduction de cet ADN est donc une forme naturelle de modification génétique qui confère à la cellule infectée des propriétés inhabituelles...

Dé plus, les cellules infectées fabriquent une enzyme qui catalyse la synthèse par la plante de constituants riches en azote, appelés opines.

*Il semble qu'*Agrobacterium tumefaciens* ait besoin d'opine pour satisfaire ses besoins en azote...Des chercheurs ont réussi à infecter des cultures de cellules de tabac par la bactérie. Ils ont montré que les plants de tabac régénérés à partir des cellules infectées contenaient de l'ADN de transfert et continuaient à fabriquer l'enzyme (opine synthétase).*

D'autres chercheurs ont montré que le gène codant pour l'expression de l'opine synthétase se transmettait de génération en génération.

S'il est possible d'introduire des gènes étrangers dans le plasmide d'*Agrobacterium tumefaciens*, en association avec l'ADN de transfert, on peut espérer que ces gènes seront exprimés en protéines de la plante adulte et transmis aux descendants par l'intermédiaire des graines ».

D'après W. Brill, « Pour la Science » Novembre 81.

Exercice 3

Document 1. Données relatives à la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*.

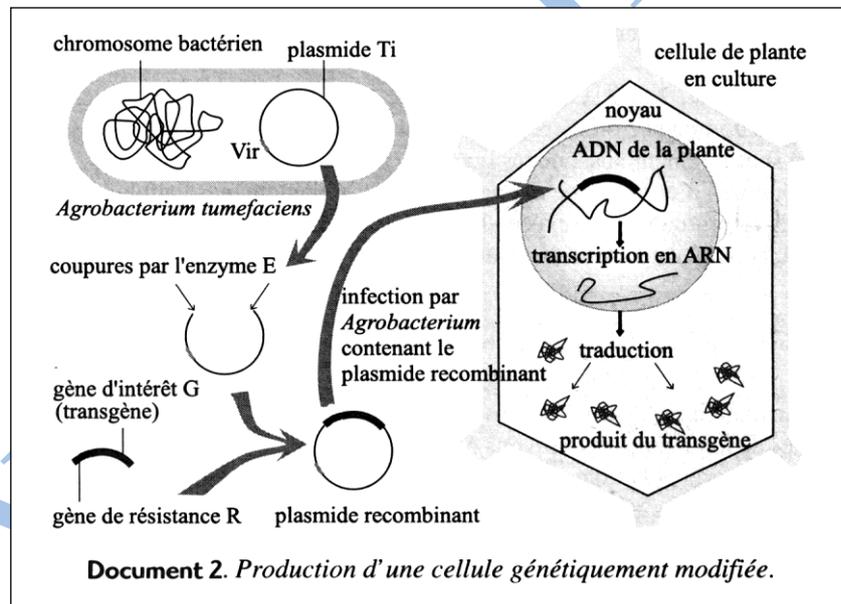
Une bactérie présente dans les sols, *Agrobacterium tumefaciens*, infecte naturellement de nombreuses plantes, en provoquant des tumeurs. En plus de son chromosome bactérien, elle contient le plasmide Ti constitué par une molécule d'ADN double brin circulaire ; il porte un gène de virulence (Vir) qui induit la prolifération des cellules des plantes infectées. Il est possible d'intégrer artificiellement dans ce plasmide divers gènes étrangers : par exemple, un gène (R) qui confère à la bactérie la résistance à un antibiotique.

Document 2. Production d'une cellule génétiquement modifiée.

Exploitez les documents ci-dessus et vos connaissances.

Expliquez :

- quelle propriété du vivant garantit l'expression du transgène dans l'hôte ;
- quel est le type d'enzyme E utilisé au cours de ces manipulations ;
- pourquoi le gène de résistance R facilite la sélection d'une plante génétiquement modifiée ;
- comment on produit des plantes entières, alors qu'on n'a infecté que quelques cellules ;
- quels sont les avantages et les inconvénients potentiels des plantes génétiquement modifiées.



Document 2. Production d'une cellule génétiquement modifiée.

Exercice 4

L'albinisme correspond à une infection héréditaire caractérisée par une absence de pigmentation de la peau, des yeux et des poils en raison de l'absence d'un pigment noir, la mélanine. La tyrosinase est une enzyme impliquée dans plusieurs réactions de la chaîne de biosynthèse de ce pigment. On connaît nombreux allèles du gène de la tyrosinase (porté par un autosome) : seul deux allèles sont pris en compte dans cet exercice : l'allèle A conduisant à la synthèse d'une tyrosinase active avec synthèse de mélanine.

L'allèle B conduisant à une tyrosinase inactive ne permettant pas la synthèse de la mélanine.

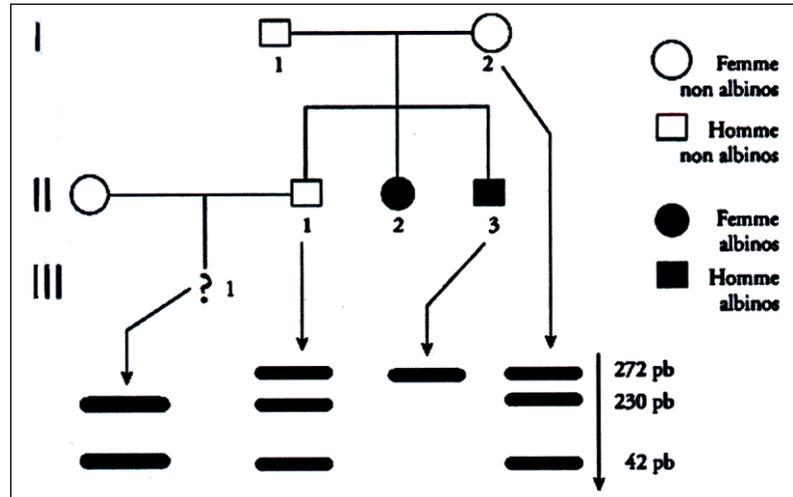
Question : Exploitez les documents proposés pour :

- indiquer en quoi les enzymes de restriction permettent d'identifier les allèles présents chez les individus testés,
- établir un diagnostic génétique de l'albinisme chez l'enfant à naître (III₁).

Documents :

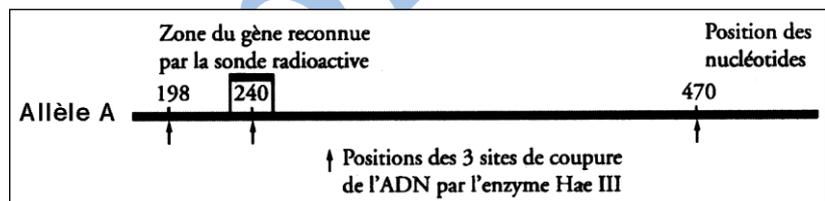
Document 1

Arbre généalogique d'une famille qui présente des cas d'albinisme et résultats de l'électrophorèse des fragments de restriction (enzyme Hae III) d'une portion du gène de la tyrosinase, obtenus par la technique de Southern blot pour quatre membres de la famille. Les fragments de restriction, dont la longueur est exprimée en paires de bases (pb), sont disposés par ordre décroissant dans le sens de migration.

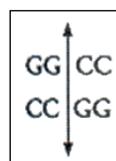


Document 2

2a : Carte de restriction de sites établie avec l'enzyme Hae III dans une portion de l'allèle A du gène de la tyrosinase.



2b: Site de restriction de l'enzyme Hae III



2c: Technique de « Souther blot » :

- on extrait l'ADN à partir de cellules des adultes (I-2), (II-1 et 3) ou de cellules prélevées par amniocentèse chez le fœtus (III-1).
- L'ADN est ensuite traité par l'enzyme de restriction Hae III et les fragments obtenus sont soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose.
- Après dénaturation de l'ADN, on transfère une empreinte (blot) du gel sur un filtre de nitrocellulose (la position des fragments d'ADN est respectée au cours de ce transfert).
- Le filtre est immergé dans une solution contenant une sonde moléculaire radioactive d'ADN monobrin reconnaissant une petite zone du gène de la tyrosinase puis, après incubation de quelques heures à 65°C pour permettre la fixation (hybridation) de la sonde sur les fragments d'ADN complémentaires, le filtre est rincé de façon à éliminer

les sondes non fixées (la sonde peut se fixer sur une partie seulement ou sur la totalité de la séquence reconnue).

- Le filtre est autoradiographié, ce qui révèle l'emplacement de la sonde radioactive et donc des fragments d'ADN recherchés qui lui sont complémentaires.

Document 3. séquence monobrin partielle des deux allèles A et B du gène de la tyrosinase.

	190	200	210	220	230	240
Position des molécules						
Allèle A	CCACTTGGGGOCTCAATTTCCOCTTCACAGGGGTGGATGACCGGGAGTCGTGGCCTTCCGTCT					
Allèle B	CCACTTGGGGOCTCAATTTCCOCTTCACAGGGGTGCATGACCGGGAGTCGTGGCCTTCCGTCT					

www.ipn.fr

DEUXIÈME PARTIE :

UNITÉ PHYSIOLOGIQUE DE L'ORGANISME

www.ipn.mx

CHAPITRE I : LA COMMUNICATION NERVEUSE

Au point de vue anatomique, on distingue :

- a) **Le système nerveux central**, ou névraxe, comprenant l'encéphale et la moelle épinière ;
- b) **Le système nerveux périphérique**, comprenant des nerfs et des ganglions ; nerfs et ganglions forment parfois des lacis inextricables appelés plexus.

Au point de vue physiologique, on distingue :

- a) Le système nerveux de la vie de relation, ou **système nerveux cérébro-spinal**, comprenant des centres du névraxe auxquels se rattachent les nerfs crâniens et les nerfs rachidiens.
- b) Le système nerveux de la vie végétative (fonctions de nutrition et de reproduction), ou **système neurovégétatif**, comprenant des centres du névraxe auxquels se rattachent les nerfs orthosympathiques et les nerfs parasymphathiques.

I. Anatomie du système nerveux cérébro-spinal :

A- Centres nerveux

1. Protection des centres nerveux

a) Parois osseuses

- * La boîte crânienne contient l'encéphale.
- * La colonne vertébrale traversée par le canal rachidien loge la moelle épinière.

b) Méninges

L'espace compris entre l'os et la matière nerveuse, fragile, est occupé par des membranes, les **méninges**.

- * La **dure-mère**, épaisse, résistante et élastique, accolée à la surface interne de la boîte crânienne ; dans le canal rachidien, il existe entre la paroi osseuse et la dure-mère, un espace épidual contenant du tissu conjonctif, de la graisse et des vaisseaux sanguins.
- * L'**arachnoïde**, mince. De sa surface interne partent des cloisons fines donnant l'aspect d'une toile d'araignée dont les mailles contiennent du liquide céphalo-rachidien (L.C.R.) qui circule sous une certaine pression ; en maintenant les centres nerveux en suspension hydrostatique, le L.C.R. empêche toute compression de la matière nerveuse et amortit les chocs.
- * La **pie-mère**, fine, richement vascularisée, donc nourricière, est intimement accolée à la surface de l'encéphale et de la moelle épinière.

2. Encéphale

a- Face dorsale

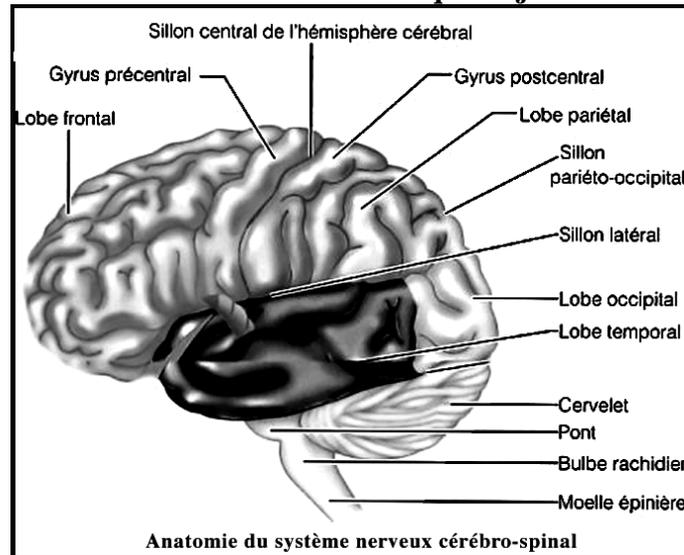
Trois parties sont bien visibles. D'avant en arrière, on voit le cerveau, le cervelet et le bulbe rachidien.

- * Le **cerveau** est la région la plus développée. Il est partagé en deux **hémisphères cérébraux** par un sillon interhémisphérique longitudinal très profond. Chaque hémisphère présente une série de sillons contournés délimitant des **circonvolutions**.
- * Le **cervelet** est formé de trois parties :
 - La partie centrale présente des plis transversaux qui font penser aux anneaux d'un ver, d'où le nom de vermis qu'on lui donne.
 - Latéralement, deux **hémisphères cérébelleux** présentent de nombreuses circonvolutions.
- * Le **bulbe rachidien** est partiellement recouvert par le cervelet. En soulevant légèrement ce dernier, on voit une sorte de triangle déprimé correspondant au 4^e ventricule. Le bulbe est le prolongement direct de la moelle épinière.

En repliant un peu l'encéphale de manière à écarter le cerveau du cervelet, on voit de l'avant vers l'arrière dans l'espace découvert :

* un petit renflement impair : **l'épiphyse**.

* deux mamelons dédoublés formant les **tubercules quadrijumeaux**.



b- Face ventrale

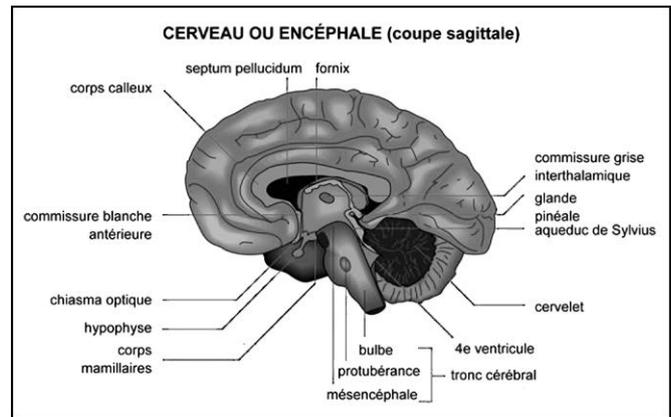
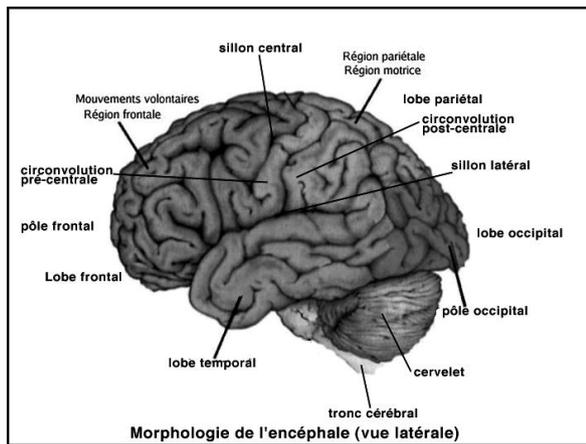
Ce côté est plus complexe et il est difficile d'y retrouver les 5 régions citées dans la face dorsale.

- En avant, on voit toujours les **hémisphères cérébraux** car ils sont très larges. On remarque deux petits lobes très allongés correspondant aux **lobes olfactifs**. Un peu en arrière, on trouve une sorte de X (souvent incomplet car fragile) : les deux **bandelettes optiques** se touchent au niveau du **chiasma**. A partir de là, on peut voir deux cordons divergents : les **nerfs optiques**.
- Juste en arrière des bandelettes optiques s'étend la région de **l'hypothalamus** dont le centre montre la trace laissée par la section de l'hypophyse. Il faudrait faire une dissection de la tête de mouton pour voir **l'hypophyse** car elle est logée dans un renfoncement d'un os appartenant au plancher de la boîte crânienne et elle est rattachée à l'hypothalamus par la **tige pituitaire**. C'est cette tige qui se casse quand on prélève l'encéphale sans précautions.
- Vient ensuite une zone légèrement striée dans le sens longitudinal avec un sillon médian : il s'agit des **pédoncules cérébraux**.
- Puis une autre zone légèrement striée transversalement : la **protubérance annulaire** ou **pont de Varole**.
- Enfin le **bulbe rachidien**, beaucoup plus visible sur cette face, avec un sillon ventral très net.

La coupe longitudinale montre que l'encéphale a la **structure d'un tube** complexe dont la lumière est représentée par les cavités : ventricules latéraux droit et gauche, troisième ventricule, aqueduc de Sylvius et quatrième ventricule ; toutes ces cavités communiquent entre elles et contiennent du L.C.R.

Des coupes transversales à différents niveaux de l'encéphale montrent :

- que les hémisphères cérébraux sont constitués de **substance blanche** recouverte d'une mince couche de substance grise, l'écorce ou **cortex cérébral** dont la surface est très étendue grâce aux circonvolutions.
- qu'au sein de la substance blanche existent des **noyaux de substance grise** : corps striés, couches optiques, tubercules quadrijumeaux.

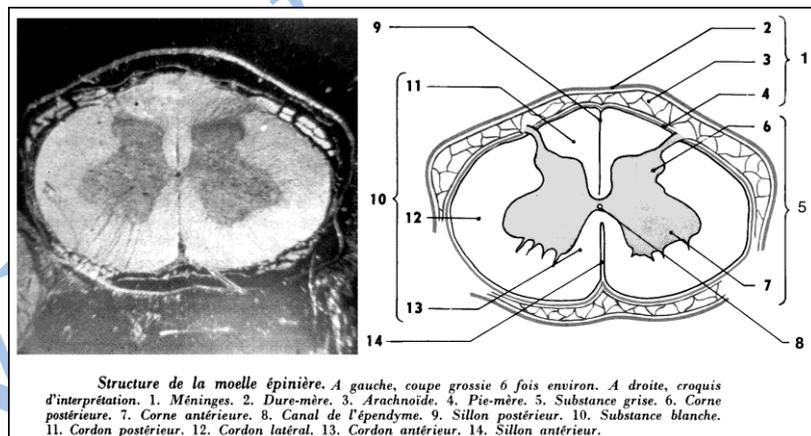


3. La moelle épinière

Chez l'Homme, c'est une tige cylindrique de 45 cm de long et 1 cm de large, en moyenne ; elle présente un renflement cervical (au niveau du cou) et un renflement lombaire (au niveau des reins) dans les régions qui donnent naissance aux nerfs destinés aux membres supérieurs et inférieurs. La face antérieure est parcourue par une fissure médiane : le sillon antérieur. La face postérieure présente un sillon postérieur profond. De chaque côté émergent 31 nerfs rachidiens.

Des coupes transversales permettent de retrouver la structure tubulaire observée dans l'encéphale.

- Le canal de l'épendyme traverse la moelle épinière et contient du liquide céphalo-rachidien.
- Il est entouré par une substance grise qui dessine 4 cornes : 2 cornes antérieures larges et 2 cornes postérieures effilées.
- La substance blanche recouvre la substance grise ; elle est divisée par les sillons et les cornes de la substance grise en 3 paires de cordons (antérieurs, latéraux et postérieurs).



B- Les nerfs

1. Les nerfs crâniens

Il existe 12 paires

- Les cinq premières paires se détachent de la face ventrale des hémisphères cérébraux ; citons les lobes olfactifs et les nerfs optiques.
- Les sept autres émergent du bulbe.

Tous ces nerfs innervent la tête et le cou ; seule la dixième paire (X), formée des nerfs pneumogastriques ou nerfs vagues appartient au système parasymphatique et tient sous sa dépendance de nombreux viscères : bronches, vaisseaux sanguins, cœur...

2. Les nerfs rachidiens

On en compte 31 paires dont 8 paires cervicales, 12 paires dorsales, 5 paires lombaires, 5 paires sacrées et 1 paire coccygienne.

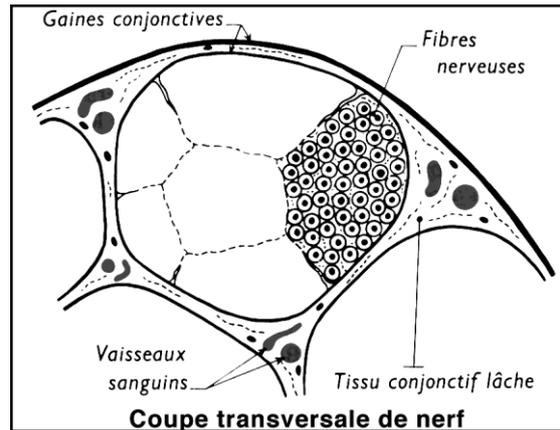
Un nerf rachidien se détache de la moelle par deux racines :

- une racine antérieure
- une racine postérieure qui présente un renflement, le ganglion spinal.

Les deux racines convergent à la sortie de la colonne vertébrale.

Les nerfs rachidiens innervent la peau et les muscles de la nuque, du tronc et des membres.

Une coupe transversale d'un nerf montre des fibres, avec ou sans myéline, qui sont groupées en faisceaux entourés de gaines conjonctives minces. Généralement, les faisceaux sont noyés dans une masse de tissu conjonctif lâche, abondamment vascularisée et entourée d'une gaine épaisse de tissu conjonctif dense.



II- Le tissu nerveux et ses propriétés

A- Notion de neurone

1. Dégénérescence wallérienne

Vers 1850, le physiologiste anglais Waller, ayant sectionné un nerf rachidien d'un animal, fit les constatations suivantes : après 3 jours environ, le bout périphérique de chaque axone se fragmente, la myéline qui l'entourait forme des amas : la fibre dégénère. Depuis, on a appelé ce phénomène la **dégénérescence wallérienne**. De l'autre côté de la section, le bout central reste intact et même a tendance à repousser.

On peut voir là une ressemblance avec l'expérience de mérotomie. Le côté qui ne dégénère pas est celui qui possède le noyau. D'après cette expérience, on peut penser que les fibres cytoplasmiques sont de longs prolongements issus de corps cellulaires situés dans la substance grise.

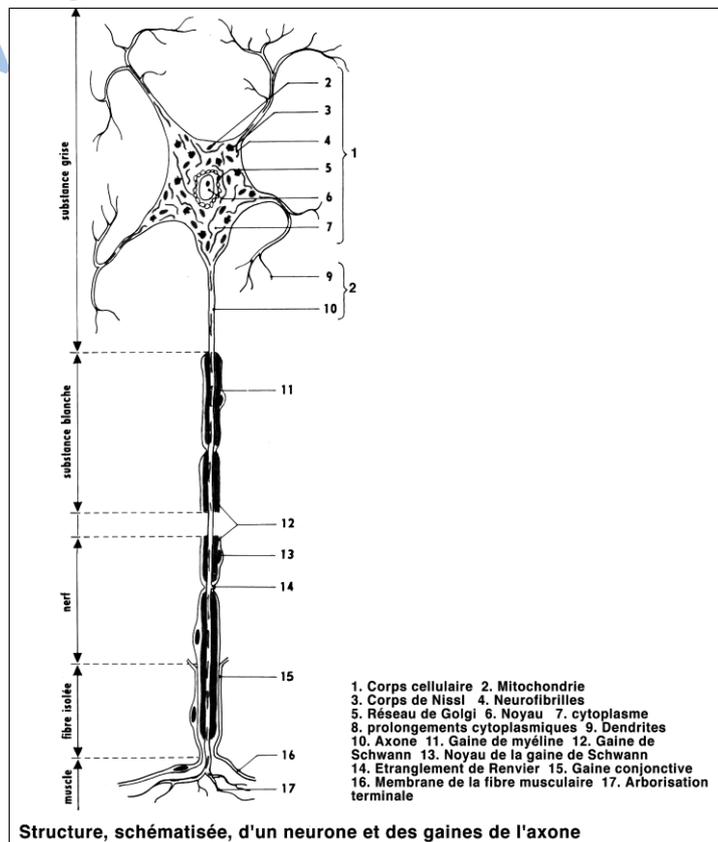
2. Morphologie et structure du neurone

L'ensemble :

- corps cellulaire, ou péricaryon (autour du noyau),
- axone ou cylindraxe, arborisation terminale, constitue la cellule nerveuse ou neurone.

Le corps cellulaire est caractérisé par une forme très variable et une structure relativement constante. On y reconnaît un noyau faiblement colorable à nucléole bien visible, et un cytoplasme où, suivant le mode de coloration employé, on peut mettre en évidence des mitochondries, des corps de Nissl, un réseau de Golgi ou des neurofibrilles. Le microscope électronique montre que les corps de Nissl sont formés de sacs ergastoplasmiques entassés.

Les prolongements sont de deux sortes : l'un d'eux, appelé axone ou cylindraxe, est régulier et homogène ; les



autres, appelés dendrites, renferment des corps de Nissl plus ou moins étirés. Ces prolongements, ou fibres, sont bien visibles sur une préparation de tissu dilacéré.

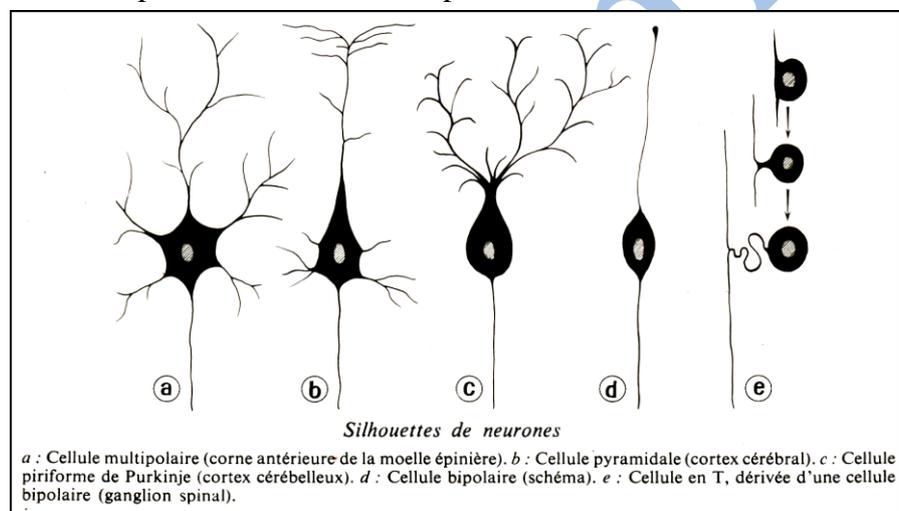
En dehors des corps de neurones, on reconnaît, dans la substance grise, des fibres nues, des noyaux appartenant aux cellules de la névroglie (cellules à rôle mécanique et nourricier) et des capillaires sanguins. Dans la substance blanche voisine, chaque fibre est entourée d'une gaine de myéline.

La fibre est nue dans la substance grise. Elle est entourée d'une suite de manchons de myéline dans la substance blanche. Dans les nerfs cérébro-spinaux, la gaine de Schwann entoure le tout. Dans les nerfs sympathiques, la myéline fait défaut (teinte grisâtre) et la gaine de Schwann recouvre directement la fibre.

Le microscope électronique montre que chaque manchon de myéline est formé par une cellule dont la membrane s'est enroulée sur elle-même suivant une spirale à tours jointifs. Il permet de comprendre la structure de la gaine de Schwann au niveau des étranglements de Ranvier : la gaine y est mince et grillagée, délimitant de petites aires où la fibre, entièrement nue, laisse parfois échapper de fines ramifications, ou collatérales.

Les neurones peuvent avoir des aspects variés. Citons simplement :

- les neurones multipolaires, déjà étudiés ;
- les neurones pyramidaux du cortex cérébral ;
- les neurones bipolaires, qui ne possèdent qu'une seule dendrite, ramifiée à son extrémité ;
- les neurones



unipolaires, appelés encore neurones en T. On les rencontre dans les ganglions rachidiens situés à l'intérieur du canal rachidien. L'axone et la dendrite unique sont réunis au départ du corps cellulaire sur une courte distance et se séparent ensuite.

3. Les synapses

Les signaux nerveux passent d'un neurone à un autre – ou d'un neurone à une cellule effectrice – en franchissant une zone de contact ou synapse. Bien qu'il existe des synapses « électriques » (au niveau desquelles le contact entre les membranes est suffisant pour autoriser une transmission directe des potentiels d'action), le plus souvent, les synapses sont caractérisées par une fente synaptique de 20 à 50 nm qui sépare les deux cellules ; cet espace isolant interdit le franchissement direct du signal nerveux. Ces synapses sont dites « chimiques ».

Une synapse est la zone de contact entre l'arborisation terminale d'un axone et une structure cellulaire. Selon cette structure, on distingue trois catégories de synapses :

- * La synapse neuroneuronale (contact neurone-neurone) ; ce contact se fait toujours de l'arborisation terminale d'un neurone et une région du corps cellulaire de l'autre neurone ou des dendrites ou de l'axone, mais jamais avec une autre arborisation terminale. Les boutons terminaux à l'extrémité de l'arborisation terminale d'un neurone s'appliquent sur le corps cellulaire (synapse axo-somatique), sur les dendrites ou les épines dendritiques (synapses axo-dendritiques) ou sur l'axone (synapse axo-axonique) du neurone voisin.
- * La jonction neuromusculaire ou plaque motrice (contact neuro-musculaire).

- * La jonction neurosensorielle (cellule sensorielle et neurone). Quelle que soit la synapse, on distingue à ce niveau la membrane présynaptique (celle de l'arborisation terminale de l'axone) et la membrane postsynaptique (neurone ou fibre musculaire...) qui porte à sa surface, dans le cas de ces synapses, des molécules particulières de neurorécepteurs.

Dans le bouton synaptique (élément présynaptique) se trouvent des vésicules contenant une substance appelée médiateur chimique ou neurotransmetteur (on connaît actuellement une vingtaine de neurotransmetteurs). Le bouton synaptique est séparé par un espace (fente synaptique) de la membrane du neurone voisin (membrane postsynaptique).

On est donc conduit à considérer le tissu nerveux comme constitué (en dehors de la névroglie) par des neurones en contact les uns avec les autres. L'étude du fonctionnement permet de préciser qu'il s'agit de **chaînes de neurones**, l'arborisation terminale d'un neurone venant s'articuler avec les dendrites ou corps cellulaires d'un neurone suivant. L'influx nerveux chemine dans le sens indiqué par les flèches : d'un neurone à l'autre il passe dans le sens :

Arborisation terminale → **élément post synaptique**, et jamais en sens inverse.

B. Propriétés du tissu

1. Mise en évidence

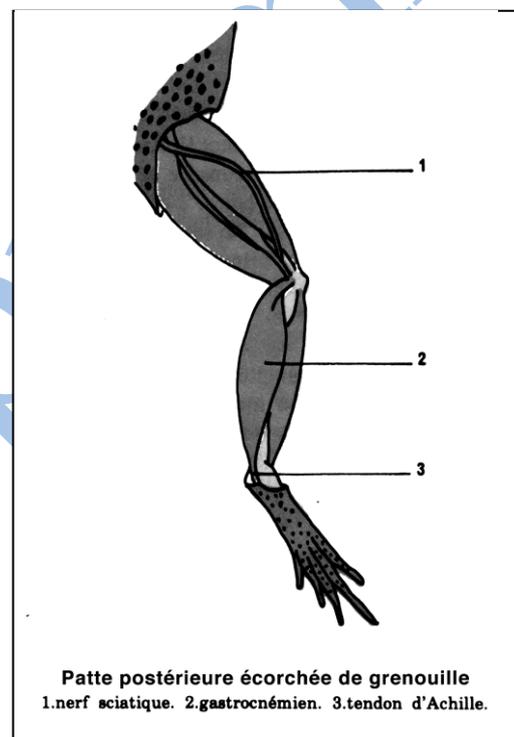
Pour étudier les propriétés du nerf, il est indispensable de le soustraire à l'action des centres nerveux : les expériences sont donc réalisées sur une grenouille décérébrée et déméduillée.

* *Expérience* :

Exercer une légère traction sur le nerf en tirant sur le fil : le gastrocnémien se contracte, provoquant un mouvement du pied.

* *Interprétation* :

- La traction (excitation mécanique) a engendré une réaction du nerf appelée influx nerveux. **Le nerf est excitable.**
- L'influx nerveux s'est propagé tout le long du nerf jusqu'au muscle qui se contracte. **Le nerf est conducteur.**



2. Excitabilité

a- Excitants

L'excitation d'un nerf peut être obtenue par un procédé mécanique (piqûre, pincement), thermique (contact d'un corps chaud ou froid), chimique (action d'un acide) ou électrique (courant continu, courant induit, décharge d'un condensateur). L'excitant électrique est l'excitant expérimental de choix car :

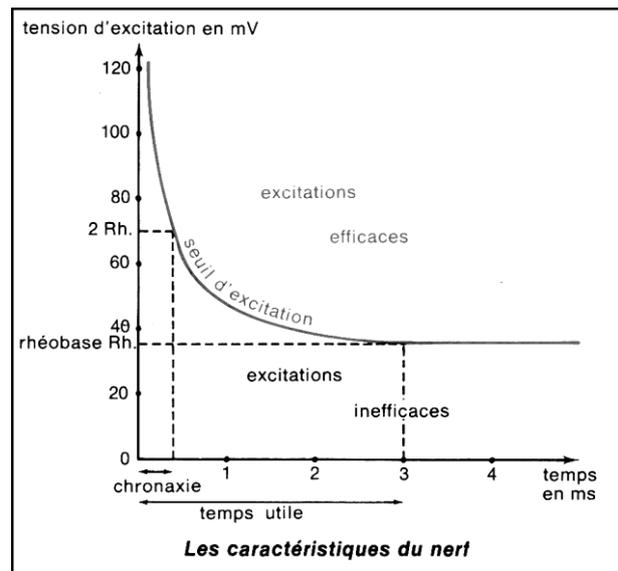
- Il peut être dosé avec précision, tant du point de vue intensité que du point de vue durée et fréquence.
- Appliqué rationnellement, il n'altère pas les tissus, permettant ainsi des expériences prolongées.
- Son action diffère peu de celle de l'excitant physiologique normal (= influx nerveux), lequel, nous le verrons, est de nature électrique.

b- Conditions nécessaires à une stimulation efficace

* *Conditions dépendant de l'excitant* : pour qu'une stimulation soit efficace, il faut que l'excitant utilisé présente certaines caractéristiques.

- Une intensité minimale : on l'appelle encore intensité liminaire, ou intensité de seuil, ou **rhéobase**. Une intensité inférieure à cette valeur est qualifiée d'infraliminaire, une intensité supérieure est dite supraliminaire. Selon la nature des excitants, cette intensité est donnée dans des unités différentes.

- Une durée d'action minimale : c'est le « **temps utile** » pour une intensité donnée. Si l'excitant, d'intensité liminaire ou supraliminaire, est envoyé sur la cellule pendant une durée inférieure à cette valeur, la stimulation n'est plus efficace. Cette durée est très souvent de l'ordre de la milliseconde.



- Une variation brutale d'intensité : pour un grand nombre de cellules, un excitant ayant l'intensité et la durée d'action nécessaires ne provoquera une stimulation efficace que s'il intervient brusquement. C'est cette **variation brutale** du milieu extérieur qui excite la cellule ; si l'intensité minimale est installée progressivement, par exemple, il n'y aura pas de stimulation efficace.

- Une valeur du couple de facteurs intensité-temps : un excitant d'intensité $I = Rh$ (rhéobase), agissant pendant une durée inférieure au temps utile rhéobasique, ne provoque pas une stimulation efficace ; cependant, en conservant cette durée d'action, on peut provoquer à nouveau stimulation efficace en augmentant la valeur de l'intensité. On peut ainsi, expérimentalement, rechercher tous les couples I et T donnant une stimulation efficace et tracer une courbe limitant deux zones : la zone des stimulations efficaces et celle des stimulations inefficaces. On privilégie parfois un de ces couples. C'est celui où $I = 2 Rh$ et le temps utile correspondant à ce qu'on appelle **chronaxie**.

* **Conditions dépendant de la cellule** : certains éléments rendent la cellule plus ou moins excitable. Citons par exemple :

- La température : son influence est plus ou moins grande selon les espèces, mais si la température optimale est d'environ 30 °C, une température basse ou élevée diminue l'excitabilité de la cellule ;

- Certaines substances chimiques : les anesthésiques diminuent l'excitabilité alors que les « excitants » l'augmentent ;

- Le moment de la stimulation par rapport à la stimulation précédente ; après une stimulation efficace, la cellule présente une période d'inexcitabilité totale, ou période **réfractaire** absolue, suivie d'une période réfractaire relative pendant laquelle la cellule est moins excitable et où il faut augmenter l'intensité ou la durée du couple efficace pour provoquer une nouvelle stimulation efficace.

3. Conductibilité

a - Conditions de conductibilité

L'influx nerveux, né au point d'excitation, chemine le long du nerf, jusqu'au muscle qui se contracte.

- Un nerf abimé à la suite d'une forte excitation mécanique ou chimique n'est plus conducteur. Le nerf doit être intact pour conduire l'influx nerveux.

- Un nerf privé d'oxygène, soumis à un refroidissement (0 °C), à un échauffement (50°C) ou à l'action d'un anesthésique ne transmet plus l'influx nerveux.

Pour garder ses propriétés de conductibilité, le nerf doit se trouver dans des conditions physiologiques compatibles avec la vie. **L'influx nerveux est donc un phénomène vital.**

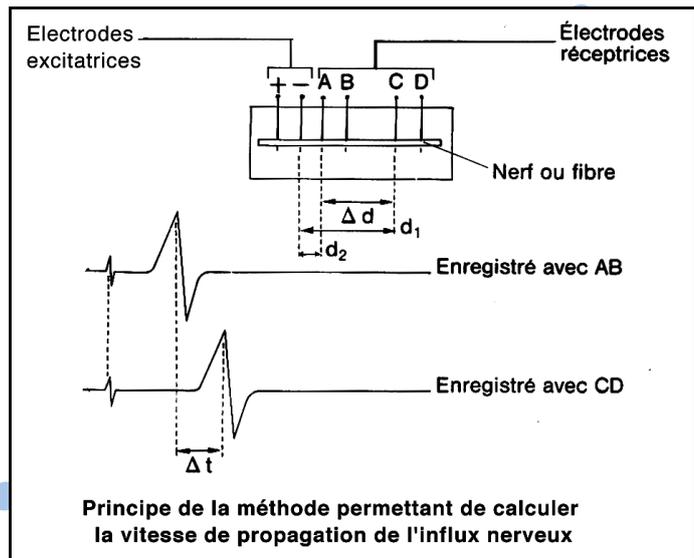
b- Vitesse de l'influx nerveux

On utilise le dispositif de la figure ci-dessous, on fait deux enregistrements. Dans le premier cas, la distance entre la cathode et la première électrode réceptrice est d_1 ; dans le deuxième cas, l'électrode réceptrice, rapprochée, n'est plus qu'à une distance d_2 . Si l'on superpose les deux tracés des potentiels d'action en faisant coïncider l'artéfact, on constate un décalage dans les potentiels d'action.

Soit Δt le temps qui les sépare ; il est dû au temps mis par l'influx nerveux pour parcourir $\Delta d = d_1 - d_2$. La vitesse est alors obtenue : $V = \frac{\Delta d}{\Delta t}$

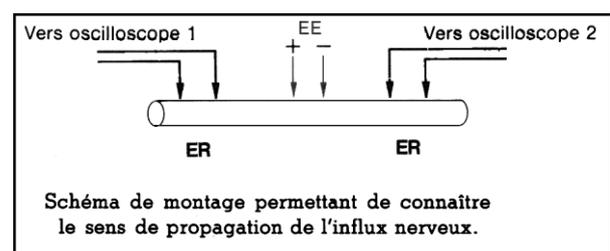
Les vitesses ainsi calculées sont variables :

- Suivant les fibres nerveuses qui composent le nerf. La vitesse est d'autant plus grande que le diamètre de la fibre est plus grand. Une fibre myélinisée conduit l'influx environ 50 fois plus vite qu'une fibre non myélinisée de même diamètre (ex. chez le chat : fibre amyélinisée 2 m/s, fibre myélinisée 90 m/s).
- Suivant la température : par exemple, dans le nerf sciatique de Grenouille à 18°C, la vitesse est de 30 m/s alors qu'elle est de 80 m/s à 30°C. La vitesse de conduction dans le nerf sciatique de l'Homme (donc à 37°C) est de 90 m/s.



c- Sens de conduction

On place des électrodes excitatrices sur une fibre isolée. Des électrodes réceptrices sont mises de chaque côté. Chaque paire d'électrodes étant reliée à un oscillographe cathodique. Après excitation, on recueille un potentiel d'action sur les deux écrans. On constate que l'influx nerveux déclenché expérimentalement peut se propager dans les deux sens. D'une cellule à l'autre le sens est unidirectionnel



d- Propagation de l'influx nerveux

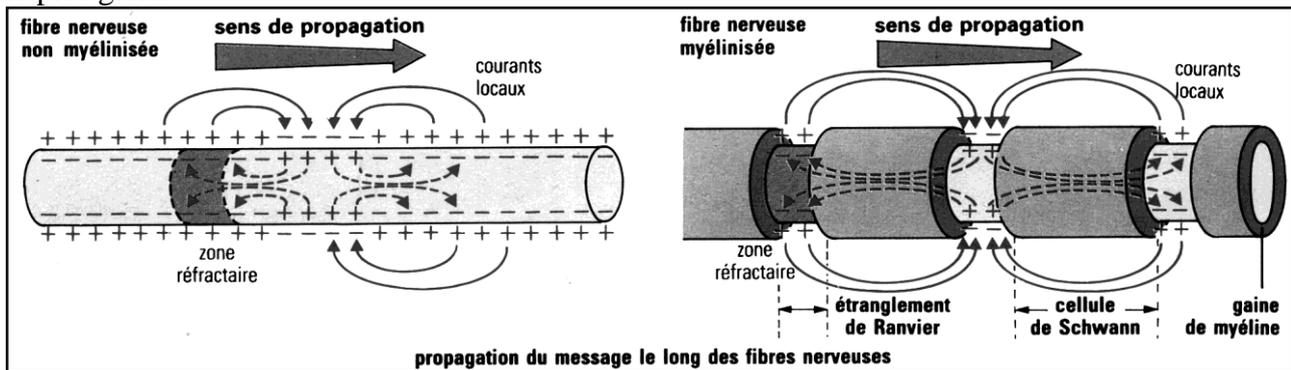
* Cas des fibres nerveuses sans myéline :

- La zone ponctuellement dépolarisée par la stimulation efficace S produit, de part et d'autre du point E_1 , des **courants locaux** responsables de l'excitation des zones adjacentes.
- Cette autoexcitation se propage ainsi de proche en proche à partir du point excité, sans qu'il y ait jamais possibilité de retour sur la zone qui vient d'être stimulée ; en effet, la période réfractaire dure trois millisecondes et l'établissement d'un courant pouvant

stimuler à nouveau la zone qui vient d'être excitée n'existe que pendant un temps beaucoup plus court (zone réfractaire).

* Cas des fibres nerveuses à myéline :

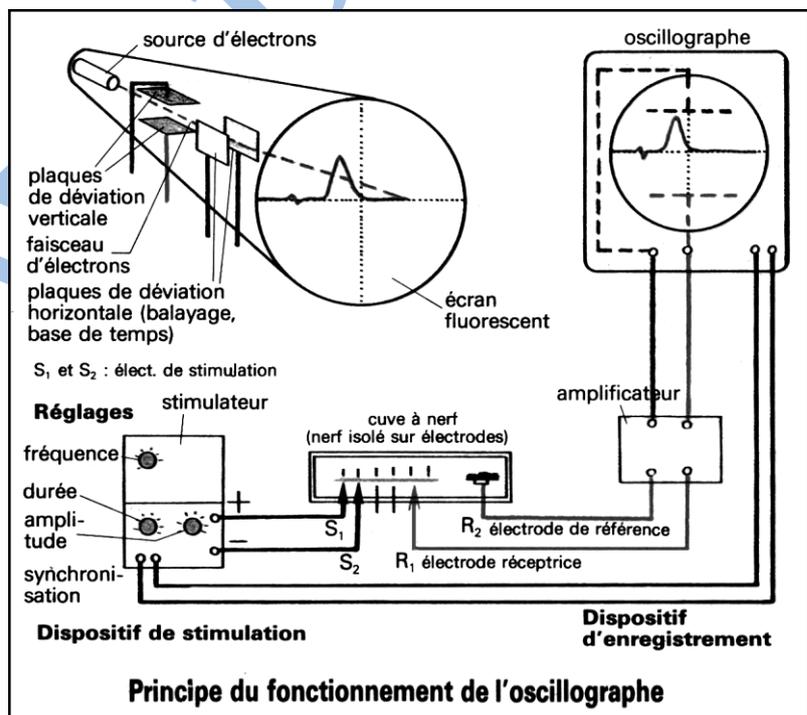
La gaine de myéline qui entoure le cylindraxe joue le rôle d'un isolant électrique. A partir d'un point E_1 excité, ce ne sont pas les deux zones immédiatement adjacentes qui seront stimulées, mais les deux étranglements de Ranvier les plus proches, c'est-à-dire les deux portions de cytoplasme en contact avec l'environnement aqueux conducteur. L'autoexcitation saute ainsi d'étranglement en étranglement : on parle de **conduction saltatoire** ; il y a économie d'énergie et de temps. C'est au niveau des fibres à myéline que la vitesse de conduction de l'influx nerveux est la plus grande.



C- L'influx nerveux

1. L'oscilloscope

Le galvanomètre révèle l'existence du potentiel d'action mais il est insuffisant pour l'analyse d'un phénomène aussi bref (0,5 à 1 milliseconde) et d'aussi faible amplitude. Les laboratoires de neurophysiologie utilisent l'oscillographe cathodique qui permet **d'amplifier les variations de potentiels** et de les **enregistrer**. Il s'agit d'un tube cathodique où règne le vide. Un filament de tungstène chauffé émet un faisceau d'électrons qui constitue la partie mobile dépourvue d'inertie de l'appareil et dont l'impact sur l'écran fluorescent constituant le fond du tube, forme un point lumineux, le spot.



Deux paires de plaques situées sur le trajet des électrons permettent de faire dévier le faisceau :

- Deux plaques verticales reliées à un condensateur sont portées alternativement à des potentiels différents de sorte que le faisceau d'électrons se déplace à une vitesse constante de gauche à droite puis reviennent instantanément à gauche. C'est le **système de balayage**. Le spot apparaît comme un trait lumineux horizontal.

- Deux plaques horizontales sont en relation par l'intermédiaire d'un amplificateur avec les électrodes réceptrices déposées sur le nerf. Elles dévient les électrons dans le sens vertical lorsqu'elles sont portées à des potentiels différents.

Au cours de l'activité du nerf, le spot décrit une courbe représentant l'évolution dans le temps du potentiel d'action. Cette courbe, appelée **électroneurogramme** peut être enregistrée sur film photographique.

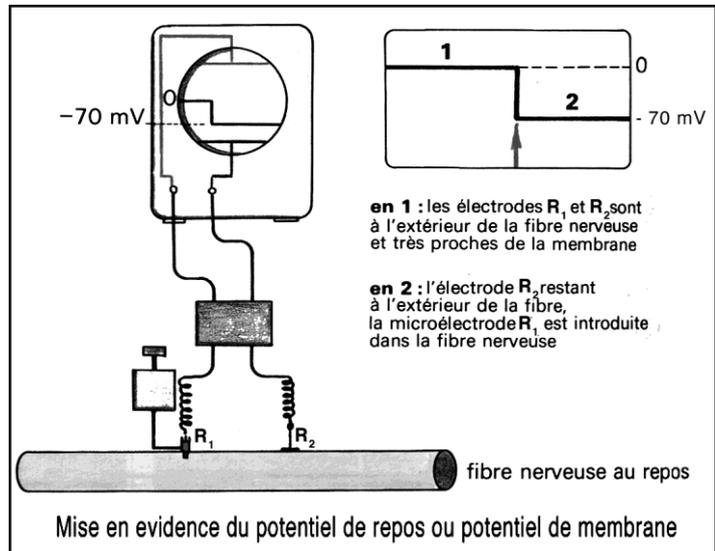
2. Le potentiel de repos

a- Mise en évidence

On enregistre, par convention, les variations de potentiel électrique de l'électrode interne R_1 , par rapport à l'électrode R_2 qui sert de référence (on aurait aussi bien pu inversement enregistrer le potentiel électrique de la surface externe de la fibre par rapport à l'intérieur).

L'enregistrement de ce potentiel sur un écran d'un oscilloscope montre qu'il existe une différence de potentiel constante et égale à -70 mV environ, ce qui signifie que l'intérieur de l'axone est négatif et l'extérieur positif. Cette différence de potentiel transmembranaire est appelée

potentiel de repos de la fibre ou **potentiel de membrane** ; son maintien nécessite, de la part de la cellule, une dépense d'énergie ; elle disparaît quand la cellule meurt.



b- Nature du potentiel de repos

* Des données expérimentales :

- Des études pratiquées sur des fibres nerveuses « géantes » de Calmar montrent une répartition ionique très inégale de part et d'autre de la membrane de l'axone : Na^+ et Cl^- sont très peu abondants dans le milieu intracellulaire ; K^+ , en revanche, y est vingt fois plus concentré que dans le milieu extracellulaire. Le potentiel de membrane est lié à ces différences importantes de concentration de particules chargées électriquement. L'importance de la répartition des ions K^+ en particulier est fondamentale.
- L'utilisation d'isotopes radioactifs a montré que la membrane de la fibre nerveuse au repos est beaucoup plus perméable aux ions K^+ qu'aux ions Na^+ .

Tous ces résultats ont été confirmés pour les fibres nerveuses d'autres espèces, celles des vertébrés en particulier.

* Le rôle des protéines membranaires :

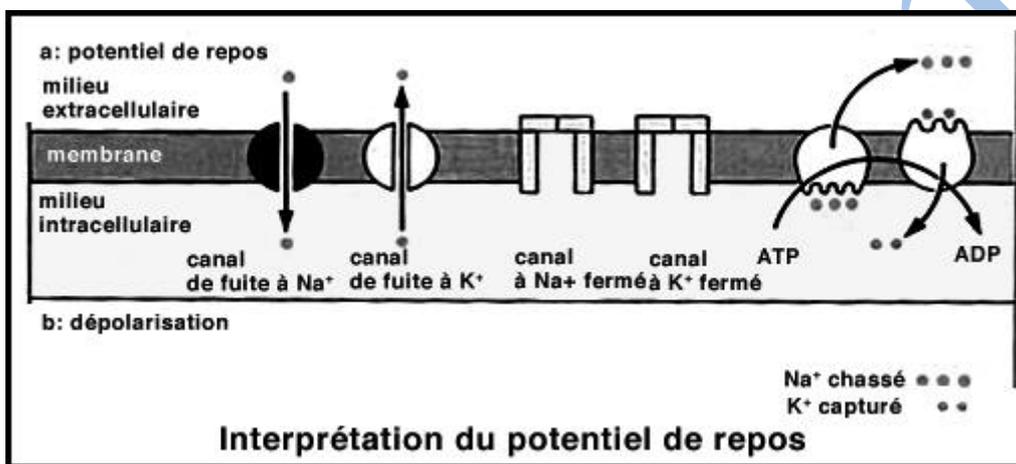
En raison de la différence de concentration entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire, les ions K^+ ont tendance à diffuser de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule, alors que les ions Na^+ ont tendance à pénétrer dans la cellule. En réalité deux catégories de **protéines membranaires** prennent en charge le passage des ions à travers la bicouche lipidique : ce sont des « canaux » et des « pompes » à ions.

- Le « canal de fuite » de K^+ et Na^+ , ouvert en permanence, permet une diffusion passive des ions K^+ et Na^+ dans le sens décroissant de leur gradient de concentration. Ce canal étant beaucoup plus perméable aux ions K^+ qu'aux ions Na^+ , il laisse donc « fuir » vers l'extérieur de la fibre beaucoup plus de K^+ qu'il laisse entrer de Na^+ , ce qui rend l'intérieur de la fibre électronégatif par rapport à l'extérieur.

Ainsi se crée le potentiel de membrane. Cependant, celui-ci disparaîtrait progressivement si le canal de fuite agissait seul : on aboutirait en effet, à la longue, à une égalisation des concentrations en Na^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane.

- La « pompe à Na^+/K^+ » assure le maintien de la dissymétrie ionique entre le milieu intra- et extracellulaire. Cette pompe est en effet une enzyme protéique (ATPase) capable à la fois d'hydrolyser l'ATP et d'utiliser l'énergie ainsi libérée pour assurer le transfert d'ions Na^+ et K^+ contre leur gradient de concentration : une pompe à Na^+/K^+ expulse plus de sodium dans le milieu extracellulaire qu'elle ne fait entrer de potassium dans la fibre.

Ions	Concentrations en 10^3 mol/l		
	Cytoplasme	Milieu extracellulaire	Eau de mer
K^+	400	20	10
Na^+	50	440	460



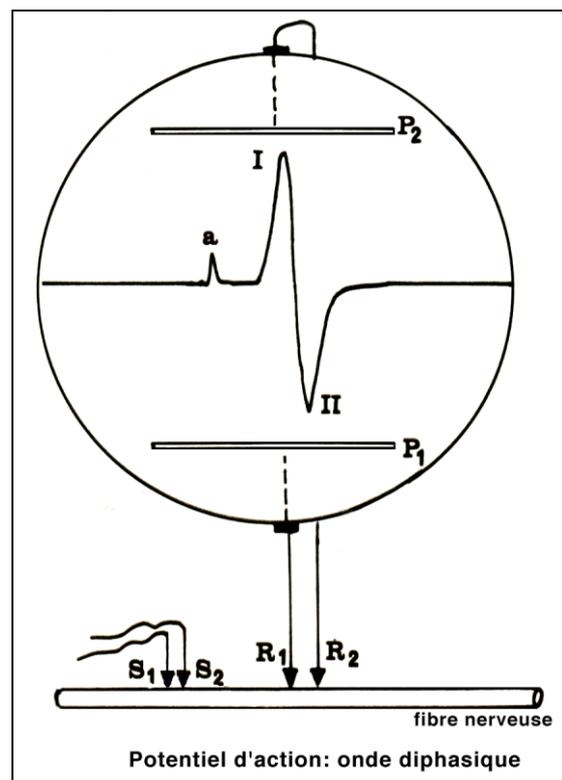
3. Le potentiel d'action

a- Onde diphasique

L'étude peut être faite sur une fibre géante de Seiche.

Les électrodes R_1 et R_2 sont placées à la surface de la fibre : l'excitation électrique est suivie de l'apparition sur l'écran de l'oscillographe d'une onde diphasique :

- L'accident (a) précédant le potentiel d'action ou artéfact de stimulation est dû au choc provoqué par l'excitation ; il marque l'instant précis de l'excitation mais n'a aucune signification physiologique ;
- Lorsque le potentiel d'action atteint le point où se trouve l'électrode R_1 , cette portion de fibre devient de plus en plus négative par rapport au point en contact avec R_2 , puis la négativité décroît et s'annule. La plaque horizontale P_1 , reliée à R_1 , donc portée au même potentiel repousse les électrons avec d'autant plus de force que la négativité sous R_1 est plus grande (phase I).
- L'influx nerveux continue à se propager et atteint le point de la fibre en contact avec

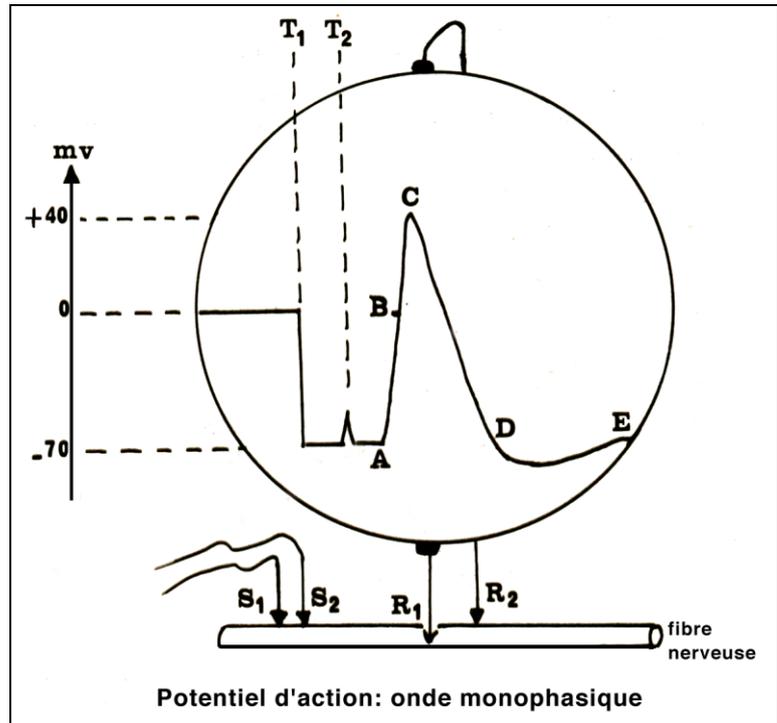


R_2 qui devient alors négative par rapport à R_1 ; la plaque P_2 en relation avec R_2 repousse à son tour les électrons (phase II)

- Puis les deux électrodes retrouvent le même potentiel (trait horizontal).

b- Onde monophasique

La microélectrode R_1 est introduite au temps T_1 dans l'axone. Le spot dévie vers le bas indiquant une différence de potentiel entre R_1 et R_2 qui n'est autre que le potentiel de repos de la fibre : (potentiel $R_1 <$ potentiel R_2). Une excitation au temps T_2 est suivie de l'apparition, sur l'écran, d'une courbe monophasique traduisant le passage du potentiel d'action sous les électrodes :



- Après un temps de latence qui dépend de la distance entre les électrodes stimulatrices et les électrodes réceptrices, la d.d.p. entre R_1 et R_2 diminue (portion AB de la courbe), s'annule (point B

où le potentiel de R_1 est égal au potentiel de R_2) puis s'inverse (portion BC de la courbe où le potentiel de R_1 est supérieur à celui de R_2) indiquant alors que **l'intérieur de la fibre devient positif** par rapport à l'extérieur, avec une d.d.p. d'environ de 40 mv. C'est la phase de **dépolarisation**. Le voltage global du potentiel d'action (110 mv) étant supérieur à celui du potentiel de repos, il ne s'agit donc pas d'une simple annulation de ce potentiel.

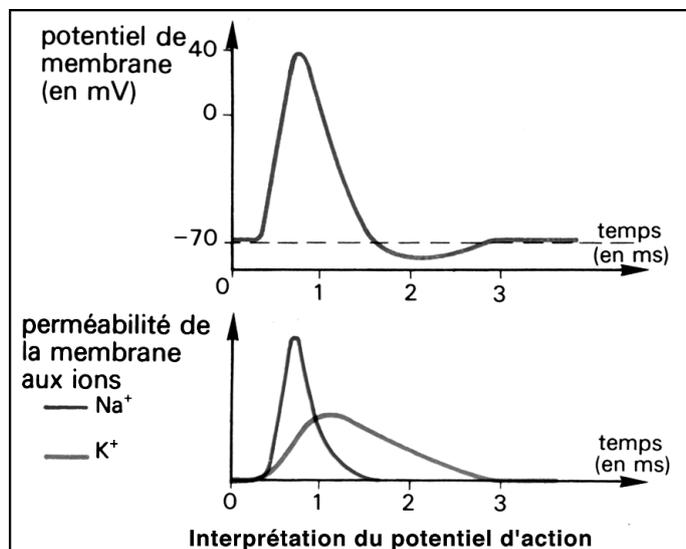
- Puis la fibre **se repolarise** (portion CD) à une vitesse légèrement inférieure à celle de la dépolarisation.

- Enfin la d.d.p. devient inférieure de quelques millivolts au potentiels de repos (portion DE) ; c'est la phase d'**hyperpolarisation**.

c- Nature du potentiel d'action

La figure ci-contre met en évidence la relation existant entre le potentiel d'action et les modifications locales de la perméabilité membranaire aux ions Na^+ .

Ces mouvements d'ions font intervenir **deux nouvelles catégories de « protéines-canaux »** qui sont les « **canaux spécifiques à Na^+ ou à K^+** ». Contrairement au « canaux de fuite du K^+ qui est ouvert en permanence, les canaux responsables du potentiel d'action sont fermés au repos. Leur ouverture (ou leur fermeture) dépend de la polarisation membranaire : on dit que ces **canaux** sont

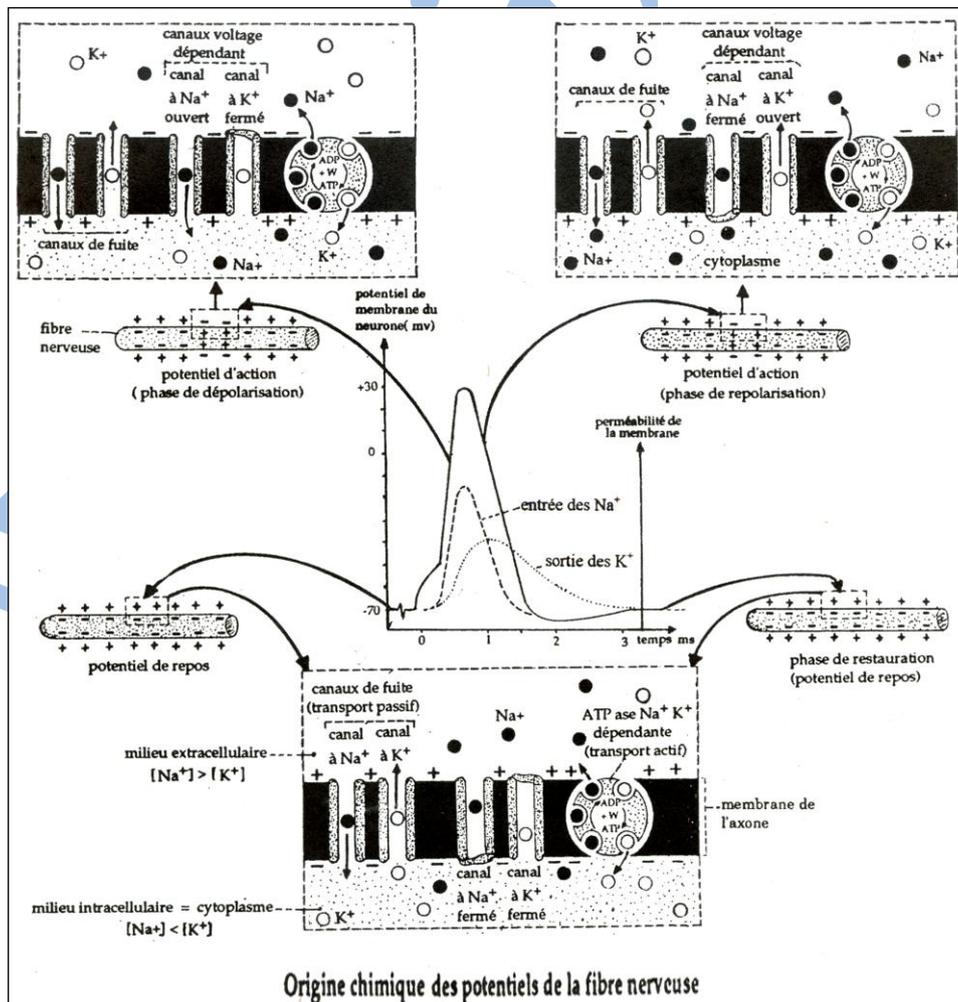


voltage-dépendants.

L'ouverture ou la fermeture de ces canaux est très rapide (moins d'une milliseconde) et c'est un système « **tout ou rien** », ce qui signifie qu'un canal ne peut pas être « moyennement ouvert » : il est ouvert ou fermé. On comprend ainsi que la diffusion d'un ion sera d'autant plus importante que le nombre de canaux spécifiques ouverts sera lui-même plus important.

Le potentiel d'action est une inversion temporaire du potentiel de membrane d'un neurone suite à une excitation. Il est dû à une modification passagère de la perméabilité de la membrane expliquée comme suit :

- * Dans un premier temps, ouverture brève des canaux voltage-dépendants à Na^+ , entrée brutale et massive des Na^+ créant une dépolarisation de la membrane, l'intérieur acquiert une charge positive par rapport à l'extérieur et la d.d.p. passe brutalement de -70 mV à $+40 \text{ mV}$ donnant une amplitude totale du potentiel d'action (valeur absolue) égale à 110 mV (valeur moyenne).
- * Dans un deuxième temps fermeture des canaux à Na^+ et ouverture puis fermeture des canaux voltage-dépendants assurant la sortie de K^+ et la membrane se repolarise assurant le retour à l'état initial correspondant au potentiel de repos.
- * Le potentiel d'action :
 - n'apparaît que lorsque le potentiel de membrane atteint la valeur seuil (-50 mV) ; cette valeur correspond à une intensité seuil d'excitation (stimulus liminaire).
 - se propage le long d'une fibre identique à lui-même sans déformation tout en gardant la même amplitude quelle que soit l'intensité du stimulus \geq seuil : il obéit à la loi du tout ou rien. La fréquence des potentiels d'action reste liée à l'intensité du stimulus, il s'agit d'un codage en modulation de fréquence.



d- Le seuil d'intensité

Si l'intensité de l'excitation est inférieure au seuil, l'oscilloscope n'enregistre que l'artéfact de stimulation. Toutefois, si l'électrode réceptrice est située très près du point excité, l'appareil enregistre un potentiel très faible dont l'amplitude croît avec l'intensité du courant, mais ce potentiel, qualifié d'*électronique*, s'éteint à quelques millimètres de là.

Si le seuil est atteint, le potentiel électronique atteint la valeur critique qui entraîne une inversion brutale du potentiel de membrane : c'est le potentiel d'action qui se propage avec une amplitude constante le long de la fibre. La fibre, passive jusque là, est devenue active. Un potentiel électronique suffisant constitue donc le déclic qui assure la stimulation efficace de la fibre. Notons toutefois que la valeur du seuil dépend du type auquel appartient la fibre.

Dans certains cas, deux ou plusieurs excitations successives, légèrement inférieures au seuil, donnent un potentiel d'action : on dit alors qu'il y a eu « *sommation des excitations* ».

Si le seuil est dépassé, deux cas doivent être considérés :

- S'il s'agit d'une fibre isolée, l'amplitude du potentiel d'action demeure constante. L'amplitude dans ce cas, est d'emblée maximale, car la fibre isolée obéit à la **loi du tout ou rien** ;
- S'il s'agit d'un organe entier, nerf ou muscle, l'amplitude augmente avec l'intensité des excitations. Ceci est dû à ce que le nombre de fibres excitées va en croissant. Un courant plus intense permet de stimuler les fibres à seuil plus élevé ainsi que celles qui ne sont pas en contact direct avec l'électrode stimulatrice. Naturellement, l'amplitude du potentiel d'action cesse de s'accroître dès que la totalité des fibres sont stimulées : c'est la **loi de recrutement**.

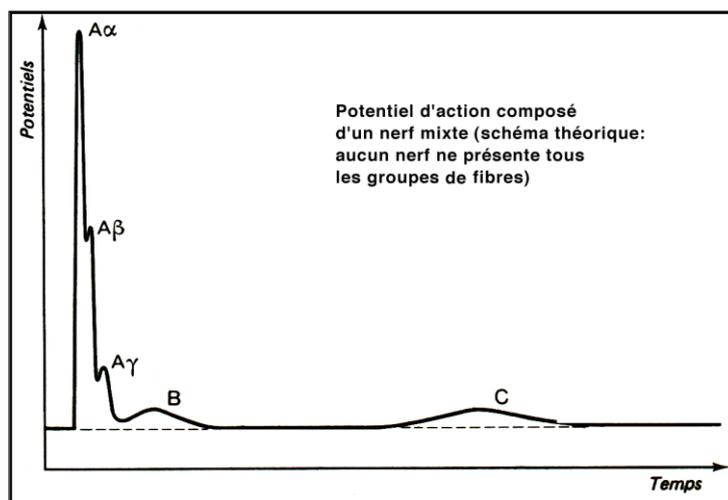
Si l'on applique à un nerf deux stimulations successives espacées de 10 ms au moins, on obtient deux réponses identiques ; mais si l'on réduit progressivement cet intervalle, on constate que la seconde s'affaiblit (*période réfractaire relative*), puis disparaît complètement (*période réfractaire absolue*). Ainsi, après chaque excitation, la fibre devient inexcitable pendant un temps très court et ne retrouve son excitabilité normale que progressivement.

La durée de la *période réfractaire* est sensiblement égale à celle du *potentiel d'action*, ce qui revient à dire qu'un nouveau potentiel ne peut apparaître que lorsque le précédent est éloigné. Dans les *stimulateurs électroniques*, le choc d'ouverture intervient moins de 0,5 ms après le choc de fermeture. Il tombe donc pendant la période réfractaire et ne produit aucun effet.

e- Le potentiel complexe

Si l'on augmente la distance qui sépare les électrodes stimulatrices et exploratrices et si l'on applique au nerf des stimulations suffisamment intenses, on constate que la courbe obtenue présente plusieurs sommets de plus en plus espacés. Le nerf, nous l'avons vu, est formé de fibres qui diffèrent par leur *excitabilité*. Cette expérience montre que des différences analogues affectent leur *vitesse de conduction*.

Ce sont généralement les fibres les plus grosses qui sont à la fois les plus excitables et les plus rapides, les fibres à myéline étant plus rapides que les fibres sans myéline. Ainsi les caractéristiques d'une fibre ultrarapide sont les suivantes : fort diamètre, myéline épaisse, étranglements espacés, rhéobase faible, période réfractaire courte, vitesse de conduction atteignant 100 m/s.



4. Transmission synaptique

L'arrivée d'un potentiel d'action dans une arborisation terminale entraîne la dépolarisation de la membrane présynaptique. Celle-ci provoque à son tour l'ouverture des **canaux calciques voltage-dépendants**. L'afflux accru de Ca^{2+} active l'exocytose du neurotransmetteur. Ce dernier se fixe sur les récepteurs-canaux postsynaptiques spécifiques, chimio-dépendants, dont il entraîne l'ouverture. Des échanges d'ions s'en trouvent facilités. Deux cas sont alors possibles selon la catégorie fonctionnelle de synapse considérée :

- Dans le cas des **synapses excitatrices**, une pénétration accrue d'ions Na^+ détermine, par dépolarisation, la naissance d'un **potentiel postsynaptique excitateur**, ou **PPSE**.

Le neurotransmetteur est l'acétylcholine ou une substance voisine.

- Dans le cas des **synapses inhibitrices**, une sortie d'ions K^+ ou une entrée d'autres ions tels que Cl^- , provoque, par hyperpolarisation, l'apparition d'un **potentiel postsynaptique inhibiteur**, ou **PPSI**.

Le neurotransmetteur est le GABA ou une substance voisine.

Au niveau de l'espace synaptique, les neurotransmetteurs sont rapidement inactivés par des enzymes spécifiques et/ou recaptés par la terminaison axonique présynaptique, ce qui module finement l'activité de l'élément postsynaptique.

La sommation spatiale se réfère aux différentes synapses afférentes à l'élément postsynaptique. Un neurone peut en effet recevoir plus d'un millier d'afférences différentes mais il ne peut réagir que d'une seule manière : conduction ou absence de conduction. Si le résultat de la somme algébrique de tous les éléments afférents est supérieure à une valeur seuil, aux environs de -15 mV, le neurone intégrateur sera le siège d'un potentiel d'action si non on obtient un PPSE infraliminaire ou un PPSI.

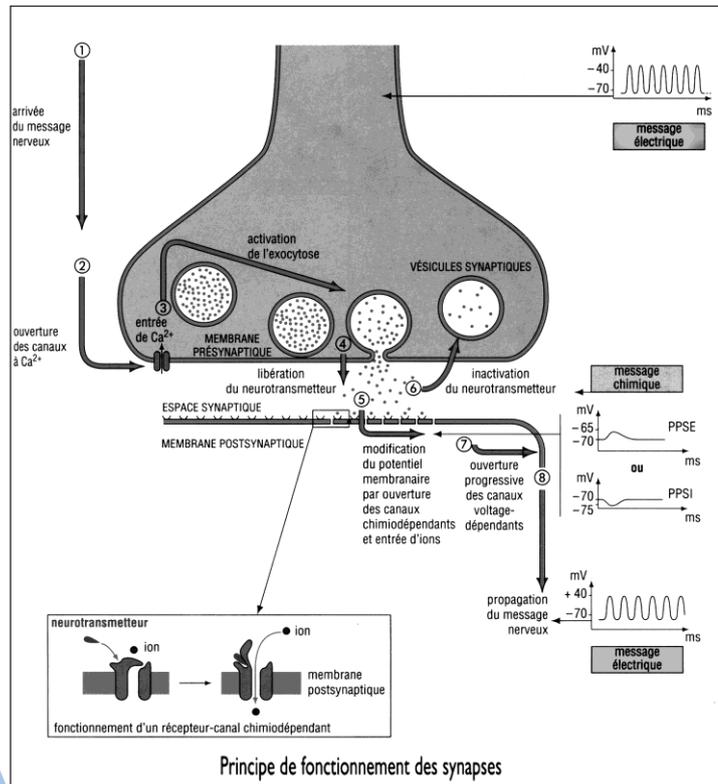
Une sommation dite temporelle a aussi lieu au niveau de l'élément postsynaptique. Elle est due à la vitesse d'entrée des ions à l'intérieur de la cellule. Si beaucoup de PPSE sont rapprochés dans le temps, ils s'ajoutent et peuvent également atteindre le seuil de dépolarisation et donner lieu à un potentiel d'action.

Un dernier élément d'intégration est dû à l'existence de la période réfractaire du neurone. Si deux signaux afférents excitateurs sont espacés de moins d'une milliseconde, le second ne donnera naissance à aucun PPSE et sera donc silencieux.

III- Toxicomanies et la transmission nerveuse

A- Notion de drogue

On désigne habituellement sous le nom de drogue toute substance, naturelle ou synthétique, modifiant l'activité mentale (effet psychotrope) et susceptible de conduire à un **état de dépendance** constituant la toxicomanie. Une **toxicomanie** est une modification du comportement qui consiste à prendre un produit (la drogue) afin de retrouver ses effets psychiques ou d'éviter les maux de la privation. Une toxicomanie naît de la « rencontre entre un produit, un individu et un moment socioculturel ».



Trois aspects caractérisent les toxicomanies :

- La **dépendance psychique** ou **accoutumance** qui se traduit par le désir incontrôlé de renouveler la prise de drogue ;
- La **dépendance physique** qui est commandée par l'apparition de malaises survenant après privation (syndrome de sevrage) ;
- La **tolérance**, état adaptatif de l'organisme qui conduit à la nécessité d'augmenter la dose de drogue pour obtenir l'effet recherché.

B- Drogues et perturbations du fonctionnement nerveux

Selon leur nature chimique, les drogues peuvent avoir différents effets sur le système nerveux :

- **Au niveau de la synapse**, certaines ont une action sur le neurone présynaptique en favorisant ou en inhibant la sécrétion d'un neurotransmetteur, ou bien en diminuant l'effet de recapture. D'autres agissent sur le neurone postsynaptique en prenant la place du neurotransmetteur. Si elles s'opposent à son action, leur effet est antagoniste ; si elles produisent la même action que lui, leur effet est agoniste.
- **Au niveau cérébral**, la suractivation ou au contraire l'inhibition des activités neuronales se traduit par une modification de l'état mental, un éloignement du réel, une altération des perceptions sensorielles. Selon l'effet principal observé sur l'activité mentale, les drogues sont classées en trois catégories : les **dépresseurs**, les **stimulants** et les **dérégulateurs**. Par leur action sur la transmission des messages nerveux, les drogues agissent aussi sur les fonctions cardiaque, respiratoire, digestive...

De nombreuses substances provenant de la pollution (désherbants), du dopage (amphétamines), des drogues (cocaïne, nicotine, morphine, etc.) peuvent modifier ce fonctionnement au niveau des différents stades indiqués.

La connaissance du fonctionnement synaptique permet d'aider ou de débloquer la synapse par l'intermédiaire de médicaments (qui sont parfois les mêmes substances que les drogues mais que l'on fait agir sur des synapses « malades » et dont la quantité est toujours dûment contrôlée) :

* *Facteurs modifiant la synthèse :*

- Si les **nutriments** appropriés (en particulier les acides aminés) ne sont pas fournis, la synthèse du neurotransmetteur ne peut avoir lieu.
- Dans le cas de la maladie de Parkinson, ce sont les **enzymes** de synthèse du médiateur, la dopamine, qui ont disparu.
- Certaines drogues peuvent inhiber la synthèse d'un neurotransmetteur

* *Facteurs agissant sur la libération du transmetteur :*

Lors du dopage, les amphétamines agissent en augmentant la libération des médiateurs du même groupe que l'adrénaline. Ces médiateurs, en plus grande quantité au niveau des synapses, provoquent une excitation inhabituelle.

* *Facteurs modifiant la fixation du transmetteur sur le récepteur postsynaptique :*

Nous avons vu que le récepteur était spécifique d'un neurotransmetteur déterminé ; mais une molécule de forme très proche peut « tromper » le récepteur et se fixer sur lui. Suivant le cas, elle peut l'exciter ou le bloquer :

- *1^{er} exemple : mimétisme :*

La morphine (extrait du Pavot) a une molécule de forme très voisine de celle de neurotransmetteurs normalement sécrétés par les neurones de certaines régions du cerveau : les endorphines qu'on appelle encore les « morphines du cerveau ».

- *2^e exemple : blocage :*

Le curare, poison d'origine végétale, était utilisé par les Indiens d'Amérique du Sud pour enduire leurs pointes de flèches. Le gibier atteint était rapidement paralysé. On sait maintenant que la molécule de curare est assez longue. A ses deux extrémités, elle mime grossièrement une molécule d'acétylcholine de sorte qu'elle **bloque** deux sites récepteurs en même temps au niveau de l'appareil sous-neural de la plaque motrice. Les sites étant déjà occupés, l'acétylcholine ne peut pas se fixer et transmettre l'excitation au muscle, d'où la paralysie.

- *Substances agissant sur l'inactivation des neurotransmetteurs :*

Un exemple : certains insecticides organochlorés bloquent l'action de la cholinestérase. L'acétylcholine n'étant pas détruite, elle continue donc à agir.

IV- Activité réflexe

A- Réflexe myotatique

On appelle réflexe myotatique la contraction réflexe d'un muscle déclenchée par son propre étirement. De tels réflexes sont testés par les médecins, en particulier sur les muscles extenseurs des membres inférieurs.

Le sujet étant assis sur le bord de la table, jambes pendantes, frappons d'un coup sec le tendon du muscle extenseur de la jambe, un peu au-dessous de la rotule : nous observons aussitôt une extension brusque de la jambe.

Les fuseaux neuromusculaires, récepteurs sensibles à l'étirement d'un muscle extenseur, élaborent un message conduit en direction de la substance grise de la moelle épinière et de l'encéphale.

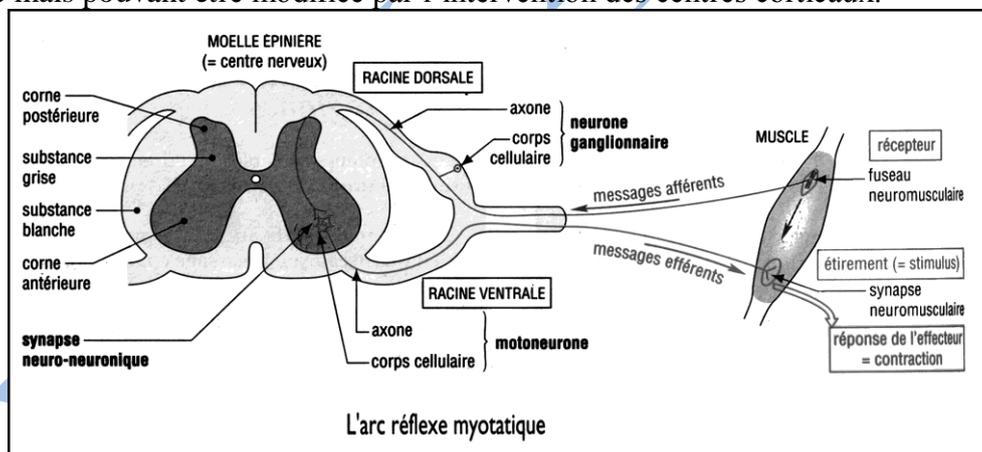
Ce message nerveux sensitif induit, dans la moelle épinière, l'élaboration d'un message nerveux moteur transmis par des motoneurones α jusqu'au muscle dont ils commandent la contraction.

Ce circuit, formé de 2 neurones, constitue un réflexe monosynaptique, appelé réflexe myotatique.

Il se manifeste de la même façon chez tous les individus de la même espèce : le réflexe est **spécifique** et **stéréotypé**.

Il préexiste à tout apprentissage et fait partie du patrimoine héréditaire : le réflexe est **inné** contrairement aux réflexes acquis au cours de l'existence.

Un réflexe simple est un phénomène physiologique **involontaire** déclenché par la stimulation d'un récepteur qui entraîne la réponse d'un effecteur et met en jeu une partie du système nerveux central. La même excitation entraîne toujours la même réponse : c'est une réaction **automatique inéluctable** mais pouvant être modifiée par l'intervention des centres corticaux.



B- Etude expérimentale des réflexes médullaires chez la grenouille

1. Éléments intervenant dans un réflexe

Pour mettre en évidence les éléments qui entrent en jeu au cours d'un réflexe, nous allons donc pouvoir opérer sur une grenouille spinale en considérant le cas du réflexe bilatéral obtenu en plongeant le pied droit dans une solution d'acide au 1/50.

a- Mise en évidence de l'intervention d'un organe récepteur

Trempons le pied droit de la grenouille dans l'éther pendant quelques minutes, puis plongeons-le dans la solution d'acide ; le réflexe ne se produit plus. Plongeons alors le pied gauche dans une solution d'acide au 1/50, la patte gauche et la patte droite se replient ; l'éther a seulement supprimé l'excitabilité des terminaisons nerveuses du pied droit ; on dit qu'il les a anesthésiées.

Cette expérience prouve qu'**au départ d'un réflexe interviennent des terminaisons sensibles** qui reçoivent l'excitation et la transforment en influx nerveux sensitif.

Quelques instants plus tard, plongeons de nouveau le pied droit dans la solution d'acide ; on obtient une flexion de la patte droite et de la patte gauche. On peut en conclure que l'action de l'éther est temporaire.

b- Mise en évidence de l'intervention d'un élément conducteur

Incisons dorsalement la peau de la cuisse droite et, en écartant les muscles, dégageons le nerf sciatique sur 2 centimètres environ. Sectionnons alors le nerf, puis plongeons le pied droit dans la solution d'acide ; nous n'observons pas de réaction. Cependant si, au moyen de deux électrodes reliées aux bornes d'une pile de 4,5 volts, on excite le tronçon central du nerf sciatique, on observe un mouvement de la patte gauche. L'excitation étant assez forte on observe également un mouvement des pattes antérieures. On en conclut que le nerf sciatique conduit les influx nerveux sensitifs qui naissent dans les terminaisons nerveuses de la peau.

Plongeons maintenant le pied gauche dans la solution d'acide, nous observons la flexion de la patte gauche et un mouvement de la patte droite limité à une flexion de la cuisse, la jambe et le pied restant inertes. Par contre si on excite le tronçon périphérique du nerf sciatique on observe uniquement un mouvement de la jambe et du pied. On en conclut que le nerf sciatique conduit les influx moteurs qui provoquent la contraction des muscles. Nous pouvons donc affirmer que la réalisation d'un réflexe fait intervenir un conducteur sensitif et un conducteur moteur et que le nerf sciatique, qui conduit à la fois des influx sensitifs et des influx moteurs, est un nerf mixte.

c- Mise en évidence de la nécessité d'un centre nerveux

Détruisons maintenant la moelle épinière de la grenouille en introduisant une aiguille dans le canal rachidien, puis plongeons le pied gauche dans la solution d'acide ; les réactions observées précédemment ne se produisent plus. On peut en conclure que la moelle épinière est un lieu où se fait le passage de l'influx sensitif à l'influx moteur ; un tel lieu est appelé **centre nerveux**.

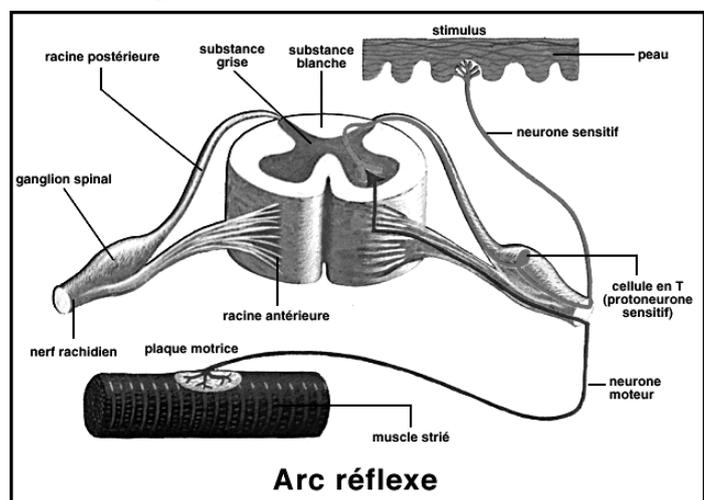
Au niveau de la moelle épinière, tout se passe comme si l'influx nerveux sensitif, centripète, se réfléchissait vers les muscles sous forme d'un influx nerveux moteur, centrifuge, d'où le nom de réflexe donné à cette forme d'activité nerveuse.

En résumé, on peut dire que dans l'accomplissement d'un réflexe, interviennent obligatoirement les éléments suivants :

- Un **organe récepteur**, ici les terminaisons nerveuses de la peau, qui reçoit l'excitation et engendre un influx nerveux sensitif ;
- Un **conducteur sensitif**, ici le nerf sciatique, qui conduit l'influx sensitif à la moelle épinière ;
- Un **centre nerveux**, la moelle épinière, où l'influx nerveux sensitif se transforme en influx nerveux moteur ;
- Un **conducteur moteur**, le nerf sciatique, qui conduit l'influx nerveux moteur aux organes effecteurs, ici les muscles ;
- Un ou des **organes effecteurs**, les muscles, agents actifs de la réaction.

2. Notion d'arc réflexe

Le nerf sciatique, comme les nerfs rachidiens dont il dérive, est un *nerf mixte*. Or tout nerf rachidien est uni à la moelle par *deux racines* : l'une postérieure, porte le ganglion spinal ; l'autre, antérieure, est dépourvue de ganglion. Trois séries d'expériences permettent de déterminer le rôle de ces deux racines :



*** Expériences de section (Magendie, 1820 :**

Opérons sur de jeunes chiens âgés de six semaines, Magendie met à nu la moitié postérieure de la moelle épinière. Pour cela, il sectionne tous les arcs vertébraux ainsi que la dure-mère sous-jacente. Sur un premier chien, il coupe les *racines postérieures des nerfs lombaires et sacrés* situés d'un même côté. Après une période d'apparente paralysie, due manifestement au choc opératoire, l'animal déplace presque normalement la patte située du côté opéré ; mais cette patte est devenue complètement et définitivement *insensible* aux piqûres et aux pressions les plus fortes. Magendie en conclut que les **racines postérieures sont sensibles**. Sur un deuxième chien, il coupe les racines antérieures de ces mêmes nerfs et constate que la patte située du côté opéré est définitivement paralysée, alors que sa sensibilité ne semble pas être affectée. Il en conclut que **les racines antérieures sont motrices**.

*** Expériences d'excitation :**

Par des expériences d'excitation (mécanique ou chimique), Magendie confirme les résultats obtenus au cours des expériences de section.

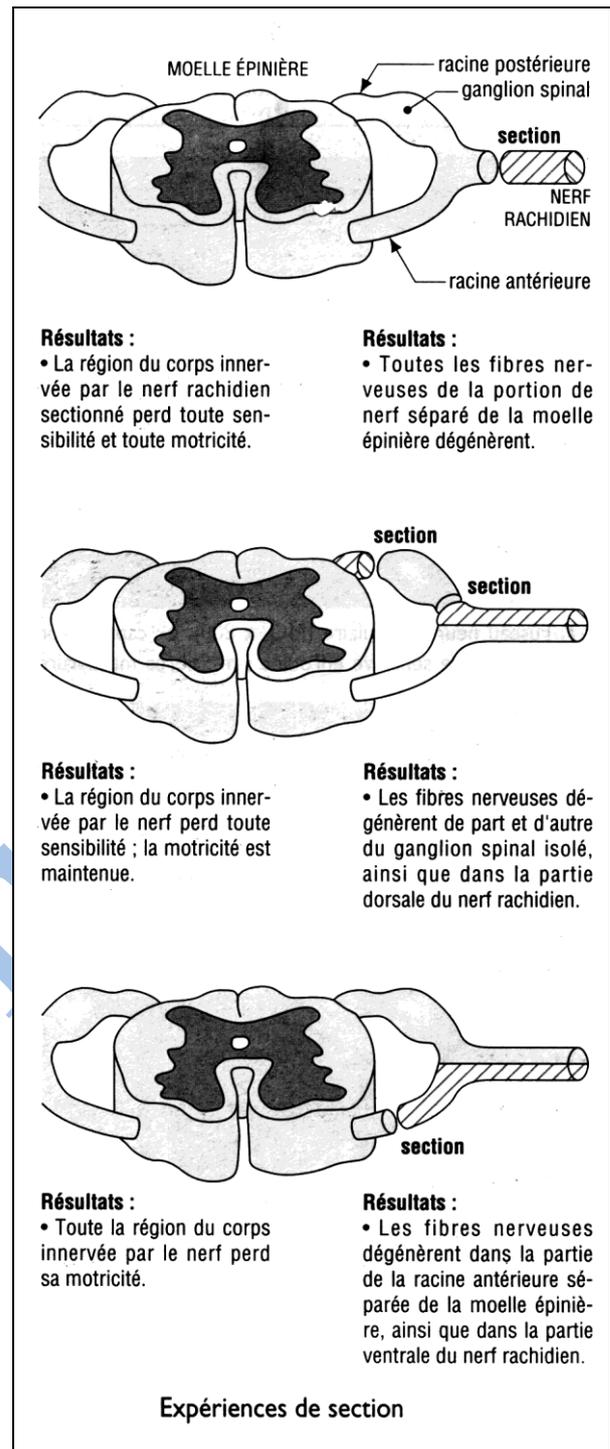
Ces expériences ont été souvent refaites depuis par excitation électrique. L'excitation des *racines postérieures* ou, si ces racines sont sectionnées, de leur *bout central* entraîne une manifestation de **douleur**. L'excitation des *racines antérieures* ou, si ces racines sont sectionnées, de leur *bout périphérique*, provoque des **contractions** violentes, convulsives, des muscles correspondants.

*** Expériences de dégénérescence :**

La section de la *racine postérieure* entraîne la dégénérescence des fibres sensibles : en deçà du ganglion spinal si la section est faite en deçà, au-delà du ganglion spinal si la section est faite au-delà. Ce dernier renferme donc des **neurones sensitifs** dont les dendrites sont reliées à la peau et dont les axones pénètrent dans la corne postérieure de la moelle. La section de la *racine antérieure* entraîne la dégénérescence des fibres motrices au-delà de la section. Une dégénérescence analogue s'observe en cas de *poliomyélite*, alors que la corne antérieure de la moelle est détruite par le Virus. La corne antérieure renferme donc des **neurones moteurs** dont les axones forment la racine antérieure des nerfs rachidiens.

Ces résultats permettent de déterminer le *trajet suivi par l'influx* au cours d'un réflexe simple. Ce trajet comporte **deux neurones principaux** formant un **arc réflexe** :

- Le premier est **sensitif et centripète** : c'est un *neurone en T* dont le corps cellulaire est situé dans le *ganglion spinal* ; son axone pénètre dans la moelle par la *racine postérieure*.



- Le second est **moteur et centrifuge** : c'est un *neurone multipolaire* dont le corps cellulaire est situé dans la *corne antérieure* ; son axone sort de la moelle par la *racine antérieure*.

3. Lois des réflexes

Suspendre l'animal à une potence et vérifier en pinçant les orteils (*excitant mécanique*) que les réflexes sont bien conservés. Préparer des solutions d'acide acétique de concentrations croissantes ; par exemple : 1/250 ; 1/100 ; 1/25 ; et 1/10 (*excitant chimique*).

* Loi du seuil et lois de Pflüger

Déposer avec précaution sur la patte postérieure de l'animal un petit fragment de papier-filtre imbibé d'acide acétique étendu à la température de la salle.

- Pour une dilution très grande, aucune réaction ne se produit. L'excitation est insuffisante : on dit que le seuil d'excitation n'est pas atteint (**loi du seuil**).
- Pour une dilution un peu moins grande, on constate une légère contraction localisée au point excité : une simple flexion des doigts, par exemple (**loi de localisation**).
- Pour une concentration un peu plus forte de l'acide, la patte toute entière se contracte, le reste du corps demeure immobile (**loi de l'unilatéralité**).
- Enfin, si la concentration devient de plus en plus grande, la contraction gagne le membre symétrique (**loi de symétrie**), les pattes antérieures (**loi de l'irradiation**) et finalement le corps tout entier (**loi de généralisation**).

Ces lois, connues sous le nom de **lois de Pflüger**, peuvent être résumées ainsi :

La réponse musculaire obtenue à la suite d'une excitation localisée de la peau est d'autant plus étendue que cette excitation est plus intense.

* Loi de coordination et loi d'adaptation

L'animal spinal étant suspendu à la potence, déposer un fragment de papier-filtre imbibé d'acide concentré sur la peau du dos, un peu au-dessous d'une omoplate. Constater que l'animal accomplit une série de mouvements complexes tendant à éliminer le fragment de papier : c'est le **réflexe d'essayages**.

Une telle réaction exige l'intervention de nombreux muscles dont les contractions sont nécessairement **coordonnées**. Elle revêt l'aspect d'une réaction de défense **adaptée** à l'élimination de la cause de l'excitation.

Solutions acides	Numéro des solutions	Réponses observées	Le réflexe est dit
De la plus diluée  A la plus concentrée	1	Aucune réponse	Nul
	2	Aucune réponse	Nul
	3	Flexion des doigts	Localisé
	4	Flexion de la patte gauche	Unilatéral
	5	Flexion de la patte gauche puis de la patte droite	Symétrique
	6	Flexion des 2 membres postérieurs puis des 2 membres antérieurs	Irradié
	7	Mouvements des 4 membres et du tronc	Généralisé

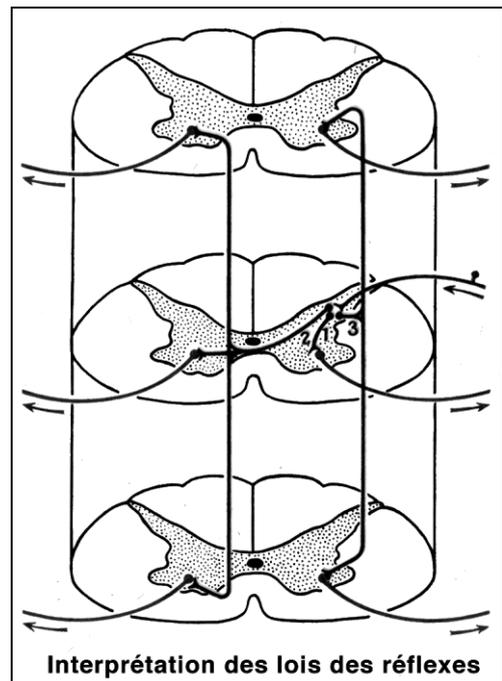
4. Interprétation des lois des réflexes :

* Lois de Pflüger :

L'extension de la réponse musculaire en fonction de l'intensité de l'excitation s'explique par l'intervention des **neurones d'association** :

- Certains neurones, *perpendiculaires* à l'axe de la moelle, transmettent l'influx aux neurones moteurs du côté opposé et expliquent la loi de symétrie.
- D'autres neurones, *parallèles* à l'axe de la moelle, transmettent l'influx aux neurones moteurs situés aux différents étages de la substance grise et expliquent les lois d'*irradiation* et de *généralisation*.

Dans les cas des *réflexes proprioceptifs*, les neurones d'association sont absents. Les lois de Pflüger ne s'appliquent pas. Si le *seuil d'excitation* est atteint, la réaction est d'emblée maximale (**loi du tout ou rien**).



* Loi de coordination :

Sherrington a montré que la *contraction réflexe* d'un *muscle fléchisseur* était toujours accompagnée d'un *relâchement* du *muscle extenseur* correspondant. Il faut donc admettre qu'un même influx sensitif peut jouer simultanément :

- Un **rôle excitateur** vis-à-vis des neurones moteurs du muscle fléchisseur.
- Un **rôle inhibiteur** vis-à-vis des neurones moteurs du muscle extenseur.

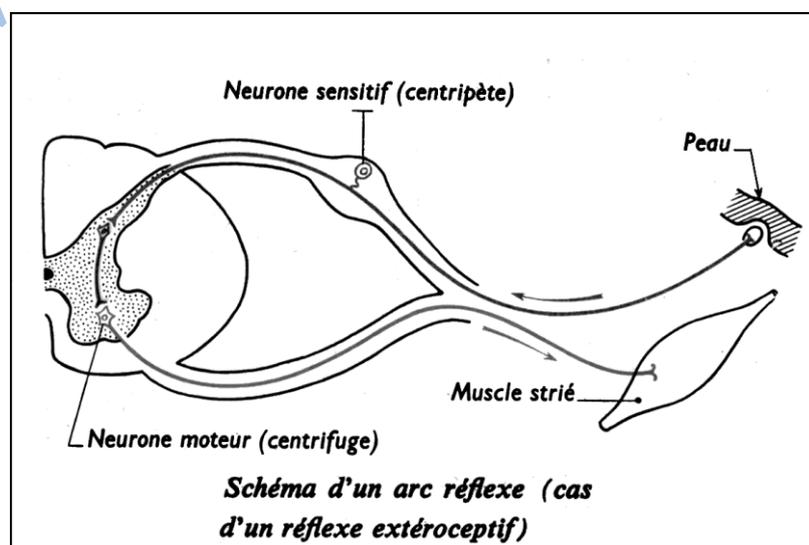
Cette coordination s'observe encore si la réponse musculaire intéresse plusieurs membres et Sherrington, expérimentant sur un chat spinal, a montré que les réactions des quatre membres sont précisément *celles que l'on observe pendant la marche*. Il faut donc admettre que le même influx sensitif qui, dans une patte, est excitateur pour le muscle fléchisseur et inhibiteur pour le muscle extenseur, peut, dans l'autre patte, jouer le rôle inverse.

C- Différents types de réflexes innés

Selon la position des récepteurs on distingue deux grands ensembles de réflexes :

1. Les réflexes extéroceptifs :

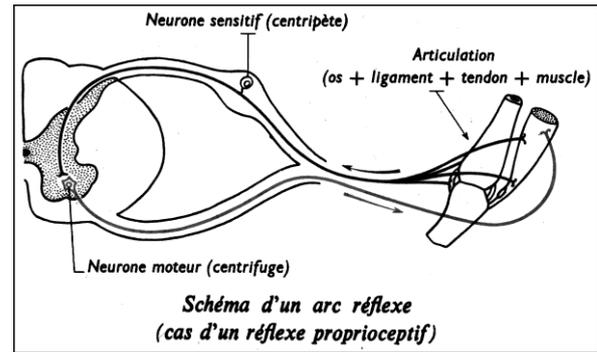
Les récepteurs sont disposés en périphérie de l'organisme et recueillent les stimuli provenant de l'environnement. Ces récepteurs comprennent les cellules sensorielles de la peau, de la rétine, du goût, de l'olfaction et de l'audition. C'est le cas des réflexes de flexion, des réflexes cutanés, plantaires, clignement de l'œil... Ce sont des réflexes de protection dont l'arc comprend des neurones d'association et qui peuvent être inhibés par le cerveau.



2. Les réflexes intéroceptifs :

Les récepteurs sont situés à l'intérieur de l'organisme.

Ces récepteurs répondent à des modifications dans l'organisme lui-même :



* *Réflexes liés à la vie de relation :*

Les récepteurs sont situés dans l'organisme même qui va réagir. On parle de réflexes proprioceptifs ; c'est le cas du réflexe rotulien où les récepteurs sont situés au niveau du muscle ; dans ce cas il n'y a pas de neurones d'association. Ces récepteurs sont stimulés par les changements de position du corps dans l'espace et interviennent dans l'équilibration (récepteurs de l'oreille – récepteurs articulaires).

* *Réflexes liés à la vie de nutrition :*

L'individu est renseigné sur les modifications de ses organes internes tels que les viscères. Les parois de la vessie, du tube digestif, des vaisseaux sanguins... comportent des récepteurs captant toute variation du milieu interne. Ils assurent la régulation du fonctionnement de nos organes.

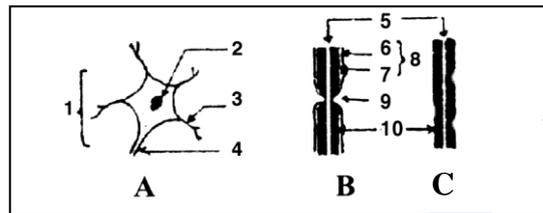
Dans beaucoup de cas c'est la moelle épinière qui joue le rôle de centre réflexe (réflexes médullaires) mais parfois ce centre est encéphalique (bulbaire). C'est le cas des réflexes respiratoires, salivaires, d'équilibration... dont les centres sont bulbaires.

Exercices

Exercice 1 :

Les structures A, B et C ci-dessous sont prélevées de trois parties différentes du tissu nerveux.

- 1) a) Annotez ces structures en précisant pour chaque numéro le nom correspondant.
b) Indiquez à quelle partie du système nerveux appartient chacune de ces structures. Justifiez, à chaque fois votre réponse.
- 2) Ces différentes structures A, B et C appartiennent à une même cellule qui représente l'unité structurale du tissu nerveux.
a) Décrivez, schéma à l'appui, une expérience permettant de mettre en évidence la continuité entre ces structures.
b) Nommez et représentez, à l'aide d'un schéma clair, la cellule en question.
- 3) Les récepteurs sensoriels et les boutons synaptiques sont des terminaisons de fibres nerveuses. Précisez leurs rôles respectifs.



Exercice 2 :

Afin d'étudier quelques propriétés des nerfs, on utilise le dispositif expérimental suivant (figure 1) où les électrodes S et R peuvent être selon le branchement voulu soit stimulatrices soit réceptrices.

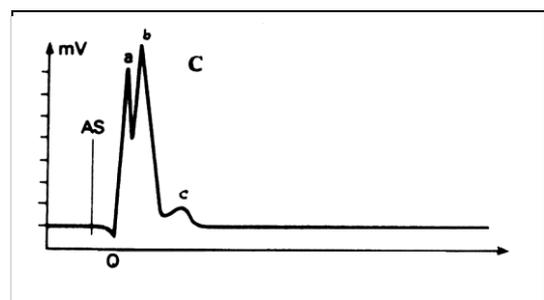
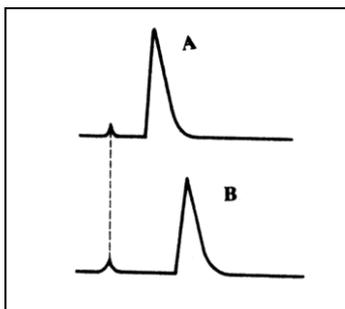
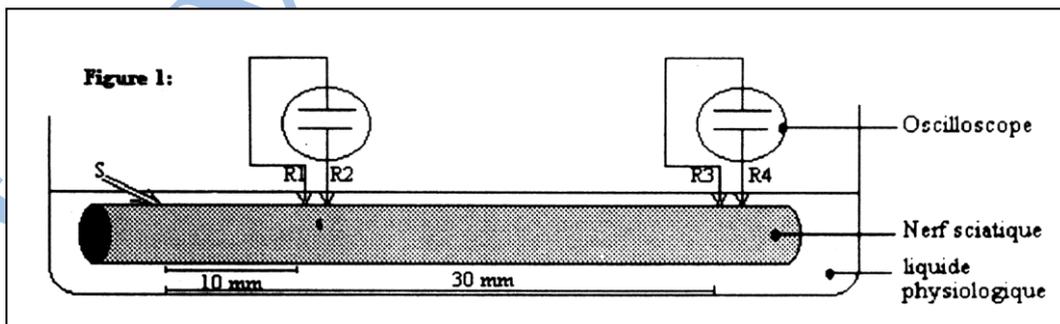
Expérience 1 : les électrodes S étant stimulatrices et R réceptrices, une stimulation unique efficace donne le tracé A du document ci-après.

Expérience 2 : les électrodes S deviennent réceptrices et R excitatrices, un choc unique aboutit à un enregistrement identique à la courbe A.

Note : dans ces deux expériences, les électrodes R₃ et R₄ ne sont pas fonctionnelles.

Expérience 3 : on met hors circuit les électrodes R₁ et R₂ et on branche R₃ et R₄ comme électrodes réceptrices ; S₁ et S₂ sont de nouveau excitatrices ; on obtient l'enregistrement C du document. Si l'on abaisse progressivement l'intensité de la stimulation, le 3^e pic de courbe disparaît puis le 2^e.

Interprétez ces différents résultats.



Exercice 3 :

On dégage un nerf rachidien d'un batracien avec ses racines antérieure et postérieure. On place sur le nerf des électrodes excitatrices E_1 , puis en O_1 , O_2 et O_3 des électrodes réceptrices reliées à trois oscillographes :

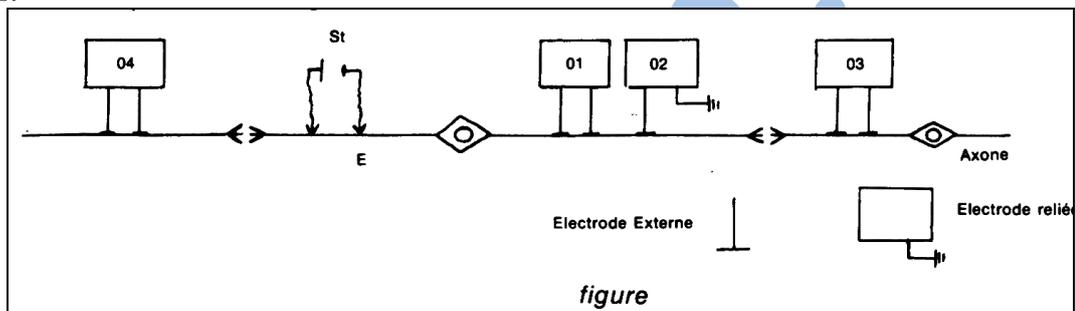
Les électrodes O_1 et O_2 sont situées de part et d'autre du ganglion spinal (ou ganglion rachidien), elles sont distantes de 4 mm. Les électrodes O_3 sont situées sur la racine antérieure ; on évalue la distance O_2 et O_3 à 2 mm.

- 1) Schématisez le dispositif expérimental avec les différentes électrodes en place (ne pas tenir compte de l'échelle).
- 2) Sachant qu'à la suite d'une excitation portée en E_1 , l'influx nerveux parvient en O_1 au temps $t_1 = 0$ en O_2 au temps $t_2 = 0,2$ milliseconde, et en O_3 au temps $t_3 = 0,45$ milliseconde.

Calculez la vitesse de l'influx nerveux entre O_1 et O_2 et entre O_2 et O_3 . Comment expliquer cette variation de la vitesse ? (Indiquer 2 raisons possibles).

Exercice 4 :

La figure suivante représente une chaîne de neurones. Deux électrodes excitatrices sont placées au point E (sur une dendrite) et en O_1 , O_2 , O_3 et O_4 on place quatre oscillographes cathodiques.



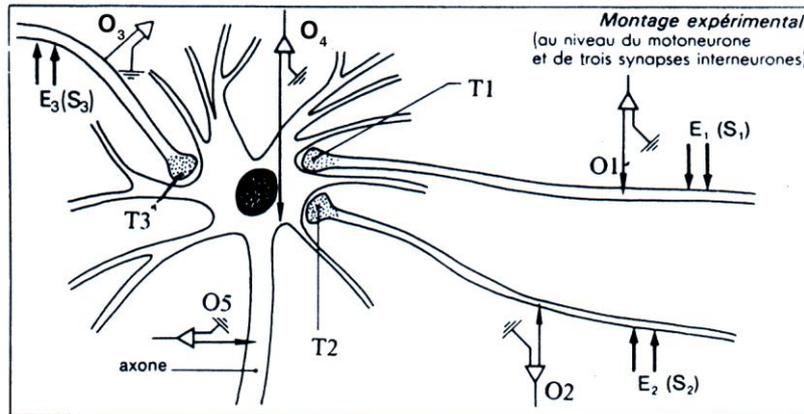
On applique successivement, par les électrodes excitatrices, des courants électriques dont les intensités sont données dans le tableau ci-dessous. On détermine pour chaque intensité le temps d'excitation minimum nécessaire pour obtenir une réponse (observée sur l'écran de l'oscillographe O_1).

Intensités en milli-ampères	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,7	1,2
Temps d'excitation en millisecondes	2	1	0,9	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1

- 1) Construire la courbe $I = f(t)$ en prenant, par exemple, pour échelle : 1 cm pour 0,2 mA et 1 cm pour 0,2 msec.
- 2) a) Interprétez cette courbe et donnez les valeurs caractéristiques concernant l'excitabilité de la fibre nerveuse considérée.
 - b) On excite de nouveau la fibre avec un courant d'intensité $I_1 = 0,2$ mA pendant un temps $t_1 = 0,3$ ms. Qu'observe-t-on sur l'écran de O_1 et sur celui de O_2 ? Justifiez votre réponse.
 - c) Même question avec un courant d'intensité $I_2 = 0,3$ mA et un temps $t_2 = 0,6$ ms. Justifiez votre réponse.
- 3) On porte en E une excitation efficace :
 - a) Qu'observe-t-on sur l'écran de chacun des oscillographes (O_1 , O_2 , O_3 et O_4) ?
 - b) Des mesures ont montré que la vitesse de l'influx dans cette fibre est de 50 m/s, la distance entre E et O_3 de 12 mm et le temps mis par l'influx entre E et O_3 de 0,34 ms. Interprétez ces résultats.

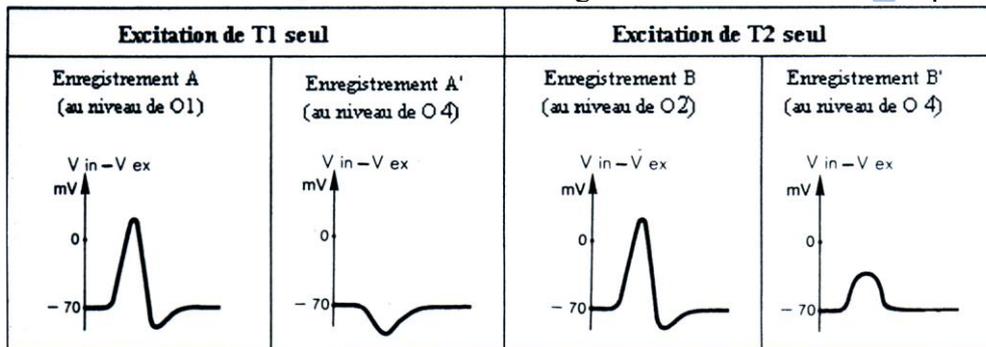
Exercice 5 :

Les motoneurones dont les corps cellulaires sont situés dans la corne antérieure de la moelle reçoivent une multitude de terminaisons axoniques T_1 , T_2 , T_3 . On se propose d'étudier les manifestations électriques qui affectent les motoneurones suite à l'excitation de T_1 , de T_2 et de T_3 :



Δ Première série d'expériences : stimulation des terminaisons T_1 et T_2 .

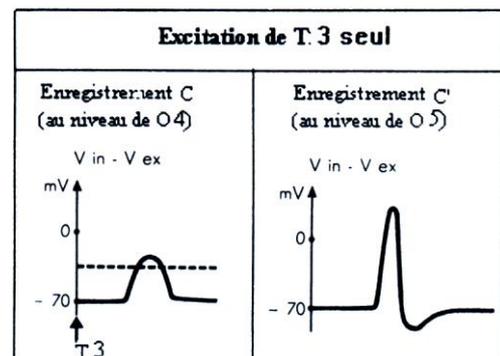
I. L'excitation de T_1 seule aboutit aux enregistrements A et A' donnés respectivement par O_1 et O_4 . L'excitation de T_2 seule donne les enregistrements B et B' donnés par O_2 et O_4 .



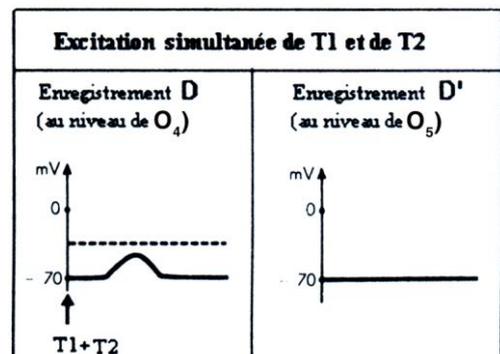
- 1) Les excitations portées sur T_1 et T_2 sont-elles efficaces ? Justifiez votre réponse.
- 2) Interprétez les courbes A' et B'.

II. On porte un stimulus efficace sur T_3 , on obtient les enregistrements C et C' respectivement sur O_4 et O_5 .

- 1) Interprétez ces deux courbes.
- 2) Quels enregistrements obtiendra-t-on suite à une excitation efficace de T_1 ?



III. L'excitation simultanée de T_1 et T_2 aboutit aux courbes D et D' ci-contre qu'on vous demande d'interpréter.



IV. On excite en même temps $T_1 + T_2$ comme précédemment puis immédiatement après on excite T_2 .

Les résultats obtenus sont représentés par les courbes E et E' ci-contre qu'on vous demande d'analyser.

Δ Deuxième série d'expériences :

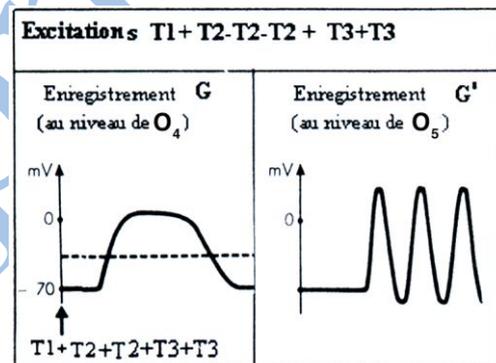
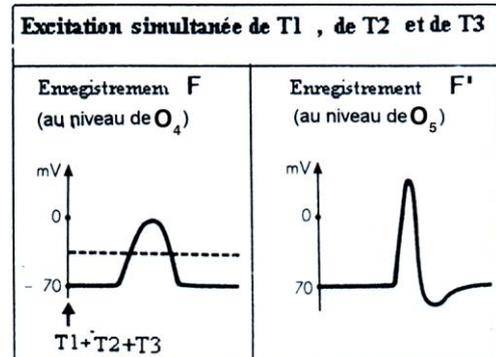
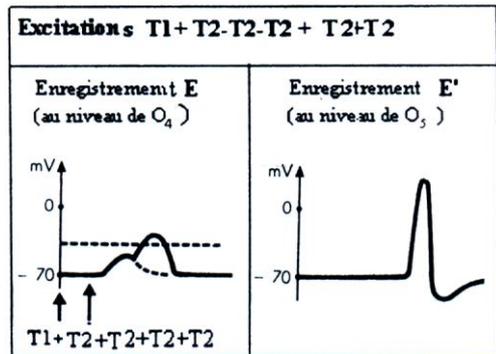
V. Excitations portées sur les 3 terminaisons T_1 , T_2 et T_3 . On excite en même temps T_1 , T_2 et T_3 ; les résultats sont représentés par les courbes F et F' données respectivement par O_4 et O_5 .

- 1) Interprétez ces courbes.
- 2) La terminaison T_3 est-elle excitatrice ou inhibitrice ? Justifiez votre réponse.

VI. On reprend les mêmes excitations que précédemment (questions 4) en répétant les excitations en T_2 et en T_3 , on obtient les enregistrements G et G' donnés respectivement par O_4 et O_5 ; interprétez ces courbes.

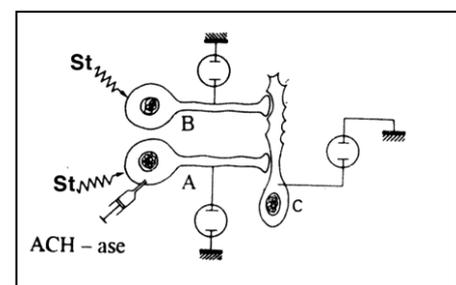
VII. On refait cette dernière expérience, en y ajoutant une répétition de l'excitation en T_1 . Quels en seraient les résultats ? Précisez si la réponse sera supérieure, égale ou inférieure à la précédente.

VIII. Quelle est la propriété du neurone que les diverses expériences précédentes permettent de mettre en évidence ?



Exercice 6 :

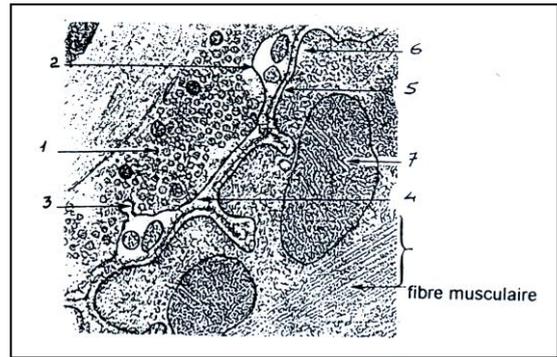
Afin d'étudier la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses interneuroniques, on réalise les expériences suivantes sur des neurones de ganglions de Mollusques (figure ci-contre).



expériences	résultats
1) Stimulation de A	Réponse de A mais pas de B
2) Stimulation de B	Réponse de B et de C mais pas de A
3) Injection d'ACH-ase puis stimulation de A	Réponse de A mais pas de B ni de C.

A) Interprétez les différents résultats obtenus. Quelle hypothèse peut-on proposer concernant le mode de transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses interneuroniques ?

B) Le document ci-contre est une représentation schématique d'une synapse neuromusculaire (plaque motrice) entre C et un muscle. Mettez une légende à ce schéma suivant les flèches indiquées.



C) L'influx nerveux franchit cette synapse en 1 ms. Quels phénomènes se déroulent pendant ce temps ?

Exercice 7 :

Le curare est un poison d'origine végétale utilisé par les Indiens d'Amérique du Sud qui en enduisent leurs flèches. L'animal qui a été blessé par une flèche empoisonnée au curare devient incapable de tout mouvement. Pour comprendre l'action du curare on réalise les expériences suivantes :

Expérience 1 : On injecte un produit à base de curare dans la circulation sanguine d'une grenouille dont l'encéphale est détruit. Cinq minutes après cette injection, la grenouille a perdu ses réflexes.

Expérience 2 : On excite alors le muscle gastrocnémien d'une patte postérieure en appliquant directement les électrodes à la surface du muscle. Celui-ci se contracte après un temps de latence très court. La même excitation portée sur le nerf sciatique n'est suivie d'aucune réponse musculaire.

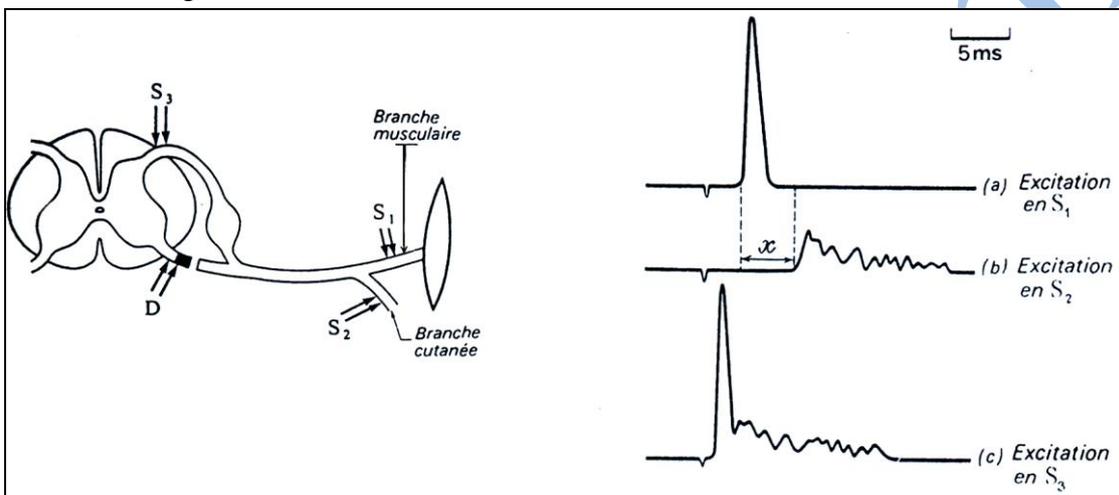
Expérience 3 : On sectionne le nerf sciatique d'une grenouille spinale, non curarisée, le plus près possible de la moelle épinière. On trempe le bout périphérique de ce nerf pendant deux minutes dans le produit à base de curare puis on l'excite. On observe une contraction du gastrocnémien.

Expérience 4 : On supprime toute connexion vasculaire entre la partie antérieure et la partie postérieure du corps, par ligature abdominale d'une grenouille non curarisée dont l'encéphale est détruit. Puis on injecte dans la partie antérieure la même quantité de produit à base de curare que dans l'expérience 1.

Si l'on excite légèrement une patte antérieure on n'observe aucune réponse musculaire. Mais une excitation forte de la même patte provoque une réponse motrice au niveau des pattes postérieures. Analyser ces expériences et suggérer une hypothèse logique permettant d'expliquer tous les résultats observés.

Exercice 8 :

Chez un chien anesthésié, on met à nu le quadriceps, muscle situé dans la partie antérieure de la cuisse ; ce muscle est innervé entre autres par 2 branches nerveuses émanant d'un nerf rachidien, l'une musculaire et l'autre cutanée interne. Afin d'étudier le déterminisme de ces deux branches, on coupe la racine antérieure du nerf rachidien et on soumet l'animal à une série de stimulations comme c'est indiqué sur la figure ci-après ; les résultats des stimulations sont enregistrés sur la partie droite de la figure.



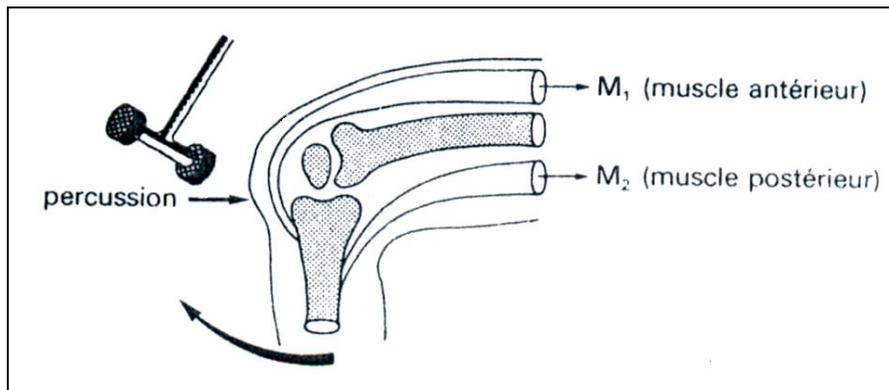
- 1) Les résultats des deux stimulations permettent-ils de dire si les branches musculaire et cutanée sont motrices ou sensibles ? Justifiez votre réponse et représentez sur un schéma le cheminement de leurs fibres.
- 2) Comparez les enregistrements A et B. Quelles différences présentent-ils ? Quelle(s) hypothèse(s) peut-on proposer pour expliquer la différence entre les temps de latence des deux expériences ?
- 3) Décrivez et expliquez l'enregistrement C ; cette expérience permet-elle d'éliminer une hypothèse formulée en 2 ?

Exercice 9 :

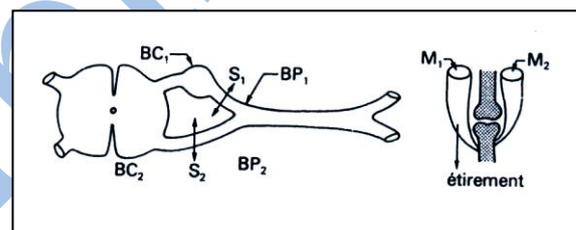
A- Chez un sujet normal et éveillé, assis jambes pendantes, on percute le tendon rotulien avec un marteau à réflexes, on constate une brève extension de la jambe. Cette réponse est innée et inéluctable. Elle ne peut être empêchée par la volonté du sujet. Une analyse plus détaillée faite chez l'animal, indique que la percussion du tendon provoque un bref étirement du muscle correspondant, étirement auquel le muscle répond par une contraction globale rapide.

La mise en jeu de réflexes est un geste médical classique : en effet des lésions traumatiques ou microbiennes de la moelle épinière ou de certaines racines rachidiennes altèrent ou suppriment la réponse.

- 1) Définir les mots suivants : inné, inéluctable, stéréotypé.
- 2) Quelles conclusions peut-on tirer de ces observations ?
- 3) Quelle est la signification physiologique de ce réflexe ?



B- Afin de préciser le mécanisme de la réponse, on travaille sur un chat anesthésié dont les racines lombaires ont été dégagées. Un bref étirement du muscle M_1 , provoque, comme chez l'homme, une réaction contractile du même muscle.



On effectue la section S_1 . Le réflexe disparaît. Une brève stimulation électrique du bout périphérique (BP_1) ne déclenche rien. Une stimulation électrique semblable du bout central (BC_1) entraîne une réaction contractile de M_1 et la disparition du tonus de M_2 .

Chez un animal semblable, on effectue la section S_2 . Le réflexe d'étirement disparaît. La stimulation électrique brève de (BP_2) entraîne une réaction musculaire de M_1 sans disparition du tonus de M_2 . Interprétez ces différentes observations.

Exercice 10 :

A- On stimule la fibre nerveuse N_1 provenant d'un fuseau neuromusculaire situé dans un muscle extenseur ; N_1 est reliée à deux motoneurons N_2 et N_3 . Suite à une stimulation de N_1 , l'état électrique des neurones N_2 et N_3 est modifié (voir figure).

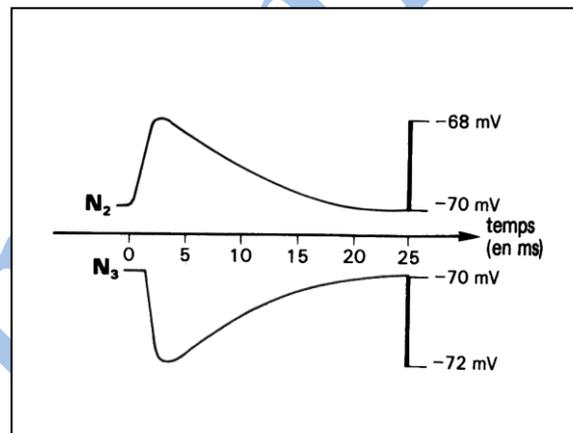
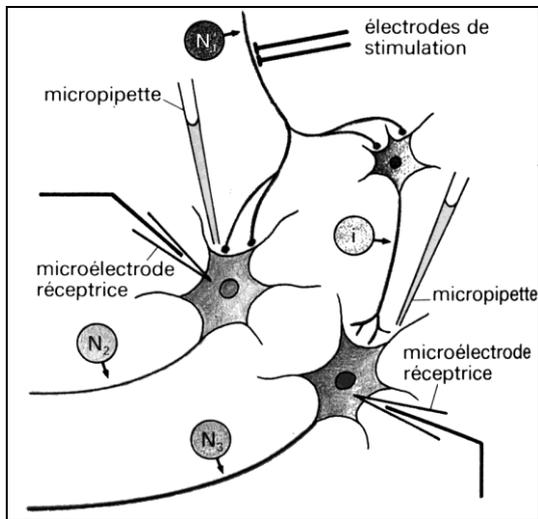
- 1) Commentez ces enregistrements.
- 2) Un des motoneurons, N_2 ou N_3 , est relié au muscle extenseur. D'après vos connaissances, pouvez-vous dire lequel ?

B - A l'aide de micropipettes, on dépose des substances variées au niveau des synapses N_1-N_2 ou N_1-N_3 . Les réponses observées en N_2 ou N_3 sont comparables à celles enregistrées précédemment.

1) Quels rôles physiologiques pourraient jouer l'aspartate et le GABA (substances effectivement présentes dans l'organisme) ?

2) Quelles hypothèses pouvez-vous formuler pour expliquer le mode d'action de l'acide valproïque et de la picrotoxine ?

Substances	Aspartate	GABA	Ac. valproïque	Picrotoxine
réponse :				
- en N ₂	oui	non	non	non
- en N ₃	non	oui	non	non
réponse après stimulation de N₁ :				
- en N ₂			non	oui
- en N ₃			oui	non

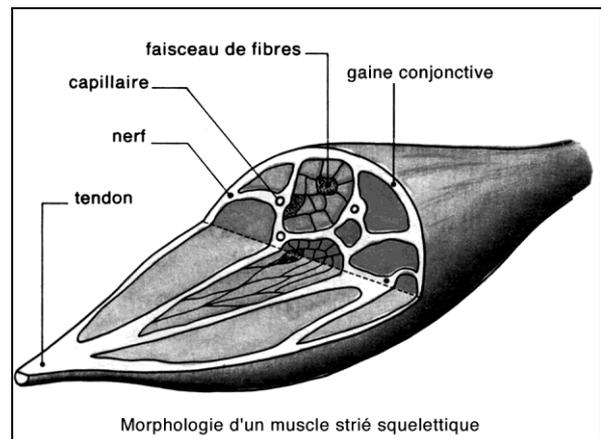


CHAPITRE II : L'ACTIVITE DU MUSCULE SQUELETTIQUE

I. Structure des muscles squelettiques

A. Morphologie

L'ensemble des muscles squelettiques constitue 30 à 45 % de la masse totale du corps humain. Ils doivent leur nom au fait que leurs extrémités sont, le plus souvent, fixées à des os. De taille variable, ils sont formés, pour la plupart, de deux parties distinctes. L'une, bien rouge, centrale, élastique au toucher, est le ventre du muscle dont la couleur est due à la présence d'une protéine, la myoglobine (pigment de même nature que l'hémoglobine) ; l'autre blanc nacré, coriace, placée aux extrémités, constitue les tendons faits d'un tissu conjonctif très résistant.



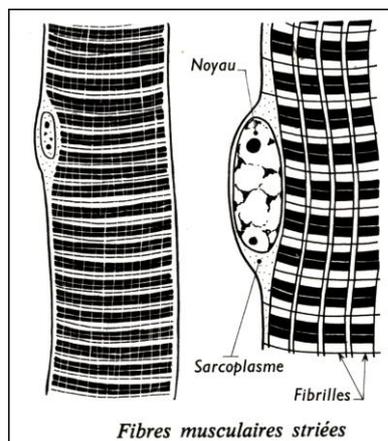
Une tranche de viande, fraîchement coupée, montre la masse musculaire, enveloppée par une épaisse gaine conjonctive parfois chargée de graisse et parcourue de vaisseaux sanguins. Des cloisons issues de cette gaine pénètrent dans la masse et la découpent en massifs de plus en plus étroits, les **faisceaux musculaires**.

Après ébullition, le tissu conjonctif devient translucide et mou, il se gélifie. On peut alors y voir des sections plus ou moins béantes de vaisseaux sanguins et parois des sections blanchâtres de filets nerveux. Les faisceaux musculaires peuvent être aisément séparés les uns des autres et dissociés en filaments aussi fins que des cheveux : **les fibres musculaires**. Une coupe longitudinale montre que le tissu conjonctif du muscle, ramassé aux extrémités, s'anastomose avec les fibres conjonctives des tendons.

B. Structure microscopique

1) Au microscope photonique

La **fibre musculaire striée** est une *cellule géante* de 10 à 100 μ de diamètre et de 3 à 12 cm de longueur. Elle renferme de nombreux noyaux (structure syncytiale) très allongés qu'il ne faut pas confondre avec les noyaux ovoïdes du tissu conjonctif voisin. La membrane appelée *sarcolemme*, mesure 1 μ d'épaisseur. Le cytoplasme comprend deux parties : l'une, homogène, est le *sarcoplasme* ; l'autre, striée dans les deux sens, est formée de faisceaux de *fibrilles* (ou *myofibrilles*).



Le **sarcoplasme** forme, sous le sarcolemme, une couche ininterrompue renfermant tous les noyaux. Il se continue à l'intérieur entre les faisceaux de fibrilles. Il contient une importante réserve de *glycogène*. Il est coloré en rouge par un pigment un peu différent de celui du sang : la *myoglobine*.

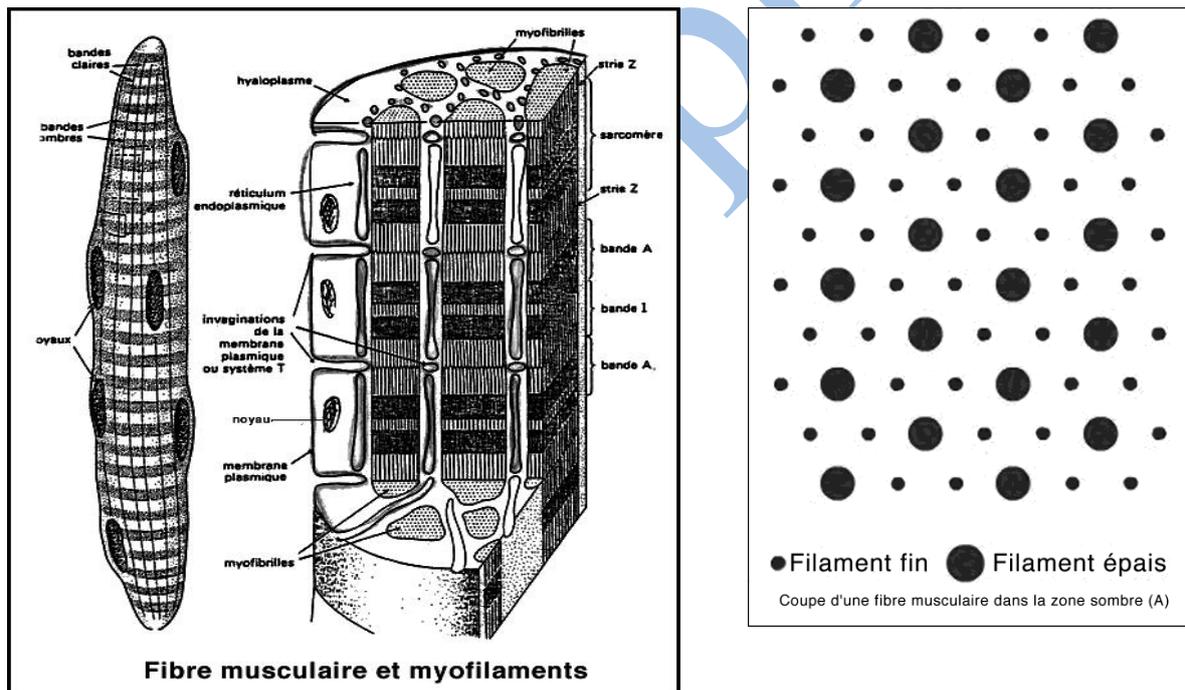
Les fibrilles musculaires, ou **myofibrilles**, sont des cylindres allongés, faits de disques alternativement clairs et sombres. Chaque **disque sombre A** est coupé en son milieu par une bande plus claire : la *bande H*. Chaque **disque clair I** est coupé en son milieu par un trait fin, la *strie Z*, qui se poursuit d'une fibre à l'autre. Les disques de même teinte se trouvant ainsi au même niveau, leur succession détermine sur l'ensemble de la fibre une *striation transversale* très nette à laquelle se superpose une *striation longitudinale* plus fine due à la juxtaposition des faisceaux de fibrilles.

L'unité contractile, ou **sarcomère**, est la portion de fibrille comprise entre deux stries Z consécutives ; un sarcomère comprend donc deux demi-disques clairs séparés par un disque sombre ; sa longueur au repos est de 2-3 μ chez l'Homme et de 12 μ chez les insectes.

L'importance relative du sarcoplasme et du système fibrillaire varie suivant les fibres. Lorsque le sarcoplasme est abondant, la fibre, riche en myoglobine, est franchement colorée ; lorsque le sarcoplasme est réduit, la fibre est presque incolore. Chez l'Homme, **fibres colorées et fibres pâles** sont mélangées ; mais, chez de nombreux animaux (lapin, poulet), elles sont groupées dans des *muscles différents, les uns rouges, les autres blancs*.

2) Au microscope électronique

Le microscope électronique permet d'affiner les observations déjà faites au microscope optique (photonique).



Les bandes claires sont constituées de filaments fins, les bandes sombres montrent des filaments fins et des filaments épais.

Dans chaque sarcomère, les filaments épais (160 Å de diamètre) occupent la partie centrale constituant la bande A (sombre), ils présentent en leur milieu un renflement léger : la strie M. Les filaments fins (50 Å de diamètre) s'insèrent sur les stries Z, constituant les bandes I (claires) et s'infiltrerent entre les filaments épais de la bande A. la zone plus claire au centre de cette bande A (bande H) est due à la présence des seuls filaments épais.

En coupe transversale on constate une disposition très régulière, quasi géométrique des filaments. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries, une quantité importante de glycogène et un réticulum très développé qui s'infiltrerent entre les myofibrilles et les enveloppe intimement, ce réticulum lisse a la propriété d'accumuler de grandes quantités de calcium.

C. Innervation du muscle

Le muscle squelettique strié, possède une double innervation : innervation motrice et innervation sensitive. Un nerf issu en général de la moelle épinière, traverse la membrane conjonctive du muscle : libère ses fibres qui se ramifient et épanouissent leurs terminaisons au contact des fibres musculaires.

1) Innervation motrice

L'observation au microscope optique de coupe de muscle convenablement colorée, montre que chaque fibre musculaire ne reçoit qu'une ramification de la fibre nerveuse motrice (axone). Un même axone entre donc en contact avec plusieurs fibres musculaires qui d'ailleurs peuvent appartenir à différents faisceaux musculaires.

On a donné le nom d'unité motrice à l'ensemble formé par les fibres musculaires et le motoneurone qui les innerve.

Le nombre des fibres musculaires effectrices d'une unité motrice est en rapport avec la délicatesse et la précision du mouvement à exécuter : dans les muscles de l'œil et du pouce, on en compte une dizaine environ, par contre un muscle adapté à l'effort comme le biceps possède des unités motrices à plus de 1000 fibres musculaires.

Un plus fort grossissement permet d'observer que le filet nerveux aborde la fibre musculaire seulement recouvert de sa gaine de Henlé, il a en effet, interrompu ses gaines de myéline et de Schwann. Après s'être ramifié de nouveau, il s'applique sur la fibre musculaire, qui apparaît légèrement renflée dans ces zones de jonction appelées **plaques motrices**. En effet, le sarcoplasme y est plus abondant et renferme un grand nombre de noyaux et de mitochondries de grande taille. Le cytoplasme des terminaisons nerveuses ou axoplasme contient, outre de nombreuses mitochondries, des vésicules riches en acétylcholine.

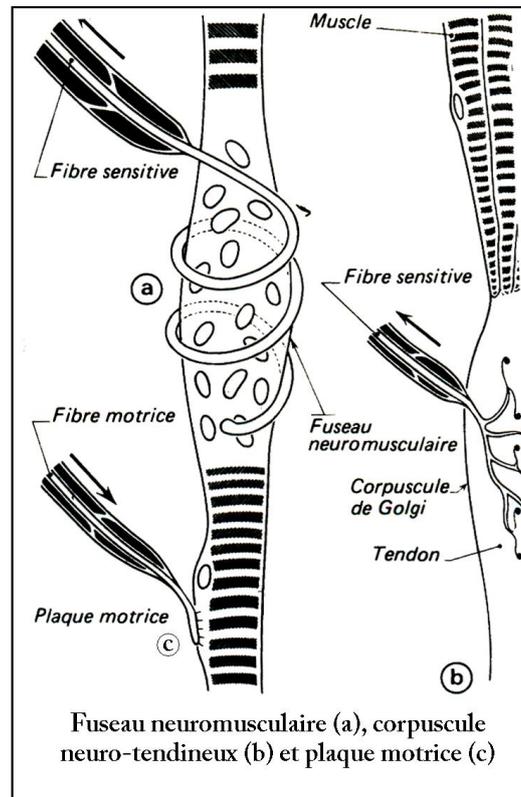
Le microscope électronique a permis de préciser l'organisation de la plaque motrice : c'est une synapse. En effet, il apparaît à ce niveau, entre le sarcolemme de la fibre musculaire et l'axolemme de la fibre nerveuse, un espace étroit de 50 nm, l'espace ou fente synaptique. Le long de cet espace, le sarcolemme est régulièrement plissé en lamelles dont l'ensemble constitue **l'appareil sous-neural** qui assure une augmentation importante de la surface de contact. Dans les lamelles, on a pu mettre en évidence la présence d'une enzyme la **cholinestérase**, qui contrôle la transmission de l'influx nerveux à la fibre musculaire.

2) Innervation sensitive

Les ramifications sensibles (dendrites) du nerf rachidien, innervent le muscle, aboutissent à deux sortes de récepteurs sensoriels :

Un fuseau neuromusculaire est un léger renflement situé le long d'un petit faisceau de fibres musculaires spéciales plus fines que les fibres normales. A ce niveau, le système fibrillaire s'interrompt et la dendrite, nue et ramifiée, s'enroule autour des faisceaux.

Les influxés dans les fuseaux neuromusculaires sont à l'origine de sensations conscientes (sens musculaires) ou de réflexes (réflexes toniques et proprioceptifs). Les corpuscules neuro-tendineux de Golgi sont situés, non dans les muscles, mais dans les tendons.



II. Physiologie du muscle squelettique

A- Propriétés du muscle

1) Élasticité

a) Mise en évidence :

Épingler la grenouille décérébrée et démyélinisée, face ventrale contre la plaque de liège. Fixer une de ses pattes postérieures à l'aide d'une épingle piquée au niveau du genou. Mettre à nu son muscle gastrocnémien puis couper le tendon d'Achille rattachant ce muscle à l'os du talon, et exercer sur lui une légère traction : le gastrocnémien s'allonge. Relâcher le tendon, le muscle reprend sa longueur.

b) Explication :

L'examen d'une fibre musculaire au microscope électronique révèle qu'au cours de son étirement les sarcomères s'allongent en proportion par écartement des stries Z, les bandes H augmentent d'épaisseur de même que les bandes I ; alors que les disques sombres et la longueur des myofilaments ne varient pas. L'élasticité du muscle est donc déterminée par la propriété que possèderaient les filaments d'actine de glisser passivement le long des filaments de myosine, en s'écartant les uns des autres au niveau de la bande H, sous l'effet d'une traction. La viscosité du sarcoplasme et l'élasticité naturelle des fibres du tissu conjonctif renforcent cette propriété du muscle, qui a l'avantage d'amortir la brutalité des tractions exercées sur les tendons et les os au cours de la contraction des muscles qui les actionnent.

2) Excitabilité et contractilité

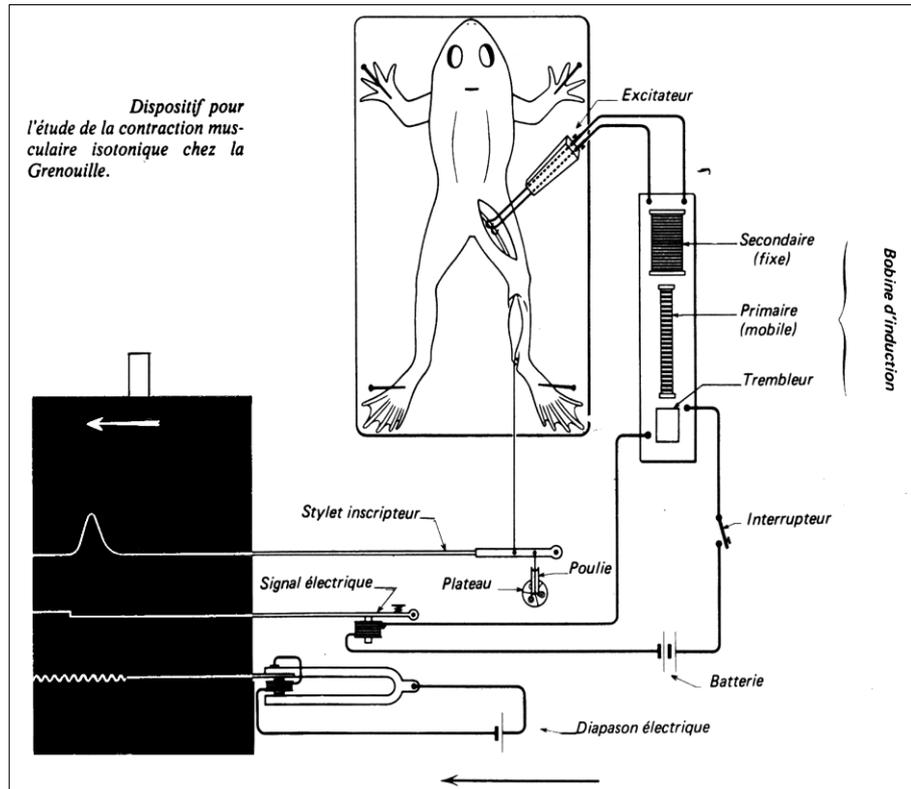
A l'aide d'une aiguille, piquer le muscle gastrocnémien, il se raccourcit et se gonfle : il se contracte. Le muscle a réagi à l'excitation (il est excitable) par une contraction (il est contractile).

B- La contraction musculaire

1) Phénomènes mécaniques

a) Dispositif d'enregistrement

Sur une *grenouille* dont les centres nerveux ont été détruits, dégager le nerf sciatique et le muscle gastrocnémien. Préparer un *circuit d'excitation* comprenant un excitateur et une source électrique réglable : pile ou accumulateur avec rhéostat et trembleur, bobine d'induction adaptée aux usages physiologiques (chariot de Du Bois-Reymond) ou, mieux, stimulateur électronique. Relier par un fil le tendon d'Achille du gastrocnémien à un *myographe*, simple tige rigide solidaire du poids ou d'un ressort, et dont l'extrémité libre porte un stylet inscripteur :



- Si l'appareil comporte un *poids*, le muscle se raccourcit en développant une force constante : le myographe enregistre une **contraction isotonique** (= à force constante).
- Si l'appareil comporte un ressort suffisamment puissant, la force développée est progressive et le raccourcissement est très faible ; le myographe, armé d'un long stylet, enregistre pratiquement une **contraction isométrique** (= à longueur constante).

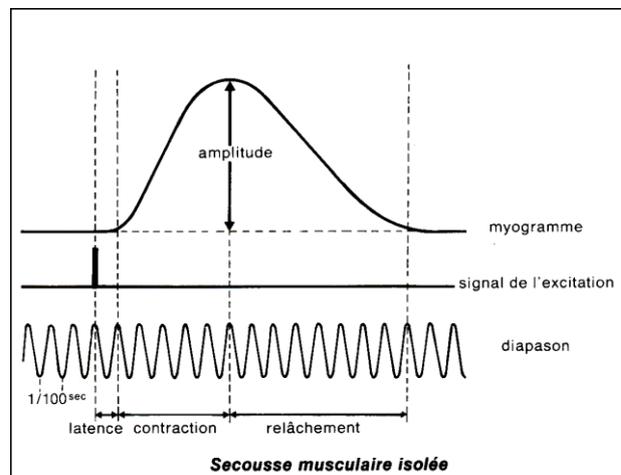
Appliquer le stylet sur le papier noirci d'un *cylindre enregistreur*. Le tracé obtenu, appelé *myogramme*, sera fixé ensuite à l'aide d'un vernis.

Le montage ci-dessus sera utilement complété par un *signal électromagnétique* enregistrant les stimulations, et par un *diapason électrique* permettant une mesure du temps.

b) Réponse à une seule excitation

Faire tourner le cylindre et envoyer au nerf une excitation de fermeture d'intensité efficace : le muscle se contracte puis se décontracte, il a répondu par une secousse musculaire dont le myogramme montre 3 phases :

- Phase de latence ou temps perdu, de courte durée ($1/100$ s), comprise entre l'instant de l'excitation et le début de la réponse.
- Phase de contraction ou raccourcissement du muscle ; période active du muscle. Elle dure en moyenne ($4/100$ s).
- Phase de décontraction ou de relâchement, plus lente, elle atteint ($6/100$ s).



Au total, la durée d'une secousse musculaire du gastrocnémien de grenouille est de l'ordre de 1/10 s. Cette durée varie avec la température, et la saison ; d'un muscle à l'autre et pour le même muscle, d'une espèce à l'autre.

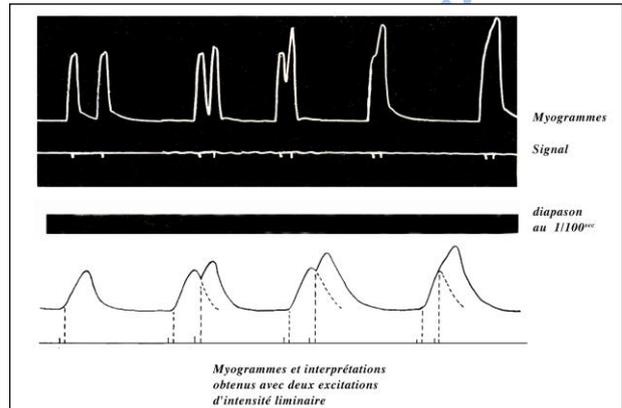
c) Réponse à plusieurs excitations

Quand le muscle subit deux excitations successives, la réponse est différente selon le moment où intervient la deuxième excitation mais également en fonction de l'intensité utilisée.

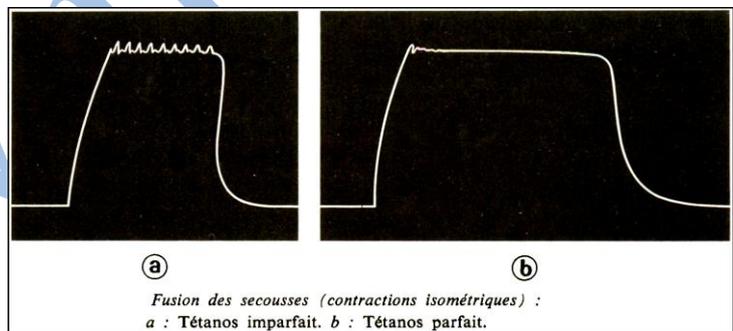
- On utilise une intensité liminaire. Si la seconde excitation intervient au cours de la phase de décontraction de la première réponse, la deuxième réponse se superpose à la première sans qu'il y ait confusion des deux courbes, on parle de fusion incomplète. Si la seconde excitation intervient au cours de la phase de contraction de la première réponse, il y a superposition et prolongement des deux courbes ; on parle de fusion complète.

La tension totale créée est supérieure à celle de la secousse élémentaire.

- On utilise une intensité suffisante pour provoquer une contraction maximale du muscle. Avec deux excitations la tension reste la même et la courbe obtenue montre, selon le moment où intervient la deuxième excitation, soit deux sommets soit une petite portion plane.



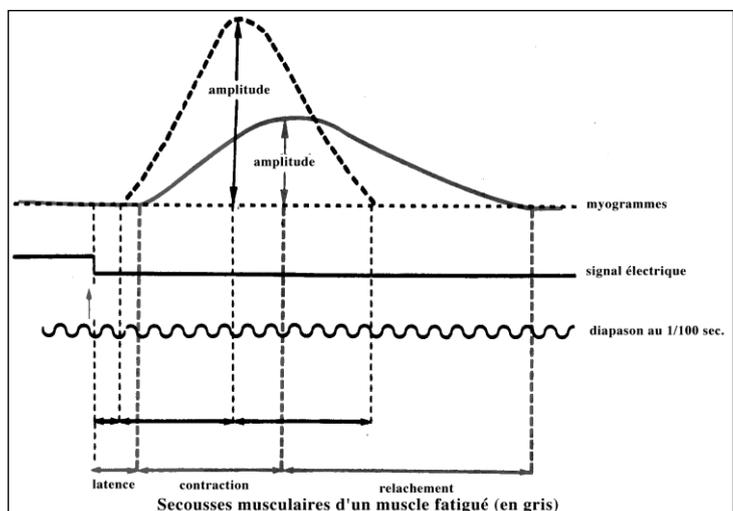
Quand on utilise une série de stimulations identiques, on obtient avec une fréquence faible un tracé constitué d'oscillations successives formant un plateau à allure générale horizontale. Si on adopte une fréquence plus élevée on obtient un plateau à allure rectiligne. Une telle contraction est appelée tétanos physiologique ; il est dit **imparfait** dans le premier cas et **parfait** dans le second.



d) Fatigue musculaire

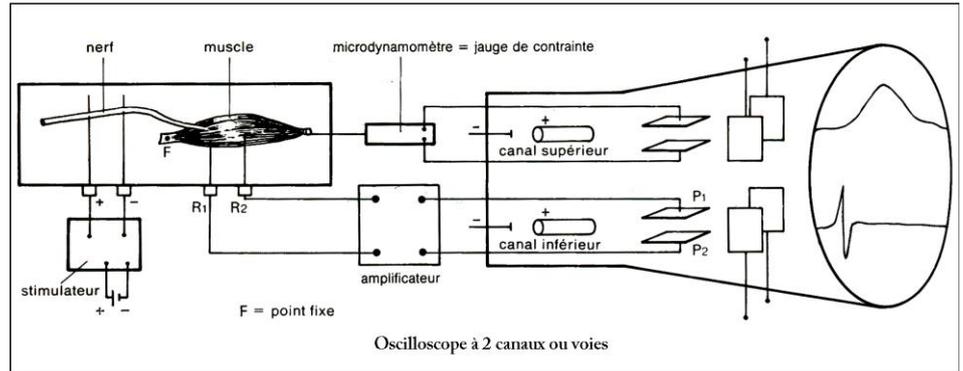
Après une activité prolongée du muscle, secousses répétées ou tétanos successifs, le myogramme d'une secousse élémentaire change pour une même excitation. On observe un allongement du temps de latence et de la période de relâchement avec diminution de l'amplitude de la contraction : le muscle est fatigué.

Cette fatigue musculaire se manifeste, chez l'homme, par la sensation pénible qui suit un travail excessif. Elle disparaît au repos et plus rapidement encore, après un massage qui accélère la circulation.



2- Phénomènes électriques

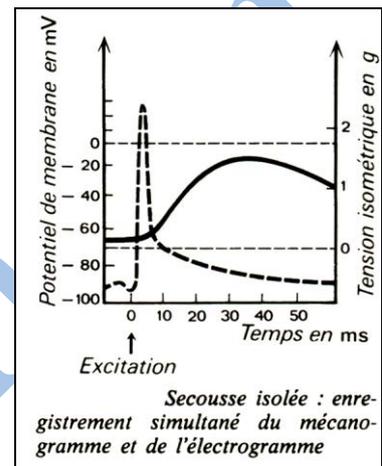
Cette opération exige l'utilisation d'un myographe d'un type spécial, branché sur un oscilloscope à deux voies. La manipulation étant délicate, nous nous contenterons de décrire les enregistrements obtenus.



a) Cas d'une secousse isolée :

Le potentiel d'action du muscle se produit pendant le temps de latence. Sa durée (8 à 10 ms) est quatre fois plus grande que celle du potentiel d'action nerveux.

Il précède de 6 ms environ le début de la contraction.

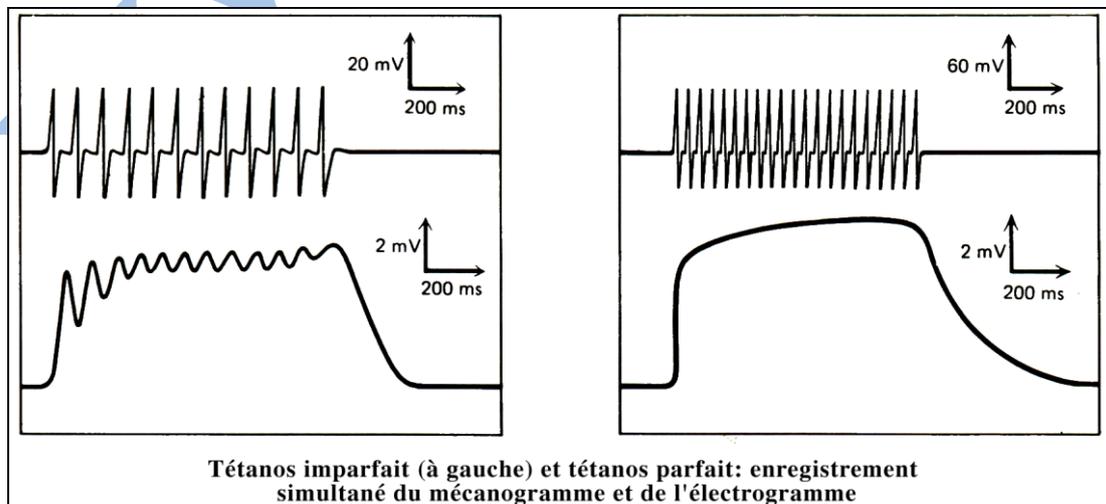


b) Cas d'un téτανos imparfait :

Chaque contraction élémentaire (marquée par un ressaut de la partie ascendante du myogramme ou par une ondulation du plateau) est précédée d'un potentiel d'action distinct.

c) Cas d'un téτανos parfait :

Bien que les secousses soient totalement fusionnées, les potentiels d'action demeurent indépendants. La fusion des potentiels d'action est impossible. Si la fréquence des stimulations devient excessive, chacune d'elles tombe pendant la période réfractaire de la précédente. On n'obtient aucune réponse.

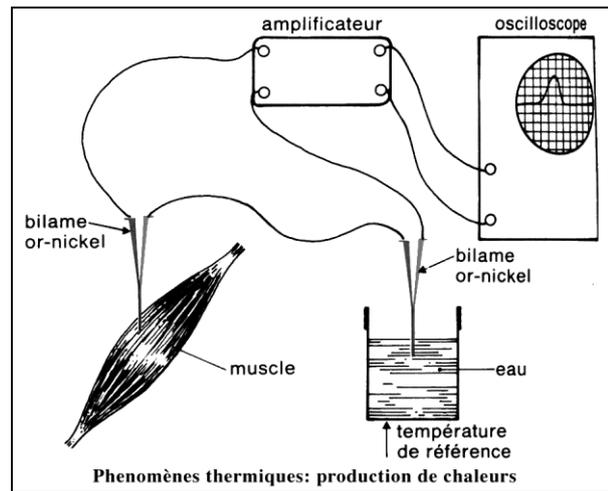


3) Phénomènes thermiques

Au niveau du muscle, les variations de température sont très petites et durent très peu de temps (quelques millièmes de degré au cours d'une contraction élémentaire du muscle gastrocnémien de grenouille).

On ne peut les mettre en évidence et les enregistrer que par des techniques très

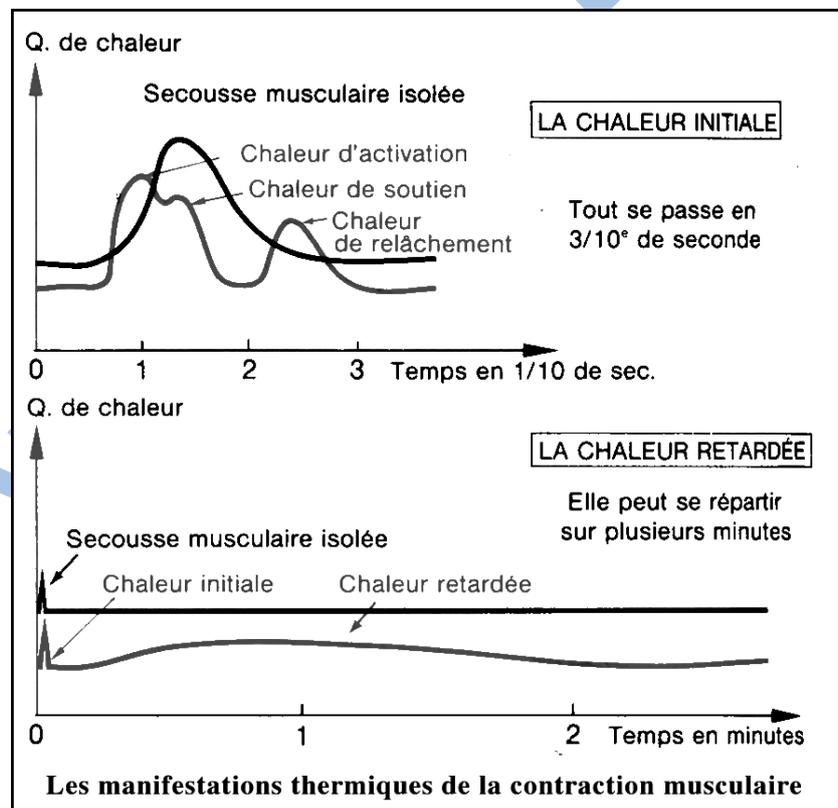
précises mises au point par Hill et Hartree (1912 et 1920), elles sont basées sur l'emploi d'aiguilles thermo-électriques capables d'apprécier des variations de température de quelques microdegrés sur des temps de quelques millisecondes (figure ci-contre).



La production de chaleur par muscle se répartit en plusieurs phases :

- Pendant la contraction on parle de **chaleur initiale** que l'on subdivise en chaleur de contraction, chaleur de maintien et chaleur de relâchement.
- Après la contraction, on parle de **chaleur retardée** ; plus difficile à évaluer, elle est d'intensité faible mais de très longue durée puisqu'on l'enregistre pendant plusieurs minutes.

(Remarque : si on prive le muscle d'oxygène, on constate la disparition quasi-totale de la chaleur retardée).

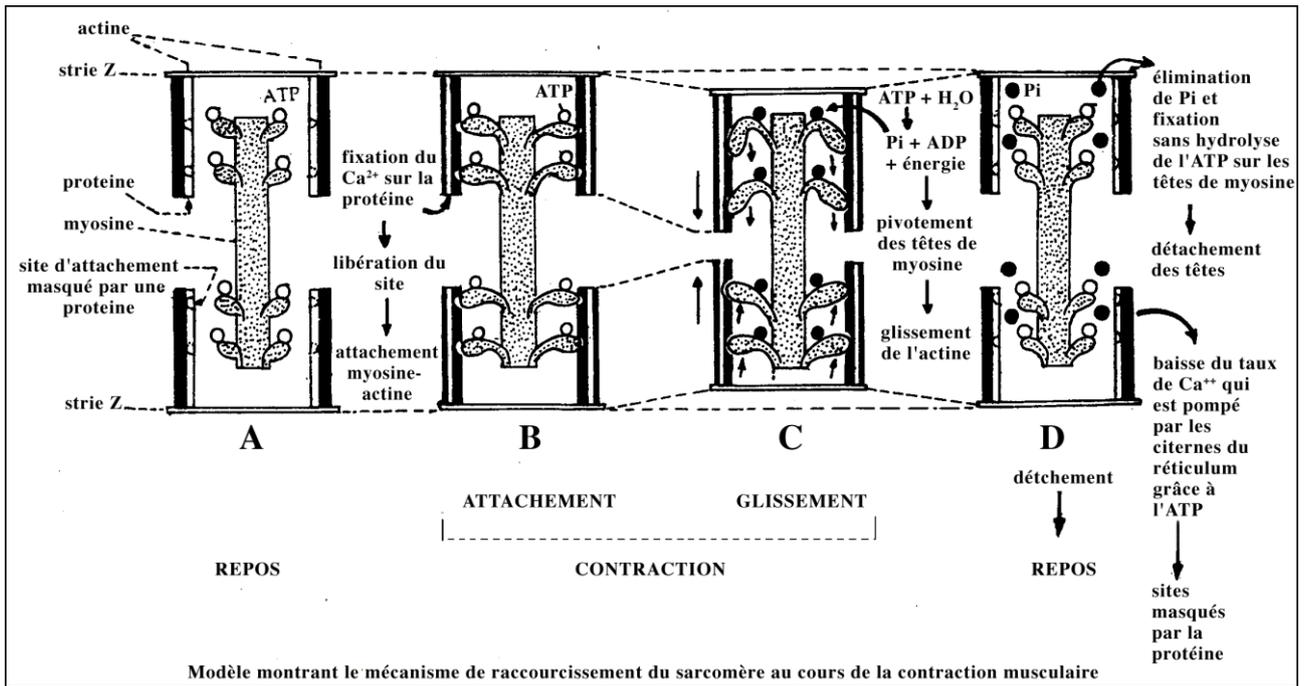


4) Phénomènes chimiques

Le potentiel d'action déclenche les **réactions chimiques** libératrices d'énergie et le muscle transforme cette **énergie** partie en *chaleur* et partie en *travail mécanique*.

Ce sont les **métabolites** (glucose, acides gras, etc.) qui, par oxydation, fournissent l'énergie musculaire. Mais cette énergie n'est pas immédiatement disponible, aussi le muscle utilise-t-il tout d'abord les **composés phosphatés riches en énergie** : adénosine triphosphate ou *ATP*, et créatine-phosphate ou *phosphagène*.

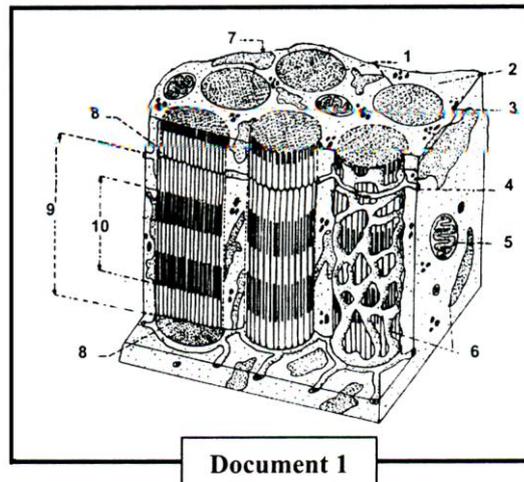
Le retour à l'état initial devient possible ; c'est un phénomène passif dû à la contraction de fibres musculaires antagonistes.



Exercices

Exercice 1 :

Le document 1 représente le schéma de l'ultrastructure d'une portion de fibre musculaire.



- 1) Annotez ce document, en précisant le nom correspondant à chaque numéro.
- 2) Précisez le rôle de chacun des éléments 3, 4 et 6 dans l'activité musculaire.
- 3) Au niveau d'une jonction neuromusculaire, l'arrivée d'un potentiel d'action nerveux déclenche des événements électriques, chimiques et énergétiques qui aboutissent à la contraction musculaire.

En vous basant sur vos connaissances, énumérez dans l'ordre chronologique, ces événements (activités) qui se déroulent au niveau d'une plaque motrice (éléments pré- et postsynaptiques) depuis l'arrivée d'un potentiel d'action nerveux jusqu'à la contraction de la fibre musculaire.

NB : Les réactions de régénération de l'ATP ne sont pas exigées.

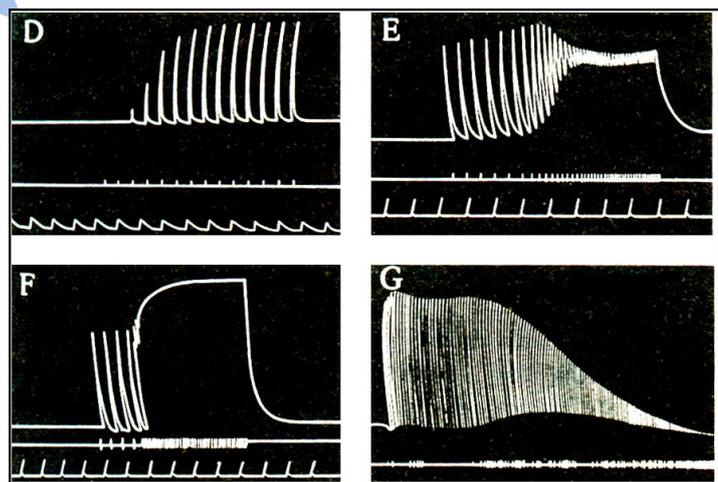
Exercice 2 :

On étudie l'aspect mécanique de la contraction du muscle gastrocnémien de grenouille par stimulation électrique du nerf sciatique.

Les enregistrements (D), (E) et (F) comporte chacun, de haut en bas :

- le myogramme,
- le rythme de stimulations,
- le temps en secondes.

Pour l'enregistrement (G), le cylindre tourne à une vitesse plus lente et l'on porte une stimulation par seconde (il n'y a pas de tracé des temps).



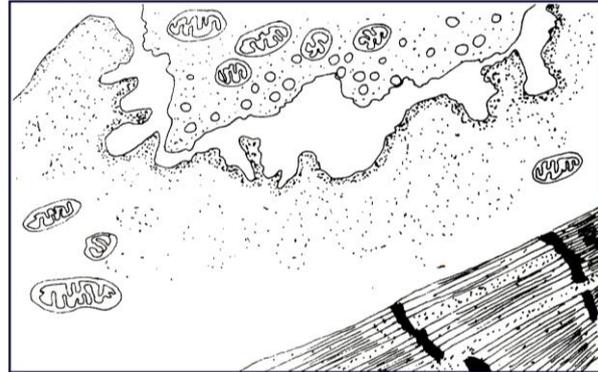
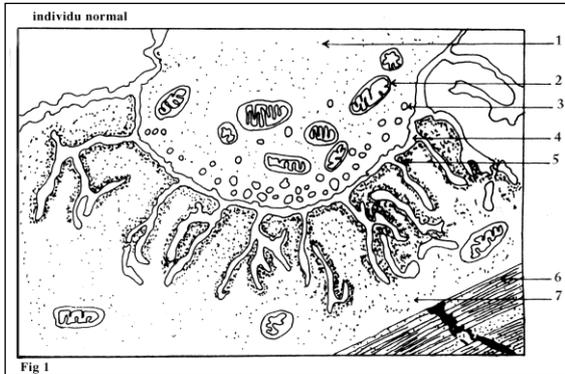
Dans tous les cas, le cylindre tourne dans le même sens.

- a) Existe-t-il un rapport entre le rythme des stimulations et l'allure des myogrammes obtenus en (E), (F) et (G) ? Expliquer chaque cas.
- b) Comment peut-on expliquer les variations d'amplitude des myogrammes obtenus en (D) et (G) ?

Exercice 3 :

La myasthénie est une maladie assez rare se traduisant par un mauvais fonctionnement du système musculaire moteur. Il aboutit rapidement à une paralysie bien que les muscles soient intacts.

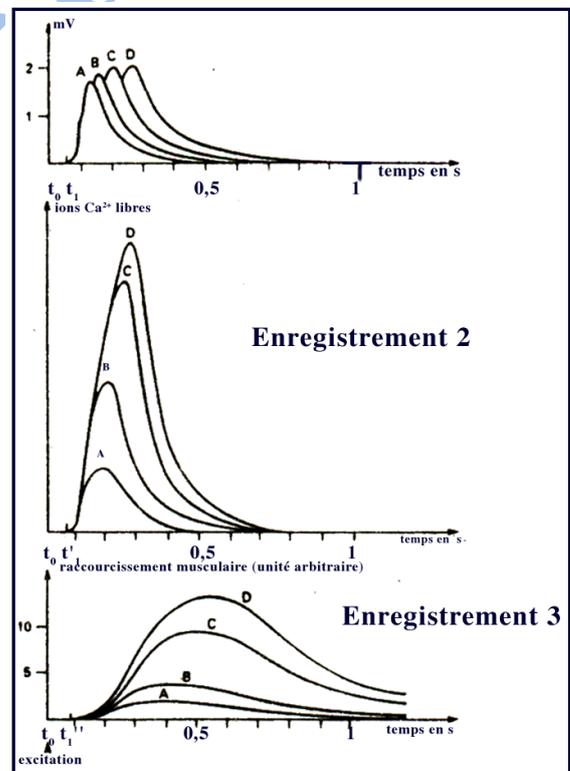
La figure 1 montre une liaison neuromusculaire d'un homme sain et la figure 2 d'un homme atteint de myasthénie.



- 1) Placez les légendes à partir des chiffres de la figure 1 et mettez un titre.
- 2) A l'aide de vos connaissances et de la figure 1, rappelez brièvement le fonctionnement de la structure représentée.
- 3) Déterminez les différences d'ultrastructure entre les deux liaisons neuromusculaires des figures 1 et 2.
- 4) En quoi ces différences peuvent-elles expliquer le mauvais fonctionnement du système musculaire chez l'individu malade ?

Exercice 4 :

- 1) On porte sur un muscle strié squelettique quatre excitations d'intensité croissante correspondant aux courbes A, B, C et D des enregistrements 1, 2 et 3. On recueille simultanément les phénomènes électriques musculaires (enregistrement 1). On dose le taux de calcium libre dans le sarcoplasme (enregistrement 2) et on recueille les phénomènes mécaniques provoqués par quatre excitations (enregistrement 3). On a superposé les différents enregistrements en faisant coïncider les moments d'excitations t_0 .
- 2) L'injection du calcium dans la fibre musculaire entraîne sa contraction. Si le calcium est radioactif, on peut remarquer qu'il est localisé dans la cavité du réticulum des fibres relâchées et qu'il se trouve dans le sarcoplasme des fibres en contraction.



- Analysez ces résultats.
- Utilisez vos connaissances pour décrire l'enchaînement des réactions qui ont eu lieu lors de la contraction musculaire.

Exercice 5 :

A- La contraction musculaire nécessite une consommation d'énergie. Les faits se rapportent à la source de cette énergie.

- 1) L'analyse de la composition du sang veineux et du sang artériel du muscle releveur de la lèvre supérieure du cheval a permis de faire des constatations résumées dans le tableau suivant :

En 1 heure par Kg de muscle	Muscle au repos	Muscle en activité
Volume de sang traversant le muscle	12,220 litres	56,325 litres
Oxygène utilisé	0,307 litres	5,207 litres
Dioxyde de carbone rejeté	0,220 litres	5,950 litres
Glucose utilisé	2,042g	8,432 g
Protides et lipides utilisés	0g	0g

- 2) Un muscle placé dans une atmosphère privée d'oxygène reste capable de se contracter, mais il se charge d'acide lactique (on rappelle que la formule chimique du glucose est $C_6H_{12}O_6$, celle de l'acide lactique $CH_3-CHOH-COOH$).
- 3) Un muscle placé dans une atmosphère privée d'oxygène et traité par l'acide mono-iodo-acétique (qui empêche la formation d'acide lactique) reste capable de fournir quelques contractions.
- 4) Le muscle renferme des composés phosphorés dont l'hydrolyse s'accompagne d'une libération d'énergie. En exploitant successivement de manière raisonnée tous les faits, et en utilisant vos connaissances, montrez quelle doit être la source initiale de l'énergie musculaire.

B- La contraction musculaire s'accompagne d'un dégagement de chaleur qui se déroule en 2 étapes : la chaleur initiale qui se dégage pendant la contraction et la chaleur retardée émise par le relâchement.

En absence d' O_2 et pour un muscle traité par l'acide mono-iodo-acétique, la production de chaleur initiale est strictement identique à celle libérée par un muscle normalement oxygéné et non traité. Par contre, la production de chaleur retardée est nulle. En outre, contrairement à ce qui s'observe dans le muscle normal, le taux de composés phosphorés chute régulièrement (même si le traitement par l'acide mono-iodo-acétique n'a pas lieu).

- 1) Quelle est l'origine de la chaleur initiale ?
- 2) Quelle est l'origine de la chaleur retardée ?
- 3) Dans les conditions normales d'oxygénation du muscle, à quoi sert l'énergie dont une partie est dissipée sous forme de chaleur retardée ?

Exercice 6 :

Le document (1) ci-après, schématise l'innervation d'une fibre musculaire M.

- 1) Afin de connaître le rôle respectif des neurones A, B et C on réalise les expériences suivantes :
 - a) On excite électriquement le neurone A, la fibre musculaire M se contracte.
 - b) En l'absence de toute stimulation, on enregistre sur le neurone C le passage de potentiels d'action à la fréquence (f).

Si l'on étire M, la fréquence des potentiels d'action augmente par rapport à (f). Si l'on excite électriquement le neurone B, la fréquence des potentiels enregistrés sur le neurone C diminue par rapport à (f) et la fibre M ne se contracte plus sous l'effet de l'excitation du neurone A.

Déterminez d'après ces données le rôle respectif des neurones A, B et C.

- 2) Pour comprendre le mode de fonctionnement du neurone B, on réalise une deuxième série d'expériences.
 - a) Une préparation de fibres musculaires et de neurones est placée dans un liquide physiologique. La stimulation des neurones de types B entraîne l'apparition dans le liquide physiologique d'une substance le GABA. La stimulation des neurones de types A, ne produit pas le même effet.

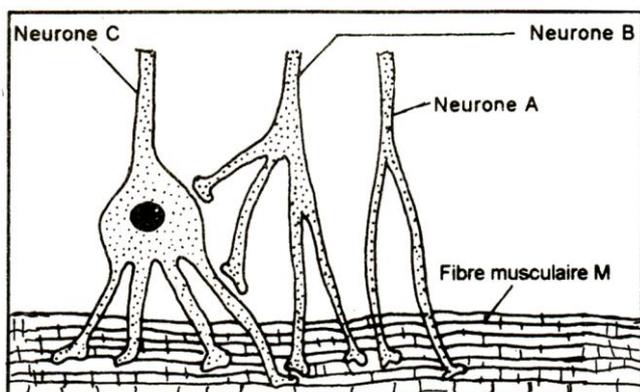
- b) L'application du GABA sur le neurone C bloque son activité électrique et inhibe la contractilité des fibres musculaires et ceci durant toute la durée de l'application.
- c) La picrotoxine qui empêche l'action du GABA, supprime aussi de façon réversible l'action du neurone B sur le neurone C et sur la fibre M, par contre, elle ne modifie pas l'action de A sur la fibre M.

A partir de l'analyse méthodique de ces expériences, comment concevez-vous l'action du neurone B ?

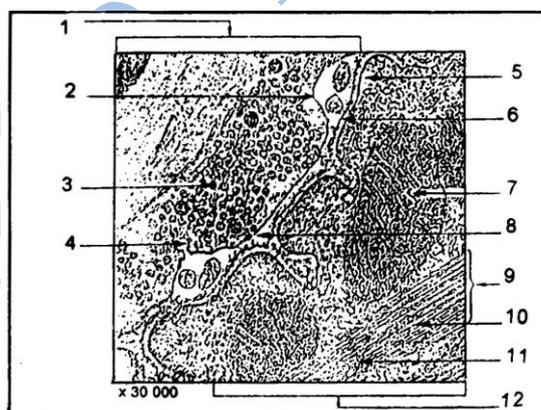
- 3) Les synapses des terminaisons synaptiques de A et B avec les fibres musculaires M ont des ultrastructures pratiquement identiques à celles du document II.

On stimule A et B et on enregistre les potentiels obtenus sur les terminaisons synaptiques correspondantes et sur les fibres musculaires M, ce qui a donné les enregistrements a_1 , a_2 et b_1 , b_2 , du document III.

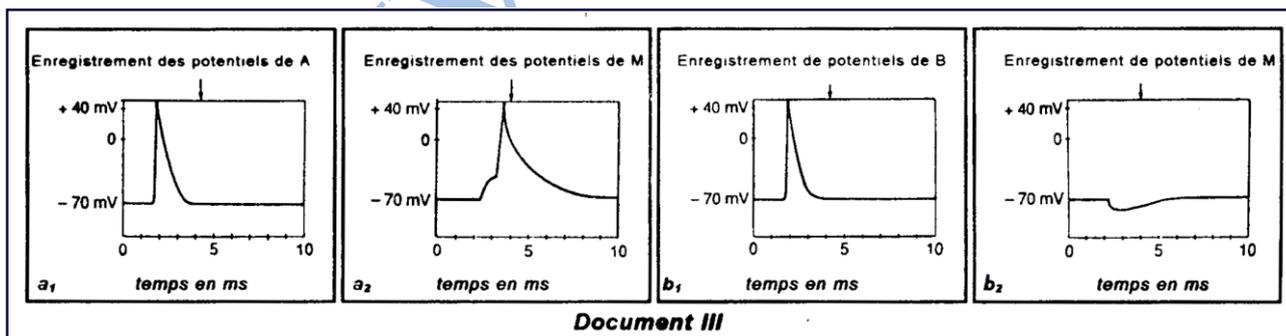
- a) Mettez la légende convenable au document II.
- b) En utilisant les données fournies par les expériences décrites dans la 2^{ème} question et les informations du document III, expliquez l'action du GABA.
- c) En conclusion, utilisez vos connaissances et les apports de ce devoir, pour comparer les caractéristiques de la transmission synaptique des neurones A et B.



Document I



Document II



Document III

Exercice 7

1- On réalise les observations et expériences suivantes :

N°1 : Les fibres musculaires qui se contractent et se relâchent rapidement ont un réticulum endoplasmique très développé ; celles qui se contractent et se relâchent lentement ont un réticulum endoplasmique moins développé.

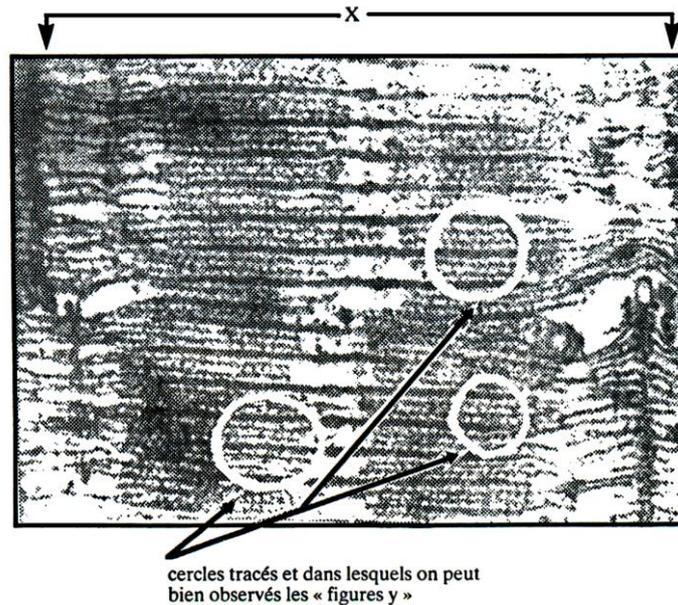
N°2 : L'injection d'ions calcium dans le hyaloplasme d'une fibre musculaire entraîne la contraction de myofibrilles.

N°3 : On cultive des fibres musculaires dans un milieu contenant du calcium radioactif.

Par autoradiographie, on constate que le calcium radioactif est dans le réticulum endoplasmique quand les fibres sont relâchées et dispersé dans le hyaloplasme quand les fibres sont contractées.

En vous appuyant sur ces observations et expériences, soulignez la relation existant entre la structure cellulaire et la fonction mise en jeu.

2- Le document suivant est une micrographie électronique montrant l'élément x contracté : on y observe des figures caractéristiques que nous appellerons « figures y » (bien visibles dans les cercles tracés sur le document) et qui relient les myofilaments d'actine (A) et de myosine (M).



On place in vitro des protéines A ou/et des protéines M dans différents milieux de culture. Les résultats des expériences sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Expériences	Conditions expérimentales	Figures y	Production de chaleur	Evolution de la concentration d'ATP
a	A + M + ATP	absentes	faible	diminution faible
b	A + M+ATP + Ca ²⁺	présentes	importante	diminution importante
c	A+ ATP+Ca ²⁺	absentes	nulle	aucune évolution
d	M + ATP + Ca ²⁺	absentes	faible	diminution faible

a- Avec les expériences **a** et **b**, précisez le rôle du calcium pendant la contraction.

b- À partir des expériences **b**, **c** et **d**, expliquez le rapport existant entre A, M et ATP.

Quelle est l'origine de la chaleur produite ?

3- On utilise trois muscles de grenouille qui subissent différents traitements.

On stimule de nombreuses fois ces trois muscles qui se contractent.

On analyse différents constituants avant et après la contraction (tableau ci-dessous).

Constituants dosés en mg par g de muscle frais	Expérience α -aucun traitement sur le muscle-		Expérience β - muscle traité avec une substance bloquant la glycolyse-		Expérience γ - blocage de la glycolyse et de la dégradation de la créatine-Phosphate-	
	Avant contraction	Après contraction	Avant contraction	Après contraction	Avant contraction	Après contraction
Glycogène	1,08	0,8	1,08	1,08	1,08	1,08
Acide lactique	1	1,30	1	1	1	1
ATP	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35	0
Créatine-Phosphate	1	1	1	0,3	1	1

Exploitez pour chaque expérience les résultats obtenus, comparez-les et expliquez – en utilisant vos connaissances- l'enchaînement des réactions qui ont lieu à l'occasion de la contraction musculaire.

CHPITRE III : L'ACTIVITE CARDIAQUE

I. Support de l'activité cardiaque

A. Morphologie et structure du cœur

1) Cœur de Mammifère

a) Morphologie externe

On peut trouver à la surface du cœur des lambeaux de membrane, qui appartiennent au péricarde. De la graisse plus ou moins abondante selon les individus, recouvre le cœur dans la région antérieure et le long des sillons.

Les deux sillons ventral et dorsal marquent la séparation entre deux moitiés : gauche et droite, chaque moitié comprend un ventricule surmonté d'une oreillette.

Le ventricule gauche auquel la pointe du cœur appartient toute entière, est plus volumineux que le ventricule droit.

Les vaisseaux du cœur sont les artères (vaisseaux efférents), les veines (vaisseaux afférents) et les vaisseaux nourriciers.

- *Les artères :*

Placer le cœur sur la face dorsale et observer les artères. Elles ont une paroi épaisse et élastique. L'artère pulmonaire et l'artère aorte sont reliées par un cordon blanc, fibreux, vestige d'une communication embryonnaire : le canal de Botal.

Si le boucher ne les a pas sectionnées de trop près, on peut observer les deux ramifications de l'artère pulmonaire (destinées chacune à un poumon). De même sur l'aorte, on peut repérer le début d'une grosse artère : l'aorte antérieure. Introduire, sans forcer, une sonde cannelée ou le manchon d'un scalpel dans l'orifice de l'artère pulmonaire, l'instrument pénètre dans le ventricule droit ; C'est le ventricule droit qui lance le sang dans les poumons par la voie des deux artères pulmonaires. En poussant cette fois-ci, l'instrument dans l'artère aorte, il aboutit dans le ventricule gauche. C'est par l'aorte que le sang est chassé du ventricule gauche vers les organes du corps.

- *Les veines :*

Les veines ne sont pas aussi faciles à observer que les artères car elles sont sectionnées trop près du cœur par le boucher. Placer l'organe sur la face ventrale pour observer la face dorsale (face veineuse). Repérer : à droite, un large trou dans la paroi de l'oreillette droite. Il correspond à l'origine des veines caves supérieure et inférieure. Un instrument (sonde ou manche de scalpel) introduit dans le trou, pénètre dans l'oreillette droite puis dans le ventricule droit ; ce qui montre que les 2 veines caves ramènent le sang (pauvre en O₂) des organes vers le cœur. A gauche, les orifices des veines pulmonaires sont au nombre de quatre. Ces vaisseaux communiquent avec le ventricule gauche par l'intermédiaire de l'oreillette gauche. L'introduction d'une sonde, dans cette partie du cœur permet de s'en rendre compte. Les veines pulmonaires ramènent le sang oxygéné des poumons vers le cœur.

- *Les vaisseaux nourriciers :*

Le cœur, muscle qui n'arrête pas de fonctionner, reçoit de nombreux vaisseaux sanguins nourriciers : les artères coronaires droite et gauche issues de l'aorte, cheminent dans la paroi du cœur, le long des sillons dorsal et ventral, elles véhiculent le sang oxygéné. La veine coronaire ramène le sang pauvre en O₂, (vers la veine cave).

b) Organisation interne

- *Ventricule droit : on observe:*

- les fibres transverses qui relient les parois du ventricule ;
- la valvule auriculo-ventriculaire ou tricuspide (de *cuspidis* : pointe) rattachée par des fibres tendineuses aux saillies charnues ou piliers de la paroi ventriculaire.
- les valvules sigmoïdes, dites valvules en « nid de pigeon », situés à la base de l'artère pulmonaire. On en compte trois mais on n'en observe souvent que deux, la troisième étant sectionnée avec l'artère pulmonaire. Les valvules

sigmoïdes se remplissent de sang et s'opposent au retour de ce dernier dans le ventricule après chaque systole ventriculaire.

Oreillette droite : on observe :

- la surface gaufrée de l'intérieur de l'oreillette.
- la valvule tricuspide dont on voit à présent mieux les détails. Elle est formée de trois lames membraneuses, elle constitue l'orifice de communication entre l'oreillette et le ventricule et s'oppose au reflux du sang vers l'oreillette, au cours de la systole ventriculaire.

• *Ventricule gauche : on observe :*

- les valvules sigmoïdes à la base de l'aorte et les orifices des artères coronaires visibles dans deux d'entre elles.
- la valvule auriculo-ventriculaire ou valvule mitrale (du latin mitra : bandeau ou coiffure) qui empêche le retour du sang dans l'oreillette gauche. Elle ne comprend que deux lames qui s'attachent par les fibres tendineuses à deux piliers musculaires. Pour cette raison on lui donne parfois le nom de valvule bicuspidé.

• *Oreillette gauche :*

Les oreillettes ont une paroi molle et beaucoup plus mince que celle des ventricules. Ces différences de consistance et d'épaisseur sont en rapport avec l'inégalité de travail fourni par chacune de ces parties du cœur. Le rôle des oreillettes se limite en effet, à pousser le sang dans les ventricules.

c) Structure du cœur

Le cœur est formé d'une couche musculaire ou myocarde qui constitue la presque totalité de l'organe. Le myocarde est enveloppé par le péricarde et tapissé intérieurement par l'endocarde.

• *Le péricarde :*

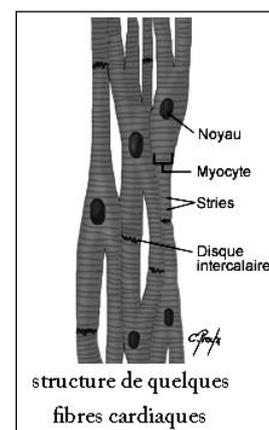
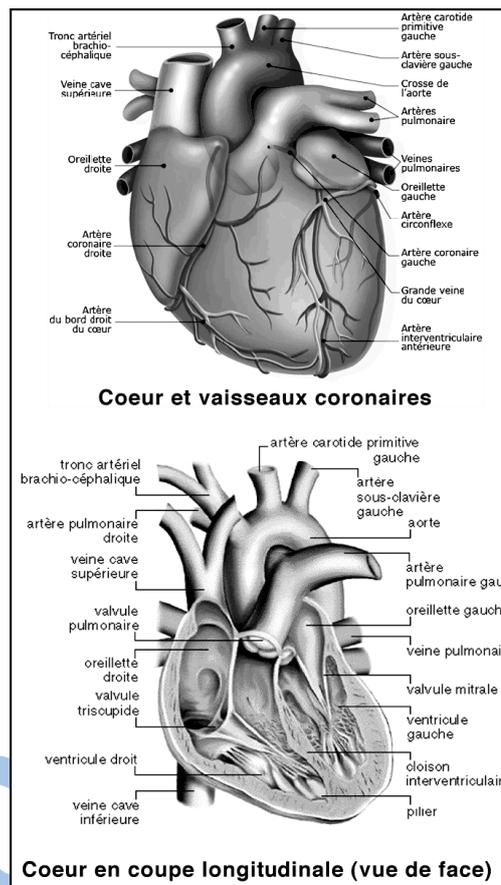
Le péricarde est une membrane séreuse dont le feuillet interne est soudé au myocarde et le feuillet externe en rapport avec les organes et le diaphragme. Le liquide lubrifiant ou liquide péricardique permet le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre et facilite le mouvement du cœur.

• *L'endocarde :*

L'endocarde est un mince épithélium qui tapisse les quatre cavités cardiaques. Il est séparé du myocarde sous-jacent par une couche de tissu conjonctif qui contient nerfs et vaisseaux sanguins. L'endocarde se prolonge dans les vaisseaux sous le nom d'endothélium, on parle d'endo-artère et d'endo-veine. L'endothélium constitue à lui seul la paroi des capillaires. Les valvules des orifices cardiaques sont constituées de replis de l'endocarde, renforcés intérieurement par une armature fibreuse.

• *Le myocarde :*

- Observation du myocarde au microscope optique : on observe des *éléments cellulaires* striés, allongés et bifurqués accolés les uns aux autres par leurs extrémités : ce sont les fibres cardiaques. L'ensemble dessine un réseau plus ou moins régulier, dans les mailles duquel se trouvent de nombreux capillaires et des terminaisons nerveuses ramifiées. Cet aspect a fait longtemps considérer le tissu myocardique comme un syncytium. En effet, les cloisons transversales dites **striés scalariformes** qui séparent les cellules les unes des autres ne paraissent pas continues.



Quelques cellules plus ou moins ovoïdes, avec un cytoplasme clair, peu différencié où les striations ne sont visibles habituellement qu'à la périphérie. Groupées en amas ou nœuds, ces cellules constituent le tissu nodal.

La fibre myocardique comparée à la fibre musculaire squelettique : on y retrouve les mêmes éléments structuraux décrits dans la fibre musculaire squelettique : membrane cellulaire ou sarcolemme, cytoplasme ou sarcoplasme et myofibrille groupées en faisceaux et déterminant sur l'ensemble de la fibre une striation longitudinale et transversale.

Mais ici, la disposition de ces éléments les uns par rapport aux autres et leurs proportions respectives sont différentes. Un noyau unique occupe l'axe de la cellule. Il est entouré d'un sarcoplasme abondant, riche en glycogène avec de nombreuses mitochondries relativement volumineuses. Les stries scalariformes apparaissent comme des traits sombres en forme de marches d'escalier (d'où leur nom) qui traversent les fibres myocardiques à intervalles réguliers.

- Ultrastructure de la fibre myocardique comparée à celle de la fibre musculaire squelettique : à l'échelle de l'ultrastructure, les constituants figurés de la cellule (fibre) myocardique ne sont pas différents, non plus de ceux de la fibre musculaire squelettique.

Le microscope électronique a permis cependant d'établir que les stries scalariformes sont, en fait, dues à l'apposition étroite de deux membranes cellulaires contigües : les **disques intercalaires**. Les cellules du myocarde sont nettement délimitées et le myocarde est considéré, à juste titre, comme un tissu multicellulaire banal.

Le disque intercalaire, situé *transversalement* toujours à l'emplacement où devrait se trouver une strie Z, présente des replis membranaires sinueux, portant des desmosomes, petits disques elliptiques, sur lesquels s'insèrent solidement les myofibrilles.

Longitudinalement suivant l'axe des fibres, le contact entre 2 cellules devient plus intime avec accolement presque parfait des membranes. Ces jonctions serrées constituent des « ponts » de moindre résistance, assurant une transmission très rapide de la dépolarisation de cellule à cellule.

Tout se passe donc comme si le tissu myocardique formé de cellules individualisées, présente les caractères physiologiques d'un syncytium.

2) Cœur de Batracien

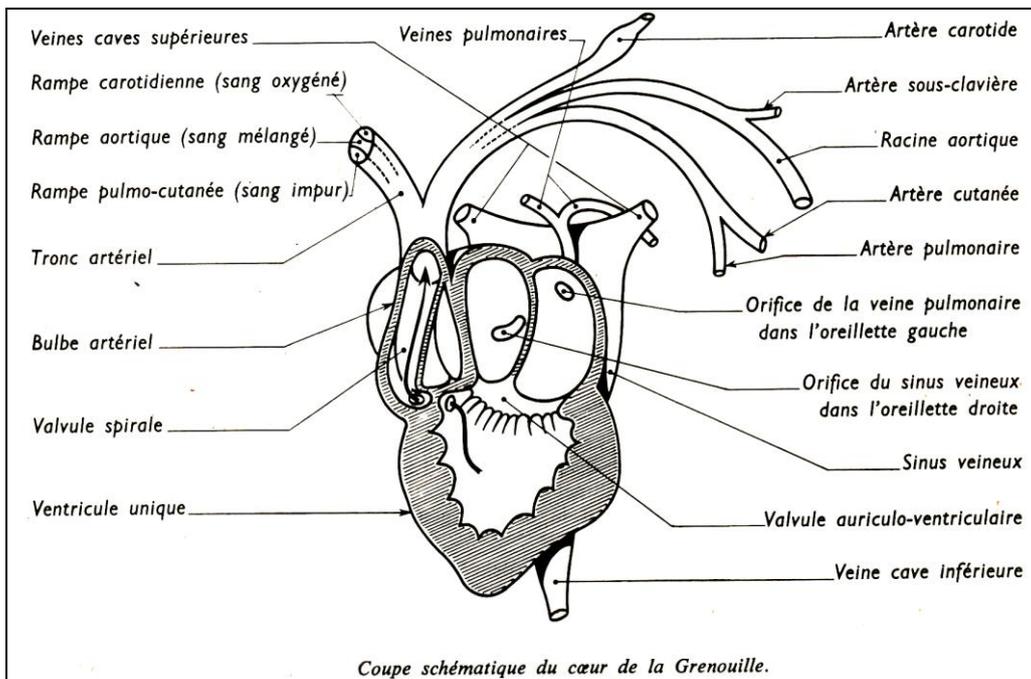
L'étude graphique de la contraction cardiaque étant faite sur un *cœur de grenouille*, nous dirons ici quelques mots de la conformation générale et de la structure du cœur de Batraciens.

Le cœur de la grenouille comprend **deux oreillettes inégales et un ventricule unique**. Le raccord entre les oreillettes et le ventricule est assuré par un *entonnoir* musculaire sur lequel s'insère la valvule auriculo-ventriculaire. Les *veines caves*, au nombre de trois, débouchent dans un **sinus veineux** distinct de l'oreillette droite.

Au départ du ventricule, un **bulbe artériel** incomplètement cloisonné alimente deux *artères carotides*, deux *crosses aortiques* et deux *artères pulmo-cutanées*.

Il n'existe pas de *vaisseaux coronaires*. La paroi ventriculaire, épaisse et spongieuse, se gorge de sang à chaque diastole. Quant aux parois sinusale et auriculaire, elles sont suffisamment minces pour que leur nutrition soit assurée par simple diffusion.

Le *tissu nodal* n'existe pas. Les neurones intracardiaques sont rassemblés en **3 masses ganglionnaires paires**, situées respectivement dans le sinus veineux, dans la cloison interauriculaire et dans l'entonnoir.

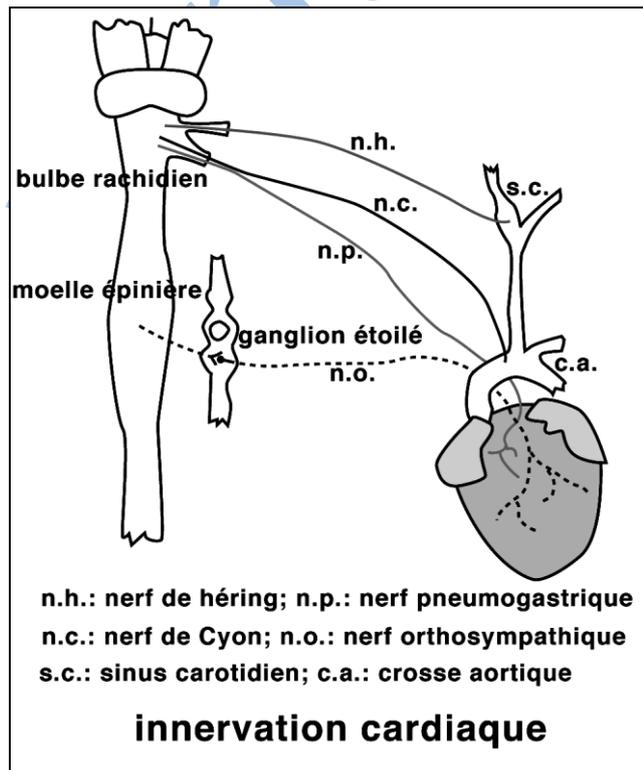


B. Innervation cardiaque

Chez les Mammifères le cœur est innervé par deux sortes de filets nerveux :

- Des **filets nerveux** qui se détachent des **nerfs pneumogastriques** (10^e paire des nerfs crâniens), nerfs émergeant du bulbe rachidien ; ils appartiennent au **système parasympathique** ;
- Des **filets nerveux émanant** principalement du **ganglion étoilé** de la chaîne ganglionnaire sympathique, mais **ayant leur origine dans la région cervico-dorsale de la moelle épinière**.

Ces filets nerveux appartiennent au **système orthosympathique** ; ils constituent les **nerfs cardiaques sympathiques**.



Les filets des nerfs sympathiques et les filets parasympathiques venant du pneumogastrique forment au niveau du cœur un enchevêtrement qui constitue le plexus cardiaque.

Chez la grenouille les filets orthosympathiques s'unissent aux filets parasympathiques du pneumogastrique (ou nerf vague), ce dernier est donc en fait un **nerf vago-sympathique**.

II. Activité cardiaque

A. Etude graphique de l'activité spontanée du cœur

1) Contraction du cœur de Batracien

a) Dispositif d'enregistrement

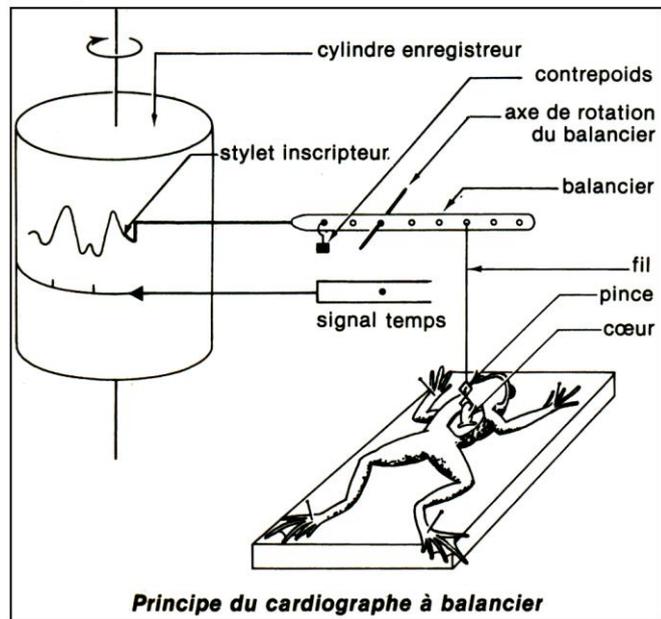
Pour étudier avec précision le fonctionnement du cœur et apprécier la durée, l'amplitude et la forme des différentes contractions, on recourt à l'inscription graphique.

Les appareils utilisés sont des cardiographes (cardiographe à cuillerons et cardiographe à balancier) et les tracés obtenus des cardiogrammes.

Le plus sensible, le cardiographe à balancier est le plus utilisé. C'est un instrument de conception simple, constitué d'un levier mobile autour d'un axe. L'une des extrémités du levier est terminée par un stylet qui inscrit en les amplifiant, les battements cardiaques sur le cylindre enregistreur. L'autre extrémité est reliée par un fil pendant à une pince fine, dite « serre-fine » qu'on fixera sur la pointe du ventricule.

On peut enregistrer séparément et simultanément les deux systoles auriculaire et ventriculaire en utilisant, dans les mêmes conditions, un deuxième levier qui sera relié à l'une des deux oreillettes.

La durée de la contraction cardiaque est déterminée à l'aide d'un électro-diapason ou d'un compte secondes.



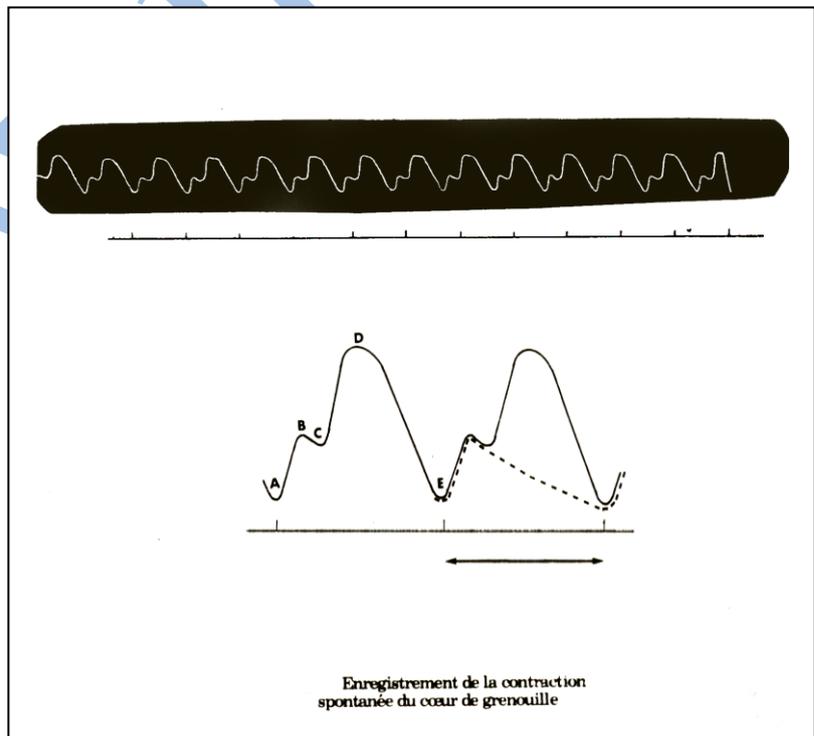
Principe du cardiographe à balancier

b) Analyse du cardiogramme

Chaque accident a l'allure d'une courbe précédée d'un petit redressement. Il traduit les modifications de la taille du cœur au cours d'une révolution cardiaque.

En se contractant, le cœur se tasse sur lui-même, rapprochant sa pointe de sa base. Ce raccourcissement s'inscrit sur le cylindre enregistreur par les branches ascendantes :

- AB correspond à la contraction des oreillettes (systole auriculaire) ;
- CD correspond à la contraction du ventricule (systole ventriculaire).



Enregistrement de la contraction spontanée du cœur de grenouille

En se relâchant, le cœur s'allonge pour reprendre sa longueur initiale et on obtient :

- La branche descendante DE ou diastole. On a calculé que la durée de la diastole est sensiblement égale à celle des systoles.

- La branche descendante BC, représente le début de la diastole auriculaire dont la durée est égale à l'intervalle de temps entre deux systoles auriculaires consécutives.

Les oreillettes demeurent ainsi relâchées durant toute cette période ; elles se reposent beaucoup plus qu'elles ne travaillent.

2) Effets de l'excitation électrique

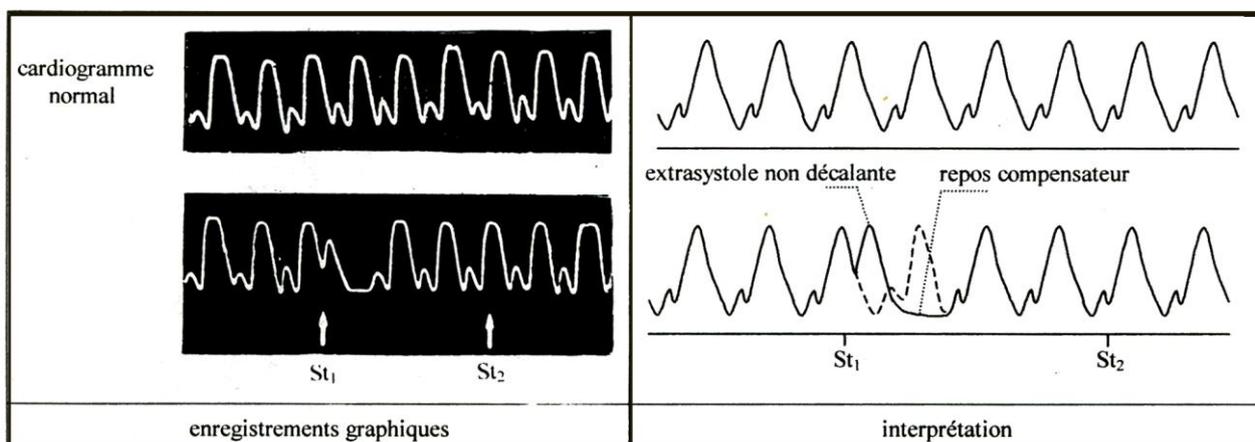
a) Excitation du ventricule

Si l'excitation atteint le ventricule au cours de la systole, le cardiogramme ne change pas. Les excitations qui tombent pendant la phase systolique de la révolution cardiaque, restent ainsi sans effet. Le cœur présente une inexcitabilité périodique.

Cette inexcitabilité s'explique par l'existence d'une période réfractaire particulièrement longue liée à la dépolarisation progressive des différents tissus cardiaques (tissu nodal, auriculaire et ventriculaire) qui entrent successivement en action.

Si l'excitation parvient au cœur pendant la diastole c'est-à-dire à partir du point où le tracé commence à redescendre, on obtient une contraction anticipée ou extrasystole, suivie d'une diastole prolongée dite repos compensateur. Le stimulant électrique a atteint le cœur alors qu'il était excitable parce que repolarisé.

La superposition des deux cardiogrammes, l'un normal, l'autre obtenu à la suite de l'excitation du ventricule, montre que le repos compensateur correspond à la suppression d'une révolution cardiaque normale. Sa durée est telle que la systole suivante se produit au moment précis où elle se serait produite si le myocarde n'a pas été excité. Le rythme du cœur excité n'est pas décalé ; on dit que l'extrasystole est non décalante.



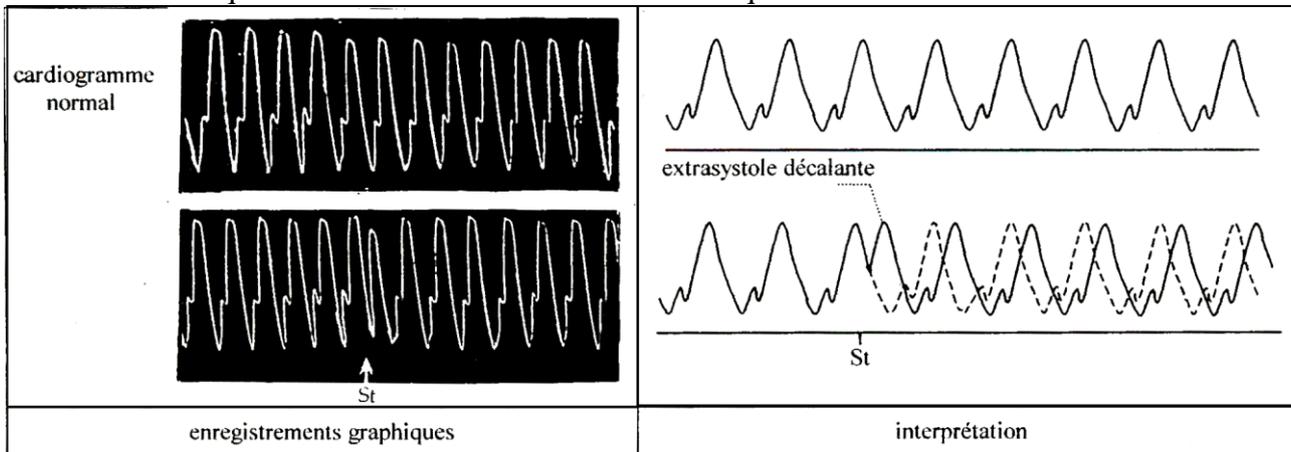
Effets des excitations électriques isolées portées sur le ventricule pendant la systole et la diastole

b) Excitation du sinus veineux

Si l'excitation est portée directement sur le sinus pendant la diastole générale, c'est-à-dire avant que ce dernier n'entre en activité, on obtient une systole anticipée ou extrasystole, non suivie de repos compensateur. La superposition des deux tracés (cardiogramme anormal obtenu sous l'effet d'une excitation portée sur le sinus et cardiogramme normal) montre qu'il y a un léger décalage dans le rythme. On parle d'extrasystole décalante.

L'excitation électrique est portée sur le sinus, c'est-à-dire sur le lieu même où prennent naissance les impulsions physiologiques spontanées. Tout se passe comme si l'impulsion provoquée par l'excitation électrique, engendre une réaction normale mais prématurée du cœur.

Dès que l'intensité de l'excitation atteint une valeur minimale ou seuil, le cœur se contracte et sa réponse est d'emblée maximale. Il se comporte dans son ensemble comme une fibre musculaire isolée. On dit qu'il obéit à la loi du tout ou rien. Cette propriété est due à la structure particulière du tissu myocardique formé d'éléments cellulaires, bien délimités mais considérés comme étant en continuité électrique du fait de la faible résistance des disques intercalaires.



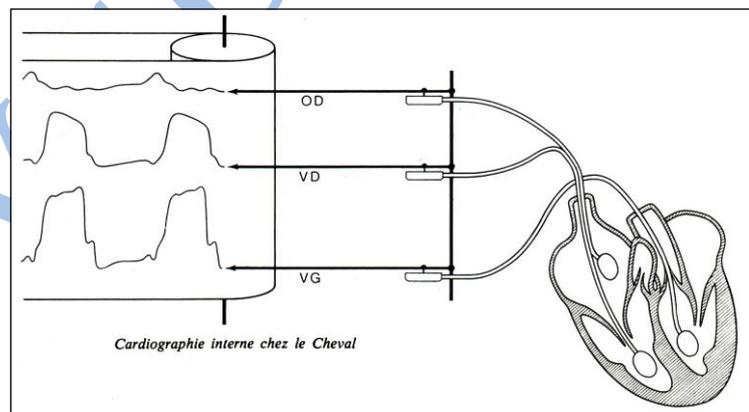
Effet d'une stimulation électrique isolée portée sur le sinus veineux

Le cœur ne tétanise pas sous l'effet d'excitations rythmiques et rapides à cause de la période d'inexcitabilité qui lui permet de se relâcher entre deux contractions provoquées.

3) Fonctionnement du cœur chez les Mammifères

Le cardiogramme de grenouille ne rend pas compte de tous les aspects du fonctionnement cardiaque. Les physiologistes ont pu analyser avec plus de précision la contraction du cœur chez les Mammifères en utilisant :

- des cardiographes manométriques pour enregistrer les variations de la pression à l'intérieur du ventricule.
- des cardiomètres pour mesurer les variations du volume ventriculaire au cours d'une révolution cardiaque.



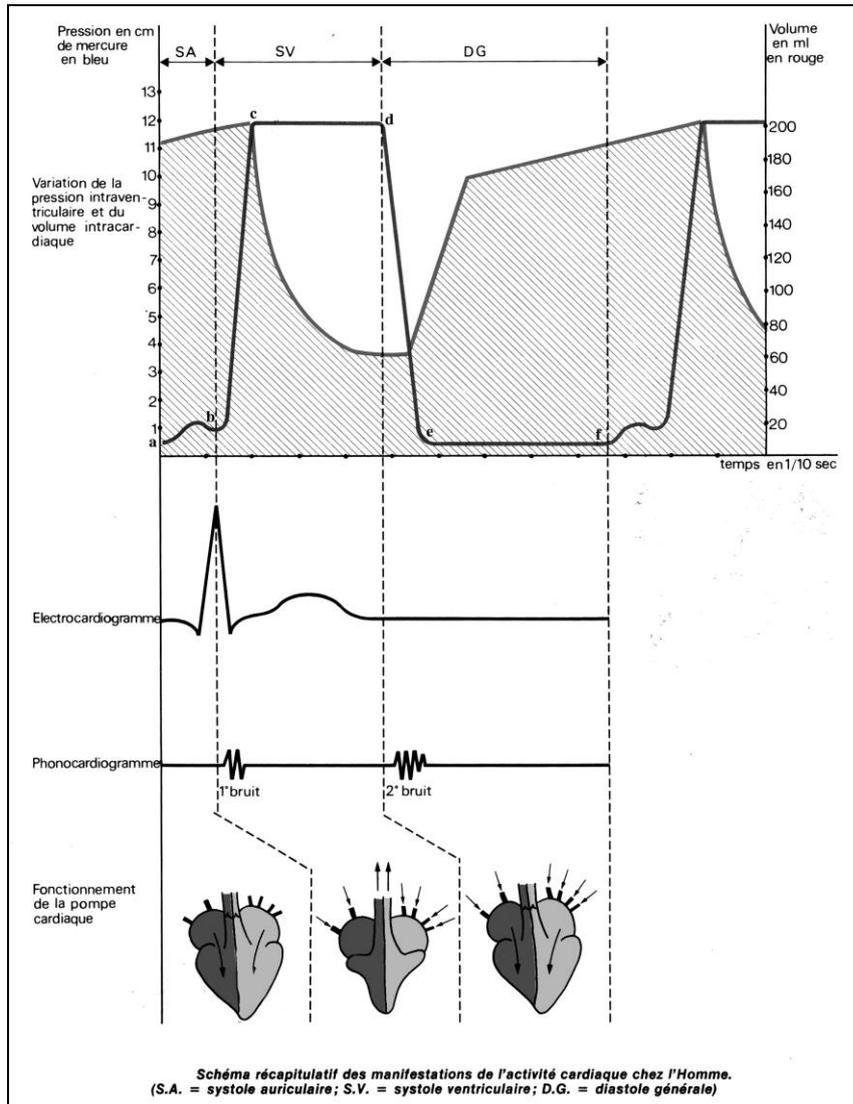
Les enregistrements obtenus et synchronisés sur le document suivant montrent :

- au cours de la systole auriculaire : une légère augmentation (ab) de la pression ventriculaire due à la contraction des oreillettes qui refoulent le sang dans le ventricule.
- au cours de la systole ventriculaire ; deux phases distinctes bc et cd :

Phase bc : elle correspond à la mise en tension du ventricule. Le ventricule se contracte et élève brutalement la pression à l'intérieure de sa cavité. Lorsque cette pression devient supérieure à la pression auriculaire, les valvules auriculo-ventriculaires (mitrales et tricuspides) se ferment, empêchant la remontée du sang vers les oreillettes. Comme par ailleurs, la pression du sang dans les artères est encore supérieure et pour un bref laps de temps, à la pression ventriculaire, les valvules sigmoïdes demeurent fermées. Le sang se trouve ainsi, « emprisonné » entre les parois du ventricule, soumis à une pression rapidement croissante. Cette phase de mise en tension ventriculaire est dite systole isovolumétrique car le cœur ne change pas de volume en dépit de sa contraction.

Phase cd : elle correspond à l'évacuation du sang vers les artères. Dès que la pression ventriculaire, dépasse de peu celle qui règne dans les artères, les valvules sigmoïdes s'ouvrent et le

sang est lancé dans l'aorte et les artères pulmonaires. Le ventricule continue à se contracter, enserrant entre ses parois une quantité de sang de plus en plus petite, son volume va en diminuant tandis que la pression à l'intérieur du ventricule est maintenue au niveau où elle a été amenée à la fin de la première phase.



L'évacuation du sang vers les artères s'effectue sous l'effet d'une contraction isotonique.

- *au cours de la diastole (de)* : une chute brutale de la pression ventriculaire due au relâchement du ventricule est observée; dès que cette pression devient inférieure à la pression auriculaire, les valvules auriculo-ventriculaires s'ouvrent et le sang qui n'a cessé d'affluer vers les oreillettes passe dans le ventricule. Ce dernier fonctionne alors comme une poire en caoutchouc qu'on vient de comprimer et qui aspire le liquide dès qu'on la relâche. En somme le ventricule reçoit le sang qui lui parvient de l'oreillette au cours de la systole auriculaire mais également de la diastole.

Les trois phases : systole auriculaire, systole ventriculaire (mise en tension et évacuation) et diastole durent respectivement 0,1s ; 0,3s ; 0,4s chez l'homme.

Comme on a pu l'observer chez la grenouille, le cœur alterne chaque contraction avec un repos d'égale durée. Les oreillettes se reposent plus longtemps qu'elles ne travaillent. Grâce à cette alternance le cœur normal est pratiquement infatigable, il fonctionne sans répit durant toute l'existence de l'être vivant, comme une pompe aspirante, refulante qui met en mouvement le sang dans les vaisseaux.

Il remplit ce rôle, en mettant périodiquement le sang sous pression dans ses cavités ventriculaires. Les valvules, quant à elles, orientent la circulation et lui imposent un sens unique.

4) Activité électrique du cœur humain

Comme tout muscle, le cœur produit en se contractant des potentiels d'action qui diffusent à travers l'organisme. L'activité électrique du cœur humain peut être ainsi recueillie et enregistrée par un oscillographe sensible ou électrocardiographe.

Le tracé obtenu ou électrocardiogramme (ECG) présente cinq ondes successives, désignées par les lettres P.Q.R.S.T. correspondant aux différentes phases de la révolution cardiaque.

L'onde P qui précède légèrement la systole auriculaire correspond à l'activation ou dépolarisation de l'oreillette qui est antérieure à sa contraction.

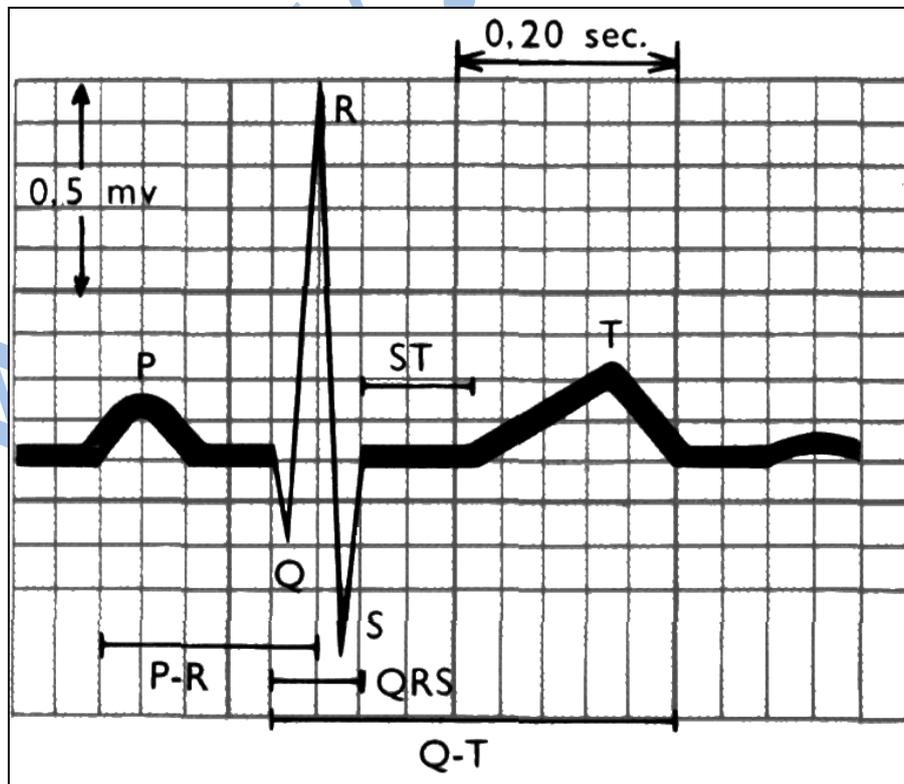
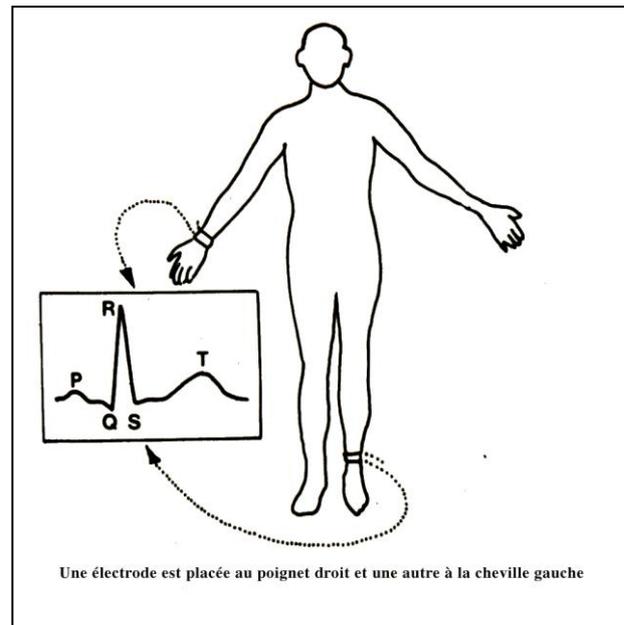
Le complexe Q.R.S. est lié à l'activité du ventricule. L'onde Q.R.S. qui précède la mise en tension ventriculaire correspond à la dépolarisation du ventricule.

L'onde T correspond à la repolarisation du ventricule, prélude de la diastole générale.

On n'observe pas de tracé représentant la repolarisation auriculaire, celle-ci survient pendant la dépolarisation du ventricule et se trouve ainsi masquée par le complexe Q.R.S.

Dans les cas pathologiques (troubles fonctionnels, lésions cardiaques), l'électrocardiogramme ou (ECG) présente des anomalies décelables par le praticien.

Dans l'infarctus du myocarde, R et T fusionnent pour former une onde unique, dite « onde de souffrance ». Dans la maladie de « Stock Adams », il y a dissociation auriculo-ventriculaire, les ondes P deviennent plus nombreuses que les Q.R.S.



B. Automatisation cardiaque

1) Chez la grenouille

a) Mise en évidence de l'automatisme

Alors que le *muscle squelettique* ne se contracte que s'il reçoit un influx moteur, le *muscle cardiaque* se contracte rythmiquement en dehors de toute intervention nerveuse : on dit qu'il est doué d'**automatisme**.

Nous savons déjà que la destruction des centres nerveux n'entraîne pas l'arrêt du cœur. Mais l'automatisme peut être montré de façon plus spectaculaire si le cœur est isolé de l'organisme et maintenu en survie, soit par *immersion* dans le liquide de Ringer, soit par *perfusion* à l'aide de ce même liquide.

L'**immersion** peut être réalisée dans une boîte de Pétri ou, mieux, dans une cuve à faces parallèles (le cœur étant suspendu par un fil) en vue de l'observation collective par projection.

Une **perfusion ventriculaire** peut être effectuée à l'aide d'une canule introduite dans le bulbe. Dans ce cas, le liquide est brassé par les systoles ventriculaires, mais il ne s'écoule pas ; les oreillettes battent à vide.

Une **perfusion complète** peut être effectuée à l'aide d'une canule introduite dans l'une des veines caves, les deux autres étant ligaturées. Dans ce cas, le liquide parcourt toutes les cavités et s'écoule dans le bulbe.

b) Conditions physico-chimiques de l'automatisme

Ces conditions sont remplies par le liquide de Ringer, solution saline équilibrée caractérisée par :

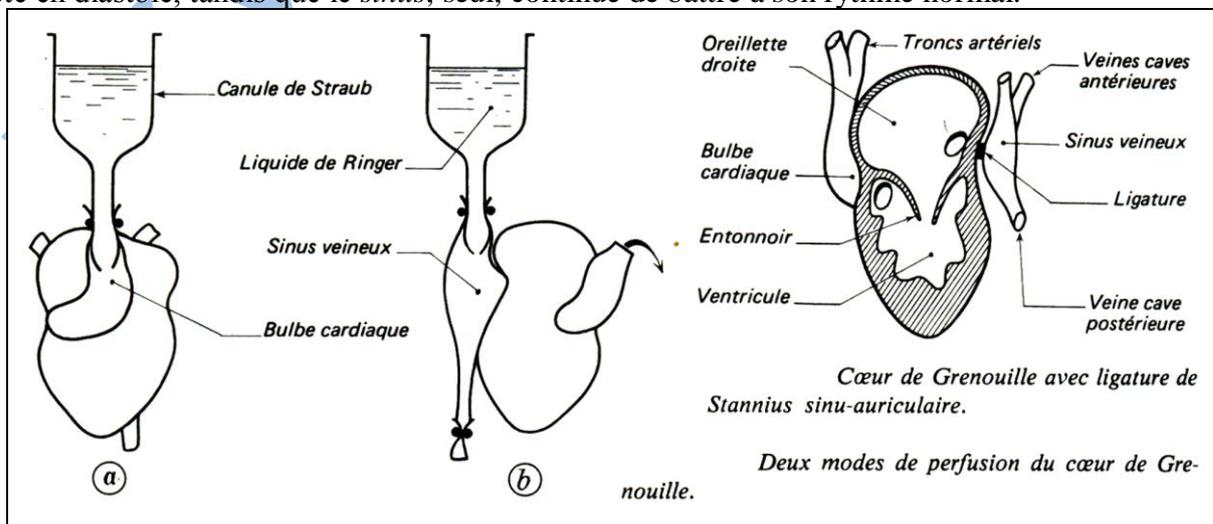
- une certaine *concentration*, le constituant essentiel étant, comme pour le plasma sanguin, le chlorure de sodium ;
- un *pH* relativement constant (7,5 environ), l'effet tampon étant assuré par le bicarbonate et le phosphate ;
- un certain *équilibre ionique* dont le caractère dominant est le rapport K^+/Ca^{2+} .

Alors que Na^+ exerce un effet légèrement dépressif, Ca^{2+} apparaît comme le stimulateur de l'excitabilité, de la contractilité et de l'automatisme ; mais son action, toujours excessive, doit être tempérée par K^+ .

c) Siège de l'automatisme

Deux méthodes permettent de préciser le siège de l'automatisme cardiaque :

Ligature de Stannius : Préparer une grenouille avec centres nerveux détruits et cœur mis à nu. A l'aide d'une sonde ou d'un passe-fil, glisser un fil de lin sous les troncs artériels du bulbe. Amorcer un nœud simple en soulevant la pointe du ventricule, de façon à faire une **ligature entre le sinus et l'oreillette droite**. Serrer fortement la ligature. Le cœur achève la contraction en cours et s'arrête en diastole, tandis que le *sinus*, seul, continue de battre à son rythme normal.



Cette expérience montre que **l'automatisme cardiaque a pour siège le sinus**. Le sinus est l'« entraîneur » du cœur, le « *pacemaker* » des auteurs de langue anglaise.

Après 30 à 40 mn d'arrêt, le ventricule présente souvent quelques contractions isolées, ce qui suggère l'existence d'un deuxième centre d'automatisme situé, semble-t-il, dans l'*entonnoir*.

Depuis longtemps déjà, les biologistes ont constaté que des cellules cardiaques embryonnaires, cultivées sur un milieu nutritif convenable, prolifèrent et s'animent de mouvements périodiques. La *contraction rythmique spontanée* est donc une propriété caractéristique de la cellule musculaire cardiaque, au moins à l'état jeune.

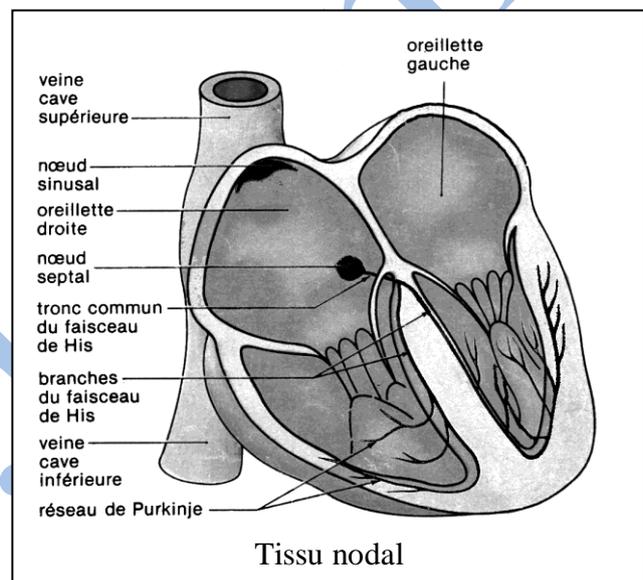
Cette activité est une conséquence du **métabolisme cellulaire**. Les transformations chimiques entraînent une modification de la perméabilité membranaire qui, dès qu'un certain seuil est atteint, déclenche le départ d'un *potentiel d'action spontané*. Ce dernier, en rétablissant l'équilibre initial, permet au métabolisme de préparer le potentiel suivant.

Toute variation de température, en modifiant la vitesse des réactions chimiques, modifie de façon identique le rythme cardiaque.

2) Chez les Mammifères

Sur un cœur isolé et perfusé, on supprime par cautérisation les nœuds sinusal et septal ainsi que le faisceau de His : le cœur cesse de battre.

Sur un cœur énérvé de Mammifère, on sectionne le faisceau de His. Le cœur cesse de battre pendant un certain temps puis repart mais on observe alors une dissociation auriculo-ventriculaire : le rythme des oreillettes est normal, celui des ventricules est lent.



On explore fonctionnellement un cœur de Mammifère à l'aide d'électrodes. On constate que les cellules nodales subissent une dépolarisation progressive spontanée. Lorsqu'un certain seuil de dépolarisation est atteint, les cellules myocardiques voisines se dépolarisent à leur tour mais brutalement ; elles présentent un potentiel d'action qui se propage dans le myocarde banal.

Le potentiel d'action qui est à l'origine de la contraction cardiaque naît spontanément et rythmiquement dans le tissu nodal.

Normalement, il apparaît dans le nœud sinusal et se propage dans le myocarde auriculaire, de cellule musculaire en cellule musculaire, grâce aux jonctions intercellulaires des stries scalariformes.

Il se transmet ensuite au myocarde ventriculaire grâce au faisceau de His et au réseau de Purkinje. Ceci explique le retard de la systole ventriculaire par rapport à la systole auriculaire. Le cœur possède son propre foyer d'automatisme : c'est le tissu nodal.

C. Adaptation du rythme cardiaque aux besoins de l'organisme

1) Action du système nerveux sur le rythme cardiaque

a) Action du pneumogastrique

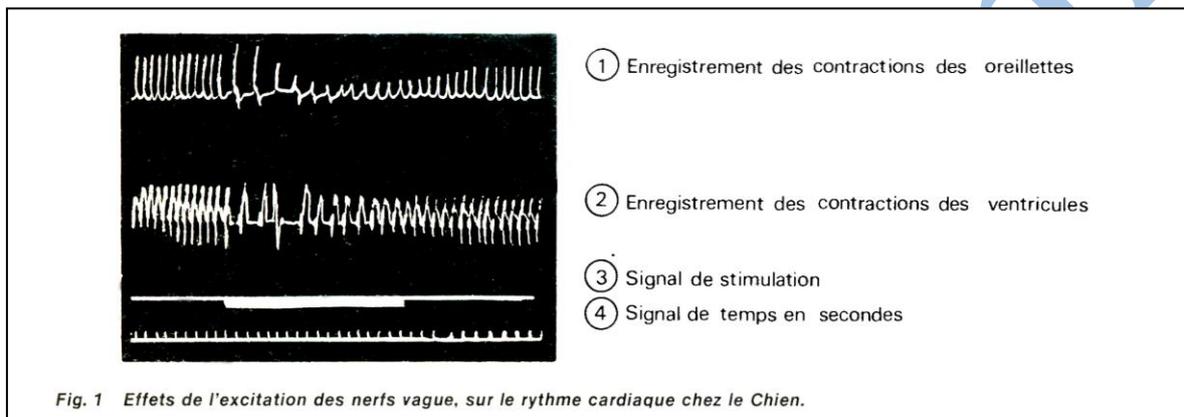
L'exploration fonctionnelle du parasympathique peut se faire de plusieurs manières :

- Section des nerfs vagues :

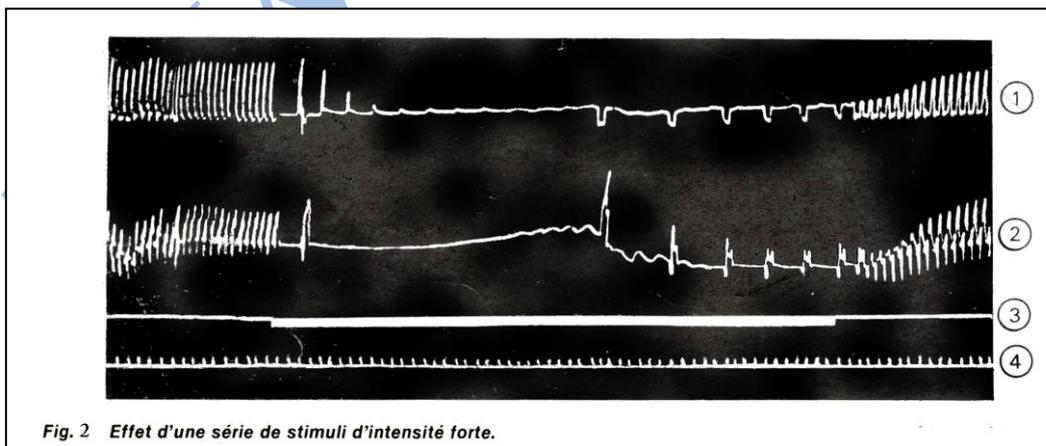
Si on sectionne les deux nerfs vagues d'un chien, on observe une accélération permanente du rythme cardiaque. Des observations cliniques chez l'Homme montrent qu'en cas de sections de ces nerfs, le rythme cardiaque est de 120 battements par minute.

- Excitation des nerfs vagues :

Sur un animal anesthésié (exemple : Grenouille, Tortue ou Chien), on sectionne les nerfs vagues et on excite électriquement le bout périphérique de l'un d'eux. Pour obtenir une réponse, il est en général nécessaire d'exciter le nerf à l'aide d'une série de stimuli de fréquence relativement élevée et d'intensité supérieure à un certain seuil. Plusieurs cas peuvent être considérés ; ils sont résumés dans les **figures (1 et 2)**.



Il s'agit dans la (**figure 1**) de l'effet d'une série de stimuli d'intensité modérée. Dès le début de l'application de la série de stimuli, on observe un ralentissement du rythme cardiaque (la diastole s'allonge, on dit qu'il y a bradycardie), puis une diminution de l'amplitude des contractions. Quand on cesse d'exciter le nerf, le rythme et l'amplitude des contractions reprennent progressivement leur valeur initiale. Au niveau de la (**figure 2**), le cœur s'arrête rapidement en diastole. Malgré la persistance de stimuli, il se remet à battre au bout d'un certain temps. Tout se passe comme si le cœur échappait à l'influence du système parasympathique : c'est le phénomène d'échappement.



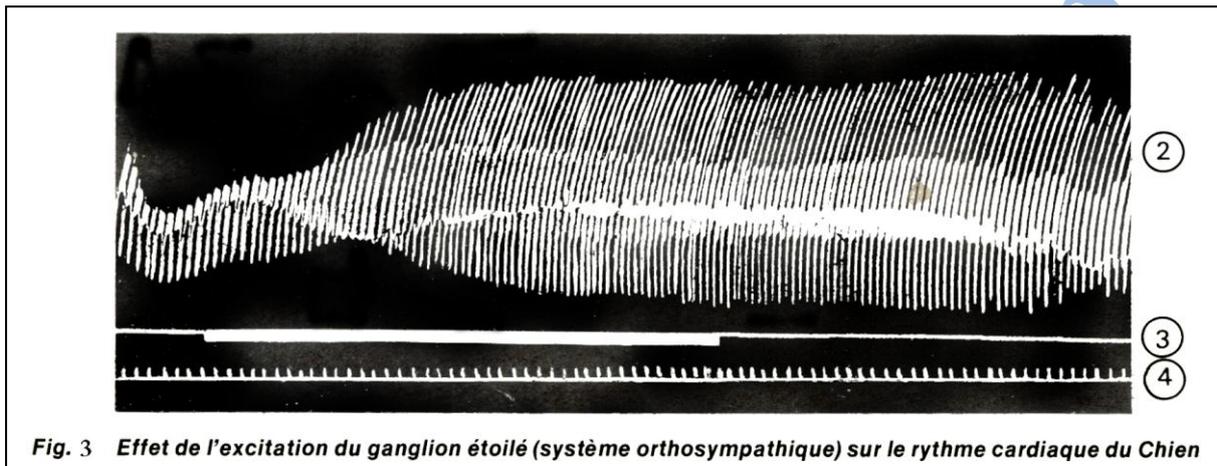
Le système parasympathique a un effet cardiomodérateur. Il agit en diminuant la fréquence et l'énergie des contractions cardiaques. Comme en l'absence de toute innervation le cœur bat beaucoup plus vite, on en déduit que le parasympathique exerce une action permanente sur le cœur : on dit qu'il présente un certain tonus.

b) Action de l'orthosympathique

La grenouille étant un mauvais sujet d'expérience, on utilise d'autres animaux (Chien, Lapin ou éventuellement Crapaud) pour explorer fonctionnellement l'orthosympathique :

- *Section des nerfs orthosympathiques* : Elle entraîne un certain ralentissement du cœur.

- *Excitation des nerfs orthosympathiques, de leurs bouts centraux et périphériques* : Chez le Chien, on excite un des ganglions de la chaîne ganglionnaire (le ganglion étoilé). On n'observe un effet que si les stimuli sont répétés à une fréquence élevée avec une intensité assez forte. Au niveau de la (**figure 3**), le cœur ne réagit pas immédiatement à l'application de la série de stimuli. Après un temps de latence assez long, on observe une accélération du rythme cardiaque (la diastole se raccourcit, on dit qu'il y a tachycardie), puis une augmentation de l'amplitude des contractions. Quand on cesse la stimulation, le rythme et l'amplitude des contractions restent élevés pendant un certain temps, ils ne reviennent que progressivement à leur valeur initiale.



Le système orthosympathique a un effet accélérateur, il augmente la fréquence et l'énergie des contractions cardiaques. Il a donc une action antagoniste de celle du système parasympathique.

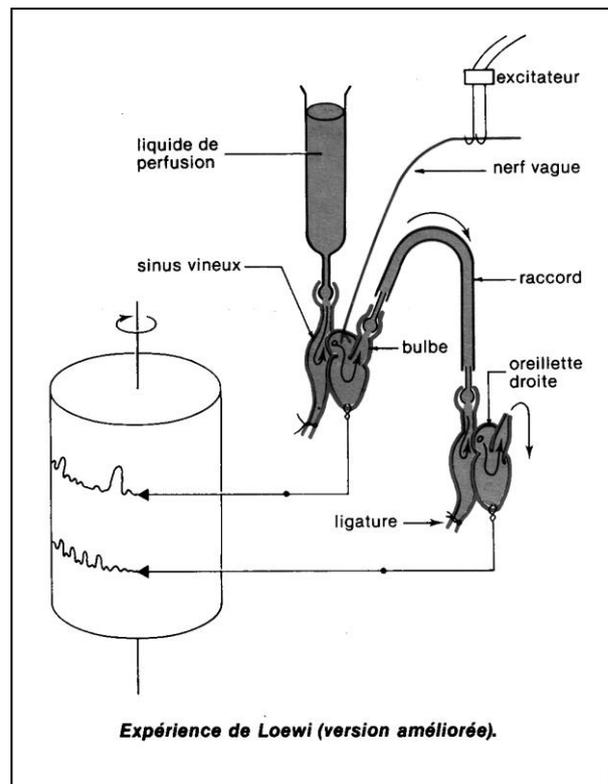
2) Notion de médiateurs chimiques

a) Expérience de Loewi

Par l'intermédiaire du bulbe artériel, on enfonce une canule dans un cœur de grenouille isolé mais muni de son innervation parasympathique. On lave plusieurs fois les cavités cardiaques au liquide de Ringer afin d'éliminer tout le sang. Ensuite on laisse séjourner dans la canule un petit volume de Ringer qui est brassé par les systoles ventriculaires.

Au bout de quelques minutes, on prélève ce liquide et on le conserve comme témoin.

On le remplace dans la canule par un volume identique de Ringer qui est laissé en place pendant le même temps mais alors que les nerfs vagues sont soumis à une stimulation électrique suffisamment durable et intense pour entraîner l'arrêt du cœur en diastole. Ce deuxième volume, appelé liquide vagal est également mis à côté.



On perfuse successivement le même cœur (ou un cœur « neuf ») à l'aide du liquide témoin puis du liquide vagal. Le premier est sans action tandis que le second reproduit les effets de l'excitation des nerfs vagues : ralentissement du rythme, diminution de la puissance des contractions.

On en conclut que l'excitation du vague entraîne la libération d'une « **substance vagale** » responsable de l'effet modérateur.

Opérant de même sur des crapauds (ces animaux, en hiver, présentent une prédominance du tonus sympathique), Loewi a pu mettre en évidence une « **substance accélératrice** », antagoniste de la substance vagale.

b) Nature des médiateurs chimiques

Loewi avait pressenti, et les travaux ultérieurs lui ont donné raison, que la *substance vagale* était de l'**acétylcholine**.

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme des cellules nerveuses puis stockée dans des vésicules golgiennes qui viennent se rassembler au niveau de l'arborisation terminale des nerfs vagues.

Sous l'effet de la stimulation de ces nerfs, elle est libérée dans le myocarde. Contrairement à ce qui se passe dans le muscle strié squelettique, elle ne provoque pas l'apparition d'un potentiel d'action dans les cellules musculaires cardiaques mais retarde la dépolarisation spontanée des cellules du nœud sinusal. De ce fait, le temps nécessaire au déclenchement automatique du potentiel d'action dans ces cellules est allongé ce qui se traduit par un ralentissement du rythme cardiaque.

Lorsque la stimulation des nerfs vagues est suffisamment intense, la quantité d'acétylcholine est telle que le potentiel d'action n'apparaît pas : le cœur s'arrête en diastole. Toutefois, après sa libération dans le myocarde, l'acétylcholine est rapidement détruite par une enzyme, la cholinestérase. Son effet est donc très fugace. Il est possible que le phénomène d'échappement résulte de la production d'un excès de **cholinestérase** causée par la sécrétion prolongée d'une quantité importante d'acétylcholine.

La *substance accélératrice*, appelée par la suite *sympathine* (Cannon, 1932), caractérise les *neurones ganglionnaires sympathiques*. Longtemps identifiée à l'*adrénaline*, la sympathine est en réalité une substance très voisine : **la noradrénaline**.

La noradrénaline est synthétisée dans les neurones orthosympathiques, stockée dans le cytoplasme des terminaisons et libérée sous l'effet d'une excitation.

Elle agit sur les cellules nodales en accélérant leur dépolarisation spontanée et, par conséquent, en précipitant l'apparition d'un potentiel d'action. Ceci se traduit par une accélération du rythme cardiaque. Toutefois, la libération de noradrénaline, après excitation des nerfs orthosympathiques, n'est pas immédiate : ceci explique le temps de latence observé entre le moment où commence la stimulation et celui où le cœur commence à réagir.

La noradrénaline est détruite dans le myocarde grâce à l'intervention d'une enzyme qui l'oxyde. Le temps de latence observé entre la fin de la stimulation électrique de l'orthosympathique et le début du ralentissement du rythme cardiaque serait dû à la lenteur de l'inhibition du médiateur chimique.

La **médullo-surrénale**, de même origine embryologique que les ganglions sympathiques, est une *glande endocrine* qui, sous l'influence d'un centre bulbaire, élabore de l'adrénaline et de la noradrénaline : la première est l'hormone principale ; la seconde n'est probablement qu'un précurseur.

Vis-à-vis du cœur, l'adrénaline renforce l'action du système orthosympathique. En particulier, **elle accélère et intensifie les contractions**. Mais l'action de la médullo-surrénale est plus brutale et plus généralisée que celle du sympathique. L'excitation du centre bulbaire entraîne une **décharge d'adrénaline** qui, en quelques instants, affecte tous les organes réactionnels. Un exercice violent, une émotion vive provoquent une telle décharge, caractéristique d'un véritable état de crise. Cannon a montré que, chez le Chat, l'accélération cardiaque consécutive à une émotion vive (présentation d'un Chien) est due à une décharge d'adrénaline : en effet, si l'on sectionne les nerfs splanchniques, nerfs sympathiques destinés à la médullo-surrénale, la réaction ci-dessus s'annule. C'est pourquoi on dit volontiers que « *l'adrénaline est l'hormone de l'émotion* ».

3) Influence des ions plasmatiques

a) Les ions Ca^{2+}

On perfuse le cœur de rat avec une solution physiologique à 30 °C dans laquelle la concentration en ions Ca^{2+} a été triplée. On observe une augmentation de l'amplitude des contractions alors que la fréquence cardiaque demeure inchangée.

Si on répète la même expérience avec la même solution dépourvue d'ions Ca^{2+} , on observe une diminution de l'amplitude des contractions jusqu'à l'arrêt complet du cœur.

b) Les ions K^+

On perfuse le cœur avec une solution physiologique à 30 °C dans laquelle la concentration en ions K^+ a été diminuée de 10 %. On observe une augmentation de l'amplitude des battements.

c) Les ions Na^+

On perfuse un cœur de rat isolé à l'aide d'une solution, physiologique à la température de 30°C. Au bout d'un certain temps, l'amplitude des contractions faiblit : le cœur est fatigué.

On remplace alors le liquide de perfusion par une solution physiologique quatre fois moins riche en ions Na^+ . On observe une augmentation considérable de l'amplitude des contractions.

d) Interprétation

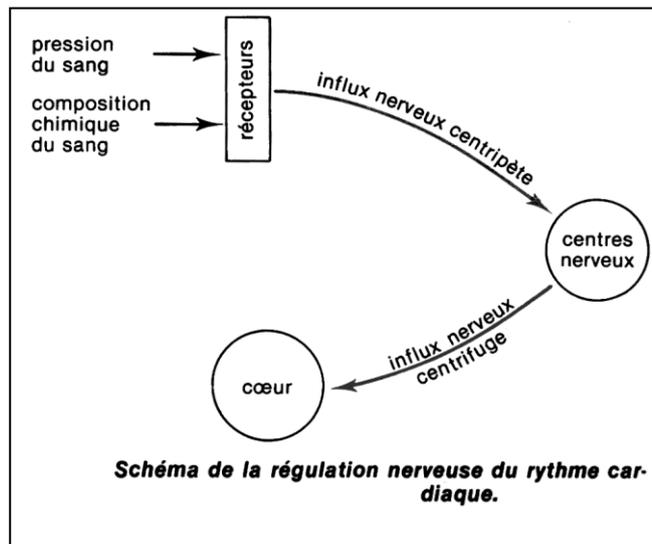
L'ion calcium semble renforcer les contractions du myocarde : ceci peut être mis en parallèle avec ce qui a été observé dans le cas du muscle squelettique.

L'ion potassium a un effet inverse, inhibiteur de la contraction cardiaque. Il en est de même pour l'ion sodium mais son action est surtout nette sur un cœur fatigué.

Ces expériences montrent la nécessité de la constance de la balance ionique dans le sang et le milieu intérieur.

4) Régulation du rythme cardiaque

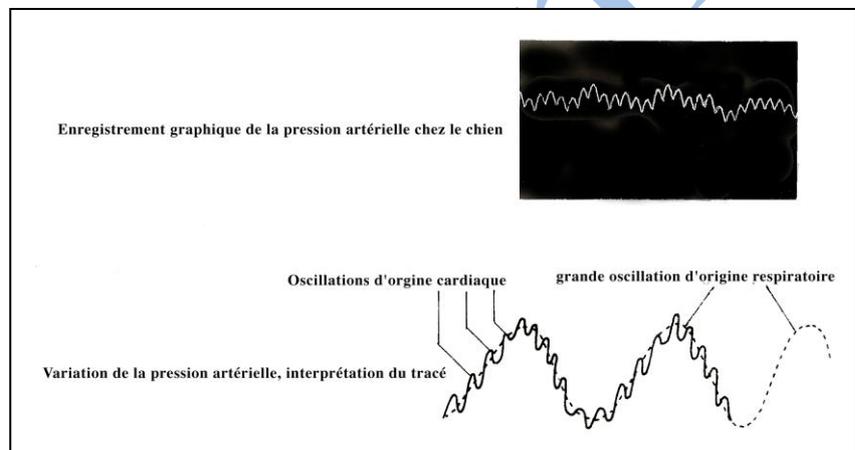
Les nerfs centripètes venant du cœur et, surtout, des artères principales apportent au névraxe des informations sur la pression du sang et sa composition chimique. Les centres nerveux intègrent ces informations et, en retour, émettent des influx transmis au cœur par les nerfs centrifuges ortho ou parasympathiques. L'action antagoniste des systèmes ortho et parasympathique permet à chaque instant d'adapter le rythme cardiaque aux besoins de l'organisme.



On a donc ici un exemple de réflexe intéroceptif.

L'enregistrement des battements d'un cœur de Mammifère exige la mise en place d'un appareillage complexe destiné à entretenir la respiration artificielle de l'animal.

On préfère étudier indirectement l'action du système nerveux sur l'activité du cœur en enregistrant les variations de la pression artérielle.



Celle-ci varie en effet, avec le rythme cardiaque dont elle résulte en partie.

L'enregistrement graphique se fait à l'aide d'un manomètre à mercure, branché sur l'une des carotides d'un chien anesthésié.

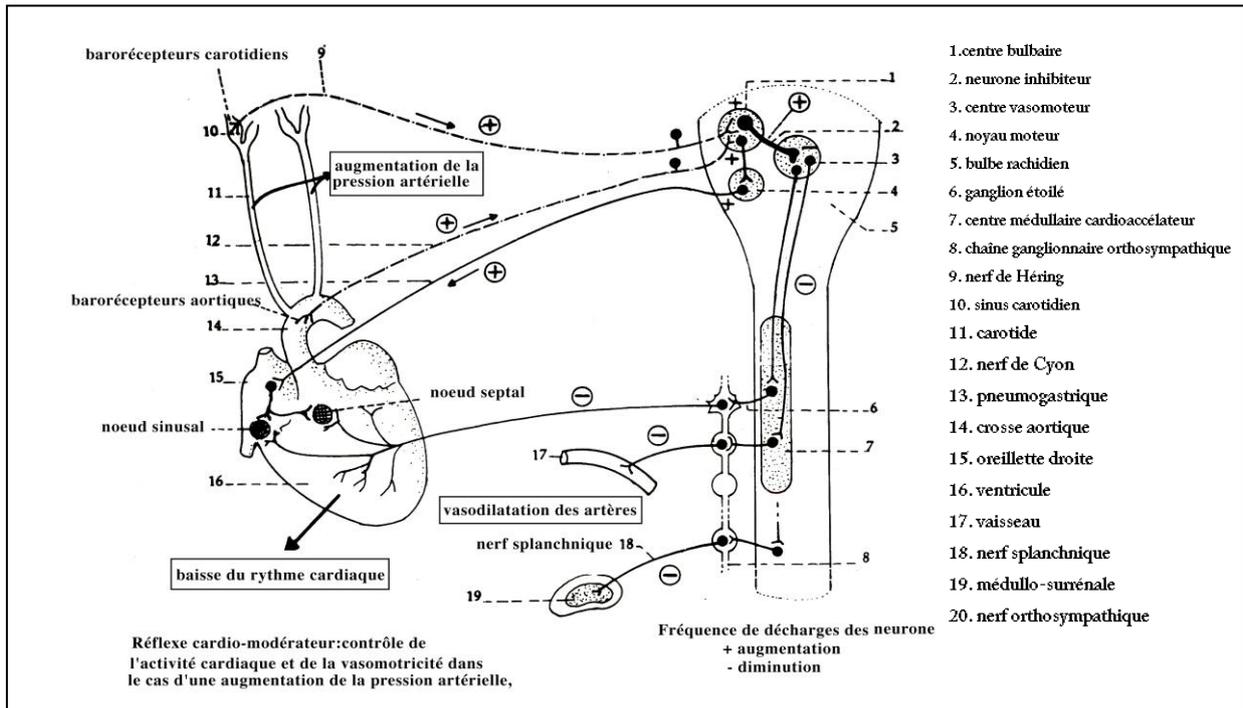
Le tracé normal montre deux sortes d'oscillations : des oscillations de 1^{er} ordre et des oscillations de 2^e ordre. Les oscillations de 1^{er} ordre, de grande fréquence, sont des oscillations d'origine cardiaque. Chaque oscillation présente un maximum correspondant à la poussée systolique et un minimum correspondant à la phase diastolique. Ces oscillations de 1^{er} ordre ne s'inscrivent pas suivant une ligne droite mais s'étagent le long d'oscillations beaucoup plus amples, moins fréquentes, d'origine respiratoire dites oscillations de 2^e ordre.

Le bon fonctionnement des organes exige que la pression artérielle qui subit des variations au rythme du cœur, garde une valeur moyenne constante. Chez l'homme, la pression normale est de 13/8 cm de mercure (au dessus de la pression atmosphérique) c'est c'est-à-dire 13 cm de pression maxima ou systolique et 8 cm de pression minima ou diastolique.

De nombreux mécanismes interviennent dans la régulation de la pression artérielle, en s'opposant aux variations physiologiques de celle-ci. Un des mécanismes les plus importants met en jeu l'innervation cardiaque qui fait intervenir :

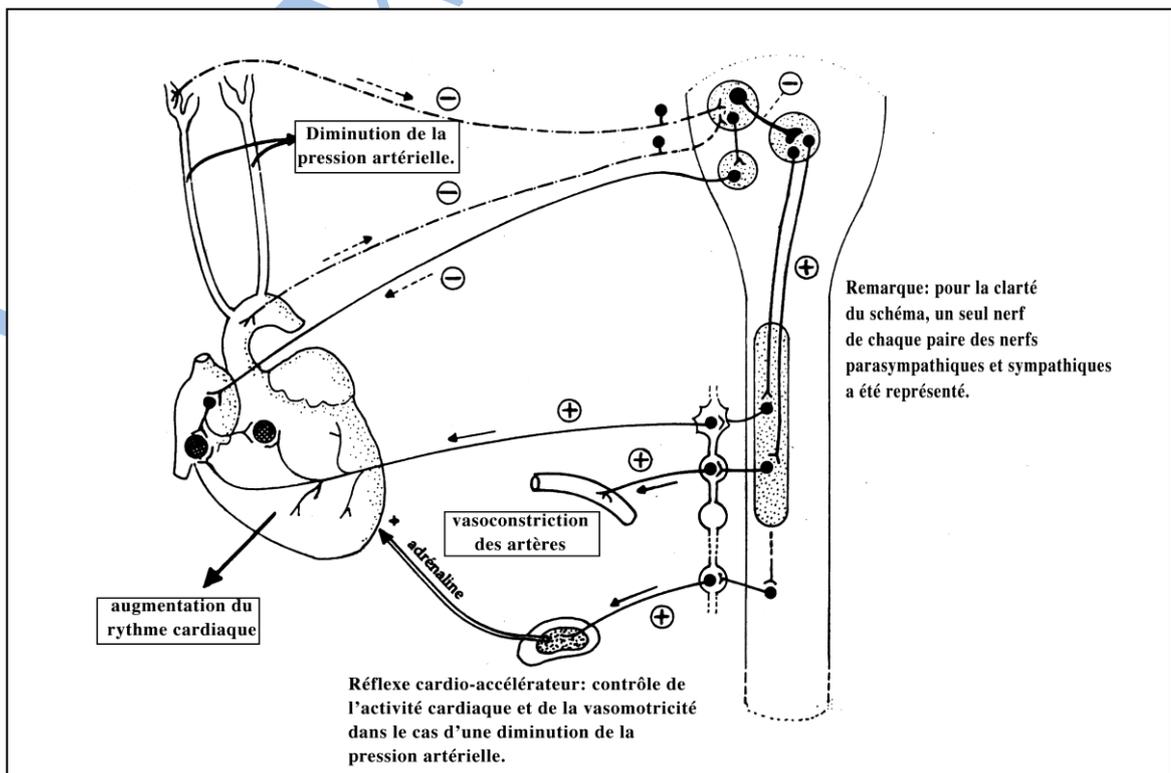
- des récepteurs : zones vasculaires sensibles à la variation de la pression artérielle, appelées pour cette raison barorécepteurs, situés les uns dans la paroi de la crosse aortique, les autres à la base des carotides internes (au niveau du sinus carotidien).
- des nerfs sensibles ou nerfs dépresseurs, le nerf de Cyon et le nerf de Hering qui partent le premier de la crosse, le second du sinus carotidien pour aboutir tous deux, au centre bulbaire d'association.

Toute élévation de pression artérielle (consécutive à un effort physique par exemple) provoque par afflux de sang, la distension et l'étirement de la paroi vasculaire et une augmentation de la fréquence des PA que les barorécepteurs envoient au centre parasymphatique bulbaire.



« L'intégration » de cette information se traduit par l'excitation du pneumogastrique ralentisseur et l'inhibition du sympathique accélérateur. La diminution du rythme cardiaque qui en résulte entraîne une baisse de la pression artérielle.

Inversement, toute baisse de la pression artérielle provoque, en retour, une accélération cardiaque et par suite une augmentation de la pression artérielle due à l'action du système sympathique, qui s'exerce alors pleinement.



Ainsi, la régulation de la pression artérielle se fait suivant le schéma d'un arc réflexe intéroceptif simple.

Un autre mécanisme de régulation de la pression artérielle met en jeu les humeurs ; c'est-à-dire le milieu intérieur.

Comme les propriétés physico-chimiques de celui-ci varient peu dans les conditions physiologiques normales, la mise en jeu humorale a un rôle effacé.

Toutefois, en cas d'effort musculaire intense, on observe une augmentation du taux d'adrénaline et de noradrénaline dans le sang. Ces substances contribuent à renforcer l'action régulatrice du système neuro-végétatif.

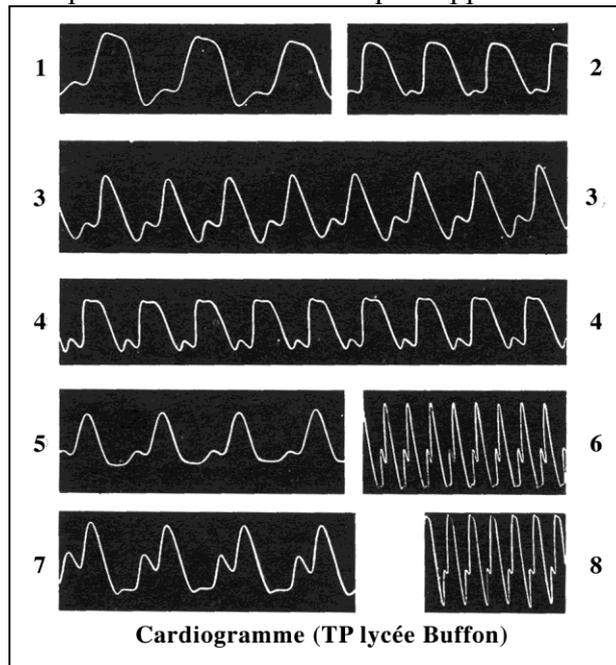
www.ipn.mr

Exercices

Exercice 1 :

Les cardiogrammes de la figure ci-dessous ont été enregistrés chez la Grenouille à l'aide d'un cardiographe à balancier. Bien que les conditions expérimentales soient les mêmes pour tous les enregistrements (la vitesse de rotation du cylindre mise à part), on constate que les courbes ne sont pas identiques.

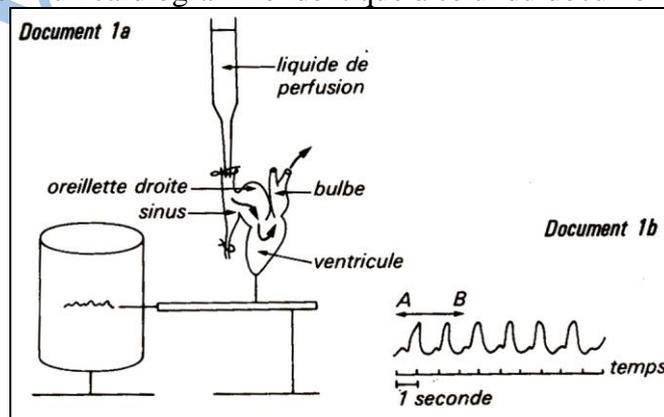
- 1) Décrire le montage utilisé en précisant la position du cœur (la pointe vers le haut ou vers le bas) et la nature du levier (1^{er} ou 2^e genre).
- 2) Analyser de façon précise et détaillée l'un des cardiogrammes (au choix).
- 3) Dire en quoi les autres cardiogrammes diffèrent de celui qui a été choisi, et préciser pour chacun d'eux le complément d'information qu'il apporte.



Exercice 2:

A- Sur une Grenouille décérébrée et déméduillée, on prélève le Coeur et on le perfuse suivant la technique représentée par le document 1a.

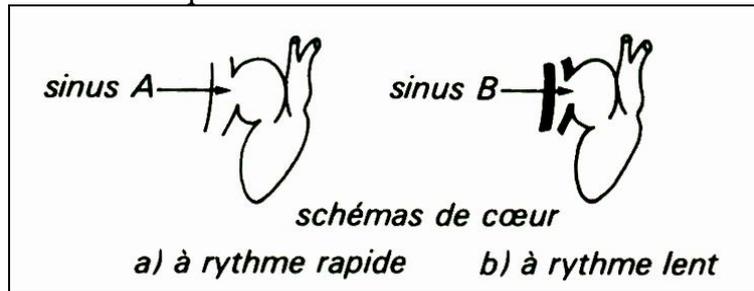
On peut alors obtenir un cardiogramme identique à celui du document 1b.



Analysez et interprétez les résultats obtenus ; vous reproduirez la partie AB que vous légenderez.

B- Copenhaver réalise des greffes de sinus veineux entre diverses espèces de Salamandres (Batraciens), les unes à « cœur lent », les autres à « cœur rapide ».

Les résultats sont représentés par le document 2. Déduisez de ces expériences le rôle du sinus veineux dans la contraction cardiaque chez les Batraciens.



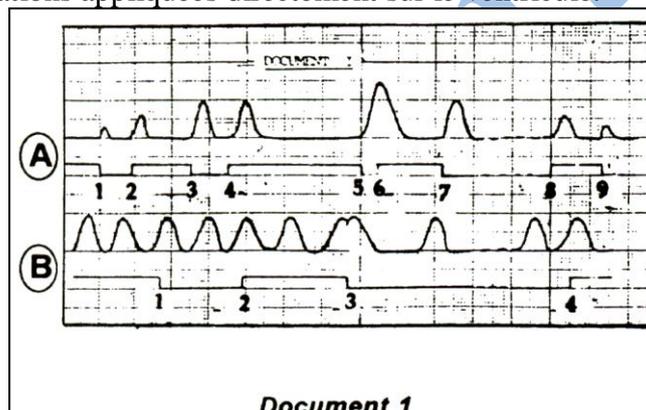
Sinus	Greffe sur	Résultat
Sinus A	Cœur lent	Rythme rapide
Sinus B	Cœur rapide	Rythme lent

Document 2.

Exercice 3 :

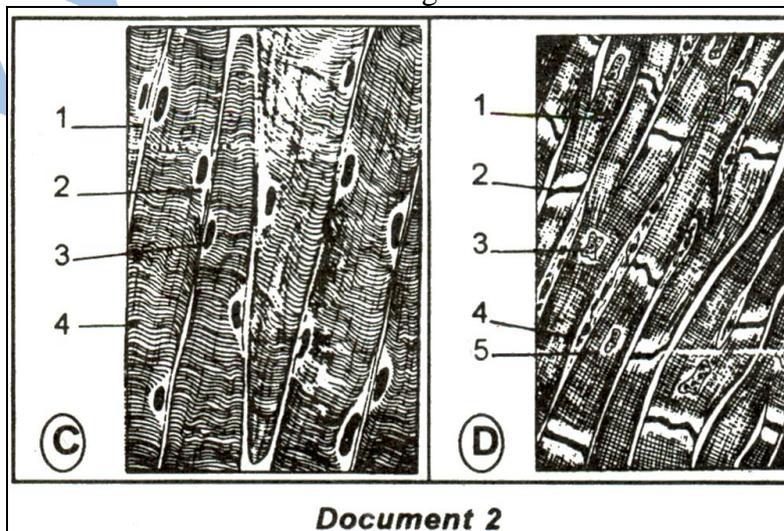
I. Le document 1 représente :

- les graphes A et B, l'un correspond à la contraction ventriculaire d'un cœur de grenouille, l'autre à celle du muscle gastrocnémien du même animal.
- une série de stimulations portées sur le nerf sciatique du gastrocnémien et d'autres stimulations appliquées directement sur le ventricule.



- 1) Identifiez les tracés A et B et analysez-les.
- 2) Quels renseignements pouvez-vous en tirer ?

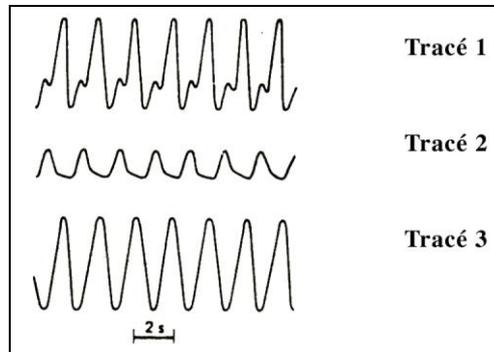
II. Le document 2 représente la structure microscopique de deux types de muscles concernés par les enregistrements A et B. Donnez un titre et légendez les deux structures.



Exercice 4 :

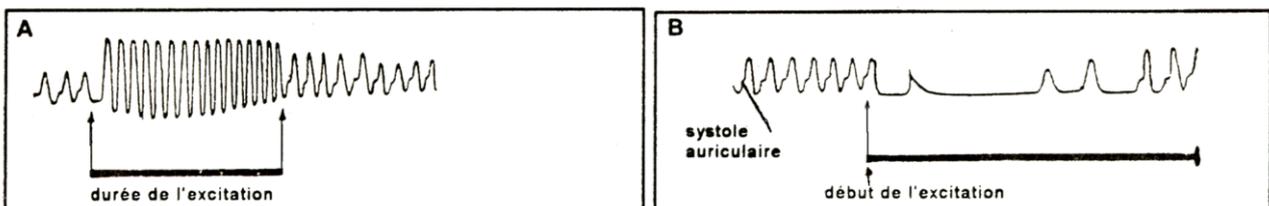
Les enregistrements ci-contre illustrent l'activité des oreillettes et du ventricule et l'activité auriculo-ventriculaire d'un cœur de grenouille. Ils sont obtenus en changeant la position de la pince serre-fine du cardiographe.

- 1) Analysez les 3 cardiogrammes et interprétez le tracé 1.
- 2) Quelles caractéristiques du fonctionnement cardiaque sont démontrées par les trois tracés ?



Exercice 5 :

L'étude graphique du fonctionnement cardiaque chez la grenouille a permis d'enregistrer les tracés ci-après.



- 1) Analysez les tracés A et B.
- 2) Déterminez les structures anatomiques excitées. En déduire leurs modes d'action sur le fonctionnement du cœur.

Exercice 6 :

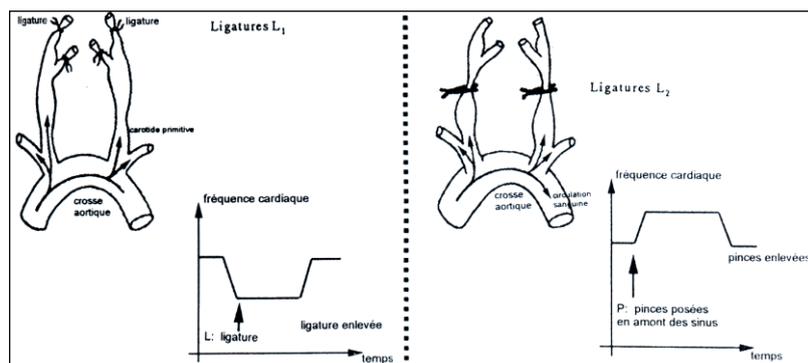
La régulation de grandes fonctions de l'organisme fait intervenir généralement des systèmes de communication entre les organes, l'un nerveux l'autre hormonal.

Pour comprendre le mécanisme de la régulation cardiaque on réalise les expériences suivantes :

1^{ère} expérience :

On procède à la mise en place sur les carotides d'un chat, des ligatures L_1 puis L_2 comme indiqué sur le document 1.

L'effet de ces ligatures et de leur suppression sur la fréquence cardiaque indiqué sur les courbes du même document 1.



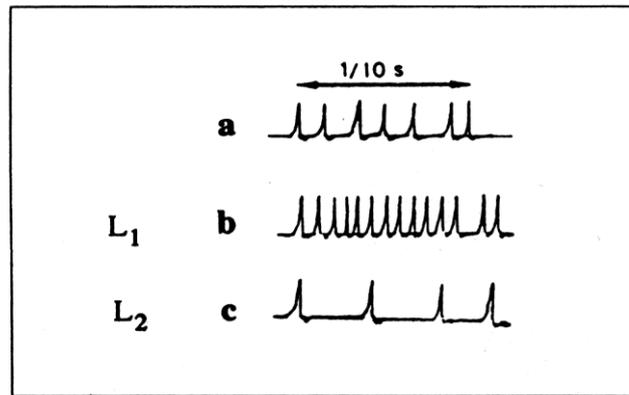
Document 1

2^{ème} expérience :

On enregistre l'activité électrique des nerfs de Hering issus des sinus carotidiens :

- avant la mise en place de toute ligature (a du document 2) ;
- après les ligatures L₁ (b du document 2) ;
- après les ligatures L₂ (c du document 2).

Document 2



(activité électrique des nerfs de Hering)

3^{ème} expérience :

On enregistre l'activité électrique des fibres parasympathiques et orthosympathiques cardiaques avant et après les ligatures L₁ et L₂. Les résultats obtenus figurent sur le document 3 ci-après.

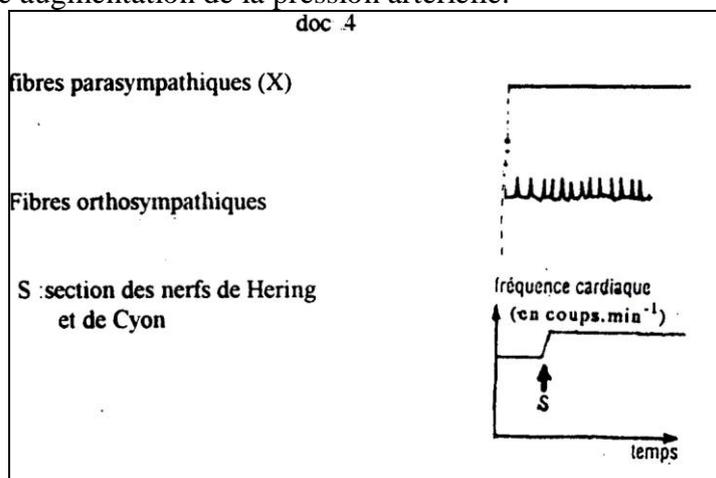
Doc.3:

	Etat normal (avant ligature)	après ligature L1	après ligature L2
Fibres parasympathiques (X)			
Fibres orthosympathiques			

4^{ème} expérience :

On sectionne les nerfs de Hering et de Cyon et on enregistre l'activité électrique des fibres parasympathiques et orthosympathiques en même temps que la fréquence cardiaque (document 4).

- 1) Interprétez chacune des quatre expériences précédentes.
- 2) En utilisant toutes les données fournies par ces expériences et vos connaissances, expliquez, à l'aide d'un schéma fonctionnel, le mécanisme de la régulation cardiaque suite à une augmentation de la pression artérielle.



Exercice 7 :

L'étude proposée porte sur le fonctionnement cardiaque.

A) Chez une personne volontaire, au repos, ont été mesurées les fréquences de battements cardiaques dans différentes conditions d'administration de drogues qui bloquent préférentiellement les effets des nerfs orthosympathiques ou les nerfs parasymphathiques cardiaques.

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant (document 1).

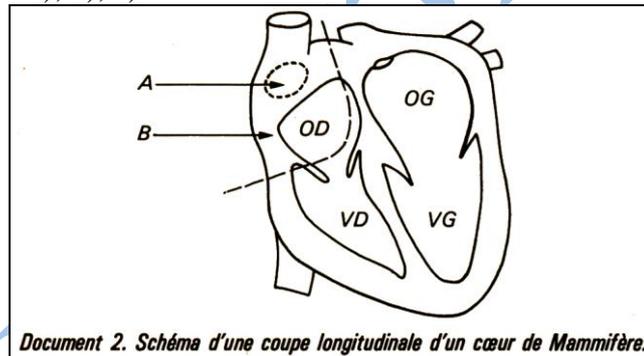
A partir de l'étude de ces résultats :

- montrez qu'il existe un automatisme cardiaque ;
- montrez qu'elle est l'action des nerfs orthosympathiques et parasymphathiques sur la fréquence cardiaque du sujet au repos.

Conditions expérimentales	Fréquence cardiaque en nombre de battements par minute
Sans blocage	58
Avec blocage des nerfs orthosympathiques	44
Avec blocage des nerfs parasymphathiques	95
Avec blocage simultané des nerfs ortho et parasymphathiques	84

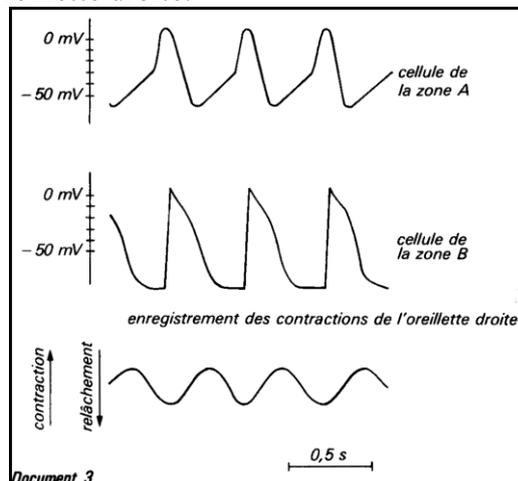
Document 1

B) Pour compléter cette étude sur l'activité cardiaque et ses modifications, des enregistrements électrophysiologiques intracellulaires ont été réalisés à différents endroits d'un cœur de Mammifères (notamment A et B indiqués sur le document 2) dans différentes conditions expérimentales présentées en a), b), c).



Document 2. Schéma d'une coupe longitudinale d'un cœur de Mammifère.

a) Le document 3 présente des enregistrements de potentiels membranaires effectués avec une électrode intracellulaire, simultanément dans les cellules de la zone A et dans les cellules de la zone B, chez un animal au repos, dont le fonctionnement des nerfs orthosympathiques et parasymphathiques a été bloqué. Parallèlement sont enregistrées les contractions de l'oreillette droite.



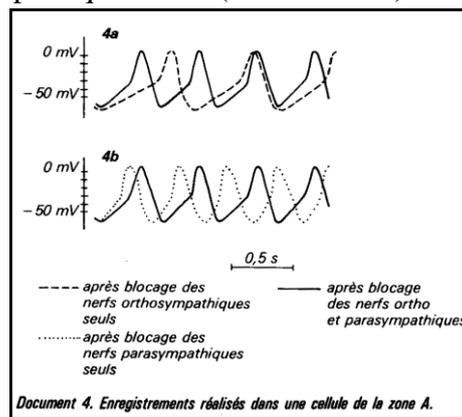
Document 3

- b) Si on détruit les cellules de la zone A, les contractions cessent et les cellules de la zone B ne présentent pas de variations de leur potentiel de membrane.
- c) On a pu mettre en culture, d'une part, des cellules de la zone A et, d'autre part, des cellules de la zone B. Dans ces conditions, seules les cellules de la zone A présentent des modifications rythmiques de leur potentiel de membrane.

A partir de l'analyse précise de tous les documents et à l'aide de vos connaissances, dites quel est le tissu à l'origine de l'automatisme cardiaque et reconstituez la succession des événements aboutissant à la contraction des oreillettes.

C) On enregistre maintenant des potentiels de membrane dans les cellules de la zone A d'un cœur de Mammifère, après blocage :

- soit des nerfs orthosympathiques seuls (document 4a) ;
- soit des nerfs parasymphatiques seuls (document 4b).



Analysez les enregistrements obtenus, en mettant en évidence leurs points communs et leurs différences, dans les trois conditions expérimentales choisies.

Exercice 8 :

A. L'adaptation de l'activité cardiaque aux variations de la pression artérielle fait intervenir des nerfs dont certains sont représentés sur la figure 1. Pour établir un des mécanismes en cause, on propose une série d'expériences réalisées chez les Mammifères de même espèce dont les nerfs de Cyon sont sectionnés.

- **Première expérience :** Lorsqu'on porte une stimulation au niveau de la zone bulbaire, on observe un ralentissement cardiaque.

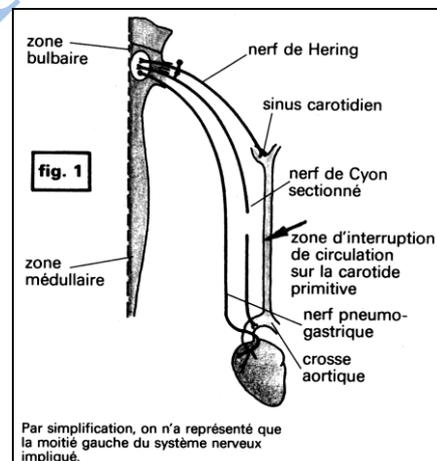
- **Deuxième expérience :** Lorsque les nerfs pneumogastriques sont sectionnés, la fréquence cardiaque augmente. L'excitation des bouts centraux n'est suivie d'aucun effet.

Quels renseignements ces résultats expérimentaux vous apportent-ils ?

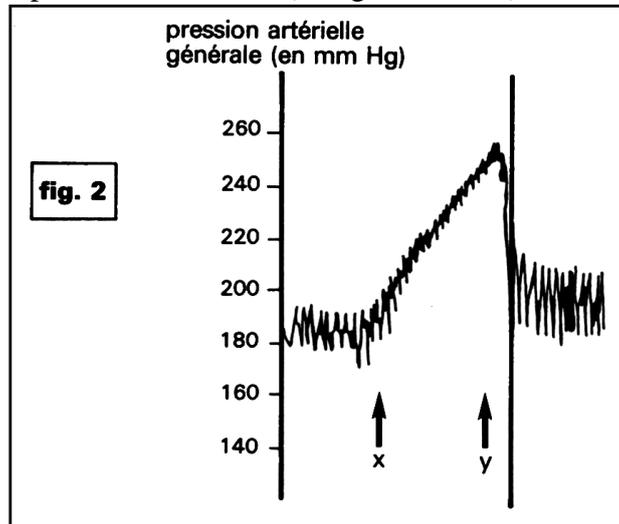
B. On se demande de quelle manière la zone bulbaire et les nerfs pneumogastriques peuvent intervenir dans la correction apportée à une variation de pression artérielle. Les expériences suivantes sont réalisées sur un animal dont les nerfs pneumogastriques sont intacts.

- **Troisième expérience :**

1° On modifie la pression artérielle au niveau des sinus carotidiens (fig1).



- a) On interrompt la circulation dans les carotides primitives en pinçant au niveau indiqué. La pression artérielle générale, enregistrée au niveau de l'artère de la cuisse de l'animal, évolue comme le montre la figure 2.
- b) On envoie dans le sinus du sang à haute pression à l'aide d'une pompe ; la pression artérielle générale diminue alors.
- 2° En même temps, on enregistre l'activité électrique d'une fibre d'un nerf de Héring (fig 3),
- avant l'interruption de la circulation (enregistrement a) ;
 - pendant cette interruption (enregistrement b)
 - au cours de la perfusion des sinus (enregistrement c).



- **Quatrième expérience :** La section des deux nerfs de Héring fait passer la pression artérielle générale de 20/18 cm de mercure à 28/26 cm. La destruction des terminaisons nerveuses au niveau des sinus carotidiens aurait la même conséquence.

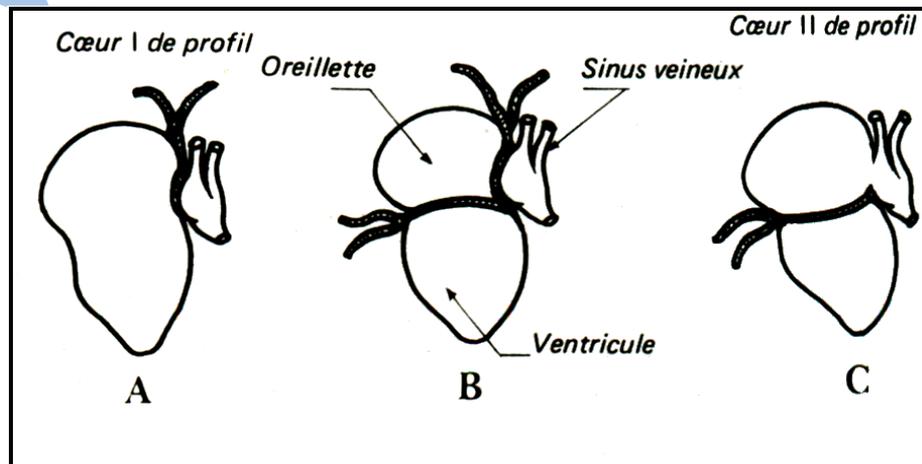
Une nouvelle interruption de la circulation, pratiquée maintenant et au même niveau que précédemment, n'entraîne pas de modification notable de la pression artérielle qui se maintient à 28/26 cm de mercure. L'excitation du bout périphérique des deux nerfs de Héring est également sans action sur la pression artérielle.

Analysez méthodiquement les résultats des troisième et quatrième expériences pour dégager les rôles respectifs des sinus carotidiens et des nerfs de Héring au cours des variations expérimentales de la pression artérielle.

Exercice 9 :

Un cœur de grenouille, dégagé avec précaution, est placé dans un liquide physiologique. Il continue à battre. Que peut-on en déduire ?

Pour chercher les causes de cette activité cardiaque, on procède, sur deux cœurs I et II, à des ligatures (figure).

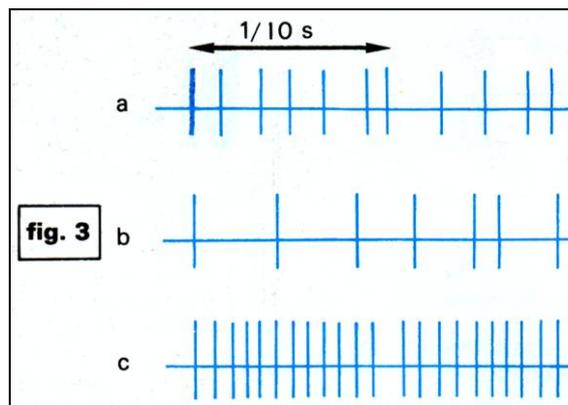


Sur le cœur I, une ligature est disposée entre le sinus veineux et l'oreillette droite (Fig. A). Le sinus continue à battre normalement ; les oreillettes et les ventricules s'arrêtent en diastole.

Sur le cœur I, on fait une seconde ligature entre oreillettes et ventricule (fig. B). Le ventricule se remet à battre, mais à un rythme plus lent que celui du sinus.

Sur le cœur II, on fait une ligature entre oreillettes et ventricule (fig. C). Sinus et oreillettes battent normalement. Le ventricule, après un temps d'arrêt, reprend ses contractions sur un rythme très lent.

Que peut-on en déduire de ces expériences ?



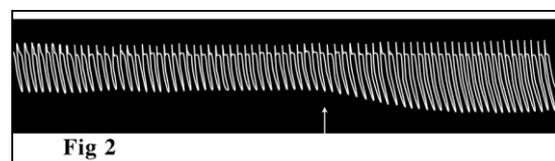
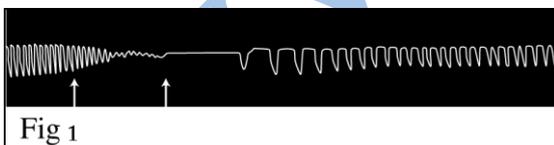
Exercice 10:

Un Cœur de grenouille étant perfusé à l'aide de liquide de Ringer, on remplace momentanément celui-ci par une solution d'acétylcholine à 1/1000, puis on reprend l'irrigation par le liquide de Ringer.

On obtient l'enregistrement de la figure 1.

L'expérience est recommencée mais en ajoutant cette fois une solution d'adrénaline à 1/10000. L'enregistrement obtenu est celui de la figure 2.

Analyser avec précision et commenter les résultats obtenus d'après les enregistrements 1 et 2.



CHAPITRE IV: COMMUNICATION HUMORALE ET INTEGRATION NEURO-HORMONALE

I – Régulation de la glycémie

A- définitions

La glycémie est le taux de glucose dans le sang exprimé en grammes par litre : la valeur normale pour un individu à jeun est d'environ 1 g. L^{-1} ($5,5 \text{ mmol/l}$).

Quand le taux de glucose s'écarte de plus de 20% de la normale, on dit qu'il y a **hypoglycémie** ou **hyperglycémie**.

L'hypoglycémie est la teneur en glucose dans le sang inférieure à $0,8 \text{ g / litre}$ alors que l'hyperglycémie est la teneur en glucose du sang supérieure à $1,2 \text{ g. L}^{-1}$.

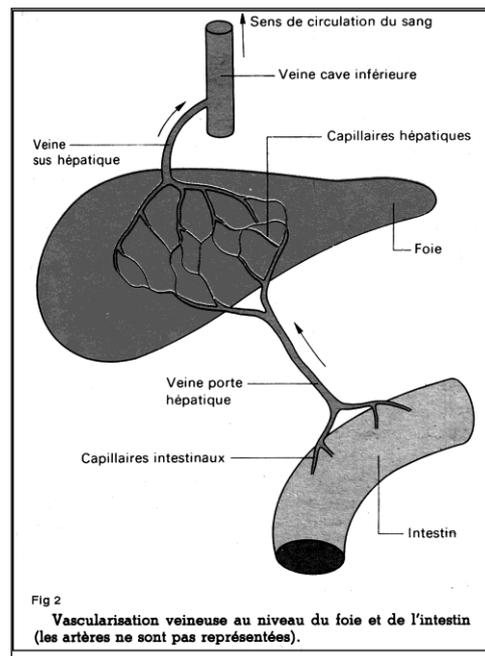
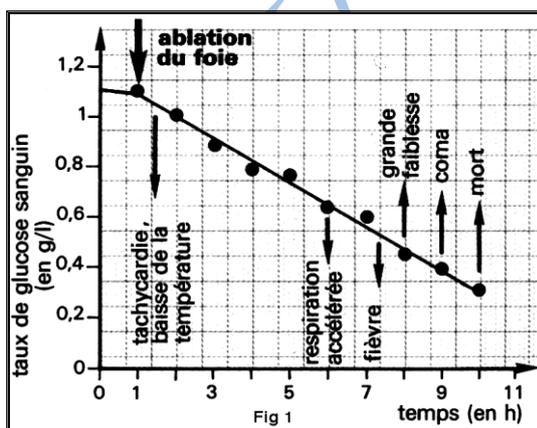
Cette présence constante de glucose dans le sang est indispensable, parce qu'un certain nombre de tissus, comme ceux du cerveau ou des reins, ne peuvent utiliser d'autres sources d'énergie et ont, de ce fait, besoin d'un approvisionnement constant en ce métabolite.

Mais le glucose présent dans le milieu intérieur a comme source extérieure les produits de la digestion des aliments, aliments qui ne sont absorbés qu'irrégulièrement. Ce besoin constant et cet apport irrégulier ne sont conciliables que grâce à l'existence de mécanismes régulateurs.

B- Rôle du foie

Un animal ayant subi l'ablation du foie (hépatectomie) ne survit que quelques heures ; auparavant il manifeste divers troubles (fig. 1). La perfusion d'une solution glucosée, pratiquée lorsque l'animal est déjà en état de coma, permet un rétablissement spectaculaire ; en 30 secondes, il sort du coma, le pouls et la respiration redeviennent normaux. Les troubles constatés immédiatement après ablation du foie sont donc la conséquence d'une hypoglycémie (le coma étant par exemple dû à l'hypoglycémie des cellules cérébrales).

Partant de l'observation que des animaux privés d'aliments glucidiques conservent malgré tout une glycémie normale, Claude Bernard a recherché l'origine du glucose sanguin chez ces animaux. Il a découvert grâce à des expériences (notamment l'expérience dite « du foie lavé » que l'organe capable de pallier, en sécrétant du glucose, l'absence d'un apport alimentaire de cette substance était le foie (fig. 2)..



Claude Bernard fit passer un courant d'eau par la veine porte et recueillit le liquide qui s'écoulait par les veines sus-hépatiques d'un foie isolé. Il nota des traces de glucose dans le liquide recueilli mais ces traces disparurent rapidement. Il s'agissait vraisemblablement du glucose

provenant du sang de tous les capillaires hépatiques. Ensuite, puisqu'il n'y a plus de sang ni de glucose, le **foie** est « **lavé** ».

Un fragment de foie lavé jeté dans l'eau bouillante ne réduit pas la liqueur de Fehling ; donc, il ne contient plus de glucose.

Claude Bernard abandonna le foie sans précautions particulières dans son laboratoire. Ayant repris la même expérience le lendemain, il constata à nouveau la présence de glucose dans le liquide de perfusion.

Cette fonction du foie qui consiste à produire du glucose et à le livrer dans la circulation sanguine est la fonction **glycogénique**. Le glucose provient de l'hydrolyse d'une substance qui représente sa forme de stockage, le **glycogène**. Le **glycogène** est lui-même synthétisé par polymérisation de molécules de glucose apportées par les aliments, selon un processus inverse de l'hydrolyse.

Une autre capacité remarquable du foie est de pouvoir synthétiser du glucose, au cours d'un jeûne de longue durée, lorsque sa réserve de glycogène est épuisée. Dans ce cas, il y a hydrolyse des réserves de graisses du tissu adipeux de l'organisme, puis du tissu musculaire (le sujet maigrît), et libération dans le sang de glycérol, d'acides gras et d'acides aminés. Le foie utilise ces molécules pour synthétiser du glucose qu'il libère dans le sang, maintenant ainsi la constance de la glycémie : c'est la **néoglucogenèse**.

Au point de vue quantitatif, le stockage du glucose sous forme de glycogène (**glycogénogenèse**) est limité à 400g (dont 100g dans le foie). L'excédent est converti en lipides dans les cellules hépatiques et dans celles du tissu adipeux.

C- Rôle du pancréas

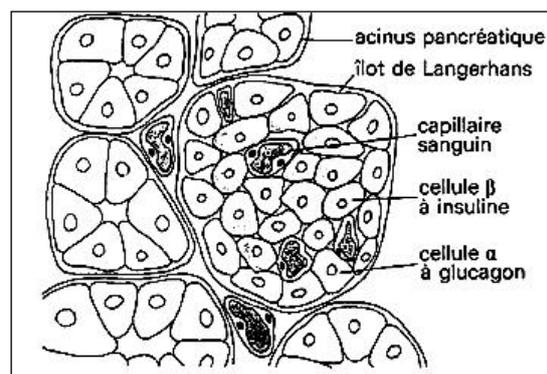
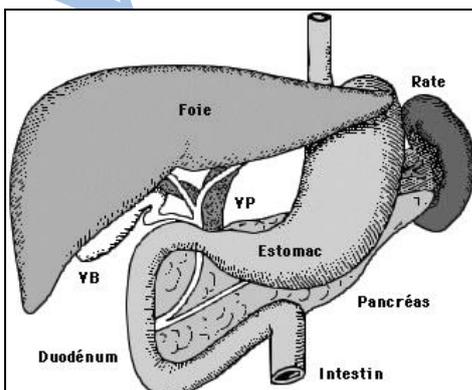
1- Organisation du pancréas

Le pancréas humain est un organe massif, rosé, pesant 60 à 100 grammes, situé au-dessous de l'estomac, dans un repli du péritoine. Allongé transversalement, il présente une « tête » renflée appliquée contre le duodénum et une « queue » effilée située au contact de la rate. De la « tête » s'échappent deux canaux excréteurs.

- Le canal principal, ou **canal de Wirsung**, se déverse dans le duodénum au niveau de la grande caroncule où aboutit également le canal cholédoque venu du foie (bile).
- Le canal accessoire, ou **canal de Santorini**, se déverse un peu plus haut, au niveau de la petite caroncule. Le pancréas des rongeurs (Rat, souris, lapin...) est un organe diffus, fait de lobes sécréteurs séparés. Chez le rat, il n'existe pas de canal excréteur distinct ; les lobes pancréatiques se déversent dans le canal cholédoque qui, de ce fait est un canal pancréatico-biliaire.

Si on examine au microscope plusieurs coupes fixées et colorées, l'une d'elles ayant été traitée par la fuchsine paraldéhyde, on distingue, en dehors de la trame conjonctive peu abondante mais bien vascularisée, les deux séries d'éléments sécréteurs :

- Les acini munis, de canaux.
- Les îlots de Langerhans, dépourvus de canaux.



Un acinus est un élément arrondi, formé de cellules volumineuses caractérisées par une structure hétérogène. Chaque cellule présente, vers l'extérieur, un pôle sanguin par où pénètrent les substances puisées dans le sang et, vers l'intérieur, un pôle excréteur par où sont rejetés les produits élaborés. Ces produits, essentiellement des enzymes digestives, forment le suc pancréatique qui s'écoule dans les canaux. La cavité des acini est parfois tapissée par des cellules spéciales, dites centro-acineuses, dont le rôle est discuté. Les canaux issus des acini se rassemblent en donnant des canaux collecteurs de plus en plus volumineux. L'ensemble formé par un canal collecteur et les acini qui lui sont rattachés est un lobule pancréatique, séparé des lobules voisins par une cloison conjonctive vascularisée.

Le pancréas acineux est donc une glande en grappes.

Les îlots de Langerhans ne forment que 2% de la masse du pancréas. Ce sont des plages plus claires, faites de cellules plus petites, non orientées, disposées en travées irrégulières et enchevêtrées. Leur vascularisation, faite de capillaires sinusoïdes, est très riche.

Des méthodes spéciales de coloration permettent de distinguer deux séries de cellules, dites α et β , réparties de façon apparemment quelconque. Dans une coupe traitée par la fuchsine paraldéhyde, réactif de l'insuline, les cellules β sont colorées en rouge veiné alors que les cellules α sont à peine teintées de rose.

Les cellules insulaires élaborent des hormones et les déversent dans le sang.

Alors que le pancréas acineux est une glande à sécrétion externe, ou **glande exocrine**, le pancréas insulaire est une glande à sécrétion interne, ou **glande endocrine**. Le pancréas est donc un organe double : c'est une glande mixte.

En 1889, Minkowski constate que l'ablation totale du pancréas (pancréatectomie) chez le chien produit, outre des troubles digestifs graves, les symptômes du diabète (augmentation de la glycémie et de la diurèse, apparition de la glycosurie). Le chien a toujours soif ; il mange beaucoup et pourtant il maigrit rapidement, s'affaiblit et meurt en moins d'un mois.

Conclusion : la présence du pancréas semble avoir une influence sur la glycémie.

Sur un animal pancréatectomisé, on fait disparaître l'hyperglycémie en greffant un morceau de son propre pancréas n'importe où sous la peau. Puisque les liens anatomiques d'origine n'existent plus, on peut considérer que la seule possibilité de relation entre pancréas et organisme est la voie sanguine.

Si l'on ajoute à un chien pancréatectomisé un broyat filtré de pancréas (qu'on appelle extraits pancréatiques), on fait disparaître les symptômes du diabète.

Donc, le pancréas agit par l'intermédiaire d'une substance chimique qu'il sécrète.

Cette substance, véhiculée par le sang, agit sur le fonctionnement de différents organes (par exemple le rein, dont elle diminue la diurèse). C'est une **hormone**.

2- Hormones pancréatiques

L'insuline est la seule **hormone hypoglycémisante**. C'est un polypeptide de 51 acides aminés, élaboré par les cellules β des îlots de Langerhans. La biosynthèse de l'insuline met en jeu les mécanismes habituels de la synthèse des protéines.

L'insuline est l'hormone de « l'utilisation » du glucose :

- dans les cellules capables de stocker le glucose, elle favorise la formation du glycogène (cellules hépatiques et musculaires) ou de graisses (tissu adipeux).

L'opération qui permet le stockage du glucose en glycogène est la **glycogénogenèse**.

- dans la majorité des cellules (cellules nerveuses, cellules du tube digestif et des reins font exception), elle active la pénétration du glucose.

- dans les cellules utilisatrices du glucose, elle favorise la glycolyse (première étape des oxydations respiratoires) et donc la **consommation du glucose**.

Les cellules cibles de l'insuline possèdent des récepteurs membranaires spécifiques sur lesquels se fixe l'hormone. La réaction cellulaire est déjà programmée et se traduit selon les cas par une activation ou une inhibition des enzymes responsables des réactions chimiques induites par l'effet hormonal.

Plusieurs hormones ayant des effets hyperglycémisants sont sécrétées en cas de « besoin de glucose ». De nature chimique variée, elles ont des actions diversifiées et ne peuvent être considérées comme équivalentes.

L'hormone pancréatique hyperglycémisante est le glucagon. C'est une hormone peptidique sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans. Antagoniste de l'insuline, le glucagon agit essentiellement sur le foie où il provoque la **glycogénolyse** (dégradation du glycogène en glucose) et favorise la **néoglucogénèse**.

D- Diabète

Le diabète, terme ancien de médecine, désigne une maladie qui s'accompagne d'une élimination importante d'urine (polyurie) et d'une soif intense. On distingue plusieurs diabètes dont les causes sont différentes. Employé seul, le terme de diabète fait référence au diabète sucré.

- **Le diabète de type 1**, insulino-dépendant (DID), aussi appelé diabète "maigre" car l'un des premiers symptômes est l'amaigrissement, ou "juvénile" parce qu'il touche des sujets jeunes.

Le symptôme le plus apparent est un **trouble de l'élimination urinaire** : l'urine est excessivement abondante et contient du glucose. De plus le malade éprouve une soif intense provoquée par la perte d'eau dans les urines, et subit un **amaigrissement** progressif. Ces symptômes sont connus depuis longtemps. Mais ce n'est que depuis le début du siècle dernier qu'on les attribue à une **hyperglycémie** c'est-à-dire à un taux sanguin de glucose excessif. Normalement, l'urine ne contient pas de glucose ; celui-ci apparaît dès que la glycémie s'élève au-dessus d'une **valeur seuil** de $1,8\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ environ. Comme les diabétiques ont généralement une glycémie supérieure au seuil, une partie du glucose sanguin passe dans l'urine (glycosurie).

Il compte pour environ 10 % des cas et il est traité obligatoirement par l'insuline.

- **Le diabète de type 2**, non insulino-dépendant (DNID), aussi décrit sous le nom de diabète "gras" ou diabète de la maturité, puisqu'il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes en surpoids. Il compte pour environ 90 % des cas et il est traité par régime, plus médicaments pris par voie orale si nécessaire, et éventuellement insuline, après quelques années d'évolution.

- **Le diabète gestationnel** : Il s'agit d'une maladie que les femmes peuvent contracter au cours du 2^{ème} trimestre de leur grossesse (environ 4 % des femmes enceintes). Contrairement aux diabètes de type 1 et 2, le diabète gestationnel disparaît après la naissance du bébé.

Lorsqu'une femme souffre de diabète gestationnel au cours de sa grossesse, elle est plus susceptible d'en souffrir à nouveau lors de sa prochaine grossesse et elle est exposée à un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 par la suite. Plus une femme est enceinte à un âge avancé, plus le risque de développer un diabète gestationnel au cours de sa grossesse est élevé.

E- Régulation

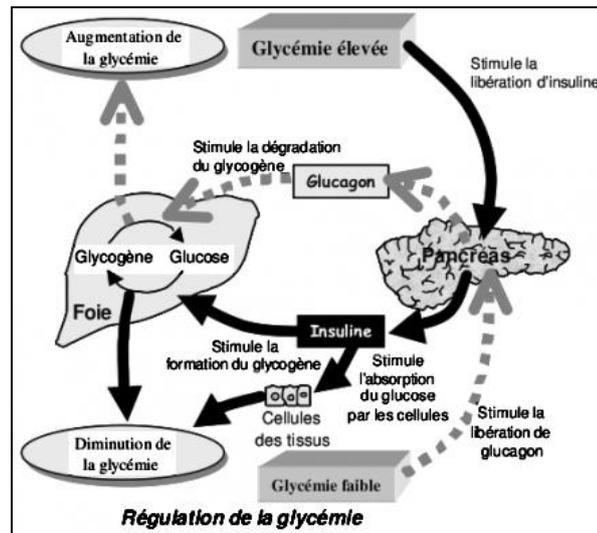
Dans les conditions habituelles, la glycémie est maintenue à une valeur moyenne par le jeu des hormones pancréatiques : insuline et glucagon. Toute variation de l'une d'entre elles est automatiquement corrigée par une variation de la sécrétion de l'hormone antagoniste ; il y a **autorégulation** par **rétroaction négative**.

Le système réglant est relativement simple :

- les cellules détectant les écarts sont aussi celles qui commandent la réponse effectrice (les cellules α et β du pancréas sont à la fois des glucorécepteurs et des cellules endocrines) ;
- les organes effecteurs sont le foie, les muscles et le tissu adipeux.

Le système nerveux possède aussi des glucorécepteurs localisés au niveau de l'hypothalamus. Il intervient surtout dans des circonstances particulières (émotion, stress, baisse brutale de la glycémie). Dans ces conditions, l'adrénaline apparaît comme l'**hormone d'urgence** tandis que le cortisol dont l'action est lente et durable, est l'**hormone compensatrice** (économisant le glucose tout en restaurant ses réserves par la néoglucogénèse). Le système nerveux assure donc plutôt une **adaptation** qu'une régulation.

L'exemple de la glycémie montre une régulation où le système hormonal intervient de façon prépondérante ; il souligne l'importance de la communication hormonale dans l'organisme.



II- L'activité thyroïdienne

A- Organisation de la thyroïde

Sur un mammifère dissequé, on remarque deux petits lobes rosâtres, situés un peu au-dessous du larynx et enserrant la trachée artère, ce sont les deux lobes de la thyroïde (du grec thyros : petit bouclier).

Chez l'homme, la thyroïde est constituée également de deux lobes reliés par un isthme duquel s'élève parfois un prolongement effilé dit Pyramide de Lalouette. Elle est située à la base du cou, en avant de la trachée artère entre le cartilage thyroïdien et le 5^e ou 6^e anneau trachéal.

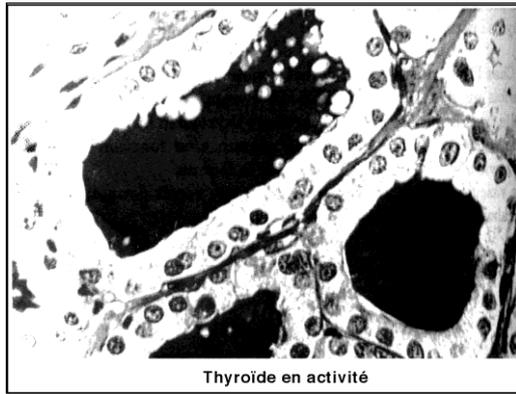
Son poids oscille entre 20 et 40 grammes en fonction du régime alimentaire, des saisons et des étapes de la vie génitale en particulier chez la femme. Sa vascularisation est considérable : elle reçoit deux artères par lobe ; cinq groupes de veines forment un abondant plexus à sa surface. Sur la face postérieure de la thyroïde, sont situées deux paires de très petites glandes, **les parathyroïdes** qui sont restées longtemps inaperçues.

Une préparation microscopique de thyroïde montre de nombreux follicules plus ou moins sphériques séparés par un tissu conjonctif riche en capillaires sanguins. Chaque follicule présente de l'extérieur vers l'intérieur :

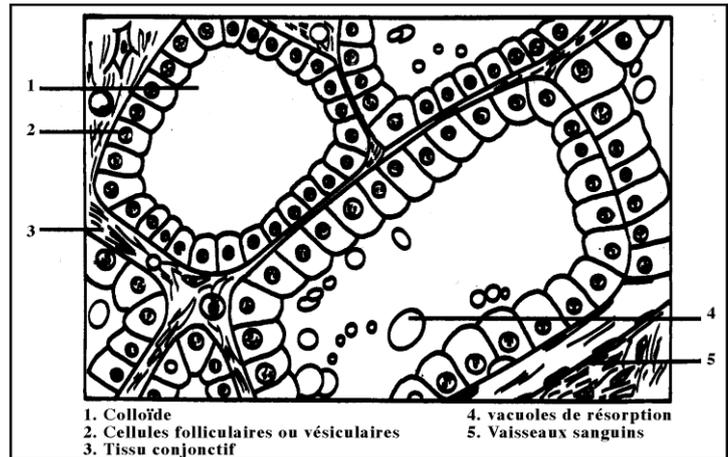
- une fine membrane basale ;
- une paroi formée d'une couche de cellules semblables, étroitement juxtaposées, dites cellules épithéliales ou folliculaires ;
- une cavité centrale remplie d'une substance d'aspect homogène : la colloïde.

L'aspect des follicules n'est pas toujours le même. Au cours d'une activité sécrétoire intense, la quantité de colloïde qu'ils contiennent est peu abondante et les cellules épithéliales de la paroi sont hautes et cubiques.

L'existence de vacuoles de résorption, grosses lacunes, visibles dans la colloïde elle-même, au voisinage de la paroi est un autre signe de l'activité de la glande.

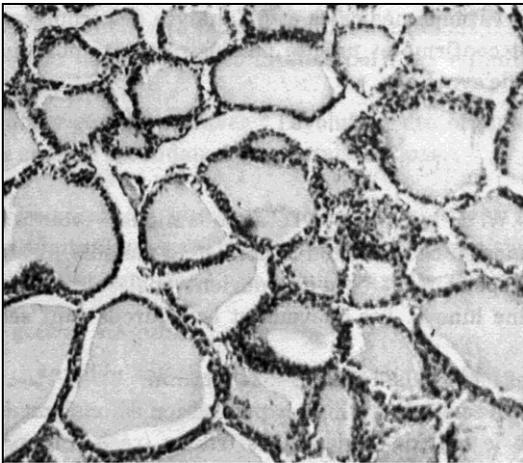


Thyroïde en activité

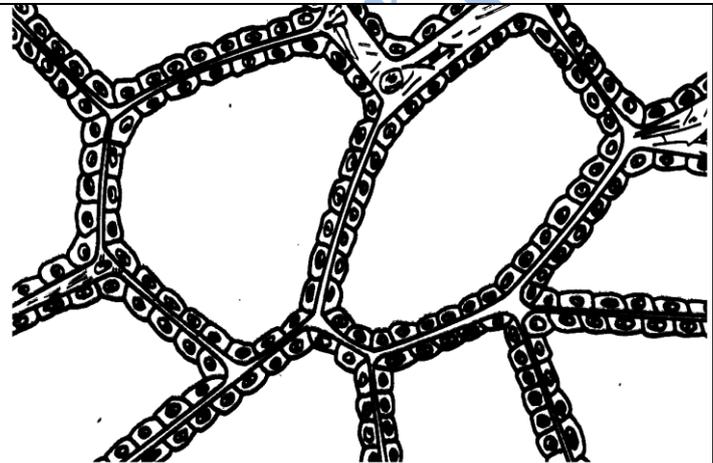


1. Colloïde
2. Cellules folliculaires ou vésiculaires
3. Tissu conjonctif
4. vacuoles de résorption
5. Vaisseaux sanguins

En phase de stockage passif, les follicules sont dilatés par une colloïde abondante, les cellules épithéliales sont aplaties contre la membrane basale.



Thyroïde (phase de stockage passif)



Interprétation schématique

B- Quelques cas pathologiques humains

1- Le myxoedème

Cette maladie se caractérise par des enflures caractéristiques ou oedèmes, visibles surtout sur la face et les extrémités des membres. La peau infiltrée d'eau devient épaisse, blafarde et donne au visage un aspect hébété, un faciès de « pleine lune ». les cheveux et les sourcils sont secs, cassants et clairsemés...

Cependant les troubles les plus graves sont : chez l'adulte, surtout de sexe féminin :

- une baisse de 30 à 40% du métabolisme basal avec diminution de la production de chaleur. La température du corps est au-dessous de la normale et le malade devient très frileux (résistant mal au froid).
- des troubles nerveux se manifestant par une apathie et un ralentissement des réflexes.

Chez l'enfant :

- un ralentissement très marqué de la croissance. La taille du sujet ne dépasse pas un mètre à l'âge adulte, son corps est disproportionné avec une grosse tête, un tronc et des membres courts. En outre, le développement dentaire est tardif et les dents sont fragiles et mal formées.
- un arrêt du développement intellectuel ; les enfants atteints présentent un retard mental jusqu'à l'idiotie.

- des troubles génitaux graves ; l'évolution des organes génitaux ne se produit pas à la puberté et les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas.

Dans le myxoedème, la glande thyroïde apparaît très réduite de volume, formée de rares follicules résiduels avec épithélium aplati, noyé dans un abondant tissu conjonctif fibreux.

Le myxoedème est donc lié à une insuffisance thyroïdienne ou **hypothyroïdie**.

2- Le goitre

Le goitre thyroïdien est une maladie qui se manifeste par l'hypertrophie de la thyroïde qui fait saillie dans la région du cou.

Le goitre simple est une forme de myxoedème qui s'accompagne de l'hypertrophie, parfois exagérée de la thyroïde. Une coupe de la glande révèle l'existence de follicules bourrés de colloïde mais inactifs.

Le goitre exophtalmique ou maladie de Basedow s'accompagne d'une hypertrophie généralement plus modérée de la glande thyroïde. Il se caractérise par :

- une saillie prononcée des globes oculaires ou exophtalmie ; le regard vif et brillant donne au malade un « faciès tragique » ;
- une nervosité exagérée : tremblement, irritabilité...
- d'autres troubles moins apparents : métabolisme basal élevé, hyperthermie, tachycardie...

L'examen histologique montre des follicules petits mais nombreux et en pleine activité sécrétoire (épithélium cubique des follicules, vacuoles de résorption nombreuses...).

A l'inverse du goitre simple et du myxoedème, le goitre exophtalmique est le signe d'une activité exagérée de la thyroïde ou **hyperthyroïdie**.

3- Localisation de l'iode dans l'organisme

L'alimentation apporte 150µg d'iode /24h. L'utilisation de ¹³¹I (iode 131) montre que si les 2/3 de cet iode sont éliminés, le 1/3 restant se fixe électivement sur un organe situé à la base du cou : la thyroïde.

La thyroïde enferme sous forme d'acides aminés iodés (colloïde) 90% de l'iode de l'organisme (soit 6 000µg). Cette fixation d'iode varie selon les cas pathologiques de même que la structure microscopique.

C- Etude expérimentale de l'activité thyroïdienne sur l'animal

1- Chez le Batraciens

Gudernatsch (1912) nourrissait des têtards de grenouille avec divers fragments d'organes de mammifères. Il nota que lorsque l'alimentation comportait des **morceaux de thyroïde** les têtards subissaient une métamorphose anticipée conduisant à des **grenouilles naines**. La greffe d'une thyroïde sur les têtards a le même effet.

A l'inverse, des têtards chez qui on a enlevé la thyroïde (expérience de thyroïdectomie d'Allen en 1916) ne se métamorphosent pas. Cependant la croissance se poursuit et l'on obtient des **têtards géants**. La thyroïde contient donc des substances agissant sur la formation des organes.

2- Chez les Mammifères

La thyroïdectomie entraîne les mêmes symptômes que ceux du myxoedème chez l'homme.

La greffe d'une thyroïde sur un animal privé expérimentalement de cet organe abolit les troubles dus à la thyroïdectomie, à condition qu'il y ait des connections vasculaires.

La thyroïde agit donc à distance sur les autres organes. Etant démunie de canal excréteur, son seul lien avec le reste du corps est le circuit sanguin. Agit-elle par voie hormonale ?

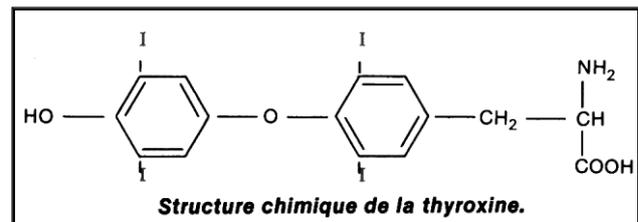
L'énervation complète de la thyroïde ne modifie pas son action : elle n'agit donc pas par voie nerveuse. L'injection par voie sanguine d'une faible dose d'extraits thyroïdiens (0,3 mg) chez l'animal :

- corrige les troubles dus à l'ablation ;
- augmente le métabolisme et le rythme cardiaque, accélère les réflexes et perturbe l'activité nerveuse chez l'animal normal.

La thyroïde est une glande endocrine. Son hypoactivité entraîne le myxoedème (comme son ablation), son hyperactivité la maladie de Basedow. La captation de l'iode par cette glande est indispensable pour la formation des hormones thyroïdiennes.

D- Les hormones thyroïdiennes

Découvertes par Kendal (1915), Barger (1926), ce sont de petites molécules où un acide aminé, la tyrosine, se couple avec 3 (triodo thyronine ou T3) ou 4 (tetraiodo thyronine ou T4 ou thyroxine) molécules d'iode.



Chez l'homme, la teneur en hormones circulantes dans le sang est de 5µg/100ml.

La synthèse des hormones thyroïdiennes passe par les étapes suivantes :

- **La sécrétion de la colloïde :** Les cellules thyroïdiennes captent les iodures sanguins puis concentrent l'iode qui se combine avec une protéine. Cette thyroglobuline iodée est ensuite déversée sous forme de colloïde dans le follicule. Elle représente la forme de réserve des hormones iodées.

- **L'excrétion des hormones :** Par phagocytose, la cellule thyroïdienne capte des gouttelettes de colloïde. Elle les transforme en molécules plus simples de T3 ou T4 qui sont déversées dans le sang.

La calcitonine, est une hormone thyroïdienne qui intervient dans la régulation de la calcémie.

NB: Les parathyroïde secrète une hormone (PTH) qui intervient aussi dans la régulation de la calcémie

Exercices

Exercice 1

I - l'ablation du pancréas chez un chien entraîne des troubles graves parmi lesquels les symptômes du diabète pancréatique : modification de la teneur en glucose du sang et de l'urine, faim insatiable, amaigrissement considérable. La survie après l'opération dure environ un mois. Le tableau ci-dessous indique les valeurs de la teneur du sang en glucose (glycémie) et de la teneur de l'urine en glucose (glycosurie), chez un chien quelques heures avant et après l'ablation du pancréas. Les mesures ont été réalisées toutes les heures :

Ablation du pancréas

Glycémie (Glucose en g/l)	1	1	1	1,2	1,5	1,8	2,4	2,8	3,0	3,2	3,2	3,3	3,4
Glycosurie (Glucose en g/l)	0	0	0	0	0	0,5	5,0	15	45	56	64	67	68

Représenter sur un même graphique ces résultats en indiquant en abscisses le temps en heures et en ordonnées la teneur en glucose (on prendra 1 cm = 1g/l pour la glycémie et 10g/l pour la glycosurie). Quels renseignements ces deux courbes vous permettent-elles de dégager concernant la teneur en glucose du sang et de l'urine chez l'animal normal ? Quelle est la conséquence de l'ablation du pancréas ?

II- 1- On réalise diverses expériences afin de préciser par quel mécanisme le pancréas influence la teneur du sang en glucose.

a- Chez un chien dépancréaté, on intercale sur la circulation carotido-jugulaire un pancréas prélevé chez un autre chien (expérience du « pancréas au cou », figure 1).

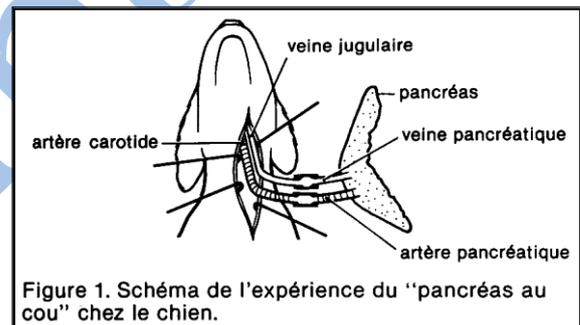


Figure 1. Schéma de l'expérience du « pancréas au cou » chez le chien.

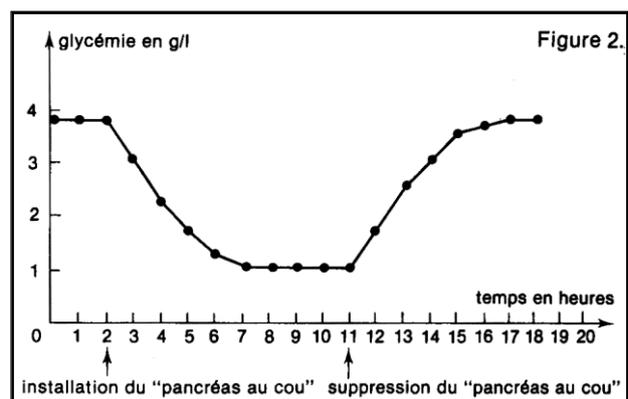
Puis après quelques heures ce pancréas est supprimé.

La courbe de la figure 2 traduit les variations de la glycémie chez ce chien.

Analyser ce tracé. Quelles conclusions pouvez-vous dégager de cette expérience ?

b - Si l'on injecte à un chien

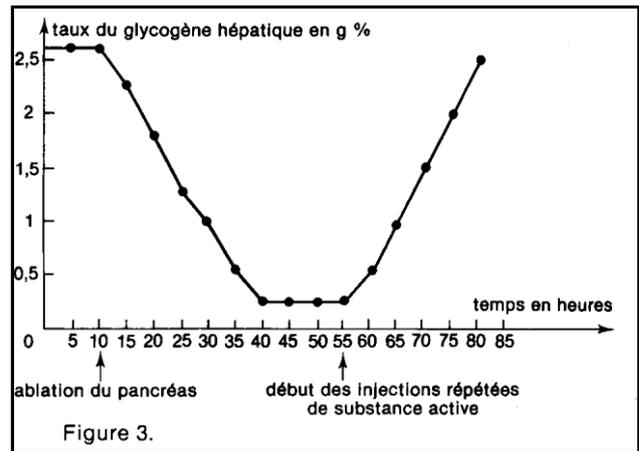
dépancréaté des extraits pancréatiques, on constate que les troubles du diabète disparaissent à condition que les injections soient faites régulièrement. Par contre, si ces mêmes extraits sont injectés à un chien normal, on constate après quelques heures que sa glycémie est de 0,5g/l. Analyser ces expériences. Quelle conclusion générale pouvez-vous dégager des expériences décrites dans les paragraphes 1 et 2 ?



2 - Par purification d'extraits de pancréas on a pu isoler une substance qui, injectée à faible dose à un chien dépancréaté fait disparaître les troubles du diabète. On réalise deux expériences en utilisant cette substance active :

Première expérience : on dose chez un chien la teneur du foie en glycogène avant et après l'ablation du pancréas. Puis on réalise chez ce chien des injections répétées de la substance active et on continue de doser le glycogène du foie. Les résultats de ces dosages sont indiqués par le graphique de la figure 3.

Deuxième expérience : On injecte la substance active à un chien normal ; on constate d'une part une diminution de la glycémie et d'autre part une augmentation de la respiration cellulaire. Analyser successivement ces deux expériences. Quels renseignements nous fournissent-elles sur le rôle joué par la substance active de l'organisme ?

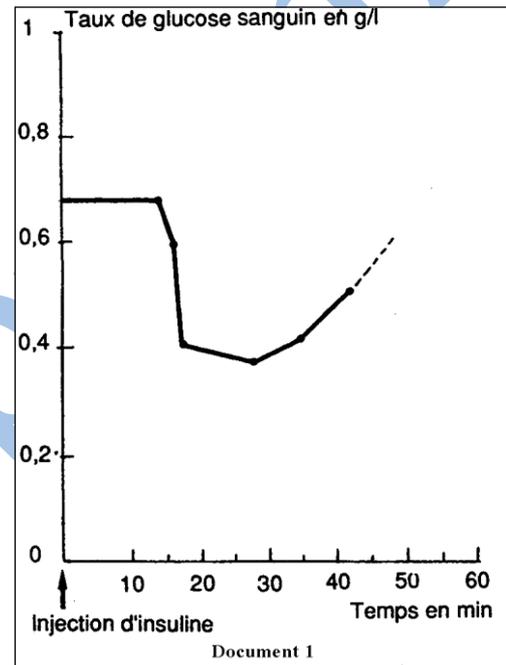


Exercice 2

1 - Le graphe suivant représente l'évolution de la glycémie chez un homme jeune, après une injection intraveineuse de 0,1 unité/kg d'insuline le matin, à jeun.

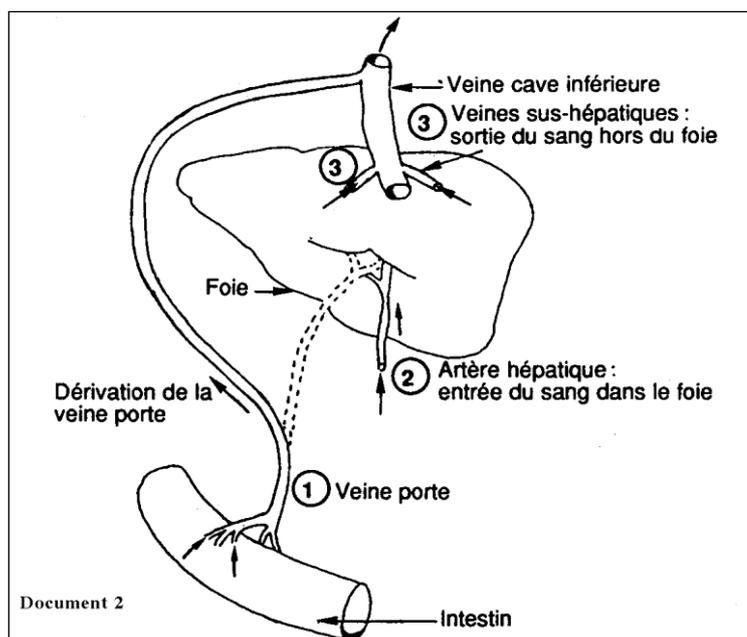
- Notez la valeur de la glycémie à jeun.
- Représentez les variations de la glycémie en fonction du temps après injection d'insuline.

Déterminez et caractérisez l'influence de cette substance sur la glycémie.



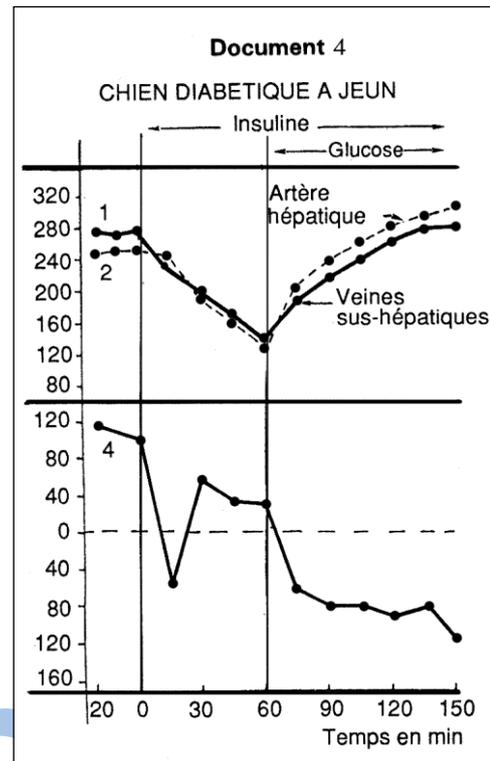
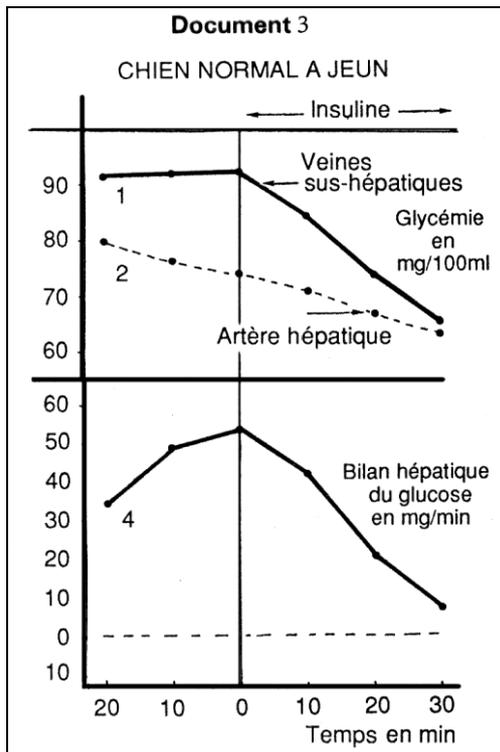
2 - Le foie est normalement alimenté en glucose par la veine porte (1) du document ci-contre et l'artère hépatique (2). Afin de bien contrôler les entrées de glucose dans le foie, une technique opératoire permet, chez le chien, de court-circuiter le foie en dérivant la veine porte reliée directement à la veine cave inférieure. Le sang arrive donc au foie uniquement par l'artère hépatique (2) et en sort par les veines sus-hépatiques (3).

Deux chiens, l'un normal et l'autre diabétique, reçoivent à jeun une injection d'insuline en continu. Le chien diabétique reçoit en plus une injection de glucose 60 minutes plus tard.



Les graphes des documents 3 et 4 indiquent avant et après l'injection d'insuline :

- la glycémie dans l'artère hépatique et les veines sus-hépatiques,
- le bilan hépatique du glucose.



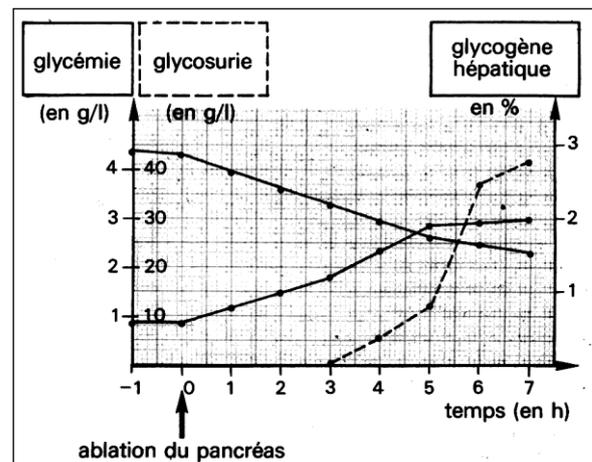
Le bilan hépatique est positif s'il sort plus de glucose qu'il en est entré, négatif dans le cas inverse.

- Avant l'injection d'insuline, chez le chien normal et le chien diabétique, tous deux à jeun, le foie produit-il ou stocke-t-il du glucose ?
Argumentez votre réponse.
- A partir de l'analyse des parties des graphes concernés, déterminez avec précision l'effet de l'injection de l'insuline sur le bilan hépatique du glucose chez le chien normal et le chien diabétique.
- En conclusion, déduisez l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose dans la cellule-cible hépatique.

Exercice 3

Après ablation du pancréas chez un chien à jeun, on mesure la glycémie, la glycosurie et, par biopsie, le taux de glycogène hépatique. Les résultats sont portés sur un même graphique.

- Analysez chacun des trois graphes.
- Comment interprétez-vous l'augmentation de la glycémie consécutive à l'ablation du pancréas ?
- Comment expliquez-vous l'apparition de la glycosurie seulement trois heures après l'ablation du pancréas ?
- Résumez l'ensemble des corrélations que l'on peut établir entre les trois graphes.
- En quoi le rein participe-t-il à la régulation de la glycémie ?

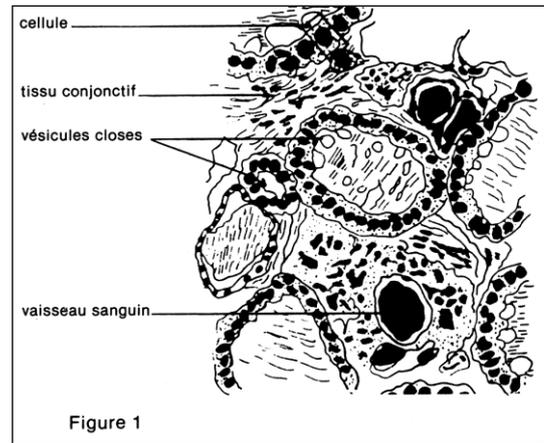


Exercice 4

I - La thyroïde est un organe richement vascularisé situé à la base du cou.

La figure 1 représente schématiquement une coupe histologique de cet organe, observée au microscope photonique.

La figure n° 2 est un croquis de la cellule encadrée et marquée d'une flèche sur la figure n°1, cellule vue au microscope électronique.



1- Identifiez les structures et les organites représentés par les lettres a, b, c, d, e, f, g et h (fig. 2). Justifiez vos réponses.

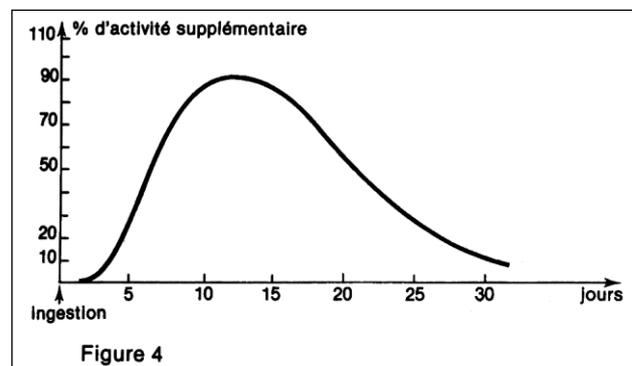
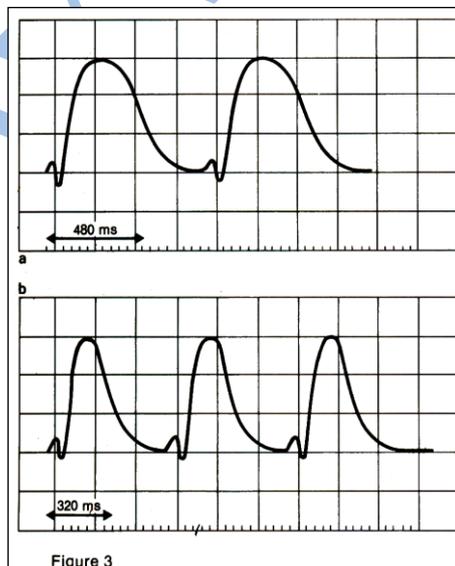
2- On injecte par voie intraveineuse un acide aminé marqué, la leucine radioactive, à des animaux qui sont sacrifiés à des laps de temps échelonnés :

- 10 minutes après l'injection, la radioactivité est associée aux organites a (fig.2).
- 1 heure après l'injection, la radioactivité est associée aux organites b.
- 1 heure 30 minutes après, on la repère dans la lumière de la vésicule.
- Par la suite la radioactivité réapparaît dans la cellule au niveau des organites c.
- Enfin, on la retrouve dans le capillaire sanguin.



D'après cette expérience établissez le cycle de fonctionnement de la cellule thyroïdienne.

II- 1- Voici quelques données fournies par des observations cliniques et expérimentales effectuées chez l'homme et les animaux.



a- Le réflexe achilléen est un test d'exploration clinique montrant l'activité des masses musculaires constituant le mollet sous l'effet de percussions répétées du tendon d'Achille.

La figure 3a est le réflexogramme enregistré sur un individu hypothyroïdien, l'autre, b, est l'enregistrement normal.

b- L'administration par voie buccale d'une dose unique d'extraits thyroïdiens provoque les variations du métabolisme de base représentées par la figure 4.

c- L'ablation de la thyroïde entraîne une baisse de la température centrale de 3 à 4 °C.

D'après toutes ces données, que vous analyserez soigneusement, déduisez le rôle joué par la thyroïde dans l'organisme.

2- Sur des rats, on réalise les expériences suivantes :

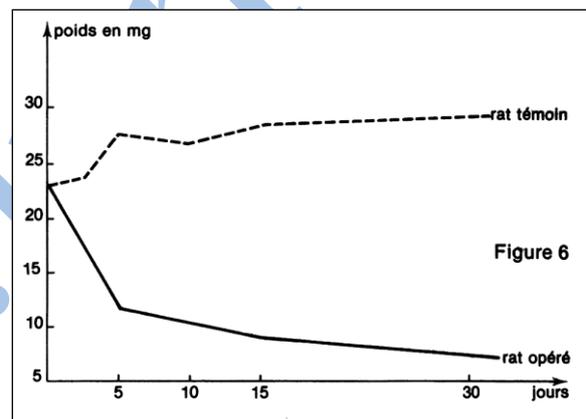
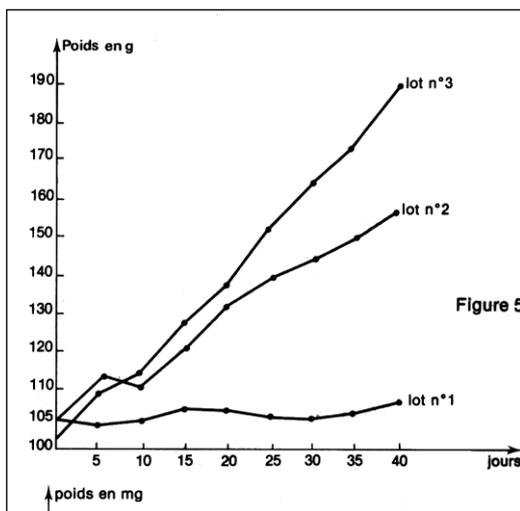
a- des rats âgés de 26 à 28 jours ont été hypophysectomisés. Un an après, ils sont répartis en trois lots :

- lot 1 (lot témoin): ils ne subissent aucun traitement.

- lot 2 : ils reçoivent une injection de somatotropine (extrait antéhypophysaire).

- lot 3 : on leur administre par voie intraveineuse de la somatotropine et de la thyroxine (extrait thyroïdien). Les résultats de cette expérience sont représentés par la figure 5.

b - La figure 6 montre les répercussions de l'ablation de l'hypophyse sur le poids de la thyroïde du rat.



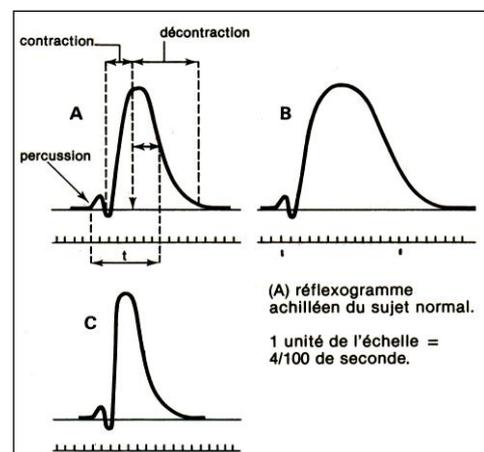
Analysez ces résultats expérimentaux. Quelles conclusions vous permettent-ils de dégager ?

Exercice 5

1. Le réflexogramme achilléen est l'étude de la durée de la contraction musculaire après percusion du tendon d'Achille. Elle est réalisée par l'enregistrement des déplacements du talon après percusion grâce à un dispositif analogue à un appareil de cardiographie. On mesure le temps écoulé entre le moment de la percusion et le temps de 1/2 déconcentration.

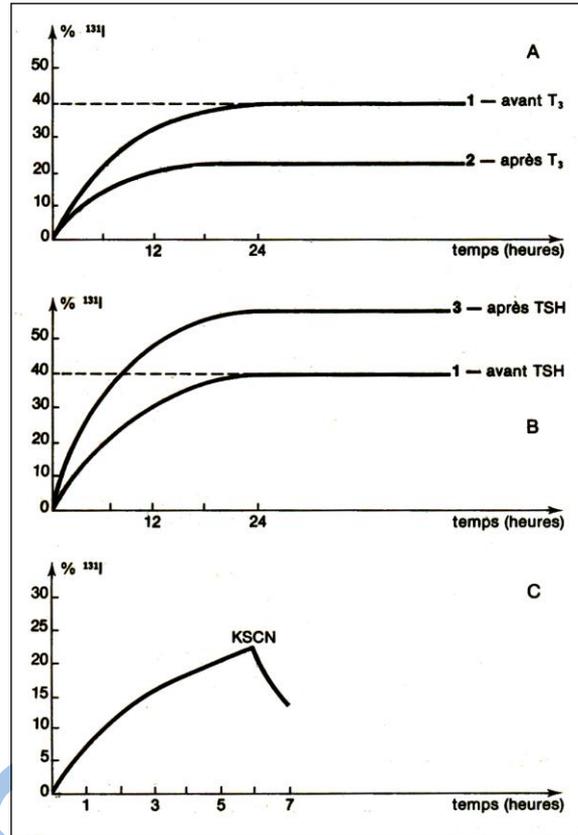
a - Sur les deux enregistrements B et C, quelle est la durée du réflexe achilléen ?

b- À quel cas pathologique (maladie de Basedow ou myxoedème) rapportez-vous les enregistrements B et C ? Justifiez votre réponse.



b- Sous forme schématique réaliser une coupe de follicule thyroïdien se rapportant au cas C.

2. A- Un sujet normal dont le taux d'hormones iodées plasmatiques est de $50\mu\text{g/l}$, de TSH de $8\text{ m}\mu\text{g/l}$, ingère par voie buccale de l'iode radioactif ^{131}I . La fixation thyroïdienne de l'iode est mesurée au bout de 2h-6h-12h et 24h. Elle s'exprime en % de l'iode ingéré (courbe 1 du graphe A et B).



a- Quelques temps après, on donne pendant 6 jours à ce sujet des comprimés de tri-iodothyroxine (T_3) à la dose de $100\mu\text{g/jour}$, puis le 6^e jour ^{131}I . La fixation thyroïdienne est représentée par la courbe 2 du graphique A. La TSH plasmatique est de $1\mu\text{g/l}$.

b- 30 jours après, on injecte à ce même sujet 100 unités de thyrostimuline (TSH) pendant 5 jours par voie intramusculaire puis le 5^e jour par voie buccale ^{131}I . La fixation thyroïdienne est représentée par la courbe 3 du graphique B.

c- 30 jours après ce même sujet absorbe ^{131}I par voie buccale puis 6h après un comprimé de 2g de thiocyanate de potassium (KSCN). La fixation thyroïdienne est représentée par le graphique C. Le taux plasmatique de T_3 - T_4 est alors de $10\mu\text{g/l}$, le taux de TSH de $100\text{m}\mu\text{g/l}$.

1- Commentez et analysez les graphiques A-B-C.

2- Schématisez une coupe microscopique de thyroïde avec un follicule après administration de TSH (légende complète).

3- Résumez sur un schéma de synthèse les différentes structures intervenant dans la régulation de l'activité thyroïdienne.

4- Dans quel cas de myxoedème ou de maladie de Basedow, administrer

a- de la T_3 ?

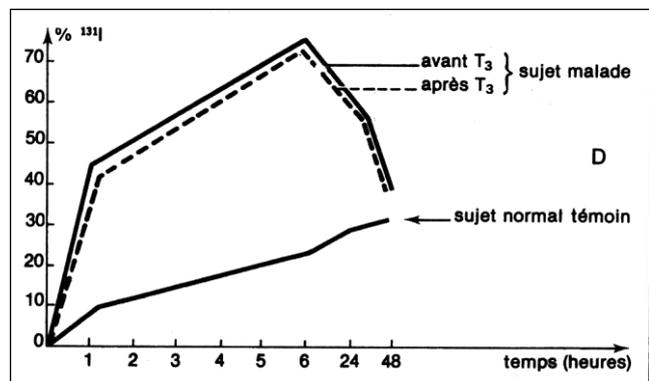
b- du thiocyanate de potassium ?

B- Sur un autre sujet malade le test de fixation de l'iode radioactif donne les résultats consignés dans le graphique D.

a- Que conclure de l'étude de ce graphique ?

b- Peut-on affirmer que la maladie est due à une sécrétion accrue de TSH ?

c- Citer quelques symptômes présentés par ce malade.



CHAPITRE V : LES DEFENSES DE L'ORGANISME: LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Introduction

Notre environnement est peuplé de nombreux organismes étrangers dont la plupart est souvent pathogène et malgré ceci, les atteintes sont rares et éphémères. Il importe de préciser que certaines maladies n'affectent l'organisme qu'une seule fois dans sa vie. Ceci revient au fait que l'organisme, après avoir vaincu l'agent pathogène lors de la première infection, devient immunisé. Ainsi le corps possède des moyens de défense constitués d'organes et de cellules formant dans leur ensemble le système immunitaire.

Compte tenu de la diversité et de la propagation des maladies immunitaires dans ces derniers temps, l'importance accordée à l'immunologie ne cesse de croître.

I – Définition de l'immunologie

C'est la science qui étudie la nature et le mode de fonctionnement des mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires qui se déroulent dans l'organisme lors d'une invasion de la part d'agents étrangers.

II- Formes d'immunités

A- Immunité non spécifique

1- Barrières naturelles

L'organisme vivant subit en permanence l'agression de corps étrangers (bactéries, virus, champignons ...). Cette agression est souvent repoussée par les barrières naturelles que sont :

- la peau : imperméable à la plupart des corps étrangers grâce à sa nature cornée.
- muqueuses, larmes et salive : elles contiennent des enzymes (lysozymes) capables de lyser les enveloppes bactériennes.
- sueur : elle élimine par son acidité (pH = 3-4) les champignons et certaines bactéries.
- acidité gastrique : cette forte acidité (pH = 1-2) tue les microbes.
- saprophytes : ce sont des bactéries non pathogènes qui limitent l'activité de certains corps nuisibles.

2- Réactions inflammatoires

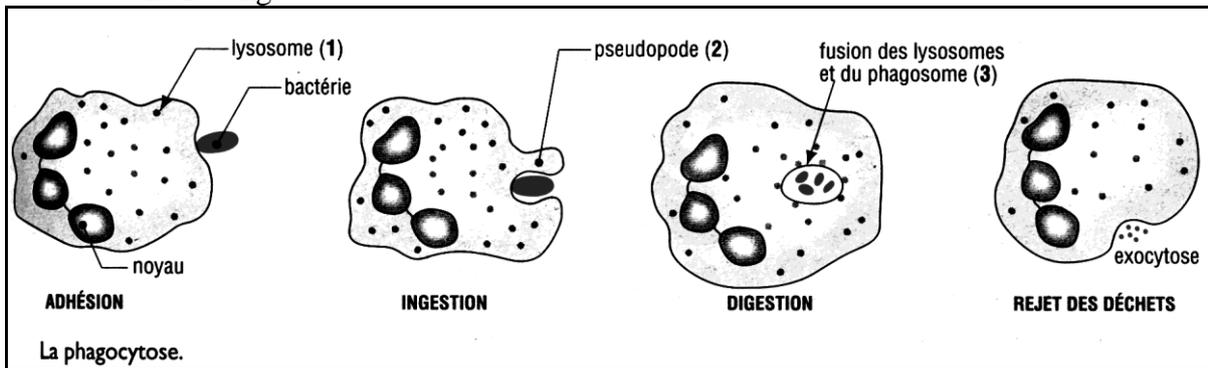
Lorsque les barrières naturelles sus-nommées ne parviennent pas à empêcher l'infiltration de certains corps étrangers, la défense non spécifique fait appel à d'autres moyens capables d'intervenir dont la réaction inflammatoire. Celle-ci est un ensemble de réactions locales, vasculaires et cellulaires qui se déroulent normalement suite à la pénétration d'un corps étranger à travers les barrières muco-cutanées. Lorsqu'un corps étranger s'infiltré à travers une plaie, certaines cellules sécrètent diverses substances appelées médiateurs de l'inflammation dont certains sont libérés par les cellules de la peau appelées mastocytes ; d'autres par les polynucléaires. L'histamine constitue le principal médiateur de l'inflammation. La libération de ces médiateurs provoque localement des rougeurs, des gonflements, des douleurs et une sensation de chaleur à cause de la dilatation des capillaires sanguins (vasodilatation) qui facilite la diffusion d'une faible quantité du plasma et quelques granulocytes (polynucléaires) attirés en grand nombre vers les zones d'infection. La réaction inflammatoire est donc un phénomène important pour l'organisme car elle stimule la régénérescence des tissus altérés et oriente les éléments actifs du système immunitaire vers les zones d'infection.

3- Phagocytose

C'est la capacité qu'ont certaines cellules, les phagocytes, à identifier un corps étranger, l'entourer par des pseudopodes puis l'ingérer et le digérer, grâce aux lysozymes (enzymes)

permettant ainsi sa dissolution et sa lyse. Parmi les phagocytes qui se rencontrent partout dans l'organisme, les plus connus sont :

- les macrophages : ce sont des cellules phagocytaires qui proviennent des monocytes et qui peuvent vivre plusieurs mois. Ces cellules se répandent essentiellement dans la peau, les poumons, les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et le rein. Elles peuvent non seulement phagocyter les corps étrangers mais aussi les cellules infectées ou mortes. En outre, ces cellules phagocytaires sécrètent des substances chimiques qui entraînent l'intervention d'autres moyens de défense.
- les monocytes : ils jouent les mêmes rôles que les macrophages mais n'agissent que dans le sang.



Remarque 1 : Si les cellules phagocytaires n'arrivent pas à éliminer le microbe, celui-ci demeure vivant et peut même se reproduire plus tard (guérison apparente) ou se multiplier entraînant la mort de la cellule et la poursuite de l'infection.

Remarque 2 : Si la taille de l'agresseur est telle que sa phagocytose est impossible, sa destruction sera assurée par des enzymes sécrétées par les macrophages actifs et les lymphocytes du thymus connus sous le nom de NK (Natural Killer) en dehors de la cellule phagocytaire.

4- Facteurs humoraux

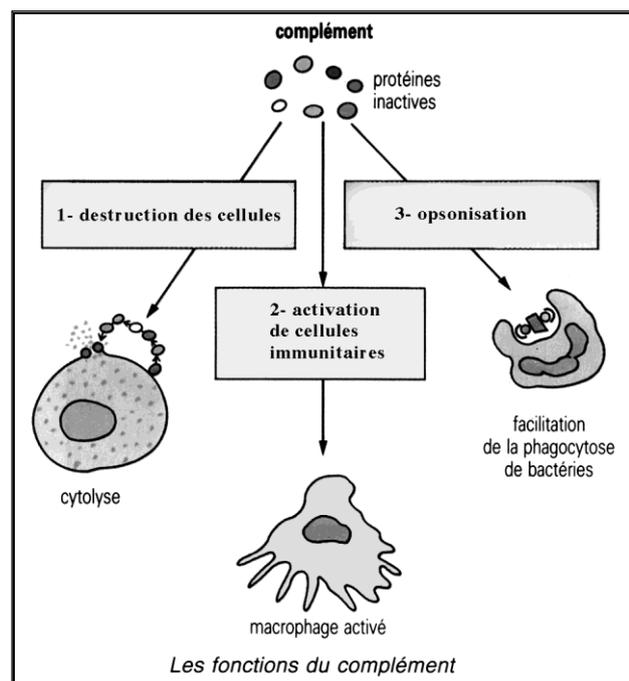
Ils comportent :

a- Le système du complément :

il s'agit d'un système enzymatique complexe formé d'environ 20 protéines plasmatiques synthétisées dans différents tissus (épithélium intestinal, foie, rate.) et constituent une partie importante des globulines plasmatiques, présentes normalement en absence de toute infection, dans le plasma.

Pour que les protéines du complément (considérées comme précurseurs enzymatiques) puissent agir ; il faut qu'elles soient activées. Cette activation est induite par plusieurs facteurs. Le complément intervient à différents niveaux :

- détruit les cellules par l'intermédiaire du complexe lytique qui se forme lors de l'activation du complément et dont une partie se fixe sur la



cellule-cible puis s'y ajoutent d'autres parties du même complément formant ainsi un complexe capable de percer la paroi de la cellule qui éclate suite à une entrée massive d'eau (complexe d'attaque membranaire).

- facilite la phagocytose en se fixant sur les cellules étrangères où il sera reconnu par des récepteurs membranaires situés sur les phagocytes ; ce qui permet l'adhésion entre le phagocyte et la cellule-cible. Cette opération est dénommée opsonisation, car cette partie du complément est appelée opsonine.
- aggrave l'inflammation.
- attire les leucocytes vers le lieu de l'infection

b- Interférons

Lorsqu'une cellule est infectée par un virus, elle sécrète des protéines appelées interférons (ou interleukines ou cytokines) qui se fixent sur les récepteurs membranaires des cellules voisines les incitant à produire des protéines plasmatiques antivirales.

B- Immunité spécifique

Au cas où les moyens de défense non spécifiques seraient incapables d'enrayer l'attaque de l'agresseur, l'organisme fait recours à d'autres moyens plus lents mais mieux dirigés contre le corps étranger : il s'agit des moyens de défense spécifiques, constitués essentiellement de cellules appelées lymphocytes présentes dans le sang et la lymphe. Ce type d'immunité est transmissible d'un individu à l'autre.

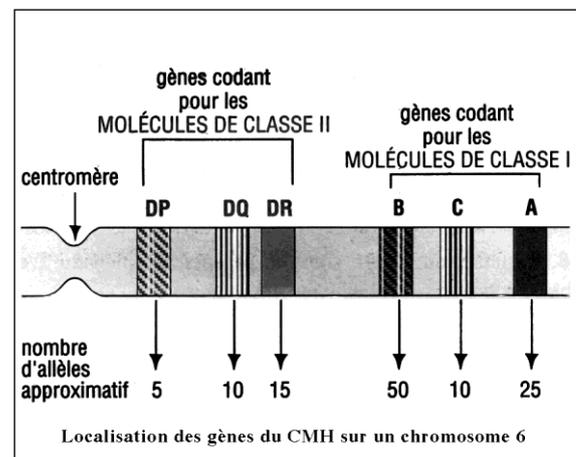
1- Notions préliminaires :

a- Soi et non soi :

- **CMH** (Complexe Majeur d'Histocompatibilité): Ce terme désigne des glycoprotéines considérées comme marqueurs principaux et constituent des empreintes spéciales ou des cartes d'identité tissulaire ; autrement dit, ce terme englobe tous les antigènes HLA qui apparaissent sur la surface de toutes les cellules nucléées. Le CMH (HLA chez l'homme) est codé génétiquement.

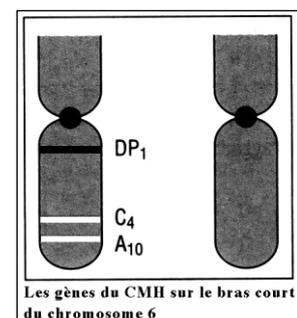
- **Position génétique** : Les gènes qui contrôlent la synthèse du CMH (HLA_I, HLA_{II}) se trouvent sur le bras court du chromosome 6. Chacun de ces gènes possède un nombre approximatif d'allèles codominants. Les gènes se répartissent en deux groupes :

- * Les gènes B, C, A : ils déterminent HLA (CMH) de classe I (sur les membranes de toutes les cellules nucléées);
- * Les gènes DP, DQ, DR : ils déterminent HLA (CMH) de classe II (sur les membranes des globules blancs).

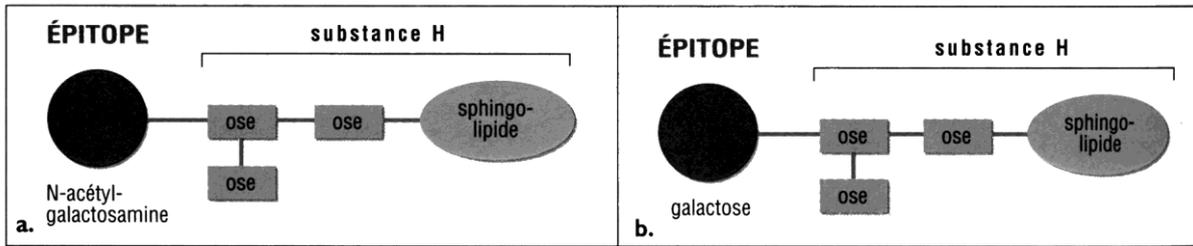


Puisque le HLA est spécifique aux cellules nucléées, les globules rouges (cellules anucléées) en sont dépourvus et malgré cela, ils possèdent des antigènes de type A ou B constitués chacun de protéines, de lipides et de glucides. Ces protéines se présentent sous forme de glycophorines et sur les bouts périphériques plusieurs molécules glucidiques. Ces dernières varient d'un groupe à un autre.

Seules les glycoprotéines qui portent des marqueurs A et B sont susceptibles de déclencher des réactions immunitaires.



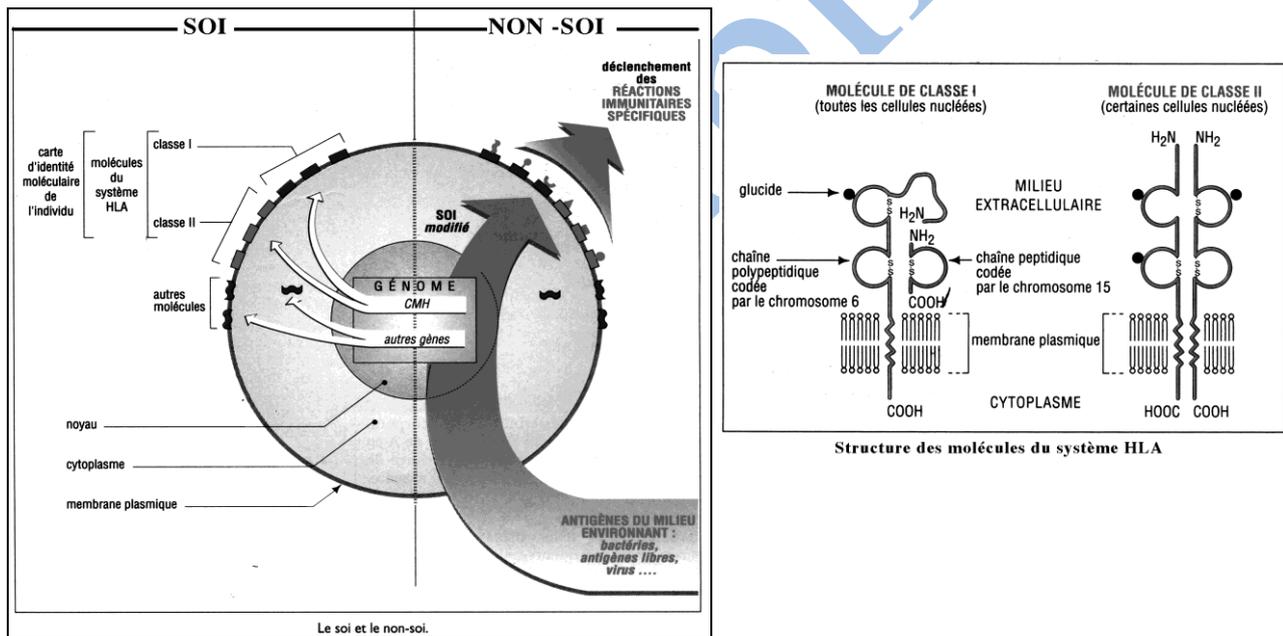
- **Antigène** : N'importe quelle substance ou structure cellulaire capable de provoquer une réaction immunitaire spécifique dans un organisme qui lui soit étrangère. Les antigènes peuvent se trouver sous forme particulière (bactéries, virus...), ou soluble (toxines des microbes). Chaque antigène possède un ou plusieurs déterminant(s) antigénique(s) (épitope) (s) responsable(s) du déclenchement des réactions immunitaires spécifiques.



Antigène A (a) et antigène B (b) des hématies.

- **Soi** : Ce terme désigne l'ensemble des molécules qu'exprime le génome. Certaines molécules du soi (glycoprotéines membranaires) forment le système CMH (HLA) et sont déterminées par les gènes situés sur le bras court du chromosome 6 cité tantôt.

- **Non-soi** : Il s'agit de toutes les molécules étrangères à l'organisme. En d'autres termes, c'est l'ensemble des molécules qui ne se définissent qu'en rapport avec le soi auquel il est associé. La base moléculaire de la différence entre ces deux catégories de molécules ne porte que sur des particularités des déterminants antigéniques. Ce sont ces différences qui donnent aux molécules du non-soi leur pouvoir antigénique.



b- Organes et cellules immunitaires

Chez l'embryon, les cellules immunitaires prennent naissance au niveau du foie et de la moelle après la formation des os. Ces cellules sont classées comme suit :

- monocytes : grands leucocytes à noyau arqué pouvant migrer vers les tissus où ils se transforment en grandes cellules phagocytaires appelées macrophages.
- granulocytes ou polynucléaires : se distinguent par des noyaux lobés et un cytoplasme granulaire. Ils se renouvellent rapidement et se trouvent en grand nombre. Ils jouent un rôle phagocyttaire assuré exclusivement dans le sang.

- lymphocytes : ce sont de petits leucocytes à noyau volumineux et arrondi, responsables des réactions immunitaires spécifiques. Parmi ces lymphocytes, certains se caractérisent par une longue longévité constituant une mémoire immunitaire. On distingue deux sortes de lymphocytes :

* lymphocytes B (LB) : ils acquièrent leur immunocompétence (maturité : acquisition des récepteurs membranaires appelés BCR), au niveau de la moelle rouge où ils prennent naissance. Ils se différencient en LB mémoires (LB_m) et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

* lymphocytes T (LT) : ils quittent la moelle osseuse où ils naissent immatures pour rejoindre le thymus où ils acquièrent leur immunocompétence (présence de TCR membranaires) et se différencient en deux sortes :

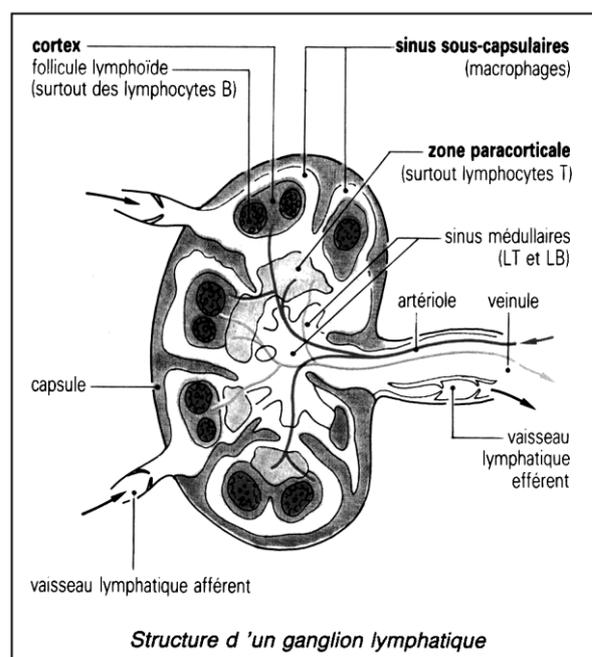
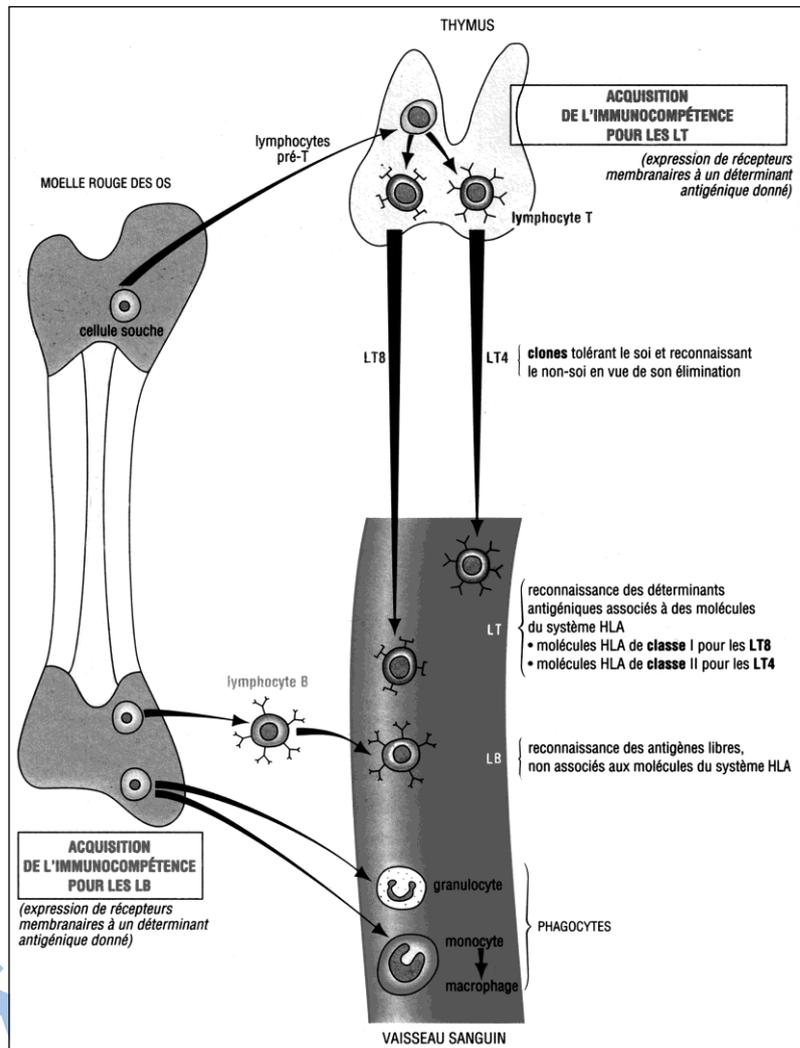
+ LT₄ : appelés encore LT_a ou LT_h, ils portent sur leur membrane des marqueurs protéiques appelés CD₄ et se différencient plus tard après activation par les interleukines 1 (IL₁) produites par les macrophages en LT₄ mémoires et LT₄ sécréteurs d'interleukines 2 (IL₂).

+ LT₈ : ils portent sur leur membrane des marqueurs protéiques CD₈ et se différencient en LT_c (cytotoxiques), appelés aussi LT_k (killer), LT_m (mémoires).

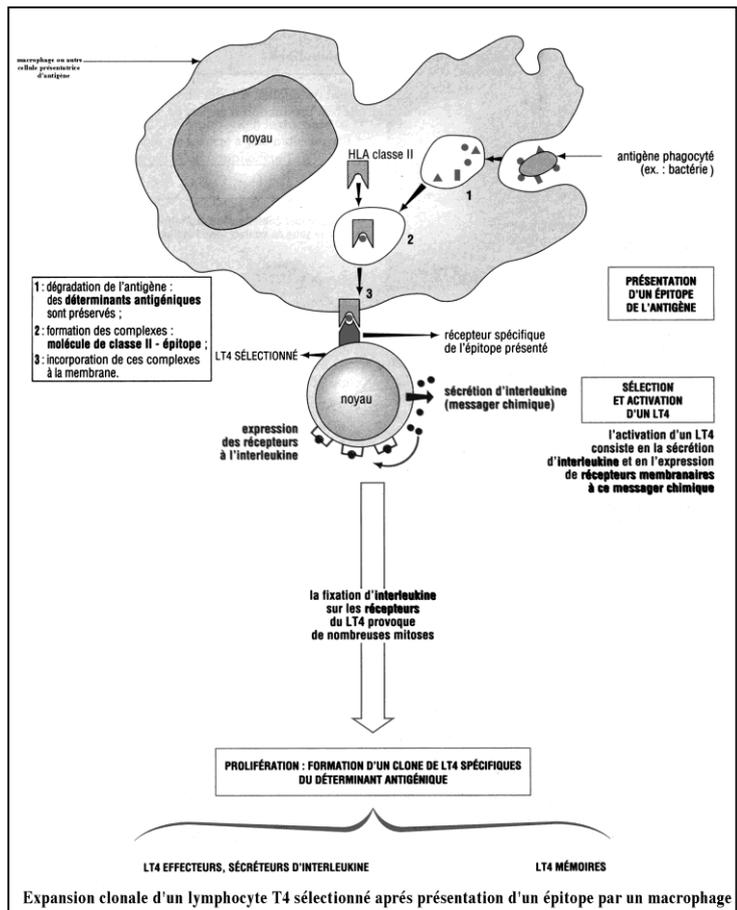
On distingue deux sortes d'organes lymphoïdes :

- Organes primaires : où naissent et mûrissent les cellules immunitaires. Il s'agit de la moelle rouge des os et du thymus.
- Organes secondaires : constituent un lieu de regroupement des cellules immunitaires et de rencontre avec les antigènes véhiculés par le sang vers la rate et la lymphe vers les ganglions lymphatiques. En plus de la rate et des ganglions lymphatiques, il existe d'autres organes lymphoïdes secondaires tels les amygdales, le canal thoracique...

2- Déclenchement de la réaction immunitaire



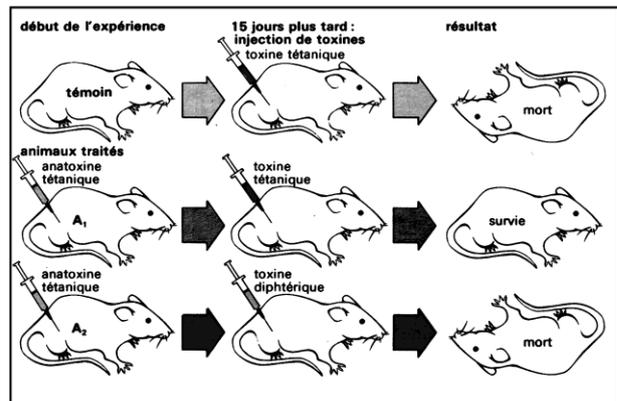
La phagocytose est à l'origine du déclenchement d'une réponse immunitaire spécifique au niveau des organes lymphoïdes secondaires où la rencontre des macrophages et des antigènes suscite les mécanismes immunitaires spécifiques. L'antigène phagocyté par le macrophage est détruit à l'exception de son déterminant antigénique (épitope). Ce dernier sera associé à une molécule du CMH formant un complexe qui sera présenté à la surface des macrophages aux lymphocytes voisins (phase de présentation) pour le reconnaître grâce à leurs récepteurs spécifiques T : c'est la double reconnaissance. Signalons que les LB sont capables de reconnaître un antigène isolé (non associé au CMH) grâce à des récepteurs spécifiques semblables aux anticorps contrairement aux LT_4 qui n'identifient que des épitopes associés aux molécules du HLA_{II} . Cependant, les LT_8 ne reconnaissent que des épitopes associés aux molécules du HLA_I .



a- Réponse immunitaire à médiation humorale - Exemple de protection : anatoxine tétanique

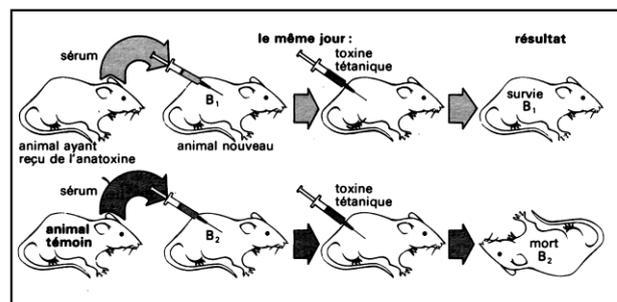
* **Expérience 1 :** Une injection d'anatoxine tétanique à une souris la protège contre la toxine tétanique. Elle est sans effet contre la toxine diphtérique. L'injection d'anatoxine (antigène) entraîne au bout de quelques jours une immunisation spécifique de l'animal.

Conséquences d'une injection d'anatoxine tétanique.
 (Une anatoxine est une toxine microbienne atténuée par l'action combinée du formol et de la chaleur. Elle a perdu son pouvoir pathogène tout en conservant son pouvoir antigénique.)



* **Expérience 2 :** On peut protéger immédiatement et momentanément un animal contre la toxine tétanique en lui injectant le sérum d'un animal de même espèce préalablement immunisé.

Comment transmettre la protection contre la toxine tétanique à un autre animal.



La protection est due à une substance circulant dans les « humeurs » de l'animal, c'est-à-dire le milieu intérieur et qui s'est formée après injection d'anatoxine.

L'anatoxine tétanique a entraîné une réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH).

- Les anticorps :

Ce sont des immunoglobulines (Ig) en forme de Y formées de quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux (deux chaînes légères et deux lourdes).

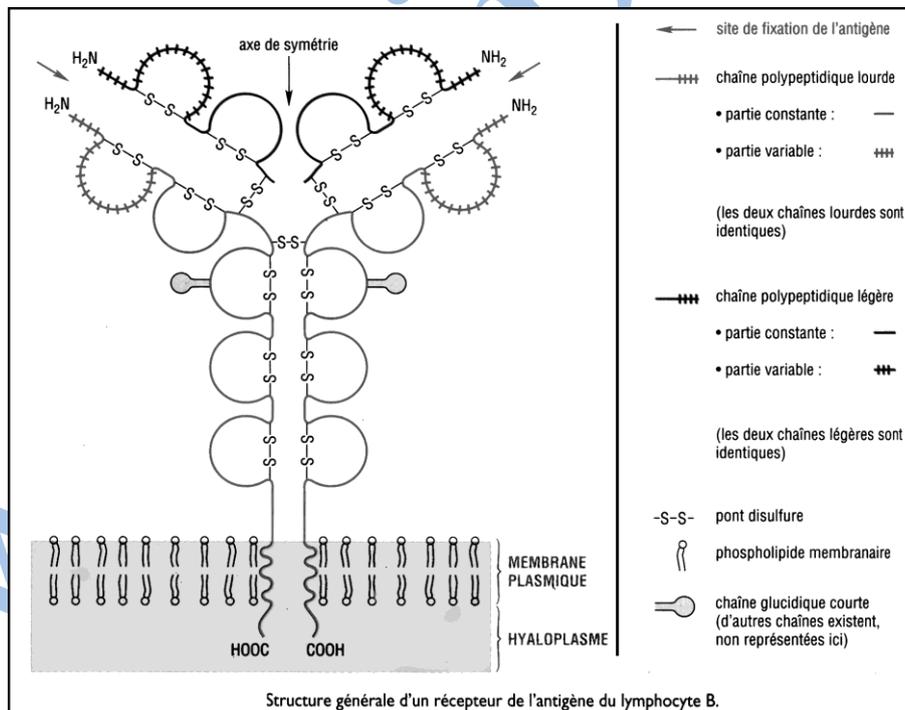
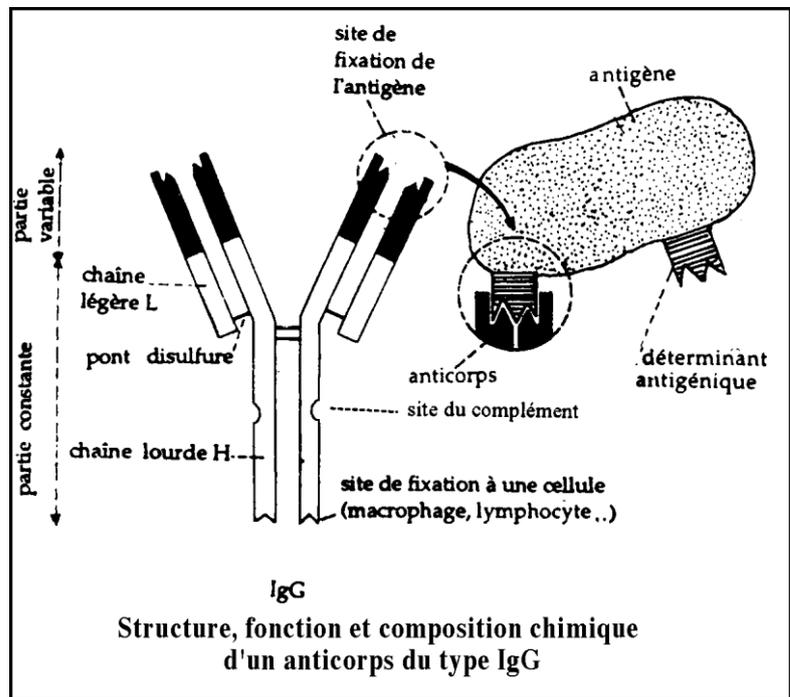
Chaque anticorps présente 3 zones distinctes :

- * deux zones identiques variant d'un anticorps à un autre et constituant la partie variable. Elles renferment le site de fixation de l'antigène.

- * une zone stable qui différencie les diverses classes. Elle renferme deux sites principaux :

- + un site qui active le complément.

- + un site fonctionnel qui se fixe sur des récepteurs spécifiques portés par les membranes des différentes cellules notamment les macrophages et les lymphocytes.

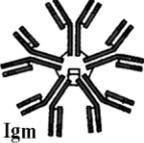
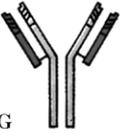
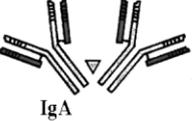
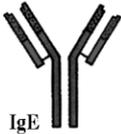
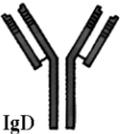


- Types d'anticorps : Il existe cinq classes d'anticorps :

- * IgM : apparition précoce, ne franchit pas le placenta, active le macrophage, se fixe sur le complément et l'active.
- * IgG : responsable de la réaction secondaire, franchit le placenta, active le complément et le macrophage.
- * IgA : intervient surtout dans les sécrétions dans une immunité locale.

* IgE : se fixe sur les membranes des polynucléaires et des mastocytes, joue un rôle dans l'allergie.

* IgD : se trouve en grand nombre sur les membranes de LB circulants.

	 IgM	 IgG	 IgA	 IgE	 IgD
% par rapport à l'ensemble des Ig	10	70 à 75	15 à 20	traces	
concentration moyenne dans le sérum (g/l)	1	12	2	0,0003	0,03
demi-vie (jours)	5	25	6	2	3
principales propriétés	apparition précoce	réponse secondaire	principalement dans les sécrétions	se fixent sur la membrane des mastocytes et polynucléaires basophiles	abondantes à la surface des lymphocytes B circulant
	ne traversent pas le placenta	traversent le placenta			
	fixation et activation du complément		immunité locale	rôle dans l'allergie	
	activation des macrophages				

Principales caractéristiques des cinq classes d'anticorps

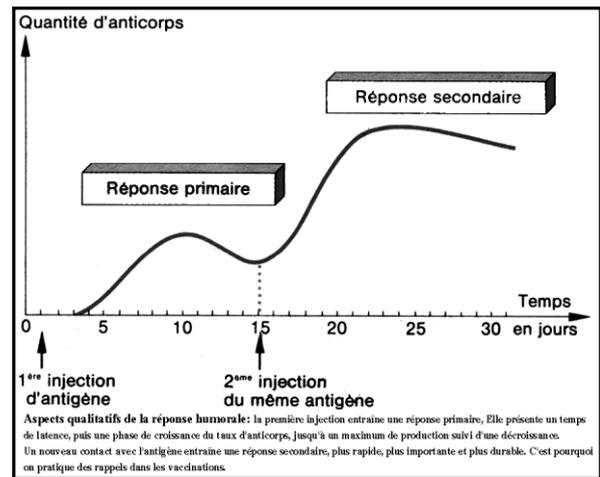
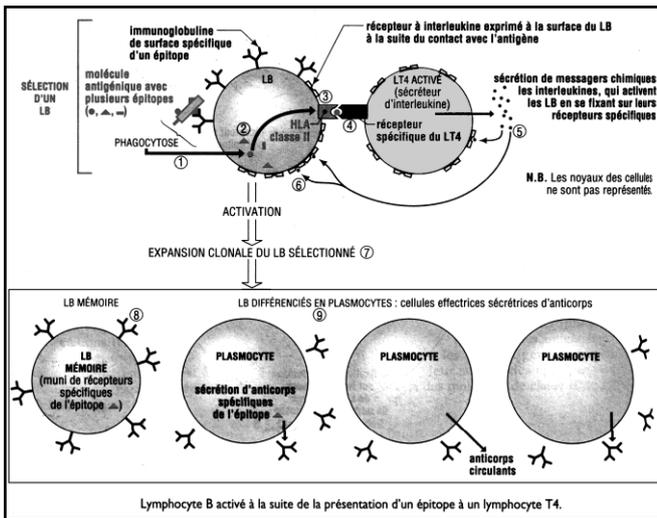
- Mécanismes :

Les LB activés par un contact direct avec l'antigène ou après présentation de celui-ci par une cellule spécialisée, se multiplient. Les LB peuvent se comporter comme les macrophages vis-à-vis des LT_4 et leur présenter un antigène. Après avoir phagocyté un antigène, les LB le détruisent en épargnant son épitope qui sera associé à une molécule du CMH_{II} et présentés à la surface pour être reconnus par LT_4 par l'intermédiaire de son récepteur spécifique. Ainsi, les LT_4 s'activent et sécrètent l'interleukine 2 qui, à son tour, active les LB les récepteurs à IL sont activés par la fixation de l'épitope sur les récepteurs. Ces derniers entrent en mitoses successives puis se différencient en :

* plasmocytes : grosses cellules à ergastoplasme très développé produisant et libérant dans le milieu intérieur des anticorps capables de se fixer sur les antigènes bloquant ainsi leur effet. Ces plasmocytes se caractérisent par une durée de vie courte.

* LB mémoires : conservent l'aspect initial et peuvent vivre plusieurs années, ils conservent les récepteurs spécifiques à l'épitope de l'antigène, ce qui donne à l'organisme le pouvoir d'une réaction secondaire.

La réponse immunitaire à un premier contact avec l'antigène est lente et de faible ampleur : c'est la réaction primaire. Le deuxième contact avec le même antigène entraîne une réponse rapide et excessive appelée réponse secondaire.

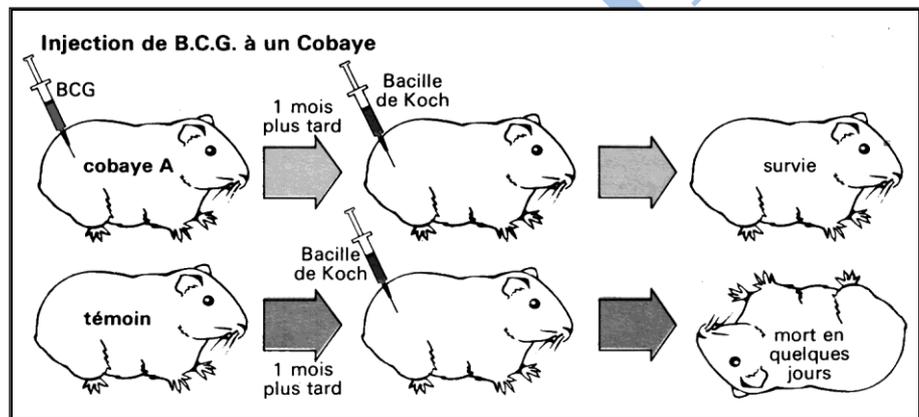


b-Réponse immunitaire à médiation cellulaire

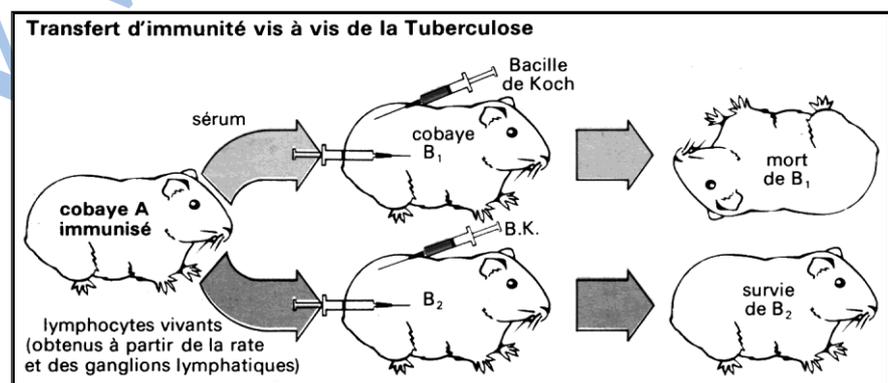
- Exemple de protection : BCG

* **Expérience 1 :** Un animal immunisé par le BCG (Bacille Calmette-Guerin) survit à une injection de Bacille de Koch (BK) normalement mortelle.

Les LT_8 activés par l'interleukine 2 produite par les LT_4 , se multiplient et se différencient en LT_m (mémoires), LT_c (cytotoxique). Ainsi, Le BCG est donc responsable de l'immunisation de l'animal.



* **Expérience 2 :** L'injection du sérum d'un animal immunisé par le BCG n'entraîne pas la protection d'un autre contre le BK et par conséquent, l'agent responsable de l'immunisation ne se trouve pas dans le sérum.



Cependant, le transfert de lymphocytes vivants d'un animal immunisé par le BCG à un autre animal permet l'immunisation de ce dernier. On en déduit que les lymphocytes transférés sont les agents de cette protection car ils ont acquis le pouvoir de reconnaître le BK grâce à leur contact avec le BCG.

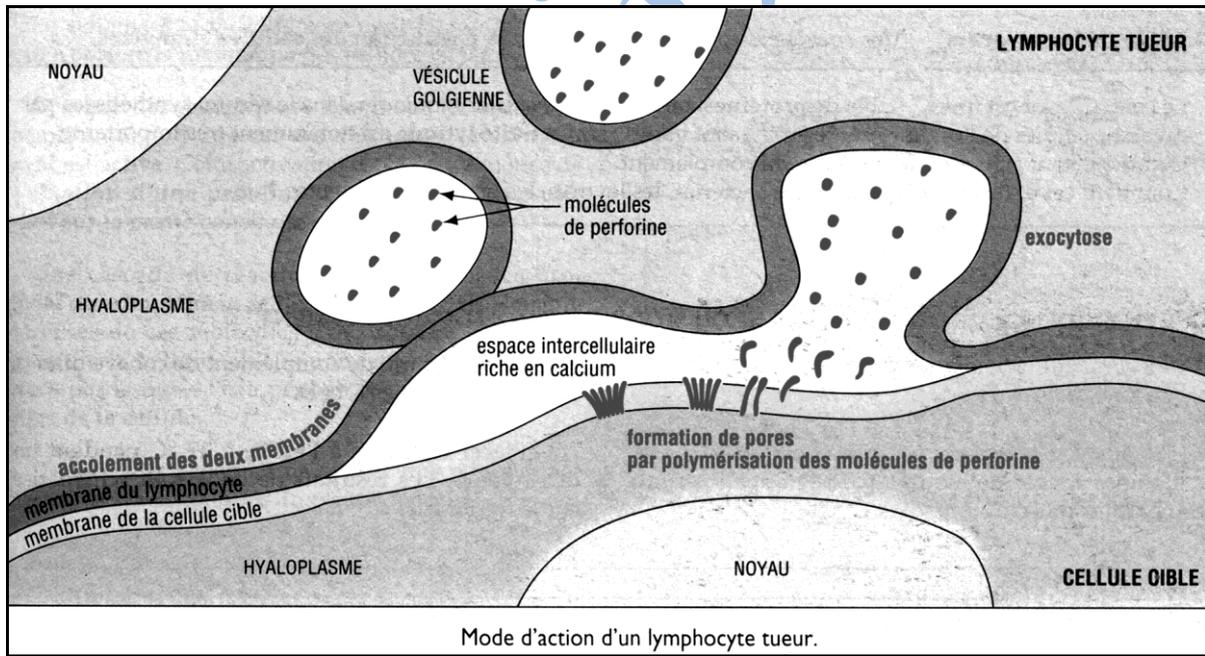
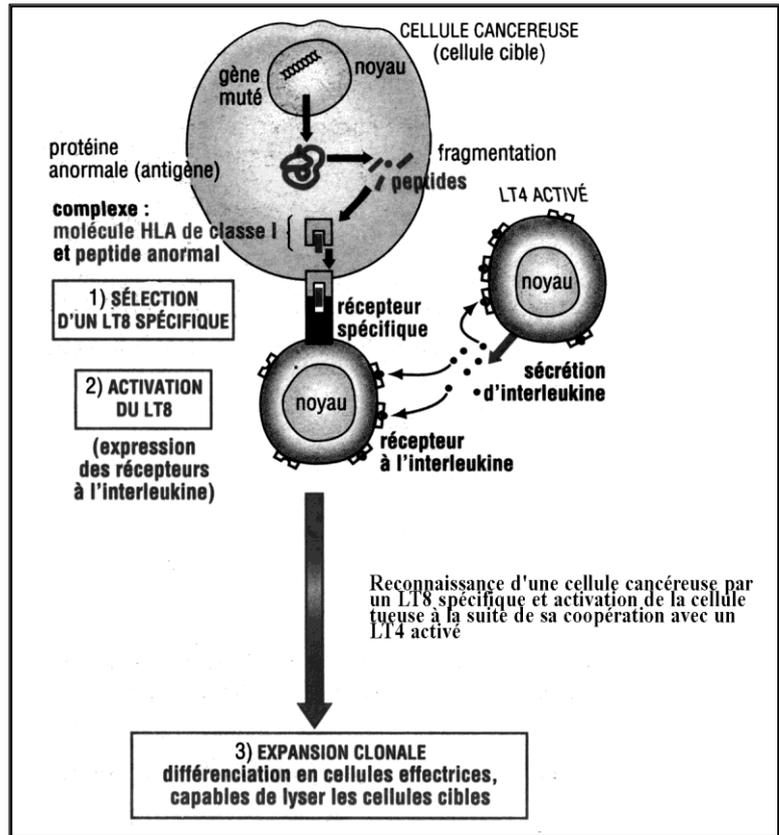
Cet exemple de protection illustre une autre forme de réponse appelée réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC).

- Mécanisme

Les LT_c détruisent les cellules étrangères, les cellules cancéreuses et les cellules infectées. Grâce à leurs récepteurs, les LT_c se fixent sur les cellules-cibles qui présentent sur leur membrane un épitope associé à une molécule de HLA_I déclenchant ainsi l'opération de destruction par la sécrétion d'une substance appelée perforine dans l'espace intercellulaire.

Il semble que la présence d'ions Ca^{2+} dans cet espace modifie l'aspect des molécules de perforine qui s'incorporent ensuite dans la membrane de la cellule à tuer en se polymérisant.

Des pores apparaissent sur la membrane et permettent la rentrée d'eau. La cellule gonflée finit par éclater.



III- Dysfonctionnements du système immunitaire

Dans certaines circonstances, le système immunitaire peut connaître un dérèglement matérialisé soit par des réactions excessives (violentes) soit par des déficiences (insuffisances). Dans les deux cas, il en résulte une réponse inadaptée avec des conséquences pathologiques.

A- Allergies

Une allergie est une réaction excessive et violente de l'organisme (hypersensibilité) à des antigènes normalement tolérés appelés allergènes.

Elle comprend deux phases :

- phase de sensibilisation : elle correspond à la phase de stimulation par l'allergène.
- phase de déclenchement : au cours de laquelle, une réponse immune se déclenche lors d'un nouveau contact avec le même antigène.

On distingue deux sortes d'hypersensibilité :

1- Hypersensibilité immédiate :

La réponse survient immédiatement quelques minutes après le contact avec l'allergène. Elle est due à la libération de médiateurs de l'inflammation à l'origine des gonflements (œdèmes), des rougeurs (urticaires), de la sécrétion de mucus et de la contraction de muscles lisses (asthme)...

Chez des sujets prédisposés, l'activation de certains LB et la production d'anticorps IgE dans le milieu intérieur résultent d'un premier contact avec l'allergène. Ces anticorps se fixent sur les granulocytes d'où sensibilisation. Lors d'un second contact avec le même allergène, celui-ci se fixe sur les anticorps déjà associés aux granulocytes ou aux mastocytes formant ainsi un pont entre deux IgE. Cette fixation induit la libération de l'histamine par les granulocytes et mastocytes responsables des réactions allergiques. Ce genre de réactions relève de la réponse immunitaire à médiation humorale. L'asthme illustre ce type de réaction.

Les allergènes les plus fréquemment cités sont : les poussières, le pollen, certains médicaments, piqûres d'insectes, ...

2- Hypersensibilité retardée

Ce type de réactions apparaît 24 à 48 heures après un premier contact avec l'allergène et ne se transmet pas par le sérum. Cette allergie résulte d'un contact entre l'allergène et les LT_m nés lors du premier contact (sensibilisant) avec le même allergène. Ainsi, les LT_m se multiplient libérant une grande quantité d'interleukines qui attirent de nombreuses cellules, à l'origine de la réaction inflammatoire locale. Ce type d'allergènes relève de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Cette forme d'allergie est illustrée par les eczémas (maladies de la peau). Parmi ces allergènes, on cite le nickel, le caoutchouc, certains produits cosmétiques...

B- Les maladies auto-immunes

Il s'agit de troubles dus à une agressivité du système immunitaire vis-à-vis de l'organisme d'où rupture de la tolérance du soi.

Leurs mécanismes sont mal connus. Très diverses, les maladies auto-immunes font intervenir des réponses à médiation humorale et/ou à médiation cellulaire.

Il semble qu'un terrain héréditaire favorable et un dérèglement des régulations immunitaires par des causes variées en sont responsables.

Le tableau ci-dessous regroupe quelques exemples de ces maladies.

	Maladies	Cible	Actions et agents
Atteintes spécifiques d'organes	- maladie de Basedow	Thyroïde	- anticorps stimulant les sécrétions thyroïdiennes
	- maladie d'Addison	Surrénales	- destruction des cellules cortico-surrénales
	- diabète juvénile (DID)	Pancréas	- destruction des cellules β des îlots de Langerhans, auto-anticorps, LT _c
	- rhumatisme articulaire aigu	Cœur	- auto-anticorps antimyocarde
	- myasthénie	Muscle	- auto-anticorps bloquant les réceptions à acétylcholine des plaques motrices
	- sclérose en plaque	Système nerveux central	- destruction de la gaine de myéline
Atteintes non spécifiques	- anémie hémolytique	Hématies	- auto-anticorps anti-hématies
	- polyarthrite rhumatoïde	Articulations	- destruction du cartilage articulaire par cellules tueuses, auto-anticorps
	- lupus érythémateux disséminé	peau	- auto-anticorps se liant au noyau des cellules épidermiques

Quelques maladies auto-immunes

C- Déficiences immunitaires

Ils constituent l'une des causes du dérèglement du système immunitaire.

On en distingue deux sortes :

1- Déficiences immunitaires primitives (congénitales) :

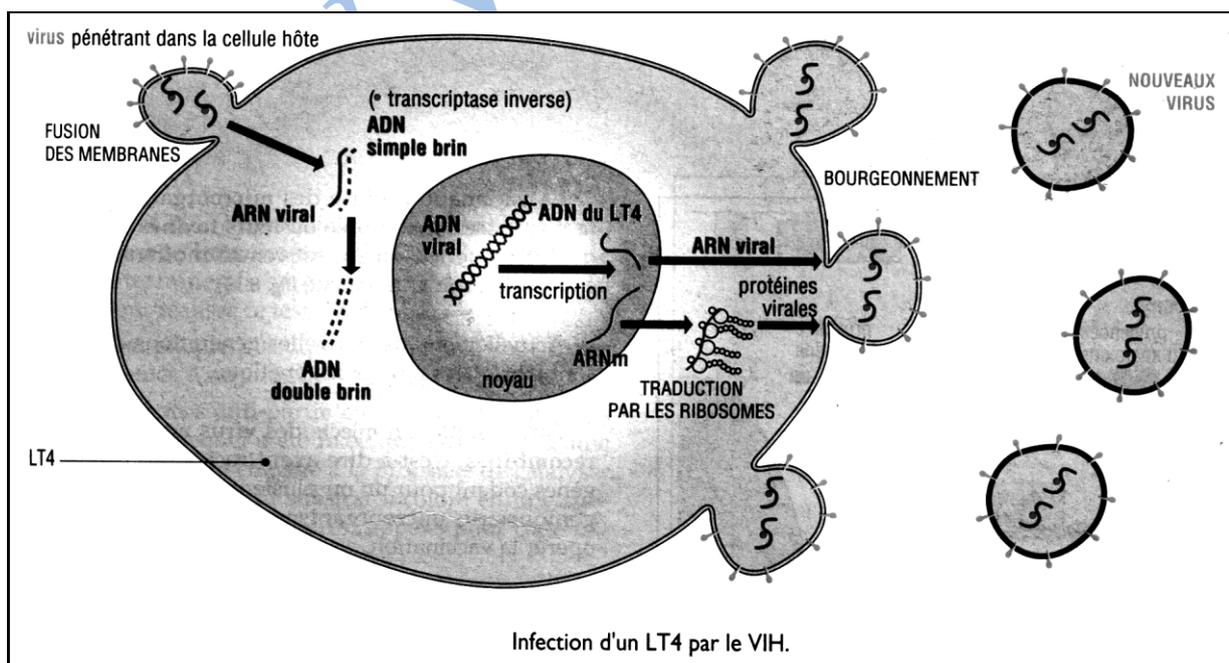
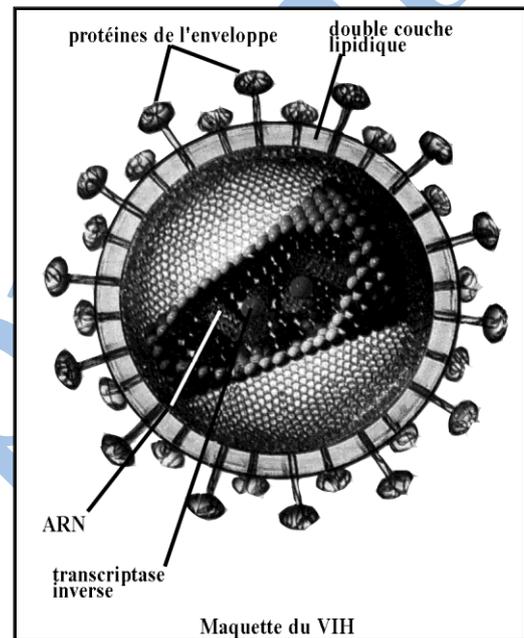
Ils concernent la RIMH ou la RIMC et apparaissent chez le nouveau-né de plus de 6 mois après cessation de la protection qu'assuraient les anticorps maternels. Ce type de déficiences se manifeste par une baisse du nombre des LB et des plasmocytes ou par leur absence d'où absence ou baisse du taux d'anticorps. Il peut, en outre, se manifester par une absence ou déficience du thymus et des lignées T.

2- Déficiences immunitaires secondaires (acquises) :

Ils sont plus répandus que la forme précédente et apparaissent chez les différents âges. Leurs causes sont diverses : malnutrition (carence protéique du kwashiorkor), insuffisances rénales, maladies virales (rougeole, SIDA...), parasitoses (paludisme), certains médicaments, vieillissement...

- **Exemple : SIDA** (Syndrome d'Immuno-déficience Acquise) :

Cette maladie résulte d'une infection par le VIH (virus d'immuno-déficience humaine) qui parasite les LT_4 (les principales cellules immunitaires) où il se multiplie provoquant leur éclatement. Ce virus peut aussi affecter les macrophages. Quand la cellule hôte est infectée, il se produit une réaction entre la protéine virale et le récepteur LT_4 (CD_4). Après fixation, le virus injecte son matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule hôte constitué de deux molécules identiques d'ARN accompagnées d'une enzyme : transcriptase inverse. Cette enzyme transcrit l'ARN viral en ADN simple, qui se duplique et va s'intégrer dans le génome du lymphocyte. Le virus peut rester longtemps dans cette situation latente et s'appelle alors **provirus** et l'individu infecté est dit **séropositif** (présence d'anticorps anti VIH).



IV- Les aides à la réponse immunitaire

L'acquisition de l'immunité est réalisée de trois manières :

- directement, à l'occasion d'une maladie infectieuse (maladie immunisante) ;
- par vaccination : immunité acquise active ;
- sérothérapie : immunité acquise passive.

A- Vaccination

Le but de cette technique est de faire fabriquer des anticorps par le sujet vacciné. L'immunité est lente à apparaître mais elle est durable car il se forme des cellules à mémoire permettant une réponse secondaire importante et rapide. L'intérêt est préventif.

Il existe trois types de vaccins :

- contenant des germes tués ;
- contenant des germes avec une virulence moindre ;
- contenant des germes non pathogènes, anatoxines.

La mémoire immunitaire est la base de la vaccination : on injecte dans un corps sain des antigènes non pathogènes, la réponse immunitaire a lieu avec formation de la mémoire immunitaire. Quand le véritable antigène (pathogène) voudra pénétrer dans le corps celui-ci sera apte à réagir (réaction secondaire).

Les cellules mémoires vivent au maximum 10 ans. Si aucun contact avec l'agent qu'elles reconnaissent n'a eu lieu, cette mémoire disparaîtra avec la mort des cellules. Cela explique pourquoi il est important de renouveler ses vaccins. Les germes en cause étant rare, la mémoire immunitaire peut disparaître faute de stimulation.

Cette caractéristique explique aussi les maladies infantiles, que l'on attrape qu'enfants. Les germes en cause sont assez courants. On tombe donc généralement malade assez jeunes. La mémoire immunitaire se met en place. Comme le germe est fréquent, l'antigène pénètre souvent dans notre corps. Grâce à la mémoire immunitaire, celui-ci est détruit sans que l'on s'en aperçoive. Il permet alors le renouvellement des cellules mémoires.

Le développement des techniques de génie génétique ouvre de nouvelles possibilités.

« Des vaccins vivants atténués par génie génétique

Il est désormais possible de créer de nouvelles souches de micro-organismes rendues totalement inoffensives par voie génétique.

Il s'agit d'inactiver précisément, ou d'éliminer, -quand ils sont connus- les gènes responsables de leur pouvoir pathogène ou gènes de virulence. Les bactéries ou virus ainsi atténués ne sont finalement pas très différents des vaccins vivants classiquement atténués : on obtient des micro-organismes inoffensifs mais identiques en apparence, donc pour le système immunitaire, aux souches naturelles.

Mais leur coût de production est moindre, ce qui est loin d'être négligeable quand on sait que les pays en développement sont les premiers touchés par les maladies infectieuses. Ils sont également plus intéressants du point de vue de la sécurité, le risque de réversion vers la virulence, possible avec les vaccins classiques, étant supprimé. [...]

Des microbes " présentoirs "

Les techniques de " recombinaison génétique " permettent également de faire présenter par des virus ou des bactéries des molécules immunogènes (antigènes ou épitopes) d'autres micro-organismes. Les gènes codants pour ces molécules étrangères sont introduits dans les micro-organismes " vecteurs ", qui les exprimeront ensuite à leur surface, ou les sécréteront dans le milieu extérieur. Ces vaccins vivants recombinants sont des vaccins mixtes qui permettent de vacciner à la fois contre le vecteur et contre le virus ou la bactérie dont ils présentent les antigènes au système immunitaire. On peut imaginer à terme faire porter par des vecteurs des antigènes provenant de plusieurs agents pathogènes différents et obtenir ainsi des vaccins multivalents. [...].

Les vaccins sous-unités :

Les vaccins protéiques

D'immenses progrès ont été réalisés ces dernières années dans l'identification des antigènes des virus, des bactéries et des parasites, et surtout dans l'isolement et le clonage des gènes permettant la fabrication de ces antigènes. Ceci permet de produire ces molécules immunogènes par génie génétique : le gène codant pour un antigène donné peut être introduit dans une bactérie, une levure ou une cellule animale, qui vont servir d' " usines biologiques " pour la synthèse de l'antigène. Ces antigènes " recombinants " sont ensuite purifiés et peuvent servir de base à des vaccins moléculaires aussi appelés vaccins sous-unités. Il ne s'agit donc plus ici d'utiliser des germes entiers pour la vaccination, mais uniquement les molécules antigéniques des micro-organismes. Ces antigènes sont généralement administrés avec une substance qui stimule leur pouvoir immunogène, appelée adjuvant. [...].

Les vaccins conjugués

Lorsque les fragments antigéniques sont de courte taille ou sont formés par des sucres, il est nécessaire de les coupler chimiquement à une protéine porteuse (anatoxine tétanique ou diphtérique par exemple) ou à une autre structure, pour les rendre immunogènes. On parle alors de vaccins conjugués. Certains de ces vaccins existent déjà, contre la méningite et les infections à pneumocoques notamment. De tels vaccins, chimiquement définis, présentent des avantages en terme de sécurité. [...].

Systèmes de délivrance d'antigènes

D'autres moyens sont encore explorés pour présenter des antigènes au système immunitaire. On peut par exemple utiliser des «enveloppes vides » de virus ou des toxines rendues inoffensives, pour délivrer des antigènes étrangers aux cellules immunitaires. Contrairement aux vecteurs microbiens présentés plus haut, ces systèmes de délivrance d'antigènes ne se multiplient pas dans l'organisme : ce sont des vecteurs dits " non-réplicatifs ", qui présentent d'importants avantages en terme de sécurité, tout en restant très immunogènes. [...].

La vaccination " génétique "

Vaccins à ADN ou ARN nu

La vaccination génétique ou vaccination par ADN nu est un concept totalement novateur en vaccinologie, né au début des années 90. Il ne s'agit plus là d'administrer des antigènes seuls ou portés par une bactérie, un virus ou une protéine, mais d'introduire directement dans certaines cellules de l'organisme (les cellules musculaires en l'occurrence) le gène codant pour l'antigène vaccinal.

L'administration se fait par injection intramusculaire ou par " bombardement " de particules sur la peau. L'ADN pénètre dans la cellule musculaire qui va ensuite synthétiser elle-même l'antigène. Le vaccin est donc produit, localement, par l'organisme de l'individu à immuniser. Cette méthode de vaccination, simple et peu coûteuse, présente d'importants avantages en terme d'efficacité : l'antigène ainsi produit se présente généralement sous sa forme native, en tout point similaire à celui synthétisé lors d'une infection. Surtout, il est produit de façon prolongée par les cellules de l'organisme, et cette présentation durable de l'antigène au système immunitaire devrait permettre d'éviter le recours aux rappels pour certains vaccins. Par ailleurs, cette stratégie ne présente aucun risque d'infection post-vaccinale, un point particulièrement important pour les individus immunodéprimés. Le risque d'intégration de l'ADN introduit dans les cellules de l'organisme, bien que peu probable pour les cellules musculaires, doit cependant être évalué avant une utilisation à grande échelle de ce type de vaccination ».

www.pasteur.fr/actu/.../vaccins/vacfuturs.html in **Les vaccins du futur - Institut Pasteur - FR.**

B- Sérothérapie :

L'injection de sérums ou de gamma-globulines à un organisme lui apporte des anticorps spécifiques, ce qui entraîne une immunité immédiate mais passagère et passive : c'est le principe de la sérothérapie.

Les anticorps agissent à trois niveaux :

- neutralisation des antigènes ;
- activation du complément ;
- recrutement d'un grand nombre de cellules tueuses.

L'effet de ces anticorps est fugace car il s'agit de protéines étrangères que l'organisme détruit rapidement.

La sérothérapie est surtout utilisée dans les traitements des maladies.

C - Greffes

C'est le transfert d'un tissu ou d'un fragment d'organe dans un organisme ou d'un organisme à un autre.

Selon la parenté entre le donneur et le receveur, on distingue plusieurs types de greffes :

- autogreffe : c'est la greffe d'un tissu ou d'un fragment d'organe dans le même organisme.
- isogreffe : c'est le transfert d'un tissu ou d'un fragment d'organe entre deux vrais jumeaux.

Dans ces deux cas, le greffon est accepté au bout de 4 à 5 jours car il y a une histocompatibilité parfaite (même CMH).

- allogreffe : c'est le transfert d'un greffon d'un organisme à un autre organisme de la même espèce.
- xélogreffe : c'est le transfert d'un greffon d'un organisme à un autre d'une espèce différente.

Dans ces deux derniers cas, l'organisme du receveur rejette le greffon au bout de dix jours car il y a histo-incompatibilité (CMH différents).

On peut traiter certaines maladies et renforcer le système immunitaire par une greffe de moelle osseuse comme dans le cas des leucémies.

Les cellules de la moelle rouge sont extraites des os des hanches et sont injectées dans le sang. Là se pose le problème des rejets : si le receveur ne présente pas de risques majeurs car il est dépourvu de défense immune ou a été irradié avant la greffe, il n'en est pas de même pour le greffon accompagné de lymphocytes T matures capables d'attaquer les cellules du receveur. Pour cette raison, il est indispensable de détruire ces LT avant la transfusion, par des anticorps spécifiques anti-lymphocytes, de filtrer la moelle et surtout de pratiquer un traitement immunosuppresseur chez le greffé en lui administrant de la ciclosporine.

Il est possible de pratiquer des greffes de tissus embryonnaires chez les enfants qui présentent un déficit immunitaire congénital en administrant des tissus du foie et du thymus extraits d'un embryon de 2 semaines à 13 semaines.

Ce choix se justifie par le fait que les cellules immunitaires ne posent pas le problème d'incompatibilité HLA. A ce stade c'est le foie qui est responsable de la production des cellules sanguines et des cellules des organes lymphoïdes. Cependant, la greffe du thymus est utilisée pour traiter l'aplasie thymique.

D- Traitement immuno-modulateur

Cette méthode repose sur l'utilisation des substances stimulatrices comme les interleukines produites par LT_4 ou par des cellules infectées par des virus. Ce qui permet la protection de très grands nombres de cellules saines. D'autre part, on peut utiliser des substances à effet suppresseur comme la ciclosporine qui inhibe l'activité du LT_c . Lesquelles substances peuvent être utilisées pour limiter les risques de rejets de greffes (cas de xéno greffes).

Exercices

Exercice 1

On a pratiqué sur trois lots de souris les traitements indiqués sur le tableau A. On rappelle que l'irradiation tue les cellules à multiplication rapide et notamment celles de la moelle osseuse. Après traitement, on réalise sur les trois lots de souris l'expérimentation indiquée sur le tableau B.

Tableau A

Souris	Traitement effectué	Conséquences
Lot A	Irradiation + greffe de moelle osseuse	Production de LB et LT
Lot B	Ablation du thymus + irradiation + greffe de moelle osseuse	Production de LB seulement
Lot C	Ablation du thymus + irradiation + greffe de thymus	Pas de production de LB et LT

Tableau B

Expérimentation	Tests après 5 jours	Résultats des tests
Injection de pneumocoques tués à toutes les souris	Sérum de souris A + pneumocoques	Agglutination nette
	Sérum de souris B + pneumocoques	Très légère agglutination
	Sérum de souris C + pneumocoques	Pas d'agglutination

- 1- Faites ressortir le rôle respectif du thymus et de la moelle osseuse dans la production des lymphocytes, en analysant les conséquences de ces traitements.
- 2- A quoi attribuez-vous l'agglutination des pneumocoques révélée par les tests ?
- 3- Expliquez les résultats des tests à l'aide des renseignements fournis par le tableau A. en quoi cette expérimentation montre-t-elle l'existence d'une coopération cellulaire ?

Exercice 2

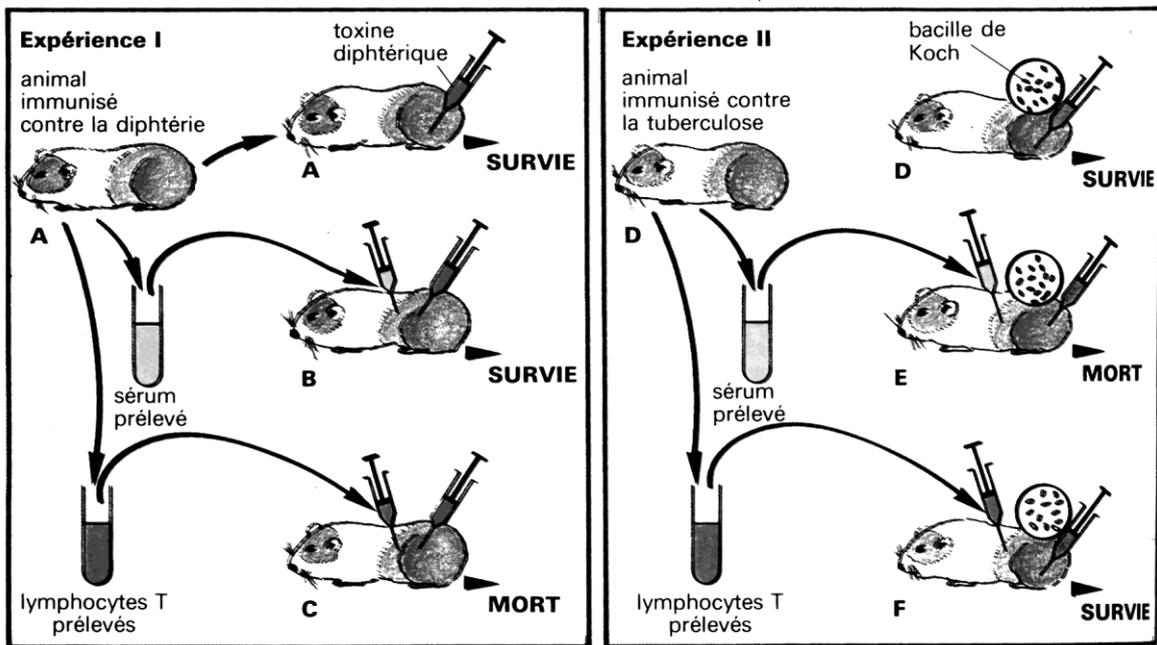
Diverses expériences ont été réalisées chez le cobaye pour montrer certaines modalités des défenses immunitaires.

Dans l'expérience I, on immunise des cobayes A par injection de bacilles diphtériques dont la toxine a été atténuée par addition de trichlorure d'iode. Quinze jours plus tard, on prélève chez les cobayes A du sérum et des lymphocytes T pour les injecter respectivement à des cobayes B et C non immunisés. Le même jour, on injecte aux animaux A, B et C la toxine diphtérique active.

Dans l'expérience II, des cobayes D sont immunisés contre la tuberculose par injection de bacilles tuberculeux bovins atténués (principe de la vaccination BCG). Un mois plus tard, on prélève chez ces cobayes, du sérum et des lymphocytes T qu'on injecte respectivement à des cobayes E et F non immunisés. Le même jour, on injecte aux animaux D, E et F le bacille de Koch actif, agent de la tuberculose.

Les résultats de ces expériences sont indiqués sur la figure. On supposera que tous ces cobayes sont histocompatibles.

- 1- Comment expliquez-vous la survie des cobayes A et B et la mort du cobaye C à la fin de l'expérience I?
- 2- Comment expliquez-vous la survie des cobayes D et F et la mort du cobaye E à la fin de l'expérience II?
- 3- Comparez les deux types de réactions immunitaires mises en jeu au cours de ces expériences.
- 4- Quels résultats pouvez-vous prévoir dans le cas où on injecte au cobaye A des bacilles tuberculeux au lieu de toxine diphtérique. Justifiez votre réponse.

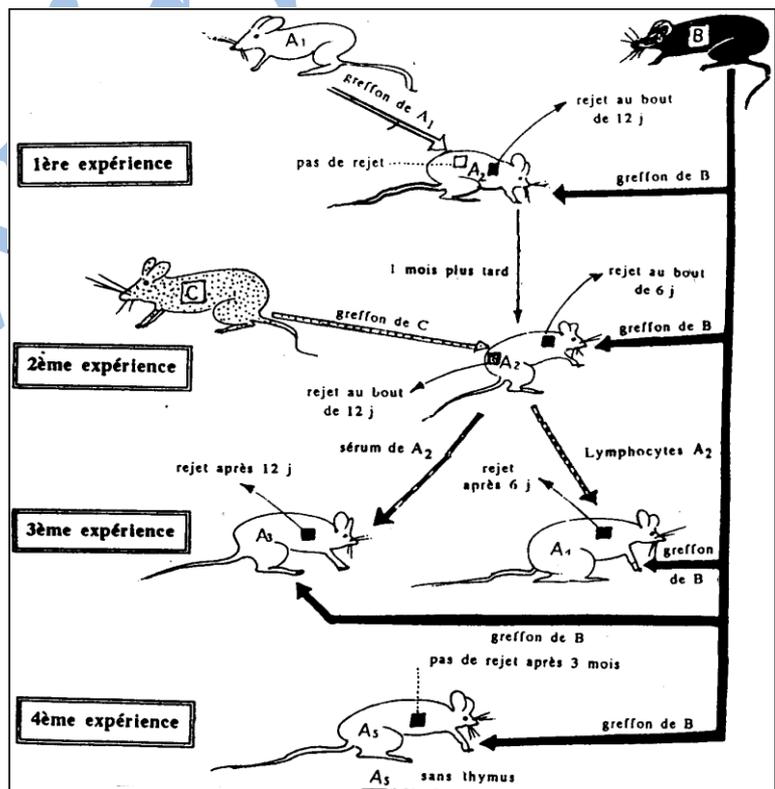


Exercice 3

On réalise une série d'expériences de greffes de peau, on utilise pour cela trois souches de souris, la souche A (A_1, A_2, \dots, A_5), la souche B et la souche C (document ci-dessous). Les individus A_1, B et C sont considérés comme des donneurs, les autres individus A_2, A_3, A_4 et A_5 sont des receveurs.

Expérience 1 : A_2 reçoit simultanément un greffon de A_1 et un greffon de B, le premier est accepté, le second est rejeté au bout de 12 jours.

Expérience 2 : un mois plus tard, la même souris A_2 reçoit un greffon provenant de B et un greffon provenant de C ; le premier est rejeté au bout de 6 jours, le second est rejeté au bout de 12 jours.



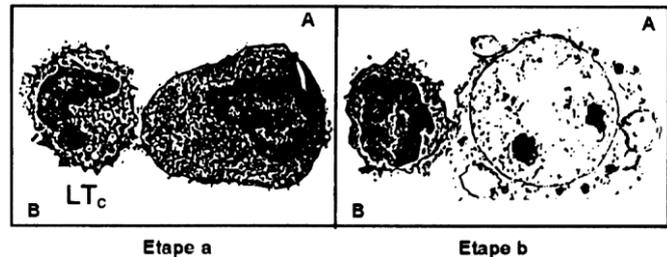
Expérience 3 : on prélève le sérum de A_2 ainsi que des lymphocytes se trouvant dans les ganglions lymphatiques de cet animal.

- Le sérum de A_2 est injecté à une souris A_3 , à laquelle on greffe également un fragment de peau de B.
- Les lymphocytes de A_2 sont inoculés à une souris A_4 , à laquelle on greffe un fragment de peau de B.

A₃ rejette le greffon provenant de B au bout de 12 jours. A₄ rejette le greffon de B au bout de 6 jours.

Expérience 4 : à une souris A₅, a qui on fait l'ablation du thymus à la naissance, on greffe un fragment de peau de B, le greffon n'est pas rejeté au bout de 3 mois.

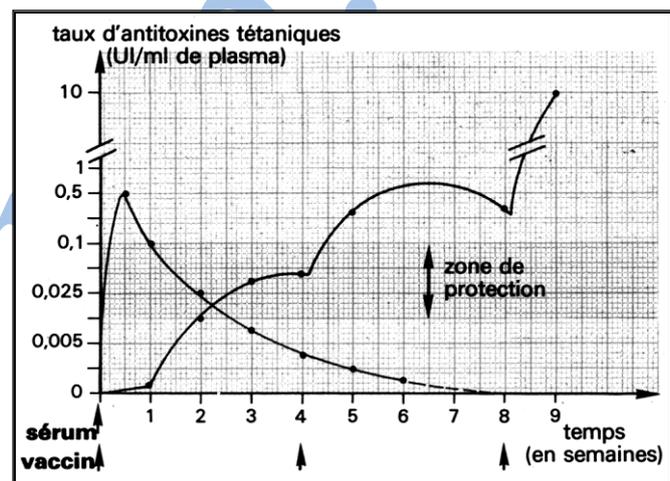
- 1- Interprétez chacune de ces expériences en dégagant le type de réaction immunitaire manifesté ainsi que ses principales propriétés.
- 2- Envisagez les autres possibilités de greffe de peau et indiquez ses résultats possibles.
- 3- Lors du rejet d'un greffon, on observe tout d'abord une revascularisation du greffon puis une infiltration du greffon par les éléments B issus du receveur. Il est ensuite possible d'observer les faits illustrés par le document ci-contre.



- a- Décrivez ces faits.
- b- Quelle information supplémentaire peut apporter ce document quant aux résultats de l'expérience 3 ?

Exercice 4

Une personne n'ayant pas subi de rappel antitétanique depuis 15 ans s'est profondément blessée sur une clôture souillée. Afin d'enrayer le développement éventuel du tétanos, le docteur procède à une séro-vaccination (injection à deux endroits différents d'un sérum anti-tétanique chevalin et d'un vaccin anti-tétanique) qui sera suivie d'une deuxième puis d'une troisième injection du vaccin seul. La figure permet de suivre l'évolution du taux des antitoxines tétaniques présentes dans le plasma du blessé en fonction du temps. Pour faciliter l'étude, on a représenté séparément les antitoxines sériques et vaccinales. La « zone de protection » correspond au taux d'antitoxines minimal protégeant contre la maladie (ce taux varie selon les individus).



- 1- Que contiennent respectivement le sérum et le vaccin utilisés ?
- 2- En utilisant les données du graphique, comparez l'action du sérum à celle du vaccin dans la prévention du tétanos. Quel est l'intérêt de la combinaison des deux procédés ?
- 3- Comparez et expliquez les variations du taux d'antitoxines obtenues à chacune des trois injections vaccinales.
- 4- Avant d'injecter le sérum, on demande au blessé s'il a reçu d'autres sérums (antidiphtérique, antivenimeux...) et s'il a déjà manifesté des accidents allergiques. Pourquoi ?

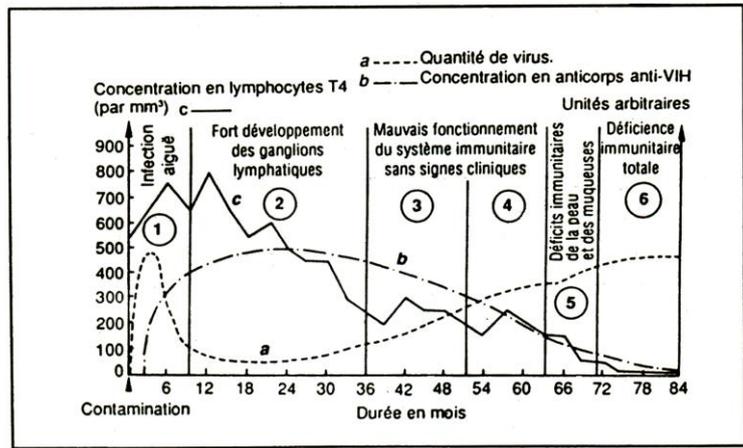
Exercice 5

Le VIH est l'agent causal du SIDA. On a montré *in vivo* et *in vitro* qu'il s'attaque spécialement aux LT₄. Chez les personnes contaminées, le SIDA évolue au fil des ans en 6 stades numérotés de 1 à 6 sur le document 1 ci-après.

- 1- indiquez les voies de transmission du SIDA.

2- Pourquoi le VIH attaque plutôt les LT_4 que les autres lymphocytes ?

3- D'après les données fournies ici, indiquez les réactions de l'organisme pendant la première année de l'infection par le VIH et établissez le parallélisme entre le développement de la maladie et l'évolution des moyens de défense



Document 1

durant les sept années qui suivent la contamination. L'observation du virus VIH restant difficile, on détecte indirectement la présence de VIH. Pour cela, on produit par génie génétique des protéines virales qui sont disposées sur une bandelette. Ces protéines, lorsqu'elles sont reconnues de façon spécifique par des molécules contenues dans le sérum de l'individu à tester, forment une réaction caractéristique qui permet de les repérer. Le sérum de l'individu à tester est déposé sur la bandelette. Le test est déposé chez deux individus A et B. les résultats obtenus sont donnés par le document 2.

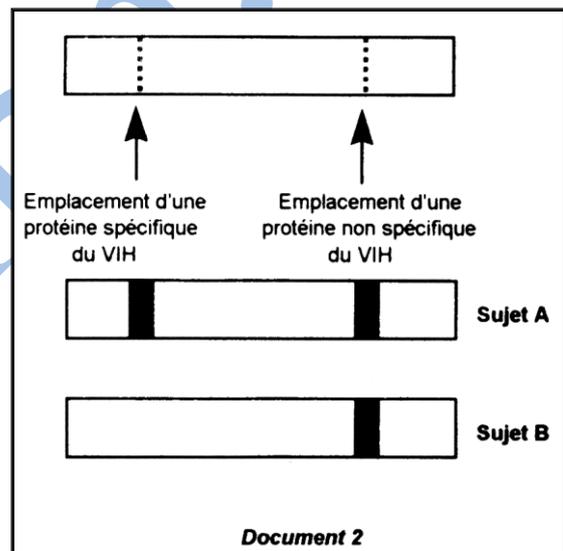
1- Que recherche-t-on dans le sérum de l'individu à tester ? Expliquez la nature de la réaction observée.

2- A quelles conclusions aboutissez-vous concernant les individus A et B ?

3- Dans le cadre d'un dépistage de l'infection, quand peut-on réaliser des tests précoces à résultats sûrs ?

4- Les enfants nés de mères séropositives

sont tous séropositifs de naissance. Trois mois après, 50% des enfants demeurent séropositifs et sont alors en grand danger de faire un SIDA mortel. Expliquez.



Document 2

BIBLIOGRAPHIE

- A. ANQUETIL, N. COHEN : Science de la Vie et de la Terre T^{erm} S, Le Guide, Nathan, 2005.
- A. MBAREK : Bio Bac tome 1, Les Sciences Naturelles en 4^e AS, A. MBarek.
- A. NOËL, M. DUPIN : Science de la Vie et de la Terre T^{erm} S, Le Guide, Nathan, 2005.
- A. OULMOUDEN, D. DELOURME : Génétique, Dunod, 1999.
- Annales du bac : Sciences Naturelles, pour le bac 89, Vuibert, 1988.
- C. CALAMAND, J. ARRIGHI : Biologie Géologie Ter.S, Hachette Education, 1999.
- C. DESIRE : L'épreuve de Biologie au baccalauréat C, Armand Colin, 1984.
- C. DEVAUX, N. RABINEAU : Biologie humaine, Dunod, 1988.
- C. DURAND, F. LALEVEE : Science de la Vie et de la Terre T^{erm} S, Bloc fiches, Nathan, 2002.
- C. DURAND, F. LALEVEE : Science de la Vie et de la Terre T^{erm} S, Annales bac 2006, Nathan, 2005.
- CH. DESIRE : Sciences Naturelles – Terminale C, Bordas, 1980.
- G. LUCOTTE : Exercices de génétique, Academic press, 1980.
- H. CHADLI, M. DARGHOUTH: Biologie 7^e Année Math-Sciences, Centre National Pédagogique (Tunisie), 1985.
- H. et J.M. HOMASSEL : Sciences de la Vie et de la Terre – T^{le} S, Bordas, 2002.
- H. et J.M. HOMASSEL : Sciences de la Vie et de la Terre – T^{le} S, MémoBac, Bordas, 2005.
- J. BERGERON, J-C HERVE : Science de la Vie et de la Terre S, Hatier, 2005.
- J. DAVID RAWN : Traité de Biochimie, Editions universitaires, 1990.
- J. ESCALIER : Biologie – Terminale D, Fernand Nathan, 1980.
- J. ESCALIER, L. GIRARD: Bac Biologie D, Hachette Education, 1991.
- J. LAUVERJAT, G. MIQUEL : Biologie Géologie 4^e, Hachette Collèges, 1988.
- J. P.BODEN : Biologie – Premières L &ES, Bordas, 1994.
- J-P. BODEN, J. LAMARQUE : Biologie Terminale C, Bordas, 1989.
- J-P. BODEN, J. LAMARQUE : Biologie Terminale D, Bordas, 1989.
- M. BREUIL : Dictionnaire des Sciences de la Vie et de la Terre, Nathan, 2005.
- M. DION, J. ESCALIER : Biologie- Terminale D, Hachette Lycées, 1989.
- M. DION, M. FONTANET : Biologie - Terminale D, Fernand Nathan, 1983.
- M. EL HAJ YOUSSEF: L'épreuve de Sciences Naturelles au baccalauréat, Devoirs types, STEP, 2001.
- M. Le BELLEGARD : Science de la Vie et de la Terre 4^e, Hatier, 1998.
- M. MEDHIOUB : Biologie, Documents pratiques, 7^e, M. Medhioub, 2000.
- N. BOUCHES, A. FLORIMOND : Sciences de la Vie et de la Terre T^{erm} S, Nathan, 2005.
- N. SALVIAT : Sciences de la Vie et de la Terre, T^{le} S , Hachette Education, 2003.
- P. VINCENT : Biologie – Terminale D, Vuibert, 1985.
- P. VINCENT : Sciences Naturelles - Terminale D, Vuibert, 1974.
- R. DEMOUNEM, J. GOURLAOUEN : Biologie – Terminale D, Nathan, 1989.
- Y. DATTEE, P. VINCENT : Exercices de Génétique, baccalauréat, Vuibert.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos.....	3
1^{ère} partie : Reproduction et génétique	
Chapitre I : La reproduction chez les Mammifères	
I- Anatomie des appareils reproducteurs.....	7
II- Gamétogenèse.....	9
III- Activité sexuelle et sa régulation.....	14
Exercices.....	35
Chapitre II : Génétique	
Introduction.....	53
I- Chez les diploïdes.....	53
II- Chez les haploïdes.....	72
III- Hérité humaine.....	73
Exercices.....	81
Chapitre III : Génie génétique	
I- Notions de microbiologies.....	87
II- Les outils.....	90
III- Etapes de transfert de gènes.....	91
IV- Domaines d'application.....	93
Exercices.....	95
2^{ème} partie : Unité physiologique de l'organisme	
Chapitre I : La communication nerveuse	
I- Anatomie du système nerveux cérébrospinal.....	101
II- Le tissu nerveux et ses propriétés.....	104
III- Toxicomanies et la transmission nerveuse.....	115
IV- Activité réflexe.....	117
Exercices.....	123
Chapitre II : Activité du muscle squelettique	
I- Structure du muscle squelettique.....	131
II- Physiologie du muscle squelettique.....	134
Exercices.....	141
Chapitre III : Activité cardiaque	
I- Support de l'activité cardiaque.....	147
II- Activité cardiaque.....	151
Exercices.....	165
Chapitre IV : Communication humorale et intégration neuro-hormonale	
I- Régulation de la glycémie.....	173
II- L'activité thyroïdienne.....	177
Exercices.....	181
Chapitre V : Les défenses de l'organisme : Le système immunitaire	
Introduction.....	187
I- Définition de l'immunologie.....	187
II- Formes d'immunités.....	187
III- Dysfonctionnements du système immunitaire.....	196
IV- Les aides à la réponse immunitaire.....	199
Exercices.....	203