

SCIENCE

**VIE**  
et

NUMÉRO HORS SÉRIE

# BIOLOGIE

## 74

**De la cellule  
à l'homme**



6 F JUIN - JUILLET - AOUT 1974 - N° 107

# et si vous choisissiez un Sigma

Sigma Corporation est un des tout premiers fabricants mondiaux d'objectifs. Et en la matière, la nouveauté vient souvent de chez Sigma. C'est par exemple Sigma qui a fabriqué le premier les multiplicateurs de focales. C'est aussi Sigma qui a utilisé le premier, sur certains objectifs, le "System Focusing" qui permet de passer instantanément de la prise de vue normale à la macrophotographie. Mais ce qui caractérise la gamme Sigma, ce n'est pas seulement sa conception optique et mécanique originale, c'est aussi sa qualité. Calculés, fabriqués et contrôlés avec la plus grande rigueur, ses objectifs présentent une haute définition, un excellent contraste. Un traitement multicouches, appliqué progressivement, assure une bonne saturation des couleurs. Les objectifs Sigma s'adaptent pratiquement sur tous les boîtiers 24 x 36 (Canon, Leicaflex, Minolta, Nikon, Petri, Pentax...)

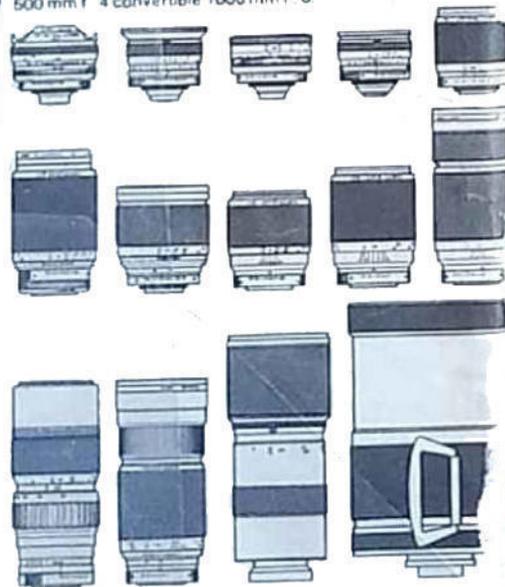
D'un prix très abordable, ils sont garantis 3 ans. Votre prochain objectif ? Vous choisirez un Sigma parce que Sigma fait mieux et avant les autres.

## SIGMA

**h. marguet**

Importateur exclusif et service après-vente  
67, av. Faidherbe - 93100 Montreuil  
858 73 92

16 mm f: 2,8 fisheye - 16 mm f: 3,2 - 24 mm f: 2,8 - 28 mm f: 2,8  
55 mm f: 2,8 "macro" - 100 mm f: 2,8 "macro" - 135 mm f: 1,8 -  
135 mm f: 2,8 "macro" - 200 mm f: 4 "macro" -  
200 mm f: 2,8 "macro" - 80/200 mm f: 3,5 zoom "macro" -  
300 mm f: 4 "macro" - 500 mm f: 8 -  
500 mm f: 4 convertible 1000 mm f: 8



Pour recevoir une documentation et un tarif Sigma,  
découpez et renvoyez ce bon à H. MARGUET, 67, av. Faidherbe - 93100 Montreuil.  
Votre nom et votre adresse



# 3 GRANDS SECTEURS D'AVENIR

Vous pouvez d'ores et déjà envisager l'avenir avec confiance et optimisme si vous choisissez votre profession parmi ces 3 grands secteurs spécialement sélectionnés pour vous par UNIECO (Union Internationale d'Ecoles par Correspondance), ORGANISME PRIVE SOUMIS AU CONTROLE PEDAGOGIQUE DE L'ETAT.



## 110 CARRIERES INDUSTRIELLES

Electricien d'équipement - Monteur dépanneur radio et TV - Dessinateur et chef d'atelier en construction mécanique - Mécanicien automobile - Contremaître - Agent de planning - Technicien frigoriste - Chef magasinier - Diéséliste - Ingénieur et sous-ingénieur électricien et électronicien - Chef du personnel - Analyste du travail - Esthéticien industriel - Ingénieur technico-commercial en entreprises industrielles - etc...



## 80 CARRIERES SCIENTIFIQUES

Chimiste et aide-chimiste - Laborantin médical - Biochimiste - Technicien et prospecteur géologue - Technicien des traitements thermiques - Technicien en analyses biologiques - Conducteur d'appareils en industries chimiques - Technicien de transformation des matières plastiques - Physicien - Laborantin industriel - Technicien de fabrication du papier - Technicien du génie chimique - etc...



## 110 CARRIERES BATIMENT & T.P.

Chef de chantier bâtiment et TP - Dessinateur en bâtiment et TP - Métreur en bâtiment - Technicien du bâtiment - Conducteur de travaux - Projeteur-calculateur - Sous-ingénieur du bâtiment et des TP - Ingénieur en chauffage - Entrepreneur de travaux publics et du bâtiment - Electricien d'équipement - Technicien en chauffage - Carreleur mosaïste - Opérateur topographe - Plombier - etc...

- Vous pouvez choisir pour chaque métier entre plusieurs formules d'enseignement selon votre temps disponible et vos aptitudes d'assimilation.
- Vous pouvez faire un essai de 14 jours si vous désirez recevoir les cours à vue et même les commencer sans engagement.
- Vous pouvez suivre nos cours sans engagement à long terme, puisque notre enseignement est résiliable par vous à tout moment moyennant un simple préavis de 3 mois.
- Vous pouvez à tout moment changer votre orientation professionnelle.
- Vous pouvez contrôler objectivement vos connaissances par stages pratiques.

**VRAIMENT UNIECO FAIT L'IMPOSSIBLE POUR VOUS AIDER DANS VOTRE FUTUR METIER**

*Renvoyez-nous le bon ci-contre, vous recevrez gratuitement et sans aucun engagement notre documentation complète et notre guide en couleurs illustré et cartonné sur les carrières envisagées.*

Les études UNIECO peuvent également être suivies gratuitement dans le cadre de la loi du 16/7/71 sur la formation continue  
Nombreuses références d'entreprises.



SOSEX

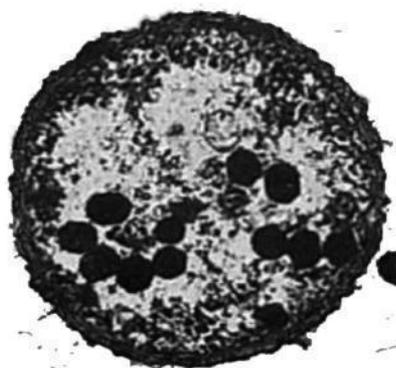
## BON POUR RECEVOIR GRATUITEMENT

notre documentation complète et le guide officiel UNIECO sur les carrières que vous avez choisies (faites une )

- 110 CARRIERES INDUSTRIELLES
- 80 CARRIERES SCIENTIFIQUES
- 110 CARRIERES BATIMENT & TP

NOM.....  
RUE.....  
code postal..... VILLE.....

**UNIECO** 1613 rue de Neufchâtel 76041 Rouen Cedex  
Pour la Belgique : 21-26, quai de Longdoz 4000 LIEGE

**BIOLOGIE**

EDITORIAL .....	4
LES AUTEURS .....	6
IMAGE ACTUELLE DE LA CELLULE .....	8
LE CODE GENETIQUE ET SA TRADUCTION .....	22
GENETIQUE MEDICALE .....	32
L'EDIFICE NEURO-ENDOCRINIEN .....	44
LES DEFENSES IMMUNITAIRES .....	60
BIOLOGIE ET CANCER .....	82
LA CHIMIE DU SYSTEME NERVEUX .....	90
LES RYTHMES BIOLOGIQUES .....	104
BIOLOGIE ET CONTRACEPTION .....	116
LES MECANISMES DU VIEILLISSEMENT .....	128
VIRUS ET CANCER .....	138
LUEURS SUR L'ORIGINE DE LA VIE .....	148
A LA LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE .....	158

**D**epuis l'époque, pas très ancienne (une douzaine d'années), où j'étais étudiant en biologie, que de progrès dans les divers domaines des sciences de la vie, tant au niveau fondamental que de la recherche appliquée à la santé humaine !

Dans cette évolution, les méthodes et les instruments ont joué un rôle fort important. Quelquefois, avec l'apparition d'une technique entièrement nouvelle, comme le microscope électronique à balayage. Plus souvent, par le raffinement constant de procédés d'étude déjà éprouvés. Quoi qu'il en soit, l'image, statique et dynamique, que l'on a aujourd'hui de la cellule animale, unité anatomique et fonctionnelle des organismes supérieurs, s'en est trouvée beaucoup enrichie.

Dans le même temps, la génétique moléculaire s'affirmait définitivement comme une discipline clef — voire comme la clef — de toute la biologie. On en est maintenant à vérifier sur des cellules animales « évoluées » la généralité à tout le monde vivant des notions acquises, à l'origine, sur des bactéries.

Dans un registre différent, la génétique médicale, qui s'attache aux désordres provoqués dans un organisme entier — et d'abord dans l'organisme humain — par des modifications souvent minimes du patrimoine héréditaire inscrit sur les chromosomes, est maintenant à l'œuvre dans la quasi-totalité des branches de la médecine. Des centaines de maladies géniques — sans parler des altérations portant sur tout ou partie des chromosomes eux-mêmes — sont aujourd'hui répertoriées. Et l'on sait déjà, dans certains cas, corriger les effets métaboliques d'un gène déficient.

Complètement obscurs hier, les mécanismes d'action des hormones au niveau des cellules-cibles sont maintenant assez largement élucidés et de nouvelles hormones ont été extraites à l'état pur ou synthétisées. Les complexes interrelations du système nerveux et du système endocrinien, notamment dans la sphère dont dépend l'hypophyse, commencent à être comprises dans le détail.

Depuis plusieurs années, une armée de chercheurs se penche, dans le monde entier, sur les mécanismes de l'immunité. Devant le buis-

sonnement des découvertes et des hypothèses, on peut même souhaiter que le temps vienne mettre un peu d'ordre. Un temps pas trop long, s'il est possible, car d'une meilleure compréhension du jeu des anticorps et des lymphocytes dépend peut-être une véritable thérapeutique pour de nombreux cancers.

Comme si les années 70 n'étaient pas déjà assez riches de promesses pour la biologie, on a dit qu'elles seraient celles de la neuro-chimie. Il est vrai que la conduction nerveuse, les transmissions synaptiques, ou même les fonctions les plus nobles des centres nerveux supérieurs tendent de plus en plus à être expliquées en terme de molécules. Ce qui ne peut faire oublier la contribution de l'électrophysiologie ou de la psychologie expérimentale.

Trop longtemps négligée, la chronobiologie, l'étude des rythmes biologiques, est aujourd'hui sur le point de trouver de très importantes applications en clinique humaine et en ergonomie. Autre discipline essentiellement appliquée, l'étude du vieillissement semble avoir trouvé des méthodes scientifiques rigoureuses. Mais du temps passera avant qu'on ait fait de réels progrès dans le sens d'une amélioration de la condition physique du vieillard. En marge des thèmes principaux traités dans ce numéro, le lecteur rencontrera quelques données sur deux aspects de la cancérologie. D'une part, sur des thérapeutiques qui découlent directement de la connaissance de mécanismes biologiques fondamentaux. D'autre part, sur la possible, sinon probable, intervention de virus dans certains cancers humains.

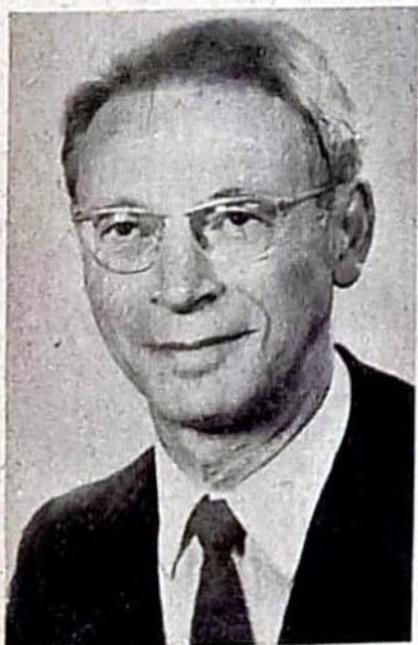
Dans un dernier domaine abordé dans ce numéro, c'est plutôt, à l'heure actuelle, vers l'Espace que l'on se tourne pour y trouver preuves et arguments. Il s'agit de l'origine de la vie. L'astrochimie a montré, au cours des dernières années, l'existence d'une foule de molécules organiques dans l'espace interstellaire. Leur présence nous conduit à penser que, pour peu qu'un ensemble de conditions favorables soit réalisé, la vie a pu se développer bien ailleurs que sur notre planète.

**Serge CAUDRON**

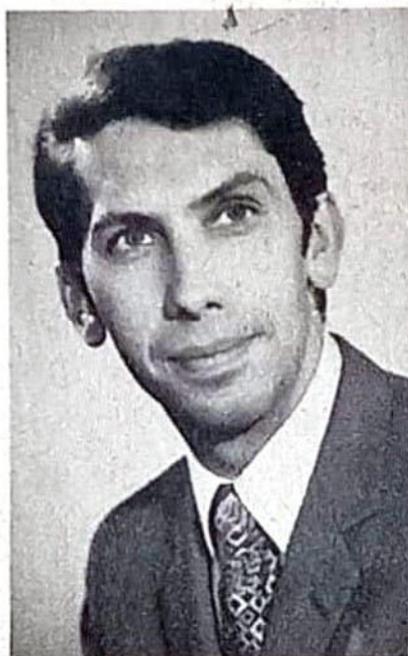
LES  
COLLABORATEURS  
DE  
CE NUMÉRO  
« BIOLOGIE 74 »



Le docteur HENRI FIRKET (**Image actuelle de la cellule**) est professeur associé à l'université de Liège. Spécialiste de biologie cellulaire, il travaille surtout sur les cultures de tissus au microscope électronique.



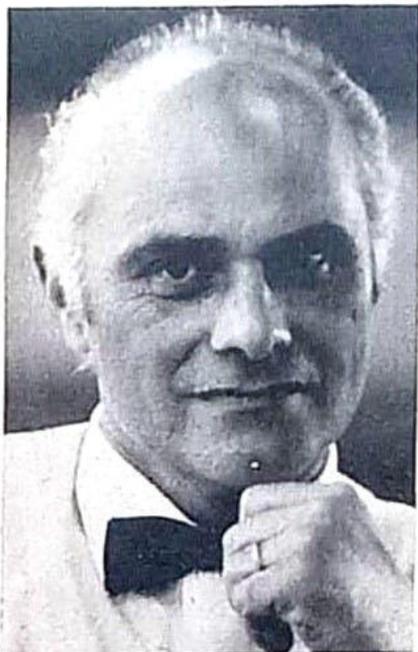
Professeur à Paris VII, M. JEAN TAVLITZKI (**Le code génétique et sa traduction**) dirige, à l'Institut de biologie moléculaire du CNRS, une Unité de recherche sur les phénomènes de différenciation chez les microorganismes.



Les docteurs BERNARD DUTRILLAUX et JEROME COUTURIER (**Génétique médicale**) travaillent à l'Institut de progénèse (professeur Jérôme Lejeune) de la faculté de Médecine de Paris. Ils sont les auteurs de près d'une centaine d'articles portant sur la cytogénétique et la génétique médicale.



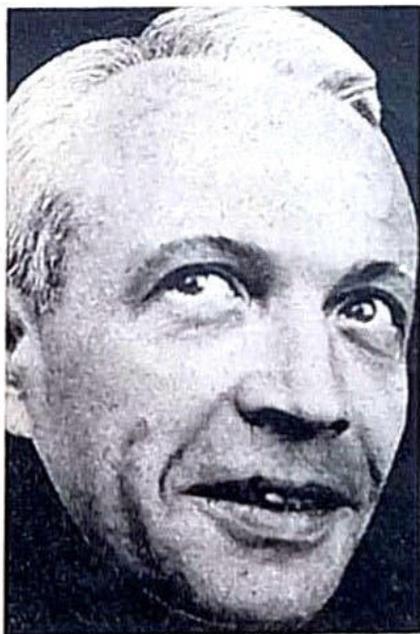
Le docteur HERVE ELMALEH (**L'édifice neuro-endocrinien**) est consultant d'endocrinologie à l'hôpital Beaujon. Il est l'auteur de plusieurs ouvrages.



Docteur ès sciences et docteur en médecine, M. ALAIN REINBERG (**Les rythmes biologiques**) est maître de recherches au CNRS. Il dirige actuellement l'équipe de recherche de chronobiologie humaine de cet organisme.



Le docteur LA-GROUA WEILL-HALLE (**Biologie et contraception**) est médecin - gynécologue à Paris depuis 1941. Promotrice du planning familial en France, elle est membre du Conseil supérieur de l'information sexuelle. Elle est l'auteur de plusieurs ouvrages destinés au grand public.



Ecrivain scientifique, M. HILAIRE CUNY (**Lueurs sur l'origine de la vie**) est l'auteur de plus de trente ouvrages, traduits en treize langues. Il est lauréat de l'Académie française.



M. YVES COURTOIS (**Les mécanismes du vieillissement**) a créé et dirige le laboratoire de biologie cellulaire de l'Unité de recherches gérontologiques de l'INSERM, à Paris.

M. PAUL MANDEL (**La chimie du système nerveux**) dirige, à Strasbourg, le Centre de neurochimie du CNRS. Il est professeur à l'université de Strasbourg 1.

Mlle FRANÇOISE AUDIBERT (**Les défenses immunitaires**) est docteur ès-sciences et chargée de recherches à l'INSERM.

3150  
?



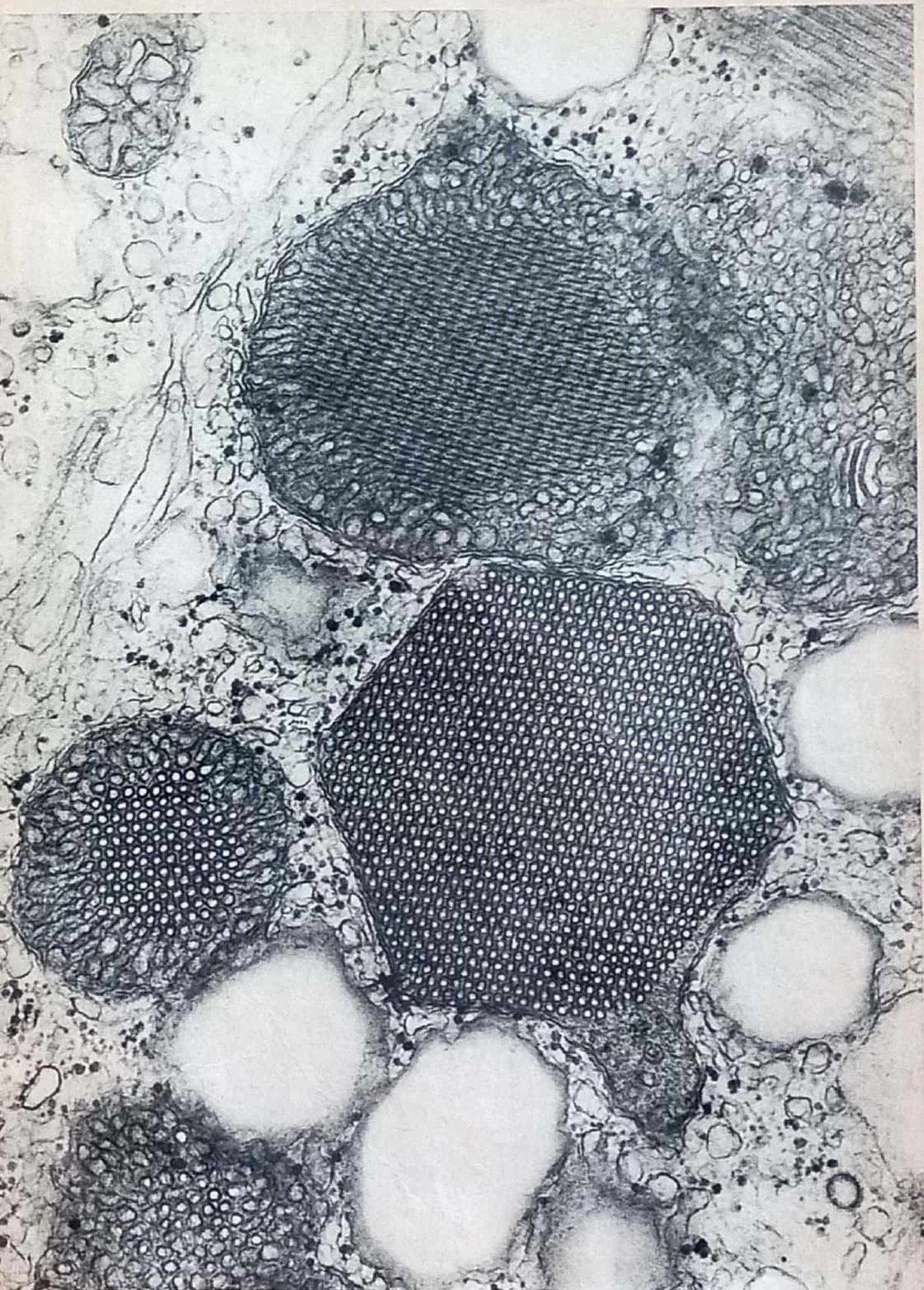
CNRS

# IMAGE ACTUELLE DE LA CELLULE

*Cytochimie, fractionnement des organites cellulaires, microscopie électronique, par ces trois voies principales on a pu, depuis une trentaine d'années, acquérir une image assez cohérente de la cellule, de ses microstructures et des fonctions complexes qui s'y développent. Comme toujours, cependant, de nouvelles découvertes conduisent à se poser de nouvelles questions et nous sommes encore loin d'avoir tout mis au jour. Des techniques récentes pourront concourir à faire reculer les limites de notre ignorance.*

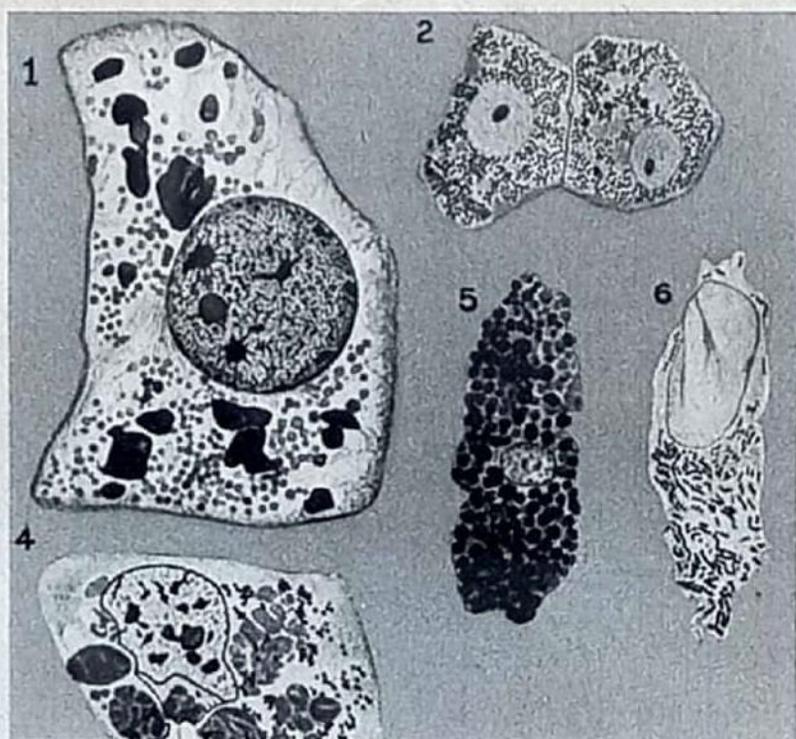
Le mot **cellule** a été introduit en biologie au XVII<sup>e</sup> siècle. La **théorie cellulaire**, qui dit que tout être vivant est formé de cellules ou de substances produites par des cellules, a trouvé sa formulation définitive vers le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. Cependant, avant la dernière guerre, la plupart des biologistes ne s'intéressaient guère aux cellules. D'abord, se demandait-on, cette théorie cellulaire, est-elle si universelle ? Les bactéries ne semblaient avoir que peu de points communs avec les cellules observées chez les plantes et chez les animaux. Pour étudier le fonctionnement des êtres vivants, on s'attachait plutôt à des organes entiers ou à de grands fragments comportant des milliers de cellules dont le comportement individuel importait peu. Quand on analysait les réactions biochimiques, on se disait que les cellules étaient des sacs d'enzymes. Les enzymes étaient passionnants à étudier. Il fallait les extraire, mais qui voulait s'intéresser à leur enveloppe ?

Seuls, les cytologistes regardaient au microscope et décrivaient, avec un grand amour du détail, la structure interne des cellules, leurs changements d'aspect et leurs assemblages. C'était le temps où les préparations, colorées avec un soin infini, étaient dessinées par des artistes professionnels, qui passaient parfois une semaine sur un seul champ microscopique ! Mais ces structures si bien décrites, on en ignorait le plus souvent la composition



*Un aspect quelque peu inhabituel des mitochondries, dans les cellules de la surrénale de triton (X 60 000).*

Vers 1930, ainsi qu'on peut le voir sur ce document, on dessinait avec grand soin les structures cellulaires accessibles aux microscopes de l'époque. En 1, une grande cellule du foie de salamandre, au grossissement X 1 100. Le noyau contient un nucléole circulaire ; les nombreux petits points dans le cytoplasme correspondent aux mitochondries ; les taches sombres, à ce que nous nommons aujourd'hui ergastoplasme.



chimique et le rôle. Seul, le **noyau** était connu comme le dépositaire de l'hérédité, car sa substance principale, la **chromatine**, se résout en **chromosomes**, porteurs de gènes, lors de la division cellulaire. Le noyau contient aussi, généralement, un ou plusieurs **nucléoles** assez denses (et décrits pour la première fois en 1785 !), mais dont la fonction restait mystérieuse. Peut-être intervenaient-ils dans les sécrétions ?

Le **cytoplasme**, qui entoure toujours complètement le noyau, contient plusieurs éléments structurés très petits. Tous ont une taille proche de la limite de résolution du microscope. On n'y voyait donc aucun détail, sauf la forme extérieure. On essayait d'identifier le rôle de ces organites en étudiant les changements de leur forme ou de leur coloration. Les **mitochondries**, par exemple, prenant successivement la forme de bâtonnets, de filaments ou de chapelets de points, intervenaient sans doute, elles aussi, dans les sécrétions, mais comment ? Leur substance était-elle la matière première des grains de sécrétion ? Beaucoup le croyaient.

L'**appareil de Golgi** était un petit réseau de filaments, à propos duquel les controverses avaient fait rage car on ne le voyait que sur des cellules « fixées » et colorées de façon compliquée. Cette zone devait cependant correspondre à quelque chose de réel, car elle accumule certains colorants quand on les fournit à la cellule encore vivante. Elle contient souvent un peu de graisse et était réputée plus légère que le reste du cytoplasme.

La zone de Golgi entoure souvent deux **centrioles**, perçus comme deux points à la limite de visibilité. Ce « centre cellulaire » joue un rôle dans la division, car partent alors

de lui les fibres du fuseau assurant les mouvements des chromosomes.

Comment tout cela fonctionnait-il ? Quelle était la composition chimique, les mécanismes précis présents dans tous ces organites ? Autant de questions sans réponses.

Il n'était pas étonnant que les biologistes peu sensibles à la description des formes ne s'intéressent guère à de telles structures. Les cytologistes voulaient avant tout, au contraire, conserver parfaitement **toutes** les structures. Ils avaient trop de respect pour la cellule. Les physiologistes et les biochimistes en avaient trop peu. Les uns et les autres s'ignoraient.

Une triple révolution à base technique allait entraîner une modification fondamentale des points de vue. Dans l'ordre chronologique, ces nouveautés furent :

1. L'introduction de considérations chimiques plus rigoureuses dans l'étude de la cellule (à partir de 1935) ;

2. L'isolement des éléments subcellulaires par des centrifugations fractionnées (à partir de 1943) ;

3. L'étude au microscope électronique (à partir de 1952).

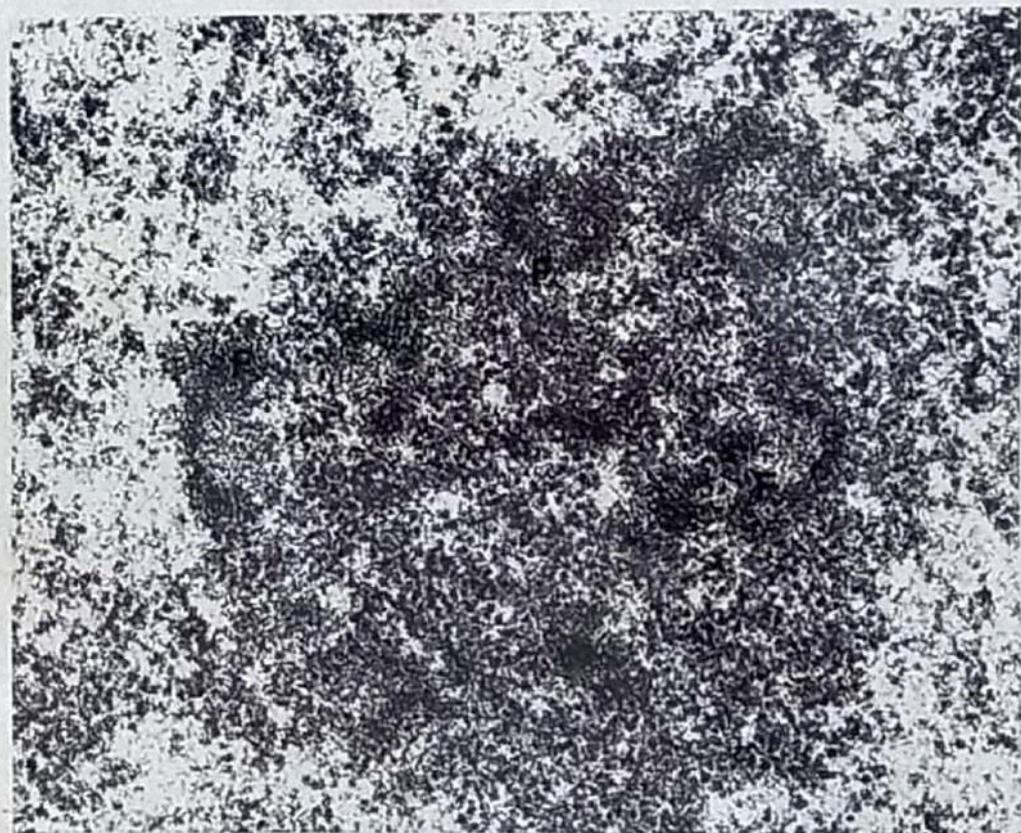
Aujourd'hui, nous nous faisons une idée cohérente de la cellule. Toutes ses structures internes ont acquis un sens. Nous connaissons le rôle, la composition chimique, les rapports entre eux des divers organites. La biochimie n'est compréhensible que dans le cadre cellulaire et la physiologie des organes ne s'explique bien qu'en tenant compte des structures particulières des cellules de chacun d'eux. La biologie s'est réunifiée autour du concept même de cellule.

Mais avant d'aborder la cellule telle qu'elle



30/50

Aspect de la zone de Golgi, en coupe, au microscope électronique (X 40 000) : un empilement de sacs (D) et de vacuoles diverses.



Au microscope électronique (X 40 000), le nucléole révèle, en coupe, sur ce document, des composants granulaires et filamenteux (F).

apparaît en 1974, nous voudrions mettre le lecteur dans la peau du chercheur qui a vu se dérouler cette triple révolution, lui faire revivre l'aventure qu'elle a constitué et comprendre les difficultés qui ont dû être surmontées.

Localiser des substances chimiques dans la cellule ? Facile à dire, pensaient les biologistes des années trente. La plupart des réactions

chimiques identifiant des substances un peu complexes demandent une purification préalable qui est impossible sans destruction de la cellule. Même si on dispose d'une réaction colorée bien spécifique qui montrera l'endroit où se trouve une substance, comment doser des quantités extraordinairement faibles (de l'ordre de  $10^{-12}$  grammes), dans des endroits extraordinairement petits de l'ordre du  $\mu\text{m}$ .



Dans le foie de rat (X 32 000), l'ergastoplasme (E), sous la forme de fentes étroites limitées par des membranes. Sur leur face externe sont alignés les ribosomes qui synthétisent les protéines. M : mitochondrie.

Patience, ces obstacles ont été surmontés. On rendit les réactions colorées plus spécifiques ; on réussit à associer au microscope des photomètres ultrasensibles. Ces progrès permirent à Tjörborn Cassperson et à Jean Brachet de montrer l'importance des acides nucléiques dans la cellule.

### L'irrésistible ascension des acides nucléiques

L'acide ribonucléique, présent dans les nucléoles et le cytoplasme, est surtout abondant dans les cellules qui synthétisent beau-

coup de protéines. Mais comme il est impossible qu'il se transforme lui-même en protéines, quel était donc son rôle dans leur synthèse ? On se perdait en hypothèses. L'autre acide nucléique, l'acide désoxyribonucléique, n'existe que dans les noyaux ; on le savait depuis longtemps. Des dosages précis d'André Boivin montrèrent que sa quantité est la même dans tous les noyaux même si leur taille varie de 1 à 1 000. Elle double exactement avant chaque division et se répartit également entre les cellules-filles. Les seules exceptions sont les ovules et les spermatozoïdes qui n'ont que la moitié de l'acide désoxyri-

#### LES ATOMES MARQUÉS

L'emploi d'isotopes radioactifs a permis d'étudier les transformations et les mouvements de très nombreuses substances à l'intérieur des cellules. On remplace un des atomes d'une molécule chimique par son homologue radioactif. Pour les produits organiques, on remplace le plus souvent un carbone normal par un  $^{14}\text{C}$ , ou un hydrogène simple par un tritium  $^3\text{H}$ . Cette substitution ne modifie en rien les propriétés chimiques de la substance en question qui, présentée à la cellule, y pénètre et y subit les modifications habituelles. Mais l'atome radioactif est comme un petit émetteur-radio attaché à la molécule, et qui permet de la suivre à la trace.

Lorsqu'une telle molécule « marquée » est injectée à des cellules, on peut ensuite l'extraire et mesurer la radioactivité, ce qui est une



façon de la doser. On peut aussi la localiser par autoradiographie : à la surface des cellules, on place une émulsion photographique qui ne sera impressionnée que juste au dessus de l'endroit où se trouve la substance radioactive. Quand le marqueur est du tritium, on peut ainsi localiser une substance dans telle ou telle structure cellulaire.

bonucléique des autres cellules. Quand ils sont réunis lors de la fécondation, la quantité normale est rétablie et transmise à toutes les autres cellules.

A peu près au même moment (1944), fut faite sur des bactéries une expérience qui devait changer le cours de la biologie. Avery montra que du DNA (sigle par lequel l'acide désoxyribonucléique allait devenir célèbre) extrait d'une race de bactéries et purifié, ajouté à une autre race, modifie celle-ci de manière héréditaire. La conclusion s'imposa très vite : le DNA, ce sont les gènes dont parlaient les généticiens depuis quarante ans sans rien soupçonner de leur nature chimique. La constance du DNA par cellule et sa répartition au cours de la division cellulaire s'expliquait fort bien par ce qu'on savait des chromosomes. Mais quel était donc le rôle des autres acides nucléiques ?

### Isoler les éléments subcellulaires

De toute façon, les techniques de mise en évidence de substances chimiques à l'intérieur des cellules sont soumises à trop de limitations. Pour étudier par la biochimie les structures subcellulaires, il fallait les isoler en

quantités appréciables. Perfectionnant des essais antérieurs, Albert Claude, Ardennais exilé à New York, centrifugea en 1943 une sorte de soupe faite de millions de cellules broyées. Les noyaux, plus denses, vont au fond les premiers. Un traitement plus long, à plus grande vitesse, permet d'obtenir les mitochondries. Si on tourne plus vite et plus longtemps encore, on obtient un troisième culot que Claude appela microsomes. On a enfin un surnageant.

Au début, cette centrifugation fractionnée était une technique bien imparfaite ; les fractions étaient mal séparées, car les divers éléments collaient parfois les uns aux autres et il était difficile de s'assurer que certains constituants chimiques ne s'échappaient pas d'une fraction pour en contaminer une autre. Certains vieux microscopistes protestaient contre cette « cytologie de la purée ». Mais la porte était ouverte pour l'étude biochimique des constituants cellulaires, que l'on obtenait, plus ou moins purs par centaines de milligrammes.

Très vite, on trouva que les mitochondries contenaient tous les enzymes de la chaîne respiratoire et que c'est là que la cellule transforme l'énergie fournie par les sucres en une forme plus utilisable pour ses synthèses,

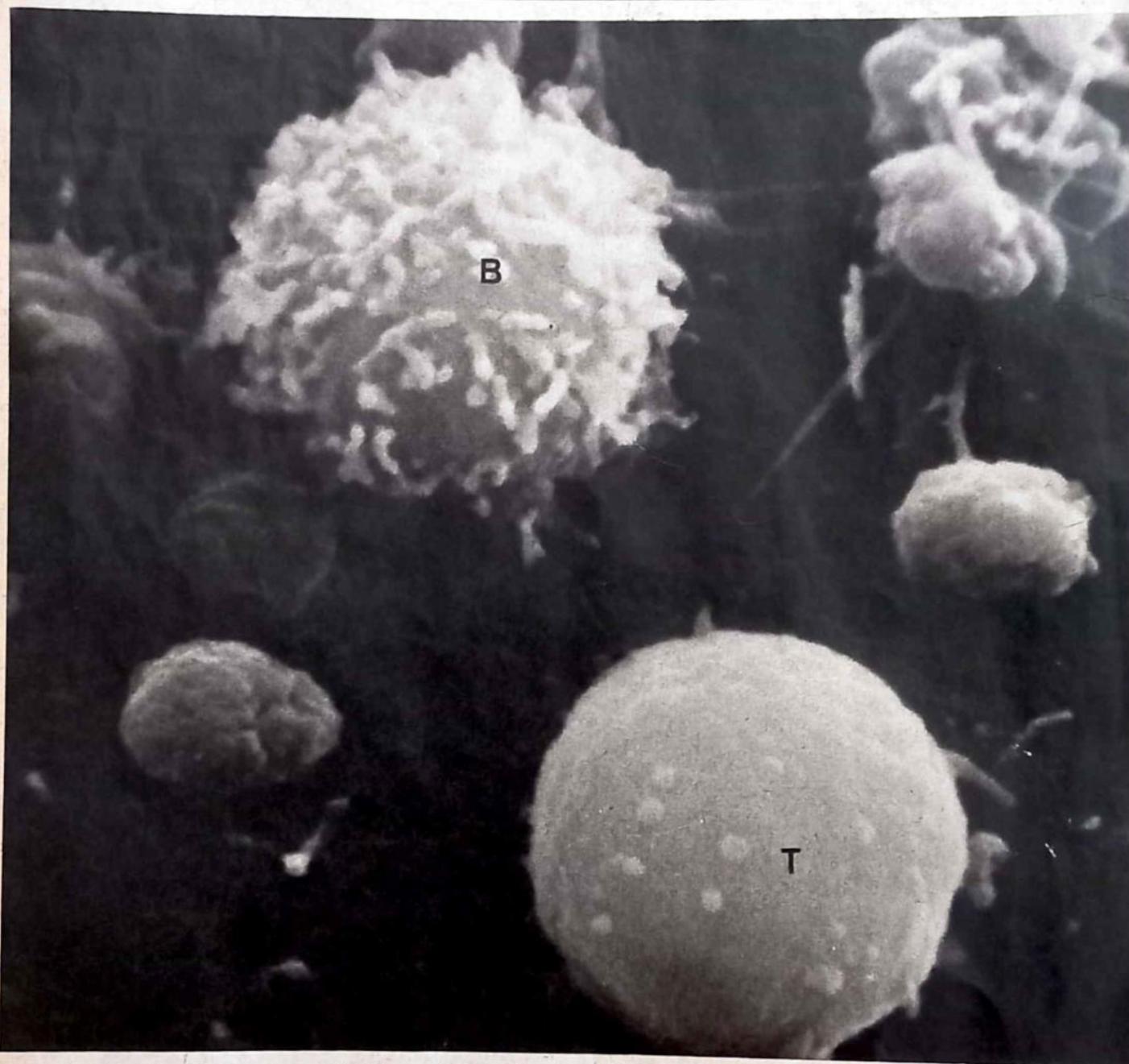


Portions de quatre cellules allongées côte à côte. En L, les limites cellulaires ; en M, mitochondrie, avec sa double membrane et ses crêtes transver-

sales ; en T, microtubules maintenant la rigidité de la cellule ; en E, ergastoplasme ; I signale des inclusions diverses. Grossissement : 38 000.



Membrane cellulaire. Quand la coupe est bien perpendiculaire, et à très fort grossissement, on peut distinguer deux lignes foncées (protéines), de part et d'autre d'un espace clair (lipides). A la surface, un matériel ténu et irrégulier, le glycocalix (X 40 000).



Au microscope électronique classique, il est impossible de faire la distinction entre ces deux cellules, lymphocytes T et B. Il n'en est plus de même au microscope électronique à balayage (X 13 500), où les membranes externes revêtent

des aspects très distincts. Les deux types de cellules ont des fonctions très différentes dans les réactions de défense immunitaires (voir article p. 60). Les petits éléments au voisinage des deux lymphocytes sont des plaquettes sanguines.

celle liée au troisième phosphate de l'adényl-triophosphate ou ATP. Si les mitochondries interviennent dans les sécrétions, c'est donc indirectement, par la fourniture d'énergie. Une idée fautive était corrigée et, pour la première fois, le rôle d'un des constituants essentiels du cytoplasme élucidé.

La fraction « microsomes » qui ne correspondait à rien de ce que le cytologiste avait décrit, attirait l'attention par sa richesse en acide ribonucléique (RNA) et par la possibilité, même isolée, de synthétiser des protéines. En fait, elle s'avéra être un mélange de membranes et de très petites particules que l'on pouvait séparer en centrifugeant encore plus longtemps et plus vite. Ces particules seules contenaient du RNA et synthétisaient les protéines. Elles devaient être beaucoup plus petites que tout ce qu'on avait isolé jusque-là. Il faudra attendre le microscope électronique pour les voir.

Tous ces progrès dans la compréhension du fonctionnement des cellules étaient, il faut bien l'avouer, un peu abstraits. Ils s'inscrivaient en courbes sur des graphiques alors qu'il eut été plus convainquant de pouvoir dire, pour chaque élément : voici son portrait, sa taille, sa forme et ses détails de structure.

## L'ultrastructure au microscope électronique

Le microscope optique, utilisant des rayons lumineux d'une longueur d'onde un peu inférieure à  $1/2 \mu\text{m}$  ne peut, pour des raisons théoriques, « voir » des détails inférieurs à  $1/4 \mu\text{m}$ . Un microscope employant des électrons au lieu de photons pouvait aller beaucoup plus loin. Mais la tâche de préparer des objets biologiques pour les y observer était hérissée de terribles difficultés.

Il fallait d'abord couper les cellules en tranches assez minces pour y voir des détails internes. Aucun métal ne pouvait être affûté avec assez de précision pour donner des tranches lisses 20 à 50 fois plus fines que celles qui suffisaient aux anciens microscopistes. On tenta de couper les tranches en biseau, espérant qu'un bord, au moins, ne serait pas trop épais. Fabriquer des microtomes coupant à  $0,1 \mu\text{m}$  alors que la précision d'usinage n'est que de  $1 \mu\text{m}$  paraissait impossible.

Comme le vide doit régner dans le microscope, il faut précipiter les constituants chimiques et déshydrater les tissus sans produire de distorsions. Hélas, pendant des années, les fragments de cellules assez minces pour être vus au microscope électronique apparaissaient comme des champs déchiquetés et bombardés. On y voyait moins de détails dont on pouvait être certain qu'au microscope ordinaire. Comme les microscopes électroniques eux-mêmes étaient à l'époque sujets aux pannes les plus fantaisistes, ces travaux étaient

terriblement ingrats et seuls quelques obstinés, doués d'une infinie patience, s'y adonnaient.

Peu à peu, tous les problèmes furent résolus. On réussit à couper régulièrement des tranches de  $1/10$  à  $1/20 \mu\text{m}$ . Le verre, cassé avec précaution, fournit des couteaux fort convenables, si bon marché qu'on pouvait les remplacer souvent. On trouva des fixations chimiques qui évitaient les distorsions. Brusquement, en 1952, à quelques semaines d'intervalle, trois laboratoires montraient les premières images convaincantes de l'intérieur d'une cellule : Keith Porter et Georges Palade dans le laboratoire de Claude à New York, Wilhelm Bernhard à Paris et Fritjof Sjöstrand à Uppsala publiaient des images qui se ressemblaient fort. Ils avaient triomphé.

En quelques années, tous les biologistes allaient apprendre à reconnaître les mitochondries, leurs crêtes et leurs doubles membranes, les nucléoles et leur aspect en éponge, l'appareil de Golgi formé de sacs empilés, la membrane nucléaire et ses pores, etc. On ne retrouvait pas les microsomes, mais les fameux grains qui fabriquaient les protéines se voyaient sur les clichés, soit isolés, soit alignés le long de membranes. D'abord appelés grains de Palade, on les nomma ribosomes. Plusieurs figures de cet article illustrent ces aspects.

## Développement de la biologie moléculaire

En 1953, la structure en double hélice de la molécule de DNA est découverte par James Watson et Francis Crick à Cambridge. On

### SEPARER LES ORGANITES CELLULAIRES

*La centrifugation fractionnée est la seule méthode qui permette d'obtenir des fractions cellulaires définies en quantité suffisante pour en faire une analyse biochimique correcte.*

*On broie mécaniquement un organe (un foie, par exemple) en prenant soin de faire éclater les membranes cellulaires externes mais non celles qui délimitent les organites intracellulaires ; on met ce broyat en suspension dans un liquide approprié et on utilise le fait que les parties les plus denses sédimentent plus vite que les autres. Le phénomène est très accéléré par la centrifugation.*

*Aujourd'hui, la centrifugation est souvent effectuée en gradient de densité. Les broyats sont déposés à la surface d'un liquide dont la densité va croissant jusqu'au fond du tube ; au cours de la longue centrifugation, les différents éléments s'étagent à des niveaux divers selon leur densité propre. Ceci permet, non seulement d'isoler de façon très précise les organites cellulaires, mais encore de les fractionner en des constituants beaucoup plus petits dont on peut faire l'analyse.*

comprend alors comment cette molécule immense peut se recopier elle-même avec une précision parfaite.

Dans la décennie qui suit, des armées de biochimistes se penchent sur trois problèmes :

1. Comment est codée, dans le DNA., l'information nécessaire à la synthèse des protéines ;

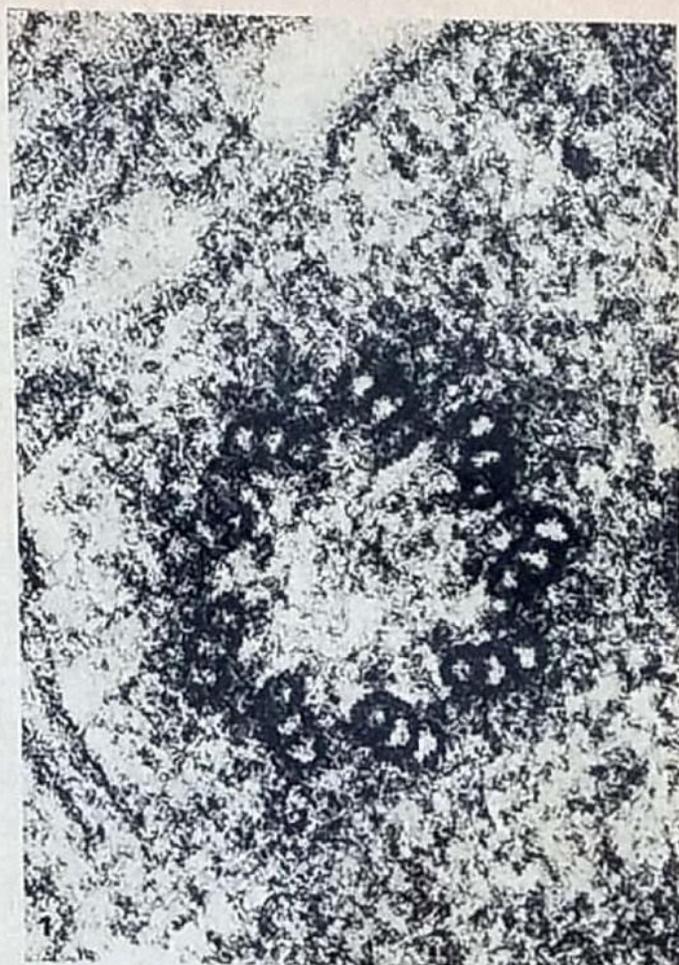
2. Comment cette information est-elle transmise du DNA aux ribosomes, machines à fabriquer les protéines ;

3. Comment la synthèse se fait-elle sur ces grains si complexes.

Le code fut complètement élucidé vers les années 1963-1965. Le RNA **messenger**, qui transfère l'information du DNA aux ribosomes fut découvert en 1960, par Jacques Monod et François Jacob, à l'institut Pasteur, dans des bactéries. Le fonctionnement de celles-ci est, à ce point de vue, un peu plus facile à débrouiller mais fondamentalement le même que celui des animaux supérieurs. Les ribosomes, bien que légèrement différents dans les deux cas, jouent le même rôle.

Si on ajoute un messenger convenable (et toute une série d'autres ingrédients), on peut obliger les ribosomes d'une espèce (par exemple du rat) à fabriquer des protéines d'une espèce très différente (par exemple de bactérie). Cependant, les ribosomes sont une machinerie si complexe qu'aujourd'hui encore on n'est pas parvenu à analyser complètement leur fonctionnement.

Une grande partie de ces développements biochimiques ont été rendus possibles par l'analyse de bactéries. Celles-ci ne contiennent pas de noyau, mais un DNA en forme d'anneau, et le même genre de systèmes biochimiques que les cellules plus complexes. On peut donc généraliser aujourd'hui sans arrière-pensée la théorie cellulaire. Certaines cellules ne séparant pas dans un compartiment



*Des microtubules paraissent présents dans toutes les cellules vraies, affectant des formes diverses.*

#### DU MICRON AU NANOMETRE

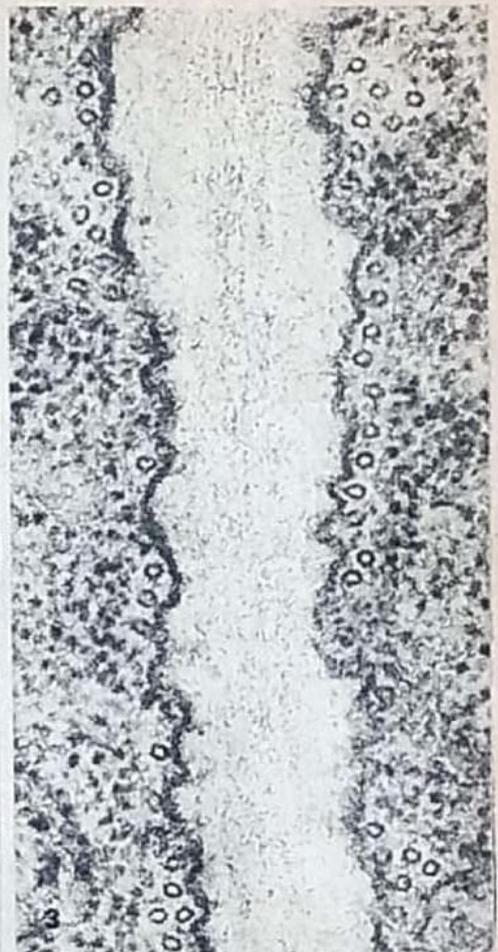
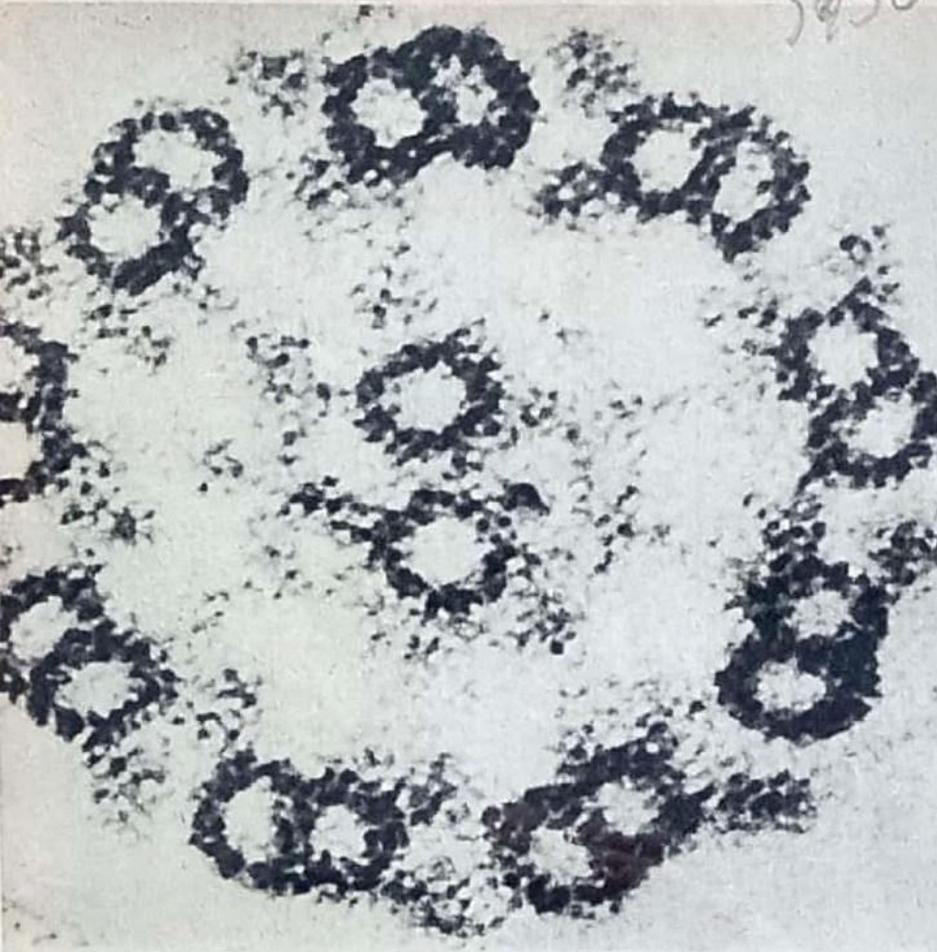
*Les cellules sont toujours de petite taille, même celles des baleines, et on ne peut les observer qu'au microscope. Les unités de mesure de leurs dimensions sont le micromètre ou micron ( $\mu\text{m}$ ) qui vaut un millième de millimètre, et le nanomètre (nm), mille fois plus petit encore. La raison de la petitesse des cellules est probablement simple : plus leur volume est grand, plus elles doivent avoir d'échanges avec l'extérieur pour maintenir leur activité. Or, ces échanges sont limités par la surface totale de la membrane externe. Si la forme ne change pas et que le volume décuple, des considérations géométriques simples montrent que la surface n'est multipliée que par 4. 6. Si le volume s'accroissait trop, la surface deviendrait proportionnellement trop faible. Certaines cellules sont cependant très longues ; elles sont alors extrêmement minces pour accroître leur surface.*

particulier des molécules très importantes comme le DNA. Ce sont les **Prokaryotes**, apparues sans doute en premier lieu sur la terre. Ce groupe contient les bactéries et quelques algues primitives. Toutes les autres cellules présentent des compartiments où ont lieu des activités différentes. Elles ont toujours un vrai noyau. Ce sont les **Eukaryotes**, qui correspondent à toutes les autres espèces.

Le lecteur est sans doute désorienté par cet exposé, dans le désordre chronologique, de l'invention de techniques et de découvertes disparates. C'est ainsi cependant que les biologistes ont appris quelque chose sur la cellule. Un domaine se développait beaucoup pendant quelques années, puis ne se modifiait plus guère pendant un certain temps, pour redémarrer ensuite. Les hypothèses brillantes succédaient aux hypothèses brillantes, mais mourraient souvent jeunes. Des controverses très vives, notamment sur la place des enzymes dans les mitochondries, se déroulaient devant un public de biologistes à la fois séduits devant l'intelligence et l'habileté des expériences, et narquois devant l'incapacité de certains à dominer des passions trop humaines.

Depuis, les spécialistes ont eu le temps d'assimiler les résultats de tous ces travaux. Il est donc temps de décrire de façon cohé-

3450



En 1, coupe de centriole au grossissement 160 000.  
En 2, coupe transversale d'un cil de protozoaire.

En 3, arrangement des microtubules contre les membranes cellulaires dans la racine de blé.

rente pour le lecteur profane la cellule telle qu'elle apparaît aujourd'hui dans ses aspects les plus fondamentaux.

### Vue dynamique de la cellule: le noyau et ses dérivés

La cellule peut être considérée comme une petite usine qui aurait une production spécifique, s'entretenirait et se réparerait sans intervention extérieure, et pourrait souvent aussi construire une copie identique à elle-même. De cette usine, le noyau représente la direction et cytoplasme les ateliers.

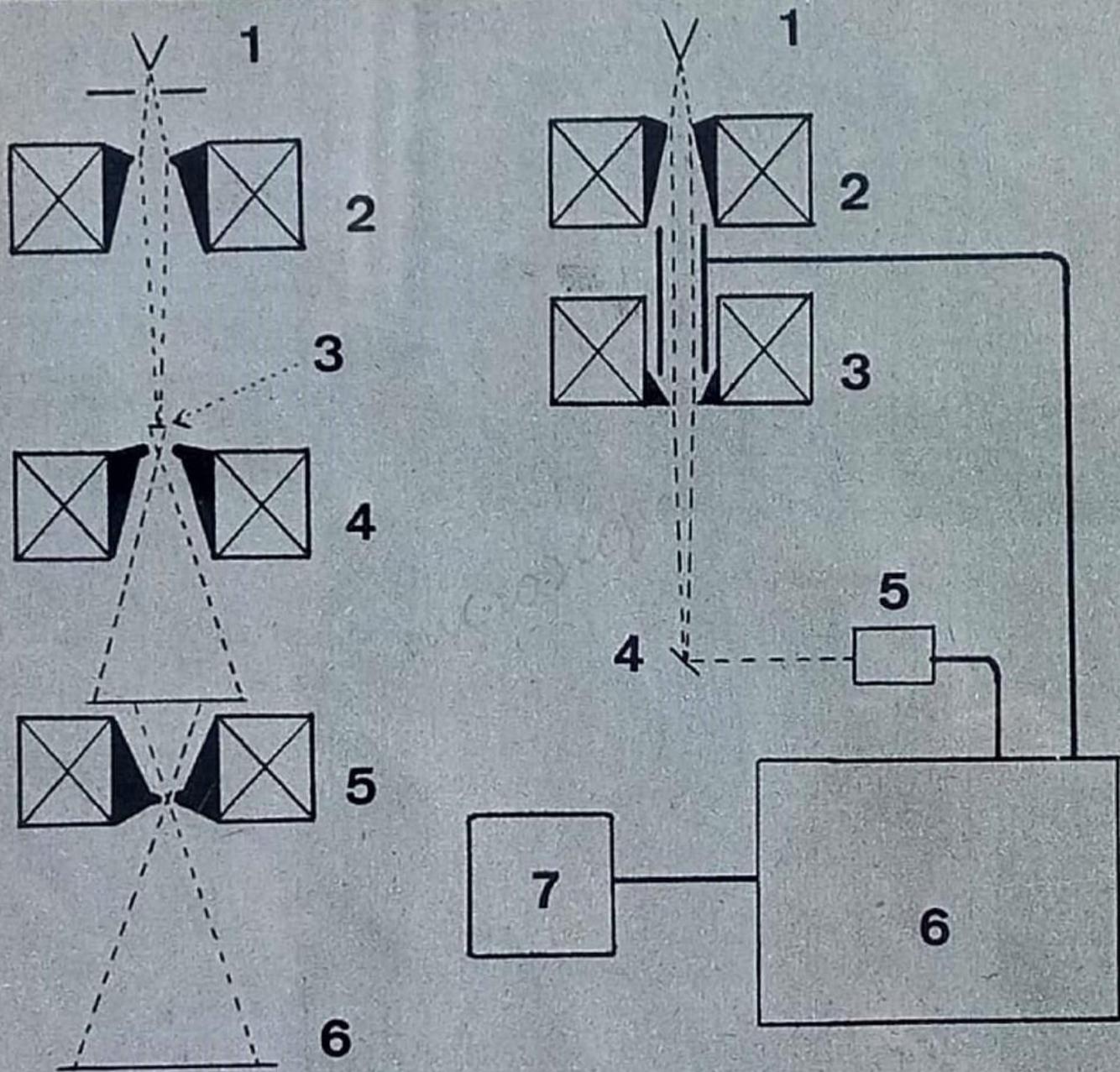
Tous les programmes de fabrication possibles des cellules de l'espèce considérée (ou, pourrait-on dire, des usines de cette industrie) sont enregistrés sur les molécules de DNA, équivalant à des bandes magnétiques ou à des fiches perforées. Le DNA a 2 nm (millièmes de micron) de diamètre, mais chaque cellule de l'homme en contient 1,8 mètre de long, ce qui correspond à près de 2 milliards de codons d'information (1) pour les synthèses de protéines. Même si on tient compte que tout est présent en quadruple et que de longues séquences sont parfois répétées en de nombreux exemplaires, on peut estimer assez grossièrement que nos cellules contiennent l'information nécessaire à la fabrication d'un

million de protéines différentes. Bien entendu, chacune ne s'adonne pas à toute la gamme de fabrication. Certaines d'entre-elles, en fin de vie, ne produisent même plus qu'un très petit nombre de protéines différentes.

Une grande partie du DNA est rassemblée en amas de chromatine dense qui ne peut pas être copié, tout comme des fiches en paquets serrés ne peuvent être lues. Seule l'information des molécules de DNA de la chromatine lâche est susceptible d'être transcrite, par un enzyme appelé **transcriptase**, sur des RNA messagers. Ceux-ci sont aussi de longues molécules, parfois de plusieurs microns de long. Ils sont envoyés en d'autres endroits du noyau et vers le cytoplasme. Il y a là un système qui permet de disséminer une information sans trop mettre à contribution (et risquer de perdre ou d'abîmer) le document original qui la porte.

Le noyau, plus précisément le nucléole, construit également les machines à fabriquer les protéines, c'est-à-dire les ribosomes. Ceux-ci sont des particules très complexes, contenant plusieurs espèces de RNA (différents des RNA messagers) et pas moins de vingt-trois protéines particulières, dont l'agencement et les rôles ne sont pas encore tous élu-

(1) Autrement dit, d'ordres pour la machinerie cytoplasmique.



Dans le microscope électronique classique, à transmission, les électrons émis par la cathode 1 sont focalisés sur l'objet 3 par le condenseur 2; la ou les lentilles de l'objectif 4 et la lentille projective 5 en donnent une image très agrandie sur un écran fluorescent 6 que l'on observe directement. Dans le microscop

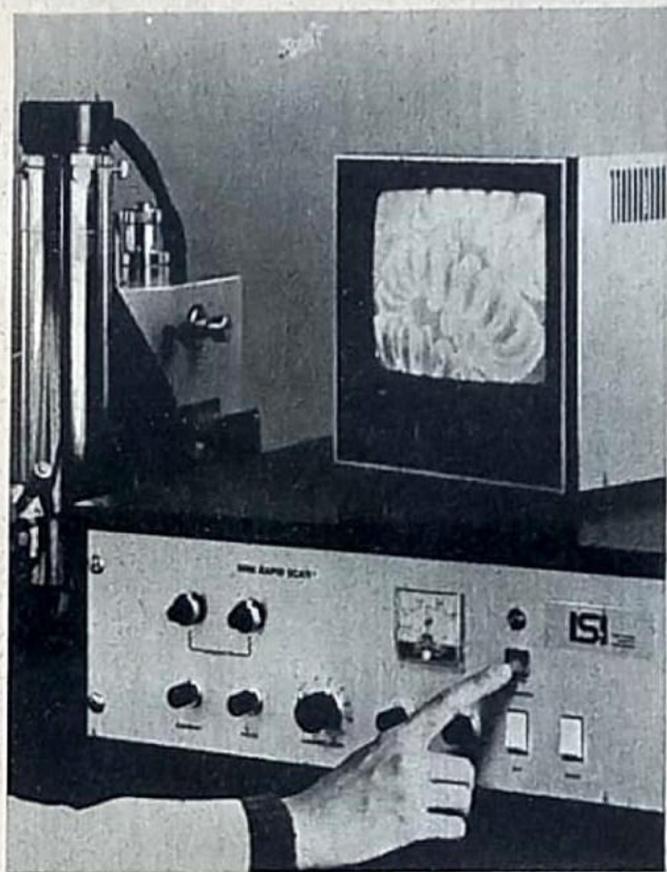
pe à balayage, les électrons émis par la cathode 1 sont focalisés par les lentilles 2 et 3 en un très petit point de l'objet 4 et réfléchis vers un récepteur 5. Un générateur de balayage 6 amène ce faisceau à parcourir toute la surface de l'objet. En résulte une image formée sur l'écran de télévision 7.

### VOIR AVEC DES ELECTRONS

Quand on remplace les photons par des électrons pour former une image microscopique, la résolution peut, en théorie, être 10 000 fois meilleure. En pratique, on est loin du compte. Les lentilles sont remplacées par des champs magnétiques courbes que l'on fait naître dans l'entrefer d'électroaimants, mais ils ne permettent pas une très grande ouverture numérique. De plus, les structures biologiques sont formées d'atomes légers qui dévient à peine les électrons. Pour introduire du contraste, on produit un précipité très fin de métaux lourds (Pb, Ur, W). Ce précipité se dépose sur les structures (contraste direct) ou remplit les interstices entre les molécules biologiques (contraste négatif). On est donc limité par la finesse du précipité.

Bien que la résolution du microscope électronique à transmission soit meilleure que 1 nm, on n'identifie pas, dans les coupes, les molécules biologiques, mais les structures qu'elles forment. Après purification, on peut cependant voir des molécules isolées de protéines ou d'acides nucléiques.

Depuis quelques années, le microscope électronique à balayage emploie un autre principe. La surface de l'objet (préalablement métallisée) est balayée par un faisceau très fin d'électrons comme lorsque se forme une image de télévision. On enregistre les électrons réfléchis, qui servent à former l'image sur un écran de télévision. Bien que les grandissements obtenus soient moins importants, cette technique donne des images très contrastées et d'une remarquable profondeur de champ.



*Vieux de quelques années seulement, le microscope à balayage donne des images de grossissement modeste mais de qualité souvent remarquable concernant les surfaces des objets biologiques.*

cidés. Les nucléoles, dont on savait depuis longtemps qu'ils interviennent dans les sécrétions, fabriquent évidemment plus de ribosomes dans les cellules où la production de protéines est particulièrement active.

Ces ribosomes partent des nucléoles en deux morceaux séparés, traversent les pores de la membrane nucléaire et se reconstituent, prêts à fonctionner, dans le cytoplasme. L'ensemble a une taille d'environ 18 nm et la forme de deux calottes séparées par une rainure. Dans celle-ci, passera la longue molécule de RNA messenger, à l'endroit où, chaînon après chaînon, les acides aminés seront liés les uns aux autres pour former les protéines.

Quand les protéines formées sont destinées à être « exportées » (comme dans les glandes) les ribosomes qui les fabriquent sont associés à des membranes. Ces membranes délimitent un réseau de fentes, l'**ergastoplasme**, dans lequel on peut suivre par autoradiographie la progression des protéines formées vers la zone de Golgi. Elles y seront emballées dans une membrane spéciale qui les isole du cytoplasme. Ces « paquets » sont les grains de sécrétion qui, stockés un certain temps, iront finalement déverser leur contenu à l'extérieur de la cellule.

C'est aussi dans la zone de Golgi que se forment les principaux **lysosomes**, qui con-

tiennent des enzymes capables de digérer la structure cellulaire ; mais ils sont soigneusement entourés d'une membrane imperméable. Si les lysosomes s'ouvrent dans le cytoplasme, celui-ci et ce qu'il contient est détruit. Cela arrive parfois, d'où le nom de **sacs-suicide** donné à ces éléments.

### **Vue dynamique de la cellule : énergie et matières premières**

Notre petite usine ne peut fonctionner sans énergie et sans matières premières.

Les cellules animales trouvent essentiellement leur énergie dans la destruction, en plusieurs étapes, du glucose. L'oxydation par l'oxygène termine cette dégradation (1). Mais l'énergie produite par ces réactions n'est pas utilisable telle quelle. Elle sert d'abord à produire des intermédiaires, dont le principal est l'ATP (acide adénosyl triphosphate) qui possède trois radicaux phosphate mis bout à bout. La plus grande partie de ces réactions a lieu dans les mitochondries, qui contiennent les nombreux enzymes nécessaires, soit sur leurs membranes et leurs crêtes, soit dans leur matrice centrale.

L'ATP formé par les mitochondries est cédé à tous les endroits du cytoplasme où des dépenses énergétiques sont nécessaires.

Les mitochondries (et les chloroplastes des plantes) occupent une place tout à fait à part parmi les constituants cellulaires. Les nouvelles mitochondries semblent nécessairement dériver des plus anciennes. Nous en héritons tant de notre mère (par l'ovule) que de notre père (par le spermatozoïde). Elles contiennent un peu de DNA en anneau qui est dépositaire de l'information nécessaire à la synthèse de quelques unes de leurs protéines. Elles ont aussi des ribosomes particuliers, un peu plus légers, qui ressemblent à ceux des bactéries. Cet ensemble de faits a suggéré l'hypothèse que les mitochondries sont le résultat d'une symbiose établie à une époque très ancienne entre des bactéries particulières et les premières cellules d'Eukaryotes. A l'heure actuelle, les mitochondries ne peuvent pas vivre isolées du cytoplasme qui les héberge et la plus grande partie de leurs constituants est d'ailleurs formée grâce à l'information contenue dans le noyau. Elles sont devenues des symbiotes obligatoires qui rendent des services indispensables à la cellule-hôte. Cette théorie, qui ne peut être prouvée, est audacieuse, mais très vraisemblable.

Les matières premières viennent de l'extérieur et sont importées à travers la membrane plasmique qui entoure toute la cellule. Son aspect est peu spectaculaire. Dans les conditions habituelles, au microscope électronique,

(1) Les cellules végétales trouvent en plus de l'énergie dans la lumière solaire.

elle apparaît généralement comme formée d'une couche de lipides (peu colorée) entre deux couches de protéines. Mais sa structure est vraisemblablement beaucoup plus complexe. Elle est le siège de nombreuses réactions, laissant pénétrer certaines molécules, en repoussant d'autres, ou faisant passer activement à l'intérieur du cytoplasme des substances puisées dans le milieu. Dans son épaisseur même (environ 80 nm), sont logés des récepteurs qui touchés à l'extérieur par certains messagers chimiques, déclenchent à l'intérieur une autre réaction. Par exemple, l'enzyme **adénylcyclase**, stimulé par une hormone qui n'entre pas dans la cellule, produit dans le cytoplasme de l'AMP cyclique (une molécule parente de l'ATP). Celui-ci va à son tour déclencher les réactions biochimiques caractéristiques de la réponse de la cellule à l'hormone.

L'étude des membranes, et pas seulement de celle qui entoure la cellule à l'extérieur, est à la fois difficile et importante. Elles forment des barrières, mais aussi des soupapes, laissant passer des molécules dans un sens et non dans l'autre. Un nombre important d'enzymes leur sont liés, ce qui fait que beaucoup des activités de la cellule n'ont lieu qu'à leur contact. Depuis quelques années, le microscope électronique à balayage, qui permet de voir l'aspect extérieur des objets sans exiger qu'on les ait découpés en tranches très minces, donne de la surface des cellules des images spectaculaires.

D'autres structures internes ont été mieux comprises au cours des dernières années : les microtubules et les microfilaments.

Toutes les cellules d'Eukaryotes contiennent des microtubules relativement rigides qui paraissent parfois former une sorte d'armature périphérique (dans les cellules végétales, par exemple), parfois orienter les autres structures, comme dans les cellules en division ou dans les très longs prolongements des cellules nerveuses. L'orientation de ces microtubules

est en relation, de façon complexe et mal comprise, avec l'emplacement des centrioles (qui sont cependant absents dans les plantes supérieures). Des protéines spéciales, de forme globuleuse, s'assemblent spontanément en chapelet spiralé pour former la paroi de ces longs tubes. La colchicine (1) et ses analogues ont une affinité très grande pour ces protéines et empêchent les tubules de se former. Dans ces conditions, la cellule n'a plus aucune rigidité, les mouvements orientés sont devenus impossibles et, si la cellule est en division, celle-ci ne se termine pas. Des effets spécifiques sur d'autres protéines permettent aussi d'identifier leurs fonctions : des faisceaux de microfilaments sont visibles au microscope électronique dans de nombreux cytoplasmes et constituent sans doute un système contractile qui est inhibé électivement par un autre poison, la cytochalasine B.

### Tout n'est pas encore clair...

Voici, en résumé, l'essentiel de ce qu'on sait sur la cellule en 1974. Beaucoup de cellules présentent en plus des aspects particuliers, liés à des fonctions spéciales à tel ou tel organe. Est-ce à dire que nous savons presque tout et que seuls des détails seront ajoutés à l'image que nous pouvons établir aujourd'hui ? Il serait naïf de le croire. Sur un point au moins, nous ressentons cruellement notre ignorance. Le noyau constitue le directeur, le chef d'orchestre des activités cellulaires. Mais comment lui sont indiquées l'orientation qu'il doit prendre, les fabrications qu'il doit, à tel ou tel moment, imposer au cytoplasme ? Nous savons que, dans de nombreux cas, cette évolution est imposée de l'extérieur. Lors du développement embryonnaire, les cellules, d'abord occupées seulement à se reproduire, se **différencient**, c'est-à-dire acquièrent, sous l'influence des conditions extérieures, l'aspect et les fonctions de l'organe auquel elles appartiendront. De même, de nombreuses cellules répondent à des stimuli hormonaux. Les cellules immunitaires répondent aux antigènes venus du dehors par la production de protéines spéciales, les anticorps, etc. Comment, dans tous ces cas, une modification des activités nucléaires dans un sens bien déterminé est-elle imposée ? Nous n'avons que des ébauches de réponse. Nous avons cité l'AMP cyclique. Certains virus cancérogènes contiennent une enzyme, la **transcriptase réverse**, qui oblige le noyau à copier le message génétique du virus. Mais beaucoup d'autres cas restent mystérieux.

Peut-être aurons-nous quelques réponses dans une dizaine d'années...

Henri Firket ■

#### L'ÉPAISSEUR DES COUPES

*Il est impossible de voir des détails plus petits que 1/10 ou 1/20 de l'épaisseur d'une coupe. Pour voir des structures de 2 à 3 nm, il faut faire des coupes de 50 nm. La construction de microtomes capables de couper aussi fin a posé des problèmes ardu, la moindre vibration, le moindre jeu, entraînant des déplacements plus importants que l'épaisseur souhaitée. Pour éviter l'un et l'autre, certains de ces appareils n'utilisent que la pesanteur comme force pour déplacer, devant le couteau, le bras qui porte la pièce ; ce bras est doucement chauffé, ce qui l'allonge suffisamment entre deux passages. Les couteaux de verre sont souvent remplacés aujourd'hui par des diamants taillés. Les meilleures coupes n'ont guère plus de 30 nm d'épaisseur.*

(1) Substance utilisée depuis longtemps comme anti-mitotique.

# LA REUSSITE

c'est d'abord  
une sérieuse  
formation

et pour L'ÉCOLE UNIVERSELLE  
c'est avant tout de bonnes études  
de base permettant d'acquérir  
les connaissances indispensables  
à l'exercice d'une profession.

## L'ÉCOLE UNIVERSELLE

### PAR CORRESPONDANCE

ETABLISSEMENT PRIVE CREE EN 1907

59 Bd Exelmans 75781 Paris Cedex 16

vous donnera cette Formation, quels que soient votre âge ou votre niveau.  
Elle met à votre disposition un enseignement adapté aux techniques nouvelles,  
une diversité de cours personnalisés  
répondant à toutes les situations et dans tous les secteurs.

Demandez l'envoi gratuit de la brochure qui vous  
intéresse en précisant les initiales et le N° 140

Révision pour tous les examens -  
Préparation spéciale B.E.P.C. - BAC

- P.R. **INFORMATIQUE**: Initiation - Cours de Programmation Honeywell-Bull ou I.B.M., de COBOL, de FORTRAN - C.A.P. aux fonctions de l'informatique - B.P. de l'informatique - B. Tn. en informatique (Stages prat. gratuits - Audio-visuel).
- E.C. **COMPTABILITE**: C.A.P. (Aide-comptable) - B.E.P., B.P., B. Tn., B.T.S., D.E.C.S. - (Aptitude - Probatoire - Certificats) - Expertise - C.S. révision comptable - C.S. juridique et fiscal - C.S. organisation et gestion - Caissier - Magasinier - Comptable - Comptabilité élémentaire - Comptabilité commerciale - Gestion financière.
- C.C. **COMMERCE**: C.A.P. (Employé de bureau, Banque, Sténo-Dactylo, Mécanographe, Assurances, Vendeur) - B.E.P., B.P., B. Tn., H.E.C., E.S.C. - Professorats - Directeur commerc. - Représentant. **MARKETING** - Gestion des entreprises - Publicité - Assurances - **HOTELLERIE**: Directeur Gérant d'Hôtel - C.A.P., B.P. Cuisinier - Commis de Restaurant - Employé d'Hôtel. **HOTESSE**: (Commerce et Tourisme).
- R.P. **RELATIONS PUBLIQUES ET ATTACHES DE PRESSE**
- C.S. **SECRETARIATS**: C.A.P., B.E.P., B.P., B. Tn., B.T.S. - Secrétaires de Direction, Bilingue, Trilingue, de Médecin, de Dentiste, d'Avocat - Secrétaire commerciale - Correspondance - **STENO** (Disques - Audio-visuel). **JOURNALISME** - Rédacteur - Secrétaire de Rédact. - Graphologie.
- A.G. **AGRICULTURE**: B.T.A. - Ecoles vétérinaires - Agent techn. forestier.
- I.N. **INDUSTRIE**: C.A.P., B.E.P., B.P., B. Tn., B.T.S. - Electro-techn. - Electronique - Mécanique Auto - Froid - Chimie. **DESSIN INDUSTRIEL**: C.A.P., B.P. - Admission F.P.A.
- T.B. **BATIMENT - METRE - TRAVAUX PUBLICS**: C.A.P., B.P., B.T.S. - Dessin du bâtiment - Chef de chantier - Conducteur de travaux - Métreur - Métreur-Vérificateur - Géomètre - Admission F.P.A.
- P.M. **CARRIERES SOCIALES et PARAMEDICALES**: Ecoles: Assistantes Sociales, Infirmières, Educateurs de jeunes enfants, Sages-Femmes, Auxiliaires de Puériculture, Puéricultrices, Masseur-Kinésithérapeute, Pédiatres - C.A. Aide-soignante - Visiteur médical - Cours de connaissances médicales élémentaires.
- S.T. **ESTHETICIENNE**: C.A.P. (Stages pratiques gratuits).
- C.B. **COIFFURE**: C.A.P. dame - **SOINS DE BEAUTE**: Esthétique - Manucure - Parfumerie - Diét.-Esthétique.
- C.D. **COUTURE - MODE**: C.A.P., B.P. - Couture - Coupe.
- R.T. **RADIO - TELEVISION**: (Noir et couleur) Monteur - Dépanneur. **ELECTRONIQUE**: B.E.P., B. Tn., B.T.S.
- C.I. **CINEMA**: Technique générale - Réalisation - Projection (C.A.P.).
- P.H. **PHOTOGRAPHIE**: Cours de Photo - C.A.P. Photographe.
- C.A. **AVIATION CIVILE**: Pilotes, Ingénieurs et techniciens, Hôtesse de l'air, Brevet de Pilote privé.
- M.M. **MARINE MARCHANDE**: Ecoles - Plaisance.
- C.M. **CARRIERES MILITAIRES**: Terre - Air - Mer.
- E.R. **LES EMPLOIS RESERVES**: (aux victimes civiles et militaires).
- F.P. **POUR DEVENIR FONCTIONNAIRE**: Administration - Educ. Nationale - Justice - Armées - Police - Economie et Finances - P.T.T. - Equipement - Santé Publique et Sécurité Sociale - Affaires Etrangères - S.N.C.F. - Douanes - Agriculture.

- T.C. **TOUTES LES CLASSES - TOUS LES EXAMENS**: du cours préparatoire aux classes terminales A-B-C-D-E, C.E.P., B.E. - Ecoles Normales - C.A. Pédagogique - B.E.P.C. - Admission en seconde - Baccalauréat - Classes préparant aux Grandes Ecoles - Classes techniques - B.E.P. - Bac. de technicien F-G-H, - Admission C.R.E.P.S. - Professorat - Maître d'Education Physique et Sportive (1e partie).
- E.D. **ETUDES DE DROIT**: Admis. en Faculté des non-bacheliers - Capacité - D.E.U.G. - Licence - Carrières juridiques - Droit civil - Droit commercial - Droit pénal - Législation du travail.
- E.S. **ETUDES SUPERIEURES DE SCIENCES**: Admis. en Faculté des non-bacheliers - D.E.U.G. - D.U.E.S. 2e année - C.A.P.E.S. - Agrégation - **MEDECINE** - P.C.E.M. 2e cycle - **PHARMACIE** - **ETUDES DENTAIRES**
- E.L. **ETUDES SUPERIEURES DE LETTRES**: Admis. en Faculté des non-bacheliers - D.E.U.G. - D.U.E.L. 2e année - C.A.P.E.S. - Agrégation.
- E.I. **ÉCOLES D'INGÉNIEURS**: (Toutes branches de l'industrie)
- O.R. **COURS PRATIQUES - ORTHOGRAPHE - REDACTION** Latin - Calcul - Conversation - Initiation Philosophie - Maths modernes. **SUR CASSETTES** ou **DISQUES**: Orthographe.
- L.V. **LANGUES ÉTRANGÈRES**: Anglais, Allemand, Espagnol, Russe, Italien, Chinois, Arabe - Chambres de commerce étrangères - Tourisme - Interprétariat - **SUR CASSETTES** ou **DISQUES**: Anglais, Allemand, Espagnol - Laboratoire Audio-Actif.
- P.C. **CULTURA**: Perfectionnement culturel - **UNIVERSA**: Initiation aux Etudes Supérieures.
- D.P. **DESSIN - PEINTURE - BEAUX ARTS**: Cours pratique, universel - Publicité - Mode - Décoration - Professorats - Gdes Ecoles - Antiquaire.
- E.M. **ETUDES MUSICALES**: Solfège - Piano - Violon - Guitare et tous instruments sous contrôle sonore - Professorats.

### FORMATION PERMANENTE des entreprises

Demandez gratuitement  
la documentation spéciale F.P.P. 140  
ou la visite de notre Formateur-conseil.

### BON D'ORIENTATION GRATUIT N° 140

Nom-prénom \_\_\_\_\_  
Adresse \_\_\_\_\_  
Niveau d'études \_\_\_\_\_ âge \_\_\_\_\_  
Diplômes \_\_\_\_\_  
INITIALES DE LA BROCHURE DEMANDÉE:  PROFESSION CHOISIE:

**ÉCOLE UNIVERSELLE**  
PAR CORRESPONDANCE

59 Bd Exelmans 75781 Paris Cedex 16

14, Chemin de Fabron 06200 NICE  
43, Rue Walders-Rouveau  
89008 LYON  
15, Rue des Minimes-Blancs  
31000 TOULOUSE

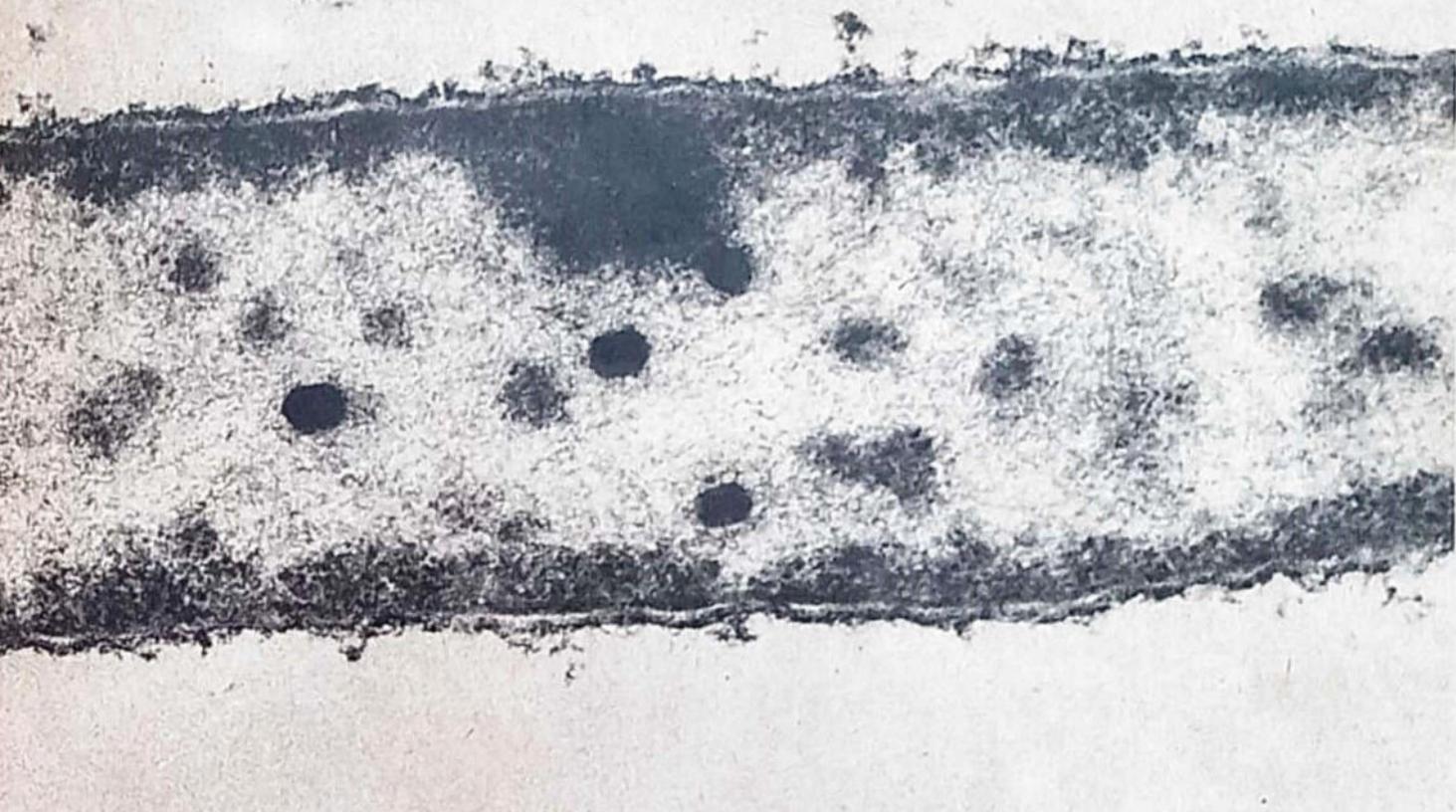
sté. tchn. publicité

# LE CODE GÉNÉTIQUE ET SA TRADUCTION



*L'unité du monde des êtres vivants, perçue par les évolutionnistes du XIX<sup>e</sup> siècle, a reçu une éclatante confirmation avec les découvertes de la biologie moléculaire. Avec elle, de la sardine à l'éléphant, la prolifération des espèces se réduit à un jeu de variations sur une trame fondamentale commune. Celle des mécanismes biochimiques assurant la transmission et le décryptage du message de l'hérédité porté par les chromosomes.*

J.C. Revy-Pitch



**C'**est quand même beau la Nature ! Toutes ces espèces animales, toutes ces plantes, tous ces insectes. Quelle diversité ! Et ce monde des microorganismes aux formes étranges, aux extraordinaires modes de vie que l'on découvre sous le microscope : protozoaires, algues unicellulaires, moisissures, bactéries...

C'est quand même beau la Nature ! Car cette infinie diversité des êtres vivants est en réalité sous-tendue par des processus fondamentaux communs qui signent leur unicité. De la bactérie à l'homme, de la puce à l'éléphant, ce sont les mêmes mécanismes qui opèrent pour assurer leur fonctionnement, fonder leurs caractères spécifiques. Qu'ils soient ou non à l'origine de certains cancers (1), les virus n'échappent pas à cette règle. Pour persister ou se multiplier dans les cellules qu'ils infectent, ils utilisent la machinerie qui permet à ces cellules de subsister et de se diviser. Une seule phrase permet de résumer l'essentiel des mécanismes communs à l'ensemble des espèces. « L'ordre dans lequel se trouvent disposées les quatre bases qui, assemblées, forment un segment donné d'une molécule d'acide désoxyribonucléique, est à l'origine de la mise en place selon un ordre donné des vingt acides aminés qui, assem-

*En page de gauche, les chromosomes, supports du patrimoine génétique, dans des œufs d'ascaris (ver parasite) en voie de segmentation. Ci-dessus, des particules virales (bactériophage) à l'intérieur d'une bactérie ; le matériel génétique du virus mobilise les enzymes du corps bactérien.*

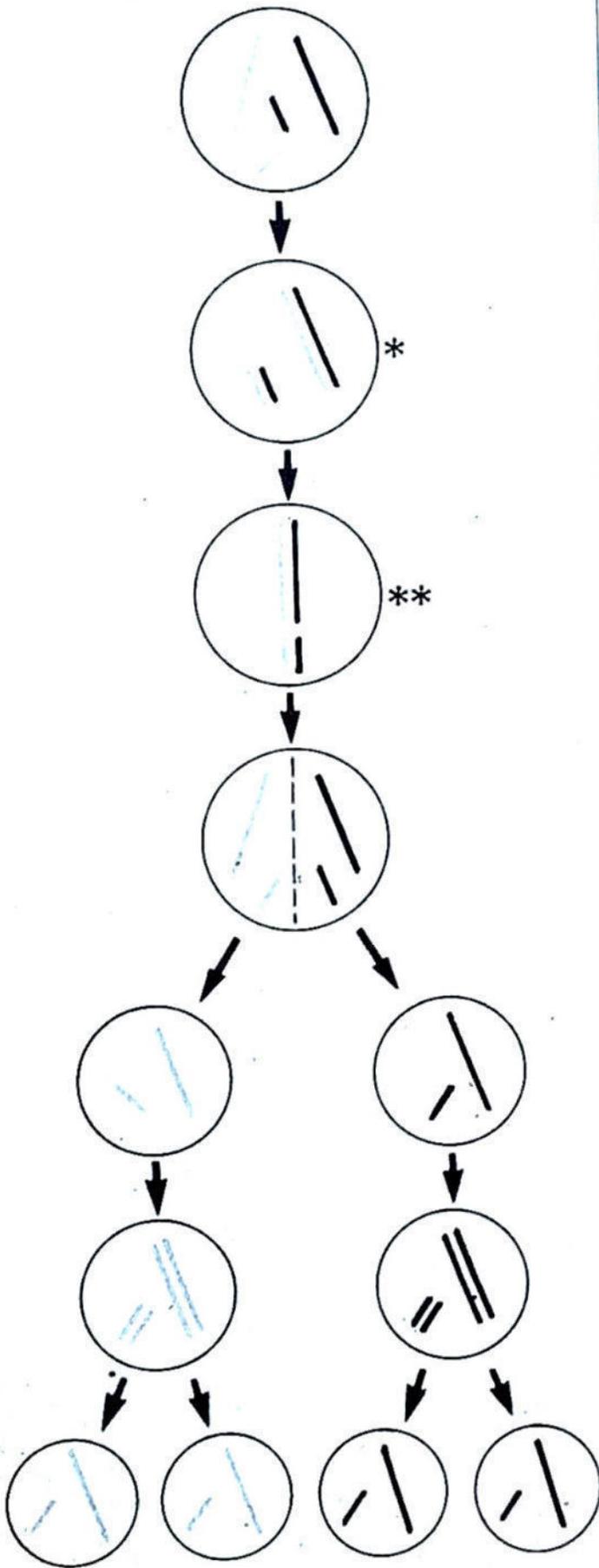
blés, vont constituer une protéine, lui imposant sa forme et sa fonction ».

Puisque ces processus sont communs à tous les êtres vivants et que chacun de nous s'intéresse d'abord à lui-même, pourquoi ne pas prendre l'exemple de l'Homme ?

Lorsqu'on prélève des cellules chez une femme, qu'on les traite par certains colorants et qu'on les examine au microscope, on observe dans le noyau de chacune d'elles des formations que l'on appelle chromosomes. Quelles que soient les cellules examinées, on en dénombre 46, sauf s'il s'agit des ovules qui n'en comptent que 23. Un examen attentif de ces 46 chromosomes permet de les classer selon leur forme, leur taille, certaines particularités de leur aspect. On constate alors qu'il y a en réalité 23 paires de chromosomes, chaque paire étant constituée de deux chromosomes semblables, dits homologues. On différencie parmi ces paires un couple de chromosomes homologues particuliers que l'on dénomme les chromosomes X. La formule chromosomique de toute femme s'écrit alors 46, XX. Quant aux ovules, ils ne comportent qu'un seul représentant de chaque paire, et par conséquent un seul chromosome X.

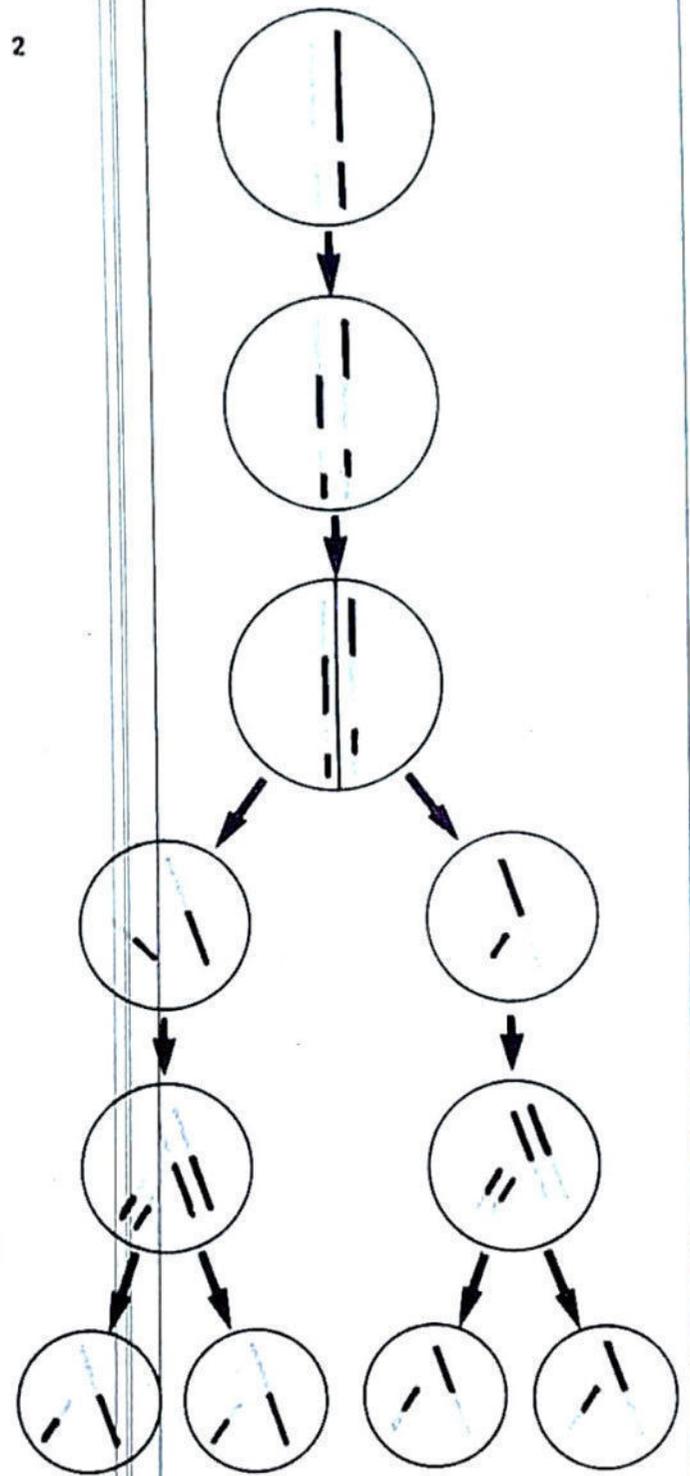
(1) De nombreux cancers des animaux sont d'origine virale. De nombreux virus peuvent transformer des cellules humaines normales, cultivées en dehors de l'organisme, en cellules cancéreuses. Il n'a pas encore été démontré que des cancers humains soient provoqués par des virus.

1



Comment les cellules sexuelles acquièrent leur formule chromosomique.

2



Des échanges de segments se produisent lors de la formation des cellules sexuelles.

Chez l'homme, on trouve également 22 paires de chromosomes homologues, mais la vingt-troisième paire est formée par deux chromosomes différents : un chromosome X et un chromosome Y. La formule chromosomique de tout homme s'écrit donc 46, XY, et les spermatozoïdes contiennent 23 chromosomes, dont soit un chromosome X, soit un chromosome Y.

Lors de la fécondation, si c'est un spermatozoïde de type Y qui rencontre un ovule (obligatoirement de type X), l'œuf sera XY et c'est un garçon qui naîtra. Si la rencontre de l'ovule se fait avec un spermatozoïde X,

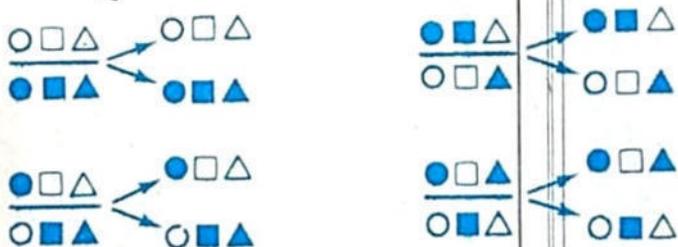
l'œuf sera XX et c'est une fille qui viendra au monde. Le sexe de l'enfant à naître est donc imposé par le père (qui n'en peut mais !) et la seule différence à ce niveau entre une femme et un homme est que l'une est XX, alors que l'autre est XY.

## Un brassage du matériel héréditaire

C'est au cours de la formation des cellules sexuées que prennent place les mécanismes qui aboutiront à leurs formules chromosomiques. Ils peuvent être schématisés conformément au schéma 1 dans le cas d'une cellule-mère contenant 2 paires de chromosomes.

Deux types de processus ont pour effet de fournir des cellules sexuées qui, bien que formées par un même individu, auront des équipements chromosomiques différents. L'un se situe au moment où les chromosomes homologues sont appariés. Il y a alors échange réciproque de parties plus ou moins grandes de chromosomes (schéma 2).

L'autre est dû à ce que la disposition des chromosomes homologues se fait de façon aléatoire. Si l'on prend l'exemple d'une cellule contenant 3 paires de chromosomes homologues schématisés  $\circ\bullet$ ;  $\square\blacksquare$ ;  $\triangle\blacktriangle$ , les répartitions suivantes, avec leurs conséquences, sont également probables.



Dans l'exemple choisi, on aboutit à  $2^3$ , soit à 8 combinaisons différentes également probables. Dans le cas de l'homme, le nombre de telles combinaisons est de  $2^{23}$ , soit environ 8 millions. Il y a donc un véritable brassage du matériel chromosomique d'une génération à l'autre.

Il existe, de par le monde, un certain nombre de familles dans lesquelles des garçons présentent des troubles tout à fait caractéristiques : un développement mental retardé, des mouvements non contrôlés, et surtout une tendance irrépressible à l'automutilation. Ces jeunes garçons se mordent les lèvres, la langue, les doigts, allant jusqu'à l'amputation. Et ceci bien qu'ils soient conscients de la douleur qu'ils vont ressentir et qu'ils redoutent. Ces caractères particuliers, que ne présentent pas les parents, sont regroupés sous le terme de syndrome de Lesch-Nyhan. Il s'agit d'une maladie héréditaire dont le déterminant est situé sur le chromosome X. Il existe donc, chez la mère de tels enfants, un chromosome X différent du chromosome X normal : elle peut

être schématisée  $XX^X$ . Puisque le père est normal, c'est qu'il est XY.

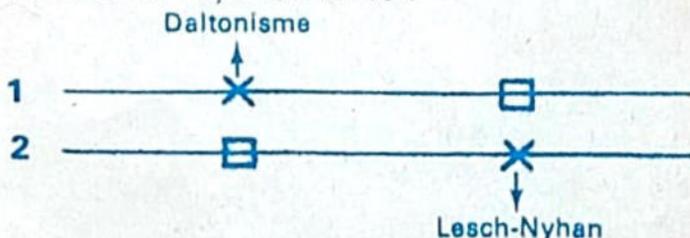
Le tableau suivant permet de comprendre comment des garçons affectés par cette maladie peuvent naître de parents normaux.

	Spermatozoïdes	
	X	Y
Ovules		
X	XX	XY
$X^X$	$X^X$	$X^X$ Y

Il y a donc un risque sur deux de voir naître un garçon qui sera malade. La fille  $X^X$  ne le sera pas, mais pourra transmettre à la moitié de ses fils le caractère en question.

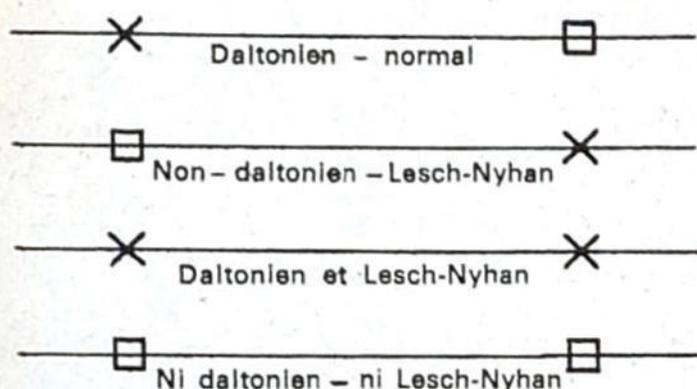
Si la mère  $X^X$ , ou les filles, ne manifestent pas le caractère, c'est qu'il ne s'exprime pas du fait de la présence d'un chromosome X normal. On dit que le caractère est récessif. Les femmes ne présenteraient le syndrome que si elles étaient  $X^X X^X$ , ayant reçu l'autre  $X^X$  de leur père. Mais les garçons qui sont atteints par cette maladie sont incurables et n'ont pas de descendants. Chez les hommes, le chromosome Y ne joue pas le même rôle et le chromosome X peut exprimer toutes ses potentialités, comme s'il était seul.

Ce n'est pas la totalité du chromosome X qui est en cause, mais un endroit bien précis de celui-ci. Pour illustrer ce point, on peut considérer le cas du daltonisme. Il s'agit d'un caractère héréditaire récessif dont le déterminant est lui aussi situé sur le chromosome X. Une femme qui n'est pas daltonienne et qui ne présente pas le syndrome de Lesch-Nyhan peut avoir des garçons qui possèdent ces deux caractères, l'un ou l'autre d'entre eux, ou être normaux. Ce résultat se comprend si l'on admet, ce qui a été amplement démontré, que les déterminants en cause sont situés en des lieux différents du chromosome X et que des échanges s'effectuent entre les deux chromosomes X homologues. Nous pouvons schématiser les chromosomes X de la mère de la façon suivante :



Au cours de la formation des ovules, la plupart d'entre eux vont recevoir soit le chromosome 1, soit le chromosome 2. Mais des échanges, des recombinaisons, peuvent se faire entre les deux chromosomes, de sorte qu'un petit nombre d'ovules recevront la com-

binaison permettant l'expression des deux gènes, et, en nombre sensiblement égal, la combinaison réciproque de gènes normaux. Après fécondation par un spermatozoïde Y, on pourra avoir des garçons des types suivants.

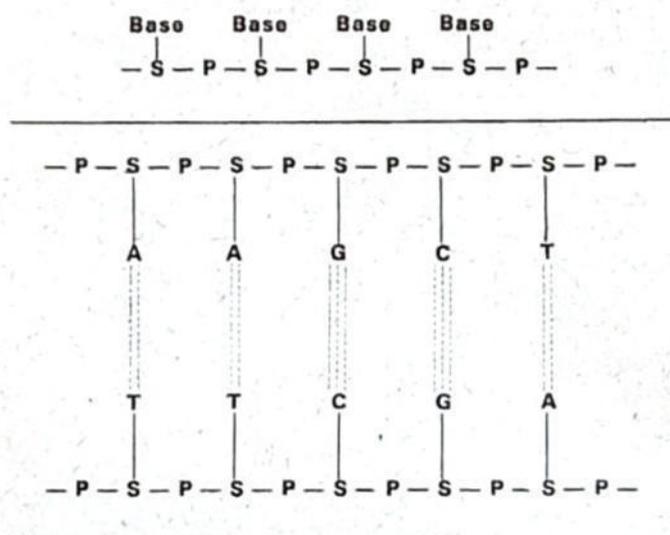
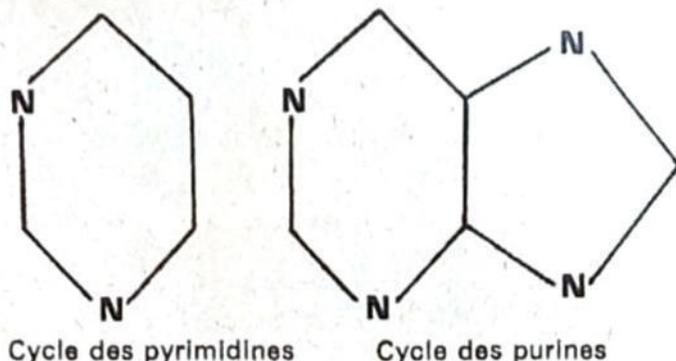


Cette indépendance des déterminants héréditaires est très générale : un chromosome quelconque peut très bien porter de très nombreux déterminants dont chacun impose à l'organisme un caractère particulier. Cependant, au cours de la formation des cellules sexuelles, ces déterminants sont séparés les uns des autres par des processus de recombinaison. Cette seule donnée de fait (il en est d'autres) devrait suffire à rendre claire l'absurdité du racisme. Les caractères héréditaires que l'on associe généralement pour définir une « race », comme par exemple la couleur de la peau, la forme du nez, la texture des cheveux, sont en réalité parfaitement indépendants, comme ils le sont des facultés mentales, dont il reste encore à montrer dans quelle mesure elles sont héréditaires.

### Du caractère hérité au gène

Si nous reprenons l'exemple du syndrome de Lesch-Nyhan, il existe donc sur le chromosome X, en un lieu qui a été précisé, un déterminant, un gène, qui, lorsqu'il est modifié, impose à l'organisme des caractères particuliers. Par quel mécanisme ? Le gène non modifié gouverne la synthèse d'un enzyme, c'est-à-dire d'une protéine spécifique douée d'activité catalytique. Cette protéine catalyse une réaction qui est nécessaire au fonctionnement des cellules. Chez les garçons affectés, cet enzyme n'existe pas. Ceci parce que le gène responsable est sous une autre forme que la forme habituelle. Dans l'exemple pris, les symptômes caractéristiques sont à rapporter au défaut d'activité de ce seul enzyme dans les cellules nerveuses qui coordonnent les mouvements.

Le constituant principal de chaque chromosome est l'acide désoxyribonucléique (ADN), c'est-à-dire une longue molécule formée par l'agencement de quatre constituants : deux dérivés des bases pyrimidiques, la thymine (T) et la cytosine (C) ; deux dérivés des bases puriques, l'adénine (A) et la guanine (G).



Ces différents constituants sont liés entre eux par l'intermédiaire d'un sucre (S), le désoxyribose, et de groupes phosphoriques (P).

Les molécules d'ADN sont le plus souvent formées de deux chaînes hélicoïdales maintenues entre elles par des liaisons faibles qui s'établissent entre, d'une part, A et T, d'autre part G et C (voir schéma ci-dessus).

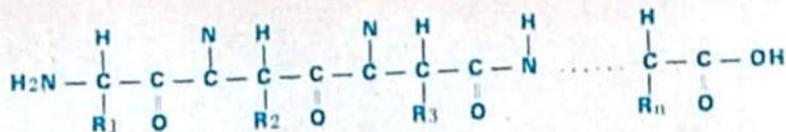
Si l'on considère l'ordre dans lequel sont disposées A, T, G, C, les unes par rapport aux autres, chaque chaîne est donc complémentaire de l'autre. Il est clair que, dans un tel système, la seule possibilité de variation provient de la disposition respective des quatre symboles. Un gène, c'est donc un assemblage, dans un ordre donné, d'un certain nombre de ces quatre bases, et on peut considérer qu'il est analogue à une « phrase » écrite dans un langage codé à l'aide d'un alphabet formé de quatre « lettres ».

Un gène modifié (muté), c'est une phrase modifiée de telle sorte qu'elle est dépourvue de signification ou que sa signification devient différente, du fait par exemple du remplacement d'un symbole par un autre.

Encore faut-il que le message, et ses altérations, soit transmis aux générations successives. C'est le mode de synthèse des A.D.N. (leur réplique) qui l'assure. En effet, chaque chaîne sert de matrice pour la synthèse d'une chaîne complémentaire, qui est donc identique à l'autre (1), ce que montre le schéma p. 27.

Les nouvelles doubles hélices seront répar-





Toutes les protéines de toutes les cellules de tous les êtres vivants sont formées par l'assemblage de plusieurs dizaines, souvent de plusieurs centaines, d'acides aminés. Du fait de la géométrie des atomes à l'intérieur de leur molécule et des forces (faibles) qui s'exercent entre eux, les chaînes protéiques se replient sur elles-mêmes et adoptent des formes particulières qui leurs imposent leurs fonctions spécifiques. Il en est ainsi aussi bien des enzymes, protéines dotées d'activité catalytique, des protéines qui concourent à l'édification des structures cellulaires, de certaines hormones, ou des anticorps.

Toute protéine est caractérisée par l'ordre dans lequel les acides aminés sont disposés les uns par rapport aux autres. C'est cette disposition même qui est à l'origine de la fonction finalement assumée. Une protéine peut donc être considérée comme une phrase, écrite dans un langage différent de celui qui est propre aux ADN, et dont l'alphabet comporte 20 symboles, les 20 acides aminés.

On aboutit ainsi à la notion simple selon laquelle la disposition respective des bases nucléiques règle l'assemblage des acides aminés les uns par rapport aux autres.

Comment donc s'effectue le passage du langage « nucléique » au langage « protéique » ? Autrement dit, quels sont les mécanismes et les règles qui président au déchiffrement du code génétique, à sa traduction ?

Deux processus, tous deux orientés, sont mis en jeu :

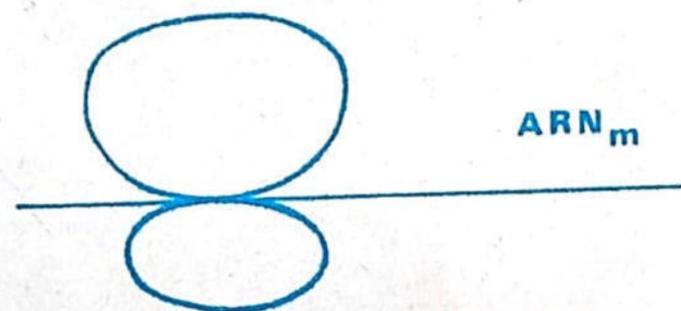
Au cours de la **transcription**, l'un des brins de la double hélice d'ADN sert de matrice pour la synthèse d'une chaîne complémentaire d'acide ribonucléique (ARN) <sup>(1)</sup>. Au cours de cette synthèse, les bases sont mises en place les unes à la suite des autres, à partir d'un point de départ, toujours dans la même direction, jusqu'à ce que la lecture se termine.

Une modification intéressant l'une des bases de l'ADN va donc se répercuter au niveau de l'ARN.

Les règles de complémentarité A-U, G-C imposent la mise en place des bases constitutives de l'ARN selon l'ordre dans lequel se trouvent disposées celles de l'ADN. L'ADN ainsi synthétisé est dit ARN messager (ARN<sub>m</sub>) si le gène transcrit gouverne la synthèse d'une protéine. D'autres types de molécules d'ARN sont synthétisées selon

le même processus. Elles vont concourir à la synthèse des protéines, mais ne seront pas directement responsables de leur spécificité.

Au cours de l'étape de **traduction** proprement dite, l'ARN<sub>m</sub> sert de matrice pour la mise en place, selon un ordre rigoureux, des acides aminés formant la protéine. La traduction est un processus complexe dont toutes les réactions ne sont pas encore élucidées. Elle s'effectue au niveau des ribosomes, particules qui contiennent de l'ARN (ARN ribosomique) englobé dans une structure protéique. L'ARN<sub>m</sub> et le ribosome forment un complexe.



C'est au niveau de ce complexe que viennent se fixer les molécules traductrices, les ARN de transfert (ARN<sub>t</sub>), chacun d'eux ayant été au préalable couplé à un acide aminé particulier, réaction catalysée par un enzyme spécifique.

## La synthèse des protéines

La complémentarité des bases entre l'ARN<sub>m</sub> et l'ARN<sub>t</sub> guide le processus de traduction et est donc à l'origine de la spécificité. Le premier ARN<sub>t</sub>, à se mettre en place, celui par lequel débute la traduction, est l'ARN<sub>t</sub> couplé à un dérivé de la méthionine (un des 20 acides aminés). La lecture du message commence par les 3 bases AUG, qui constituent le signal de début de lecture.

Le deuxième ARN<sub>t</sub>, à se mettre en place, correspond aux trois bases suivantes du message. Dans l'exemple choisi, il s'agit de l'ARN<sub>t</sub> lié à l'acide aminé histidine.

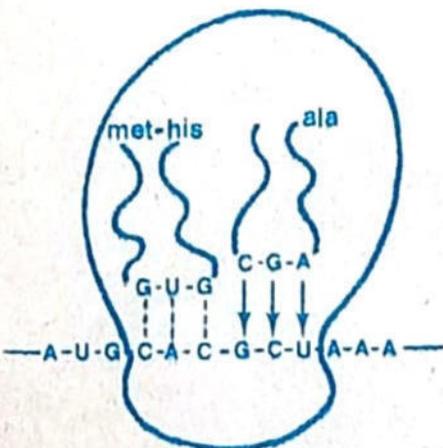
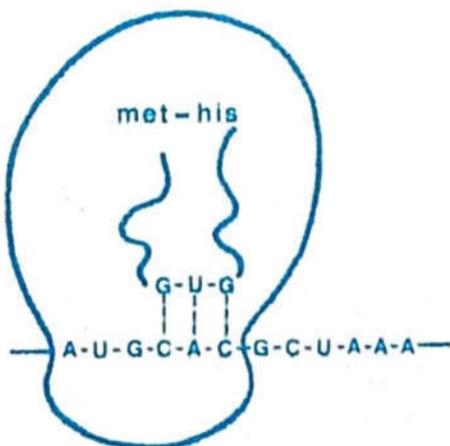
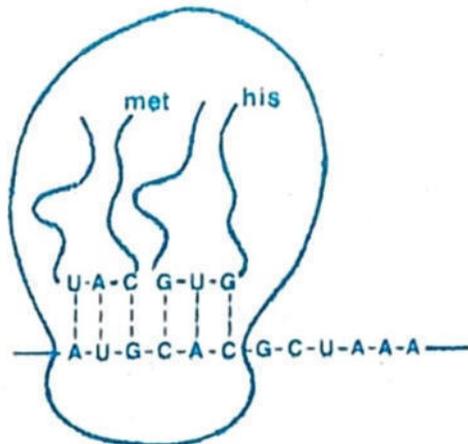
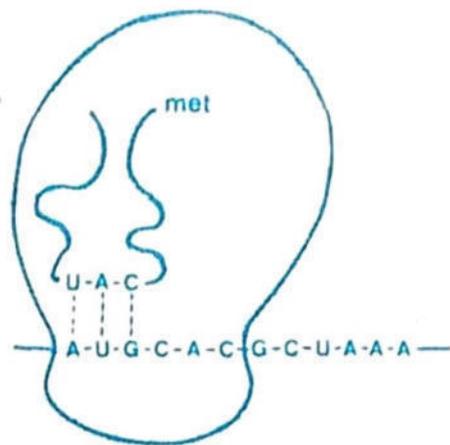
Les deux acides aminés ainsi mis en place sont liés entre eux et le premier ARN<sub>t</sub> est libéré.

Il y a ensuite translation et mise en place d'un troisième ARN<sub>t</sub> — acide aminé.

Le processus se poursuit jusqu'à ce que les trois bases UAA ou UAG qui sont des signaux de fin de lecture soient rencontrées. La protéine synthétisée est alors libérée et prête à jouer son rôle.

La spécificité, l'ordre dans lequel les acides

(1) Les ARN ont la même structure que les ADN. Les différences sont dues à ce que le sucre est le ribose, et non le désoxyribose, et que la thymine est remplacée par l'uracile (U). En général les ARN ne sont pas en double hélice.



Assemblage des acides aminés par le jeu des ARN messagers et des ARN de transfert au niveau des ribosomes.

aminés sont mis en place, est donc assurée par l'ordre dans lequel se trouvent disposées A, U, G et C dans l'ARN<sub>m</sub>. Cet ordre dérive en fait de celui des éléments A, T, G et C du segment d'ADN qui a servi de matrice pour la synthèse de l'ARN<sub>m</sub>.

Ce sont donc des groupes de trois bases qui interviennent, chaque groupe constituant ce que l'on appelle un **codon**. Grâce à de remarquables travaux, nous connaissons maintenant le dictionnaire qui permet la traduction, la grille de décryptage. C'est-à-dire que nous savons qu'à tel acide aminé correspond tel codon de l'ARN messager. Le code est universel, c'est-à-dire que ce sont les mêmes codons qui, chez tous les organismes, sont responsables de la mise en place des mêmes acides aminés.

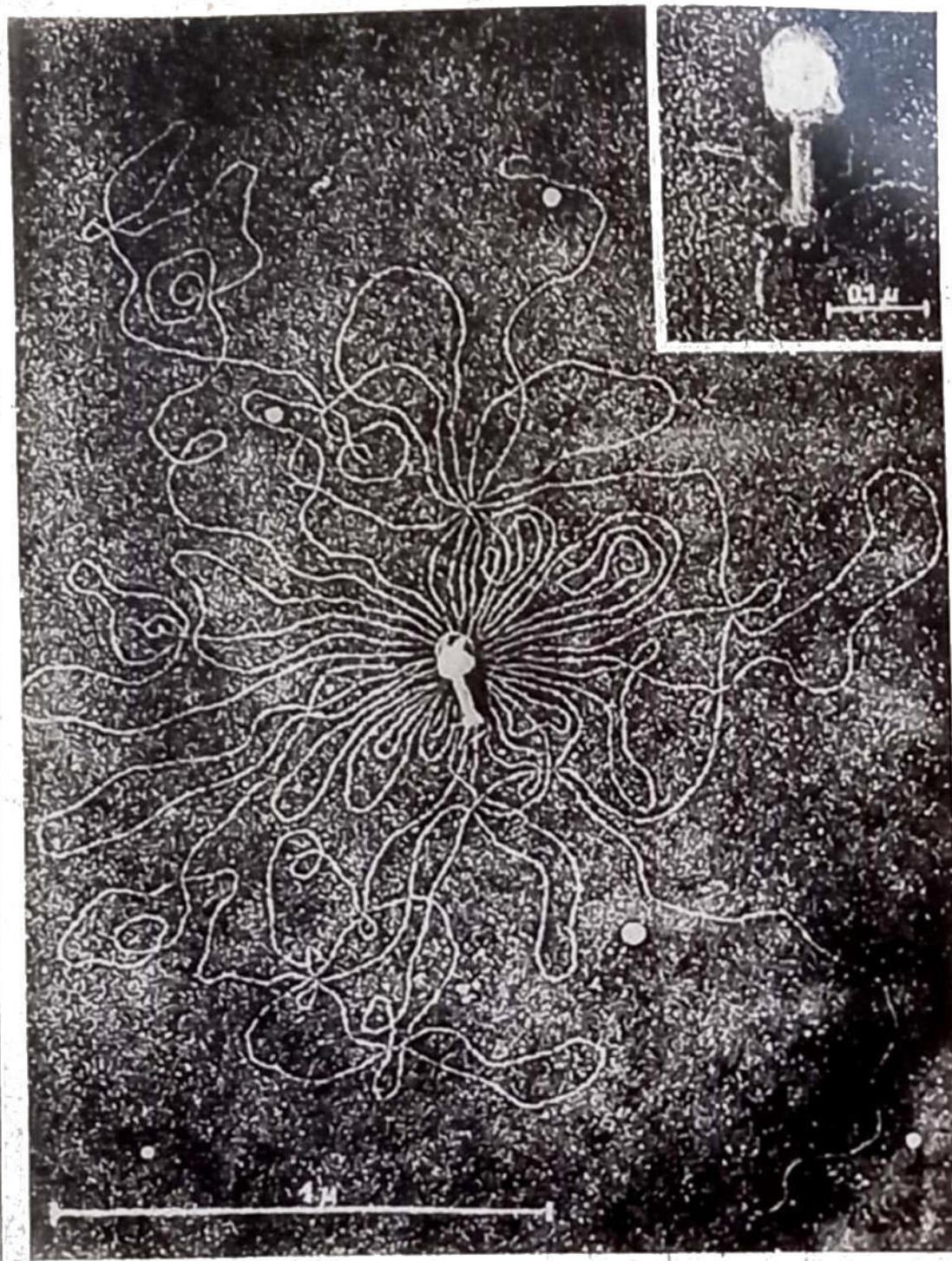
Le code est « dégénéré », c'est-à-dire que plusieurs codons ont la même signification et que, la plupart du temps, ils ne diffèrent que par une seule base. En voici un exemple : les codons GUC, GUU, GUA, GUG ont le même sens, à savoir VALINE, un des vingt acides aminés.

Le fonctionnement cellulaire peut se résumer ainsi : la place occupée par 1 acide aminé donné parmi les 20 qui composent les protéines est rigoureusement définie par 3 des 4 bases qui constituent les acides nucléiques. Les ARN, et les enzymes qui catalysent leurs liaisons avec les acides aminés correspondants jouant un rôle capital. Comme les autres composants du système, ils sont sous contrôle génétique : « le code ne peut être traduit que par des produits de traduction » (J. Monod).

Enfin, l'ensemble de ces processus est sous le contrôle de systèmes de régulation dans lesquels interviennent des protéines dont la synthèse est, encore une fois, gouvernée par des segments particuliers d'ADN.

Comme on l'a vu, une modification intéressante une base de l'ADN est transmise aux générations successives. Il y a mutation. Elle se répercute au niveau de l'ARN messager synthétisé. Cette modification a pour effet de conduire, dans de nombreux cas, à un codon responsable de la mise en place d'un acide aminé différent. La protéine synthétisée sera différente de celle qui est habituellement synthétisée sous le contrôle du gène normal. On connaît ainsi de très nombreux exemples de protéines qui ne diffèrent d'une protéine normale que par le remplacement d'un seul acide aminé.

Dans la plupart des cas, la protéine voit sa fonction altérée ou est complètement dépourvue d'activité. Des remplacements de ce type peuvent intervenir en n'importe quel point de la molécule protéique. Ils auront des effets divers. C'est vraisemblablement ce qui se passe dans le cas du syndrome de Lesch-Nyhan, encore que l'analyse de la protéine déficiente n'ait pas encore été effectuée, du moins à



*Sous l'effet d'une pression osmotique, la tête d'un bactériophage laisse échapper en un long filament son unique molécule d'ADN. Celle-ci porte l'information nécessaire à la synthèse du virus.*

notre connaissance. En revanche, on connaît depuis longtemps une maladie héréditaire qui se révèle par le fait que l'hémoglobine des individus atteints est incapable d'accomplir sa fonction. Il s'ensuit une anémie grave qui conduit souvent à la mort. Le remplacement d'un seul acide aminé par un autre en un endroit précis de la molécule est à l'origine de cette maladie.

Leur unité comme leur diversité témoignent de la commune origine de tous les êtres vivants. Ainsi se trouve fondé le maître-mot du livre de la Jungle : nous sommes du même sang, nous et vous, les autres hommes, les animaux, les plantes... tout le monde vivant.

Jean TAVLITZKI ■

## REFERENCES

- Aubert J.P., Dubert J.M., Gros F., Tavlitzki J. : *Introduction à la biochimie*. Ediscience, 1974.
- Jacob F. : *La logique du vivant*. Gallimard, 1970.
- Levine P. : *Génétique*. Ediscience.
- Monod J. : *Le Hasard et la Nécessité*. Seuil, 1970.
- Tavlitzki J. : *Le code génétique*. Biologie génétique. L'Expansion, 1972.
- Watson J.D. : *Biologie moléculaire du gène*. Ediscience, 1967.

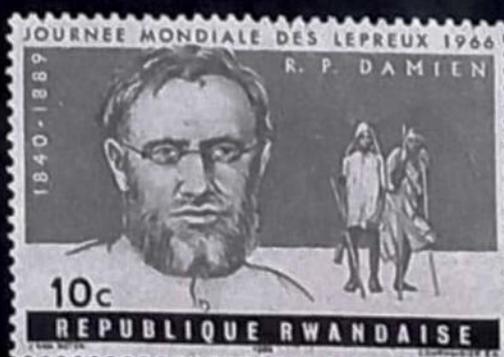
# SCIENCE & VIE par les timbres

## 7

### LA MÉDECINE

*En l'espace de deux générations, la médecine a fait des progrès extraordinaires en permettant d'augmenter l'espérance de vie du plus grand nombre grâce, d'une part aux découvertes des précurseurs, d'autre part à des actions de grande envergure, d'éradications curatives et préventives des maladies. Il était normal que les timbres, à leur manière, rendent hommage aux grands hommes de la médecine : Koch qui a trouvé le bacille de la tuberculose, Joliot-Curie auquel on doit le traitement des tumeurs malignes grâce aux éléments radioactifs ou encore Roentgen, le père de la radioscopie. Grâce à cette série de timbres vous revivrez l'épopée de la médecine moderne.*

**6 TIMBRES PARMIS  
LES 50 COMPOSANT LA COLLECTION**



## BON DE COMMANDE

A découper ou recopier, et à adresser accompagné de son règlement à Science et Vie, 5, rue de la Baume 75008 Paris  
Veuillez m'adresser votre collection de 50 timbres :

- N° 1 Les Moyens de Transport
- N° 2 Les Grandes Energies
- N° 3 On a marché sur la lune
- N° 4 Télécommunications
- N° 5 L'épopée de l'aviation
- N° 6 L'aviation moderne
- N° 7 La Médecine
- N° 8 Espace : Les Cosmonautes
- N° 9 La marine d'autrefois

Je vous règle la somme de 10 F. par collection (Etranger 12 F.)

CCP 3 Volets  Chèque Bancaire  Mandat Poste. A l'ordre de Science et Vie  
NOM .....

PRENOM .....

ADRESSE .....

CODE .....

VILLE .....

## 50 TIMBRES DE COLLECTION

### POUR 10 F SEULEMENT

# GÉNÉTIQUE MÉDICALE

*En 1974, la génétique constitue un vaste domaine de la médecine, dont les frontières sont sans cesse repoussées. En effet, à mesure que la connaissance de l'origine des maladies se précise, le nombre de spécialités médicales où ne se rencontrent pas d'affections génétiques s'amenuise considérablement. Tout médecin est donc devenu un peu généticien et, lorsqu'il traite par exemple un patient atteint d'une maladie aussi commune que le diabète ou l'hypertension artérielle, il se doit de procéder à une enquête familiale pour dépister un éventuel caractère héréditaire de l'affection.*

Les relations de la génétique avec l'ensemble de la médecine sont aujourd'hui évidentes, et il devient difficile de préciser exactement les limites de cette discipline. Pour schématiser à l'extrême, nous pouvons considérer qu'elle permet d'analyser deux types d'affections : l'une provenant de l'anomalie **qualitative** d'un seul gène, modifié à la suite d'une mutation ; l'autre résultant d'une anomalie **quantitative** du matériel chromosomique.

Dans le premier cas, puisque les gènes sont innombrables et commandent tout le métabolisme, l'anomalie génique peut inhiber n'importe quelle fonction.

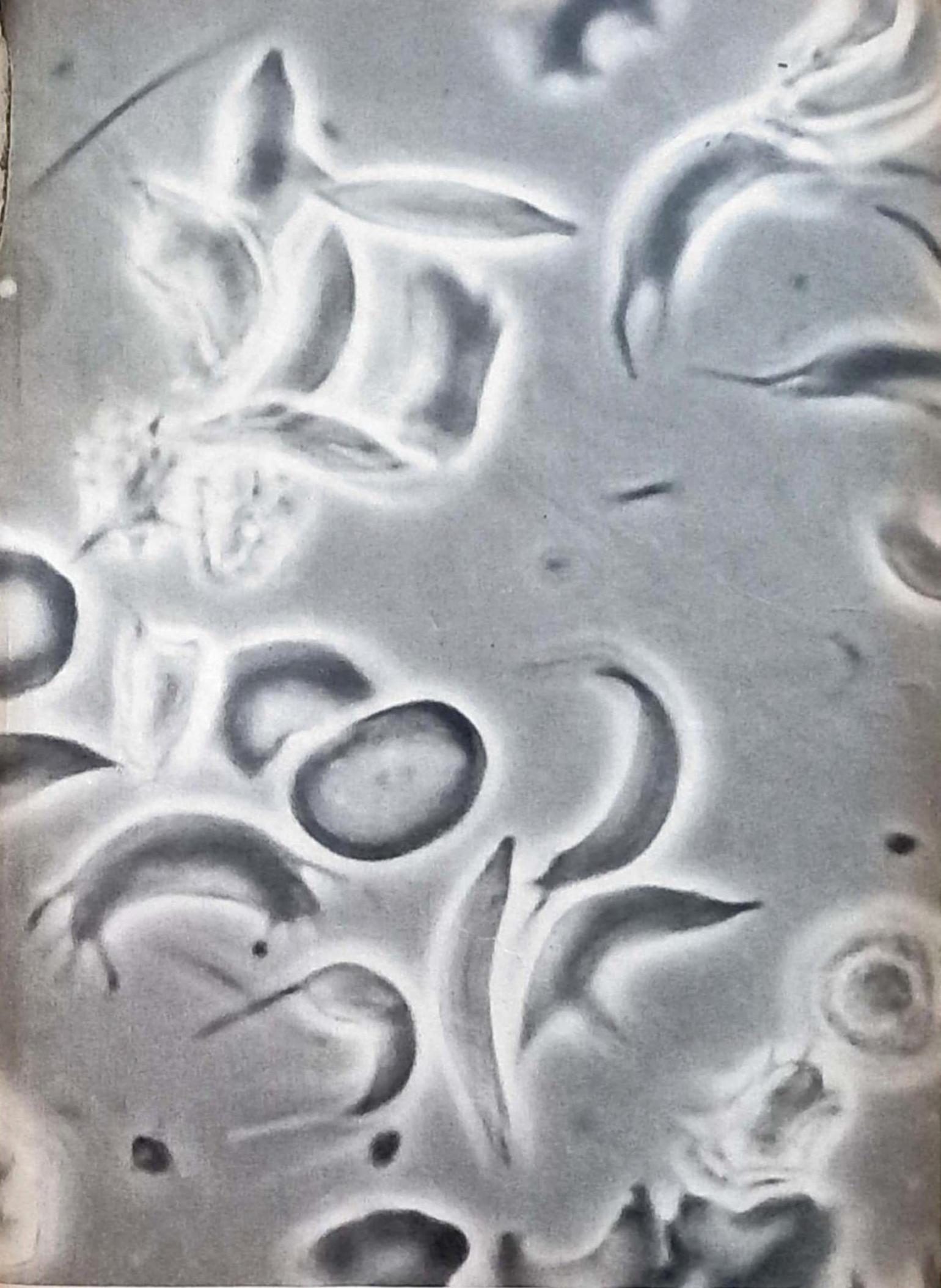
Dans le second, l'anomalie chromosomique modifie, sans forcément les inhiber, de nombreuses fonctions à la fois. Il en résulte une pathologie particulière, généralement évidente dès la naissance, et qui reste du domaine réservé de la cytogénétique.

## Les caractères géniques

Depuis que Mendel, en 1865, en décrit les principes généraux, on connaît les propriétés de transmission d'un caractère héréditaire. Mendel montra, en particulier, qu'un caractère simple était déterminé par un couple de facteurs héréditaires que, plus tard, on assimilera aux gènes.

L'ensemble des caractères génétiques d'un individu, son patrimoine génétique, constitue ce que l'on appelle son **génotype**. L'ensemble des caractères apparents, ce que nous voyons, constitue son **phénotype**.

Ainsi, si nous prenons l'exemple du déter-



*Dans la drépanocytose, les globules rouges du sang prennent une forme caractéristique en faucille.*



On peut mettre en évidence des bandes à la surface des chromosomes humains, qui recouvrent chacune une série de gènes et observer ainsi, avec

une précision accrue, certaines anomalies. Ici, un caryotype masculin observé en lumière ultraviolette après coloration à la moutarde de quinacrine.

minisme de la coloration des yeux (en le simplifiant volontairement), le phénotype de tel sujet sera : « yeux bleus », alors que son génotype sera constitué de deux gènes « yeux bleus » que nous pouvons symboliser (bb). Ces deux gènes sont dits **allèles** car ils contrôlent tous les deux la même fonction.

Nous savons que les gènes sont situés sur les chromosomes un peu comme sont enfilées les perles sur un collier ; d'autre part, nos chromosomes sont présents par paires (23 chez l'homme). Deux gènes allèles sont situés au même endroit (ou locus) sur chacun des chromosomes d'une paire donnée.

Il est des caractères qui apparaissent même s'ils ne sont présents qu'en un seul exemplaire au niveau du matériel génétique. Si l'on symbolise par Br l'allèle « yeux bruns », b représentant l'allèle « yeux bleus », un sujet Brb aura les yeux bruns. Br est dit **dominant** par rapport à b ; il peut s'exprimer même s'il n'est présent qu'une seule fois au locus gouvernant la coloration des yeux. On dit qu'il s'exprime même à l'état **hétérozygote** ; le gène b exige, lui, pour se manifester, comme nous l'avons vu, d'être à l'état **homozygote**, c'est-à-dire d'être en double exemplaire. Il est **récessif** par rapport à Br.

D'une façon générale, l'homme est un sujet d'études difficile pour le généticien. Il n'est d'abord pas question de le sélectionner pour obtenir des races pures, ni d'orienter ses unions. Quand bien même cela serait possible, son cycle de reproduction long nécessiterait les observations de générations de généticiens pour tirer des conclusions. Nous ne possédons qu'un seul outil : l'étude des arbres généalogiques. Au lieu de chercher, comme chez l'animal, à connaître les générations futures, nous étudions donc les générations passées. C'est une des raisons pour lesquelles la génétique humaine en était, jusqu'à ces dernières années, à ses balbutiements.

En dépit de ces difficultés, l'étude des généalogies nous montre que nous sommes nous aussi soumis aux lois de Mendel. Pour reprendre notre exemple simplifié de tout à l'heure, un couple de parents aux yeux bleus n'aura que des enfants aux yeux bleus ; un couple où les deux parents ont les yeux bruns et sont de génotype Br b aura, statistiquement, un enfant sur quatre avec les yeux bleus. Mais parmi les enfants aux yeux bruns, deux génotypes vont pouvoir exister : Br Br une fois sur trois, et Brb deux fois sur trois.

Les règles de transmission ne sont cependant pas toujours évidentes. S'il est certain que la taille d'un individu a un déterminisme génétique, on ne peut mettre en évidence dans ce cas de loi de transmission simple. C'est que la taille résulte, à côté des facteurs génétiques, d'un ensemble de facteurs, de milieu en particulier. Les facteurs génétiques sont eux-mêmes nombreux ; si individuelle-

ment, chacun de ces gènes se transmet selon les lois de Mendel, ce mode simple de transmission n'est plus apparent si l'on considère la résultante de leurs effets.

Dans notre patrimoine génétique, tous nos caractères constitutionnels sont déterminés, programmés :

- d'abord, ceux qui nous permettent de vivre, qui contrôlent nos chaînes métaboliques, qui déterminent la synthèse de nos enzymes, de nos protéines constitutives, etc.
- ceux qui nous donnent notre individualité, qui déterminent notre aspect physique, notre « profil » psychologique... ;
- ceux, beaucoup plus mal définis, qui déterminent notre sensibilité à la maladie... ;
- ceux qui nous donnent notre personnalité immunologique comme, par exemple, les groupes sanguins.

Examinons le cas du groupe Rhésus. Il est sous la dépendance de deux allèles D et d, D étant dominant par rapport à d. Ainsi, les sujets de phénotype Rh+ (85 % des Français) ont deux génotypes possibles : DD ou Dd ; les sujets Rh— sont nécessairement dd.

Les études du groupe Rhésus ont une application médicale majeure : la prévention de l'immunisation fœto-maternelle, qui donne la maladie hémolytique du nouveau-né, avec son risque de séquelles neurologiques irréversibles. Cette immunisation de la mère contre l'enfant survient lorsqu'une mère Rh— porte un enfant Rh + (ce qui suppose un époux Rh +). Dans ce cas, la première grossesse se déroulera normalement, mais l'enfant Rh + fera développer par l'organisme maternel des anti-corps anti-D. Ceux-ci pourront donner des accidents pour les enfants Rh + à venir.

Les accidents ne surviennent donc au plus tôt qu'à la seconde grossesse, et avec un risque d'autant plus grand qu'il y aura eu plus d'enfants Rh+. Ce cas montre qu'il est important de connaître le génotype du père. La mère, Rh—, étant nécessairement dd, le père, lui, peut être soit Dd, soit DD ; dans le premier cas il aura 50 % de chances d'avoir un enfant Rh+ (Dd), dans le second, 100 %. Les risques sont différents dans les deux cas.

Actuellement, il est possible de pratiquer une véritable vaccination chez les femmes exposées au risque d'incompatibilité.

Les études de groupes sanguins ont eu aussi des applications en génétique des populations. La fréquence des différents groupes sanguins A,B,O est répartie inégalement chez les populations du globe. Par exemple, la fréquence du groupe B est très élevée chez les asiatiques d'Extrême-Orient et diminue considérablement dans les populations occidentales. Or, la fréquence du groupe B est à peu près du même ordre chez les Indiens d'Amérique et chez les Asiatiques. Il a été ainsi possible, avec d'autres arguments concordants, d'attribuer une origine asiatique aux Amérin-

diens ; des populations asiatiques auraient, très anciennement, migré vers l'Amérique par le détroit de Behring.

## Les maladies géniques

Nous nous sommes attachés jusqu'à présent à des caractères sans signification pathologique (à l'exception, peut-être, de l'incompatibilité Rhésus). Arrêtons-nous maintenant sur ce que nous savons des maladies d'origine génique.

Il s'agit d'anomalies du patrimoine héréditaire, siégeant au niveau d'un gène, donc à une échelle extraordinairement petite, celle de la molécule.

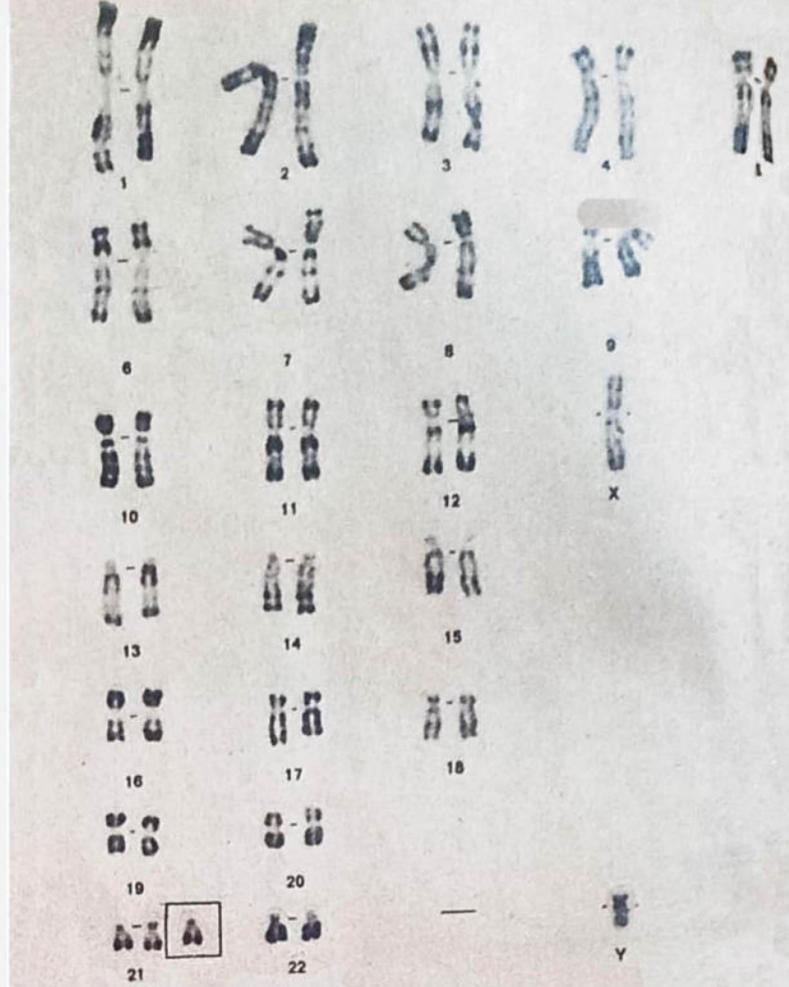
Il peut y avoir **délétion** du gène : le gène est absent ; il est évident que, dans ces conditions, l'activité biochimique correspondante n'aura pas lieu. Si ce gène avait pour fonction de produire un pigment, la mélanine par exemple, il ne le pourra plus et le sujet sera un **albinos**. S'il programmait la synthèse d'une enzyme, cette enzyme sera absente et toute la chaîne métabolique dans laquelle l'enzyme était impliquée sera troublée ; c'est ce qui constituera la maladie.

Souvent l'anomalie semble consister en la substitution d'une base au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique, support de l'information génétique), qui changera la signification d'un **codon** (1) et fera incorporer dans la protéine un acide aminé non prévu. Dans ces conditions, il y a synthèse d'une protéine anormale. S'il s'agit d'une enzyme, la modification structurale diminuera plus ou moins son activité. Ce ne sont là que des exemples simples, des anomalies pouvant survenir à chacun des stades de la synthèse protéique.

Théoriquement, on peut s'attendre à autant de maladies géniques qu'il y a des gènes, soit environ 30 000 dans notre espèce. Deux mille sont actuellement reconnues et de nouvelles sont décrites tous les ans. Il est évident que nul généticien ne peut prétendre les connaître toutes. Aussi, disposons nous d'un registre continuellement mis à jour répertoriant les maladies nouvelles.

Dans leur transmission, les caractères pathologiques se comportent exactement de la même façon que les caractères normaux. On connaît des maladies dominantes, comme l'**achondroplasie** (nanisme dysharmonieux), ou récessives comme l'albinisme et la plupart des maladies métaboliques. Parmi ces dernières, on peut citer :

— l'intolérance au lait ou **galactosémie congénitale** du nouveau-né ; ces enfants, du fait d'une mutation, ne peuvent synthétiser l'enzyme qui permet l'utilisation du galactose, su-



La présence dans le caryotype d'un chromosome 21 surnuméraire (encadré) entraîne des troubles profonds chez l'enfant, autrefois décrits sous le terme de mongolisme. Caryotype masculin après application de la méthode de dénaturation thermique.

cre présent dans le lait. Le galactose s'accumule dans les selles, fermente et donne une diarrhée acide ;

— la **phénylcétonurie** : ici, le sujet ne peut utiliser un acide aminé, la phénylalanine. Celui-ci s'accumule dans l'organisme et est dégradé par des voies métaboliques anormales en un produit toxique pour le système nerveux central ; ces enfants deviennent, s'ils ne sont pas traités, des débiles mentaux profonds.

Comme pour les gènes normaux, la fréquence des maladies géniques est variable selon les populations. Il existe même des maladies héréditaires propres à certaines ethnies. Ainsi, la **thalassémie**, anomalie due à une fragilité particulière des globules rouges, qui sont chargés d'une hémoglobine anormale, est surtout répandue chez les peuples du pourtour méditerranéen. Autre anémie par hémolyse des globules rouges, la **drépanocytose** est très répandue chez les Noirs. La **maladie de Tay-Sachs**, affection neuro-musculaire, s'observe essentiellement chez les Juifs d'Europe centrale.

Les développements de la biochimie ont permis de faire des progrès dans la connaissance des maladies métaboliques. Pour un

(1) Pour les notions de base concernant la transmission du message de l'hérédité, on pourra se reporter à l'article de J. Tavlitzki, en page 22.

nombre croissant d'entre-elles, on sait exactement quel est le produit qui n'est pas synthétisé, quelle est l'enzyme inactive et pourquoi elle l'est. Dans les maladies de l'hémoglobine, comme la drépanocytose, on sait à quel niveau de la molécule un acide aminé a été remplacé par un autre pour produire l'hémoglobine anormale.

Considérée isolément, chacune de ces maladies est extrêmement rare (quelques dizaines de nouveaux cas par an en France). Mais, à elles toutes, elles constituent un lourd fardeau : on estime qu'un enfant sur 100 est atteint d'une affection génique. C'est dire tout l'intérêt de leur dépistage et de leur prévention.

## Les maladies chromosomiques

Alors que les maladies géniques étaient dues à des anomalies portant sur un seul gène, ces maladies portent sur des fragments de chromosomes, voire sur des chromosomes entiers.

La reconnaissance précise des anomalies chromosomiques ne peut s'effectuer que dans la mesure où l'on dispose de techniques d'analyse permettant d'identifier tous les chromosomes. On comprend dès lors l'importance de la mise au point, en 1970 et 1971, des techniques de fluorescence (par le Suédois T. Caspersson) et de dénaturation (en France, par B. Dutrillaux et J. Lejeune). Ces techniques ont montré l'existence de bandes situées tout au long des chromosomes. Le pouvoir d'analyse de la cytogénétique se trouvait d'un coup considérablement augmenté par rapport à celui des techniques classiques.

En analysant les mitoses les mieux marquées, au stade de la prométaphase<sup>(1)</sup> où les chromosomes sont très allongés, près de 500 bandes peuvent être identifiées. Ce nombre peut paraître considérable, mais il faut se souvenir qu'il existe dans notre espèce environ 30 000 caractères héréditaires. En supposant que les gènes soient uniformément répartis sur les chromosomes, chaque bande recouvrirait un segment comprenant une centaine d'entre eux. Nous sommes donc encore très loin des résultats obtenus par l'analyse des chromosomes polytènes<sup>(2)</sup>, comme chez la Drosophile, où l'on peut voir fonctionner les gènes et reconnaître ceux qui sont anormaux.

La cytogénétique humaine permet donc de dépister des maladies provoquées par l'excès ou la déficience de quelques bandes chromosomiques, voire d'une seule, c'est-à-dire un

trouble quantitatif portant sur une centaine de gènes au moins. Malgré cette limitation due à l'imperfection de l'analyse, les aberrations chromosomiques détectables sont loin d'être rares, puisqu'elles touchent environ un enfant sur 200 à la naissance.

Cette fréquence serait sensiblement plus élevée si un grand nombre de fœtus anormaux n'était spontanément éliminé par fausse-couche. On estime qu'une conception sur vingt est anormale sur le plan chromosomique et qu'un dixième seulement de ces œufs anormaux arrive jusqu'à terme, c'est-à-dire donne naissance à un enfant anormal.

Ce caractère létal ou sub-létal des aberrations chromosomiques peut d'ailleurs se manifester plus tard puisque, d'une façon générale, la survie des sujets atteints est inférieure à la normale.

Les maladies chromosomiques peuvent être classées en deux catégories très différentes selon qu'elles touchent les autosomes ou les chromosomes sexuels.

**Les aberrations autosomiques.** On en connaît maintenant plusieurs dizaines d'exemples, consistant en la trisomie (présence en trois exemplaires au lieu de deux) ou la monosomie (présence en un seul exemplaire) de segments de presque tous les chromosomes, voire de chromosomes entiers. Cependant, dans leur grande majorité, ces aberrations restent exceptionnelles, et seules quelques-unes ont une fréquence suffisante pour représenter un fardeau à l'échelle des populations humaines.

La trisomie 21 était la seule connue avant qu'on ait établi son déterminisme chromosomique. Les descriptions de ce qu'on appelle encore le mongolisme remontent à plus d'un siècle. La découverte de son origine revient à J. Lejeune et à ses collaborateurs qui, en 1959, décrivaient ainsi la première maladie humaine par aberration chromosomique.

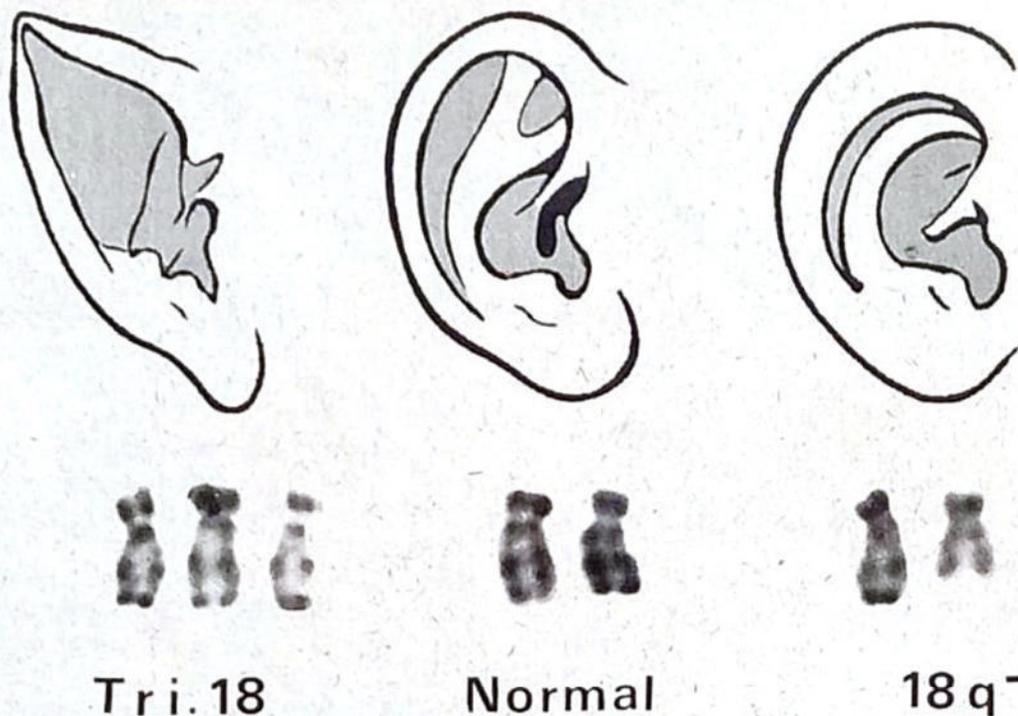
La fréquence de la trisomie 21 est de 1 pour 650 naissances, mais le vieillissement maternel étant un facteur important, la maladie n'apparaît qu'une fois sur 2 000 lorsque la mère a moins de 30 ans, pour survenir près d'une fois sur 50 à l'âge pré-ménopausique.

Les signes cliniques de la maladie sont bien connus : microcéphalie (tête trop petite) ; fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, et repli cutané à l'angle interne de l'œil (seuls points communs avec la race mongole) ; oreilles trop petites ; bouche ouverte, langue fissurée, décapillée et souvent sortie ; plis de flexion de la paume et crêtes dermiques mal disposées ; écart exagéré entre les deux premiers orteils.

Bien d'autres petits signes, évocateurs par leur association, existent encore et sont caractéristiques de l'affection. Ils ne présentent aucune gravité par eux-mêmes, mais traduisent de légères imperfections lors de la genèse des différentes parties du corps. Beau-

(1) La mitose, ou division cellulaire, a été depuis longtemps divisée en plusieurs étapes et sous-étapes, correspondant à tel aspect du noyau cellulaire, ou à telle figure du « ballet » des chromosomes.

(2) Chromosomes géants issus, en fait, d'une multiplication des chromatides (sous-unités paires des chromosomes). Le nombre de chromatides peut atteindre plusieurs centaines dans ces chromosomes géants.



Par rapport à l'aspect normal, représenté au centre, deux genres de malformations du pavillon de l'oreille « en type et contre-type ». Dans le cas d'une trisomie 18, le déplissement du bourrelet externe entraîne un aspect caractéristique

d'oreille de faune. Chez le sujet présentant une délétion du bras long du chromosome 18, au contraire, le bourrelet externe est trop fortement ourlé, d'où une forme générale de l'oreille très arrondie (schémas du docteur Réthoré).

coup plus graves sont les atteintes viscérales, cardiaques surtout, et la diminution de l'intelligence. Un quart au moins des enfants atteints meurent dans les premières années d'une cardiopathie.

Quant au retard de l'intelligence, il varie d'un sujet à l'autre, mais est toujours suffisamment prononcé pour empêcher une totale indépendance à l'âge adulte. Maintenant que l'on sait mieux soigner leurs imperfections physiques et leur sensibilité exagérée aux infections, le problème de l'insertion sociale de ces malades se pose avec une acuité de plus en plus grande, et n'est que très imparfaitement résolu par l'existence d'institutions et d'ateliers protégés, en nombre insuffisant.

La trisomie 18 et la monosomie 18 partielle (18q-), autres exemples d'aberrations chromosomiques, sont beaucoup plus rares. Leur étude clinique montre que lorsqu'une anomalie chromosomique modifie le phénotype, l'anomalie contraire induit souvent des modifications inverses.

Ainsi, dans la trisomie 18, le pavillon des oreilles prend une forme particulière, dite « faunesque », par déplissement des reliefs normalement ourlés. Inversement, dans la délétion (disparition) du bras long de ce chromosome (syndrome 18q-, où la lettre q symbolise le bras long, et le signe - la délétion), le pavillon de l'oreille a une forme générale arrondie, car les replis sont exagérément ourlés.

Autres signes « en type et contre-type », les figures des pulpes digitales ont une forme de tourbillon dans le syndrome 18q-, et une forme d'arche dans la trisomie 18 ; la figure la plus courante, chez les sujets normaux, étant en forme de boucle intermédiaire entre les deux extrêmes.

Il n'est évidemment pas question de détailler ici toutes les anomalies chromosomiques connues. Pour schématiser, signalons qu'elles entraînent un certain nombre de troubles permettant d'en suspecter le diagnostic : le retard mental, constant ; le retard du développement physique et pondéral, constant ; les anomalies viscérales, fréquentes ; les dysmorphies enfin, constantes mais variables en fonction de l'anomalie.

**Les aberrations gonosomiques.** Les anomalies des chromosomes sexuels doivent être considérées à part, car leur gravité est toujours beaucoup moindre.

Le **syndrome de Klinefelter** est un exemple caractéristique d'anomalie touchant le sexe masculin. Il provient de la coexistence de deux chromosomes X (comme chez la femme normale) et d'un chromosome Y. On sait que, chez l'homme normal, il existe un seul X et un Y.

Ce chromosome sexuel surnuméraire ne se manifestera totalement qu'au moment de la puberté, qui sera anormale et incomplète. Ici encore, la notion selon laquelle une anomalie héréditaire est apparente à la naissance

s'avère donc fausse.

Un homme sur 500 est atteint de l'affection dont le signe principal est la stérilité par atrophie testiculaire. D'autres troubles peuvent lui être associés, mais sont plus ou moins constants, tels un aspect gynoïde, le développement mammaire, l'absence de barbe, etc. L'intelligence est, en moyenne, peu ou pas diminuée, mais les troubles psychiques ne sont pas exceptionnels.

A côté de l'analyse chromosomique, il existe un examen plus simple qui permet de reconnaître chez un homme l'excès de chromosomes X. Il suffit de gratter la face interne de la joue et de colorer les cellules ainsi prélevées. On voit alors, dans les noyaux, un petit corpuscule chromatinien qui traduit la présence d'un second X, corpuscule observé également chez la femme normale.

Inversement, si l'on observe aucun corpuscule chez une femme, on doit suspecter un trouble de ses chromosomes sexuels, dont le plus caractéristique entraîne le **syndrome de Turner**.

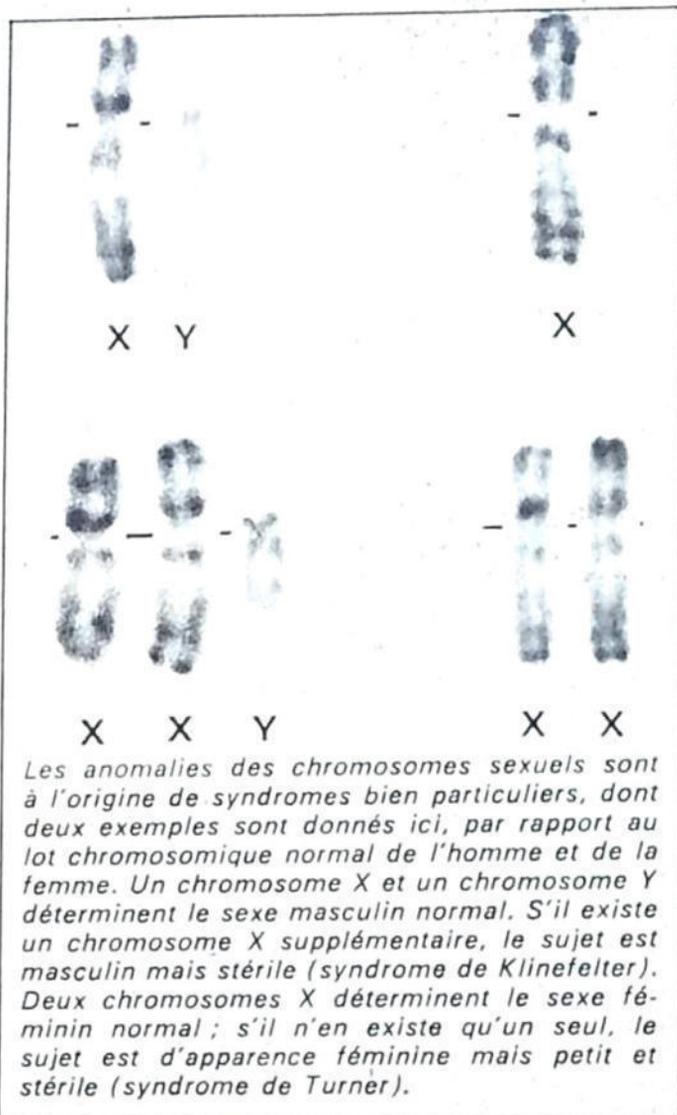
Dans sa forme la plus commune, ce syndrome est dû à l'absence d'un chromosome sexuel. Les femmes qui en sont atteintes n'ont donc qu'un seul X et un nombre total de 45 chromosomes.

Bien que l'affection ne soit caractéristique qu'après l'âge de la puberté, un certain nombre de signes permettent généralement de la dépister avant. Ainsi, la palmature du cou, le retard de croissance, l'abondance des naevus (grains de beauté), la tendance aux mauvaises cicatrifications sont évocateurs. A l'âge adulte, la taille n'excède pas 1,40 m. Le plus souvent, les menstruations ne surviennent pas, les seins ne sont pas développés et la pilosité est très rare. Un traitement hormonal permet l'apparition des caractères sexuels secondaires, mais reste inefficace devant l'atrophie des ovaires. La stérilité est donc totale, et définitive.

De nombreuses variantes chromosomiques entraînent des syndromes voisins de ceux que nous venons de décrire brièvement. D'autres ne provoquent pratiquement aucun trouble. Ainsi, une femme normale sur 1 000 environ porte trois chromosomes X. Avec la même fréquence, parmi les hommes normaux, on trouve des sujets porteurs d'un X et de deux Y. Ces sujets de formule caryotypique XYY, présentent sans doute une tendance à la délinquance et à la criminalité, mais la presse à sensation en a très certainement exagéré l'importance au cours de ces dernières années.

## Dépister les maladies génétiques

Ce rapide tour d'horizon de l'état actuel des connaissances à propos des maladies génétiques nous a montré que maladies géniques et maladies chromosomiques ont peu de points communs et constituent deux domaines



Les anomalies des chromosomes sexuels sont à l'origine de syndromes bien particuliers, dont deux exemples sont donnés ici, par rapport au lot chromosomique normal de l'homme et de la femme. Un chromosome X et un chromosome Y déterminent le sexe masculin normal. S'il existe un chromosome X supplémentaire, le sujet est masculin mais stérile (syndrome de Klinefelter). Deux chromosomes X déterminent le sexe féminin normal ; s'il n'en existe qu'un seul, le sujet est d'apparence féminine mais petit et stérile (syndrome de Turner).

distincts. Les moyens utilisés pour leur dépistage sont également différents.

Dans un certain nombre de cas, qu'il s'agisse de maladies géniques ou chromosomiques, le diagnostic peut être fait dès la naissance car l'enfant présente des dysmorphies plus ou moins évidentes. C'est le cas du nanisme achondroplasique ou de la trisomie 21.

Mais dans bon nombre de cas, dans la plupart des maladies du métabolisme en particulier, l'enfant, parfaitement normal à la naissance, n'extériorisera que progressivement sa maladie. Or, par exemple dans la phénylcétonurie, l'intérêt d'un traitement précoce est considérable.

Le seul moyen de diagnostiquer cette maladie à la naissance est de faire un dépistage systématique chez tous les nouveau-nés. C'est ce qui a été entrepris en France. Compte tenu de la rareté de la maladie (environ 1 cas sur 12 000 naissances), un tel dépistage systématique a un rendement très faible ; aussi doit-il être automatisé.

On a utilisé d'abord le test de Guthrie : des bactéries sont ensemencées sur un milieu où elles ne peuvent se développer qu'en présence de l'excès de phénylalanine apporté par le sérum des malades. Il suffit d'observer

diens ; des populations asiatiques auraient, très anciennement, migré vers l'Amérique par le détroit de Behring.

## Les maladies géniques

Nous nous sommes attachés jusqu'à présent à des caractères sans signification pathologique (à l'exception, peut-être, de l'incompatibilité Rhésus). Arrêtons-nous maintenant sur ce que nous savons des maladies d'origine génique.

Il s'agit d'anomalies du patrimoine héréditaire, siégeant au niveau d'un gène, donc à une échelle extraordinairement petite, celle de la molécule.

Il peut y avoir **délétion** du gène : le gène est absent ; il est évident que, dans ces conditions, l'activité biochimique correspondante n'aura pas lieu. Si ce gène avait pour fonction de produire un pigment, la mélanine par exemple, il ne le pourra plus et le sujet sera un **albinos**. S'il programmait la synthèse d'une enzyme, cette enzyme sera absente et toute la chaîne métabolique dans laquelle l'enzyme était impliquée sera troublée ; c'est ce qui constituera la maladie.

Souvent l'anomalie semble consister en la substitution d'une base au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique, support de l'information génétique), qui changera la signification d'un **codon** (1) et fera incorporer dans la protéine un acide aminé non prévu. Dans ces conditions, il y a synthèse d'une protéine anormale. S'il s'agit d'une enzyme, la modification structurale diminuera plus ou moins son activité. Ce ne sont là que des exemples simples, des anomalies pouvant survenir à chacun des stades de la synthèse protéique.

Théoriquement, on peut s'attendre à autant de maladies géniques qu'il y a des gènes, soit environ 30 000 dans notre espèce. Deux mille sont actuellement reconnues et de nouvelles sont décrites tous les ans. Il est évident que nul généticien ne peut prétendre les connaître toutes. Aussi, disposons nous d'un registre continuellement mis à jour répertoriant les maladies nouvelles.

Dans leur transmission, les caractères pathologiques se comportent exactement de la même façon que les caractères normaux. On connaît des maladies dominantes, comme l'**achondroplasie** (nanisme dysharmonieux), ou récessives comme l'albinisme et la plupart des maladies métaboliques. Parmi ces dernières, on peut citer :

— l'intolérance au lait ou **galactosémie congénitale** du nouveau-né ; ces enfants, du fait d'une mutation, ne peuvent synthétiser l'enzyme qui permet l'utilisation du galactose, su-



La présence dans le caryotype d'un chromosome 21 surnuméraire (encadré) entraîne des troubles profonds chez l'enfant, autrefois décrits sous le terme de mongolisme. Caryotype masculin après application de la méthode de dénaturation thermique.

cre présent dans le lait. Le galactose s'accumule dans les selles, fermente et donne une diarrhée acide ;

— la **phénylcétonurie** : ici, le sujet ne peut utiliser un acide aminé, la phénylalanine. Celui-ci s'accumule dans l'organisme et est dégradé par des voies métaboliques anormales en un produit toxique pour le système nerveux central ; ces enfants deviennent, s'ils ne sont pas traités, des débiles mentaux profonds.

Comme pour les gènes normaux, la fréquence des maladies géniques est variable selon les populations. Il existe même des maladies héréditaires propres à certaines ethnies. Ainsi, la **thalassémie**, anomalie due à une fragilité particulière des globules rouges, qui sont chargés d'une hémoglobine anormale, est surtout répandue chez les peuples du pourtour méditerranéen. Autre anémie par hémolyse des globules rouges, la **drépanocytose** est très répandue chez les Noirs. La **maladie de Tay-Sachs**, affection neuro-musculaire, s'observe essentiellement chez les Juifs d'Europe centrale.

Les développements de la biochimie ont permis de faire des progrès dans la connaissance des maladies métaboliques. Pour un

(1) Pour les notions de base concernant la transmission du message de l'hérédité, on pourra se reporter à l'article de J. Tavlitzki, en page 22.



La seule analyse de la face interne de la main permet de faire avec une quasi-certitude le diagnostic d'une trisomie 21. Côté à côté, sont représentées ici les empreintes palmaires d'une femme normale (en bas) et d'un garçon trisomique (en haut). Chez le trisomique, on remarque la fusion de deux

plis de flexion (traits pleins) de la paume, réalisant un pli unique, et l'orientation générale trop horizontale des crêtes (tireté). Pour le spécialiste, il existe encore d'autres particularités, ne serait-ce que la forme générale de la main, trapue et avec des phalanges très courtes chez le trisomique.

née est venu se coller sur un chromosome d'une autre paire. Cette fusion survient de préférence pour certaines paires de chromosomes. Les sujets porteurs sont sains puisqu'ils ont conservé tout leur matériel génétique ; cependant ils auront un gros risque d'avoir un enfant anormal. Prenons l'exemple d'un sujet possédant une translocation 14-21. Il formera des cellules sexuelles, spermatozoïdes ou ovules, déséquilibrés : au lieu de contenir chacun, comme normalement, un chromosome 14 et un chromosome 21, certains d'entre eux contiendront le chromosome 14-21 transloqué et un 21 normal. A la fécondation, ce gamète, en rencontrant un normal contenant un 14 et un 21, donnera un œuf trisomique 21 possédant un 14, deux 21 normaux et l'élément résultant de la fusion 14-21.

Pour une telle translocation, le risque de survenue d'un enfant trisomique 21 est de 1/50 si le père qui est porteur, de 1/5 si c'est la mère. Le risque varie dans une large mesure en fonction du type de la translocation.

## Les traitements possibles

Où en est le traitement des maladies génétiques ?

Ces maladies ont longtemps été considérées comme incurables. Il est vrai que la majorité le restent ; néanmoins, un nombre de plus en plus grand d'entre elles peut bénéficier d'un traitement satisfaisant, bien que l'anomalie constitutionnelle persiste.

Dans certains cas, le traitement consiste à apporter le produit manquant, un peu comme dans le cas du diabète, traité par l'insuline. Parfois, on peut apporter un produit artificiel exerçant la même fonction que le produit qui fait défaut. Ainsi, dans la maladie de Wilson, une protéine, la céruléoplasmine, est devenue incapable de fixer et de transporter normalement le cuivre ; le traitement par la pénicillamine, qui forme un complexe avec le cuivre, empêche l'intoxication de l'organisme par ce métal.

Dans d'autres cas, le traitement consiste à empêcher l'accumulation du produit qui ne peut être métabolisé du fait de la déficience d'une enzyme. Il suffit de diminuer les apports alimentaires correspondant à ce produit ; on prescrira, par exemple, un régime pauvre en phénylalanine pour la phénylcétonurie, pauvre en galactose pour la galactosémie. Grâce à un tel traitement, ces maladies sont réellement vaincues et un phénylcétonurique, autrefois grave retardé mental, peut avoir aujourd'hui un développement psycho-moteur tout à fait normal. Il en est de même pour quelques autres maladies, à la condition que le traitement soit institué très précocement.

La situation est plus grave pour les maladies chromosomiques, contre lesquelles nous sommes actuellement encore très démunis. Devant cette situation et depuis les progrès

du diagnostic prénatal, certains préconisent l'avortement des fœtus anormaux.

Le traitement des maladies héréditaires n'est donc pas, en 1974, à la hauteur des moyens de diagnostic dont nous disposons. On pourrait même se demander à quoi sert de démontrer que la débilité mentale et les dysmorphies dont souffre un enfant proviennent, par exemple, de la présence de deux bandes surnuméraires sur le chromosome 18. Mais il suffit de se reporter au siècle dernier, quand Pasteur et Koch montraient l'origine bactérienne des principales maladies infectieuses. Aucune thérapeutique n'en résultait d'emblée, et pourtant...

Bien que certaines voies de recherche soient déjà largement ouvertes, il reste difficile de prévoir exactement quelle sera la thérapeutique future des maladies génétiques. Le désarroi dans lequel les maladies héréditaires, qui paraissent atteindre l'être jusque dans son essence, placent les médecins a entraîné certains d'entre eux à des prises de position excessives ou peu réalistes. L'eugénique humaine en est un exemple.

Celle-ci a toujours, jusqu'ici, été vouée à l'échec, sa dernière tentative ayant débouché sur les errements de la médecine nazie. Si l'ensemble des procédés qui cherchent à améliorer la qualité génétique d'une population ne soulèvent aucun problème moral lorsqu'il s'agit d'accroître la production de lait d'une race bovine ou la taille des épis du maïs, il n'en va pas de même s'il s'agit de prétendre améliorer l'espèce humaine.

Pour le généticien, il ne s'agit pas d'autre chose que d'éliminer les maladies héréditaires qui frappent, nous l'avons vu, un enfant sur cent à la naissance. Pourtant, ce but, louable entre tous, n'est pas sans inquiéter lorsqu'on connaît les moyens proposés. Il s'agirait, soit d'éliminer les malades (en ne les soignant pas, par exemple), soit de les stériliser, soit d'orienter les mariages.

En ce qui concerne la première suggestion, et pour se placer sur un strict plan d'efficacité, il convient de remarquer la faiblesse de la méthode. En effet, qui sont les réservoirs de « mauvais » gènes ? Paradoxalement, ce ne sont pas les malades, parce qu'ils sont peu nombreux et se reproduisent peu ; ce sont les porteurs de ces gènes à l'état hétérozygote (et qui sont donc apparemment sains). L'élimination des malades n'aurait pratiquement aucune répercussion sur la fréquence de ces gènes, d'autant qu'à chaque génération un contingent nouveau, imprévisible, est apporté par les mutations.

D'autres, partisans il est vrai d'une eugénique moins sombre, verraient la possibilité d'exploiter le fichier d'identité génétique dont nous avons parlé. Chacun d'entre nous étant porteur, au minimum, d'un ou de deux gènes récessifs anormaux, il ne serait pas question



*Dès avant la naissance, des anomalies graves, portant sur les gènes, sur des segments de chromosomes ou sur des chromosomes entiers peuvent aujourd'hui être détectées avec précision.*

d'interdire la reproduction à toute la population humaine, mais d'orienter les unions de façon à éviter le mariage entre porteurs des mêmes gènes récessifs défavorables. Il est inutile d'insister sur l'entrave à la liberté qu'entraînerait une telle classification.

Les progrès des travaux portant sur les cellules hors de l'organisme ont permis à certains d'envisager une eugénique pratiquée sur l'œuf. Les « bébés-éprouvettes », qui font périodiquement les manchettes des journaux, ne sont pas seulement le produit de l'imagination. Ils existent, mais, heureusement, on a encore besoin d'un homme et d'une femme pour fabriquer les gamètes, et d'une mère pour accueillir les quelques cellules qui deviendront un enfant. L'expérimentateur sait seulement rendre les conditions propices à une fécondation et à la croissance des cellules pendant quelques jours, hors des voies génitales féminines. Pour un biologiste habile et ingénieux, comme l'est le Dr Edwards, il n'en faudrait pas plus pour donner un maximum de garanties que le produit final soit conforme aux espérances des parents. Après la fécondation, il laisse les cellules se multiplier jusqu'à en obtenir quelques centaines. Un bistouri coupe alors cet amas cellulaire en deux parties ; l'une sera conservée en at-

tente, l'autre soumise aux tests de conformité : caryotype, examens biochimiques. Ceux-ci étant jugés satisfaisants, les cellules en attente sont reprises et implantées dans l'utérus maternel. Etant à ce stade encore totipotentes, elles donneront un embryon complet, un fœtus, et enfin un enfant. Un tel procédé ne relève pas de la science-fiction ; il existe, au stade expérimental, outre-Manche.

De réalisation plus lointaine, la régulation des processus méiotiques serait la méthode de choix de l'eugénique : celle-ci s'exercerait cette fois sur les gamètes et non sur les individus. Il ne s'agirait ni de manipuler le matériel génétique, ni de juger de la conformité d'un embryon ou d'un fœtus. Le processus de la méiose et de sa régulation connus, il suffirait, par un traitement simple, d'éviter qu'une perturbation survienne lors de la fabrication des gamètes. Que l'on découvre demain que telle hormone régularise la gamétogenèse, ou que tel agent chimique la perturbe, et l'on pourra intervenir efficacement en supprimant d'emblée les aberrations chromosomiques, soit la moitié environ de la pathologie génétique.

Pour les maladies géniques, on s'est contenté, on l'a vu, de parer à l'anomalie, à la mutation, de façon détournée. Mais il est possible d'envisager qu'on pourra un jour toucher au matériel génétique lui-même, c'est-à-dire à son ADN, et « réparer » une mutation. Cette manipulation est aujourd'hui réalisée chez la bactérie ; c'est ce que l'on appelle l'« engineering » ou manipulation génétique.

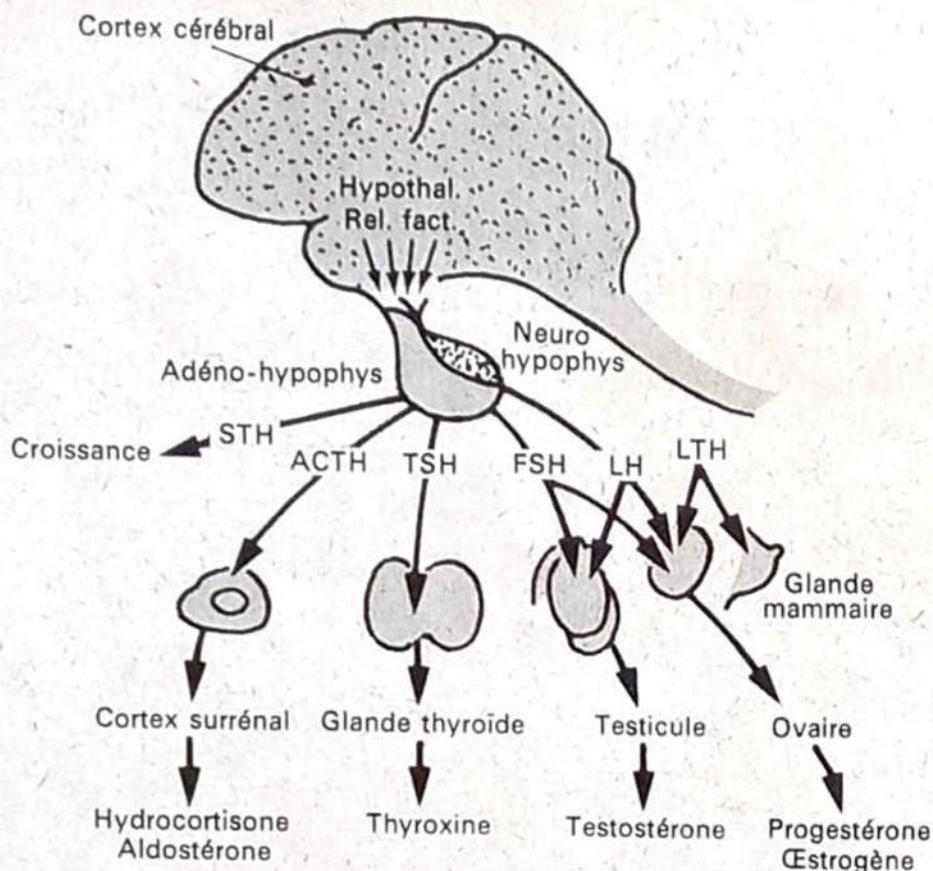
On utilise pour cela certains virus qui incorporent leur ADN dans celui de la cellule infectée : les gènes qu'ils ajoutent à ceux de leur hôte se mettent à fonctionner comme ceux-ci. Il suffirait donc de faire incorporer par le virus des gènes sélectionnés, naturels ou artificiels, qui une fois intégrés, pourraient se substituer au matériel génétique déficient. Il est évident qu'on est actuellement loin d'une application médicale.

Le traitement des enfants anormaux reste peut-être notre espoir le plus fécond. Parvenir à traiter médicalement un nombre toujours plus grand de maladies génétiques, comme c'est déjà le cas pour les quelques affections dont nous avons parlé, est un objectif raisonnable, auquel nous avons la certitude de parvenir, en particulier pour les maladies métaboliques.

Si certaines perspectives évoquées plus haut sont inquiétantes, le but des généticiens doit être autre. Leurs vues sont à la fois plus modestes et plus ambitieuses : rendre tous les hommes plus heureux, en prévenant et en soignant les imperfections que la nature inflige à certains d'entre nous.

**Bernard DUTRILLAUX  
et Jérôme COUTURIER ■**





*Six stimulines hypophysaires contrôlent des glandes endocrines périphériques.*

s'assortit du renouvellement de tous les constituants de la matière vivante. L'homéostasie concerne le physiologiste.

La régulation structurale ou **homéorhèse** concerne les processus d'équilibration en œuvre dans le développement de l'être (ontogenèse) depuis l'œuf fécondé jusqu'à l'état adulte. Elle est le produit du rapport entre le programme interne inscrit dans les gènes et les contraintes externes qui contrôlent la boucle de régulation (feedback positif) engendrée par le gène. Elle est du domaine de l'embryologiste.

L'homéostasie résulte en fait du fonctionnement des structures et organes mis en place par l'homéorhèse.

Les sources d'information sont d'une part, le genome, dispositif de mémorisation et de transmission de l'information héréditaire des parents à l'enfant ; d'autre part, le milieu dans lequel l'organisme vit, qu'il modifie et qui le modifie.

Si l'information génétique constitue une mémoire à très long terme qui intéresse des durées sans commune mesure avec la vie d'un individu, l'information métabolique porte sur des durées allant de quelques heures à quelques mois. Elle a une importance capitale dans les sociétés organisées de cellules puisque, en l'absence de communications entre cellules, les organismes supérieurs se décomposeraient en cellules individuelles à la manière des cultures obtenues au laboratoire.

Les communications intercellulaires sont loin d'être complètement répertoriées, puisqu'on a récemment découvert qu'une molé-

cule-signal pouvait voyager de l'intérieur d'une cellule à l'intérieur de la cellule voisine à travers la zone de jonction des membranes cellulaires. La jonction a pour effet d'accroître la perméabilité cellulaire de 1 000 à 10 000 fois.

Le plus souvent, une hormone, produit d'élaboration d'une cellule spécialisée, se distribue dans des canaux multiples, ceux de la circulation, jusqu'à la cellule-cible ; elle intervient alors de manière spécifique dans le métabolisme de cette cellule.

Le messenger hormonal est porteur d'une information qui concerne la régulation des structures (homéorhèse), des fonctions (homéostasie) ou du comportement.

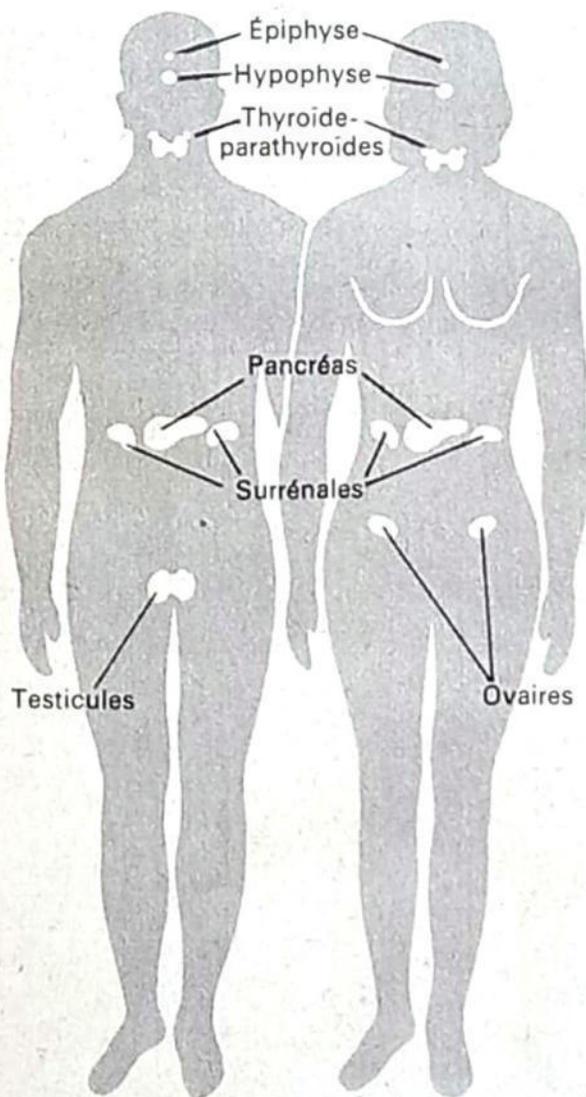
**Hormones et homéorhèse.** Les hormones assurent une double fonction biologique. La première est le contrôle du **développement** de l'individu multicellulaire. Les dix mille milliards de cellules que compte un organisme humain adulte constituent une association de types cellulaires variés, tous dérivant d'une même cellule initiale, l'œuf, résultat de la fusion de deux gamètes.

La croissance, et la division cellulaire ne sont donc qu'un aspect du développement. L'autre, le plus important, est la différenciation, au cours de laquelle chaque cellule acquiert à un moment donné sa spécialité. La différenciation est un choix, parmi les multiples programmes inscrits dans le genome, d'un programme à exécuter qui sera à l'origine de la spécialisation cellulaire. La différenciation est impliquée dans la morphogénèse.

Pour de nombreuses cellules, les hormones sont le signal de déclenchement de la différenciation et son élément directeur. Il en est ainsi des androgènes, hormones stéroïdes du testicule, qui initient le développement des caractères sexuels secondaires chez l'homme.

**Hormones et homéostasie.** La seconde fonction biologique est d'assurer l'autonomie physiologique : « Les machines vivantes sont créées et construites de telle façon qu'en se perfectionnant elles deviennent de plus en plus libres dans le milieu cosmique général. Mais il n'en existe pas moins toujours le même déterminisme le plus absolu dans leur milieu interne, qui, par suite de ce même perfectionnement organique, s'est isolé de plus en plus du milieu cosmique extérieur » (Claude Bernard). Autrement dit, « la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante ». Nous aurons l'occasion de revoir ce rôle des hormones dans l'homéostasie à propos des **parathyroïdes** et du **pancréas**.

D'une manière plus imagée, la communication hormonale est comme un message de radio adressé à des cellules individuelles ou à des groupes cellulaires, que seuls les sujets munis de récepteurs convenables peuvent décoder.



Localisation des principales glandes endocrines.

Grouper l'ensemble des glandes endocrines en un système endocrinien ne relève pas d'une commodité de langage, mais souligne que l'on a affaire à un système autorégulateur à boucles (notion sur laquelle nous reviendrons), doué d'une structure qui assure l'intégration humorale.

## Le système endocrinien

L'hypothalamus, l'épiphyse et l'hypophyse sont tous trois situés dans le **crâne**. Ils ont une origine embryologique commune, le cerveau intermédiaire. L'hypophyse comporte en outre une ébauche complémentaire d'origine buccale.

L'hypothalamus sécrète deux hormones, la vaso-pressine ou hormone antidiurétique et l'ocytocine, active à distance sur la glande mammaire et l'utérus. Ces deux hormones sont des octapeptides. Elles sont stockées dans la posthypophyse.

L'hypothalamus endocrine est, par ailleurs, source de facteurs hypophysiotropes, ou RF, et contrôle la sécrétion de quatre glandes endocrines périphériques par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Les quatre RF (releasing factors ou facteurs de libération) glandotropes sont :

- la TRH qui stimule l'hormone thyroïdienne (TSH) ;
- le CRF qui stimule l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) ;
- la LRH qui, à elle seule, libérerait à la fois la FSH (hormone stimulatrice du follicule) et la LH (hormone lutéinisante de l'ovaire) encore appelée ICSH (hormone stimulatrice des cellules intersticielles du testicule).

Le GHRF, facteur qui stimule la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone de croissance.

Tous ces RF sont des peptides. Deux d'entre eux ont été synthétisés et de ce fait méritent le nom de **releasing hormones**. Ce sont la TRH et la FRH.

D'autres peptides sont inhibiteurs. Ils inhibent la sécrétion de prolactine (PIF : prolactin inhibitory factor), celle de MSH, qui est l'hormone stimulatrice des mélanocytes, celle, enfin, de l'hormone de croissance (GHIF : growth hormone inhibiting factor, encore appelée somatostatine).

En réponse aux incitations hypothalamiques, le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète six hormones au moins, toutes protéiques ou polypeptidiques :

- l'hormone somatotrope STH ou GH (growth hormone), sécrétée par les cellules  $\alpha$  de l'hypophyse, active sur la croissance. Sa synthèse est actuellement réalisée ;
- les cinq stimulines destinées à une glande cible : à la corticosurrénale, ACTH (cellules  $\epsilon$ ) obtenue par synthèse ; à la thyroïde TSH (cellules  $\delta$ ) ; aux gonades : FSH (cellules  $\beta$ ), qui stimule le développement du follicule

ovarien chez la femme et la spermatogénèse chez l'homme : LH ou ICSH (cellules  $\gamma$ ) qui déclenche l'ovulation et stimule le développement du corps jaune chez la femme, des cellules interstitielles du testicule chez l'homme ; LTH ou hormone lutéotrope ou prolactine (cellule  $\eta$ ) qui assure le maintien du corps jaune, au moins dans les espèces inférieures, et stimule la production de lait.

Entre stimulines et glandes-cibles, on a mis en évidence des boucles de régulation sur lesquelles nous reviendrons.

L'épiphyse, homologue du troisième œil des vertébrés inférieurs, sécrète la mélatonine, dérivée de la sérotonine, qui semble avoir un effet frénateur sur le développement génital et une action blanchissante sur la peau.

Dans la région du cou se situe l'appareil thyroïdien. Embryologiquement, la thyroïde dérive du plancher du pharynx branchial et d'une ébauche provenant de la quatrième poche ectodermique branchiale. Le thymus a une origine analogue.

La thyroïde sécrète deux hormones, la tyroxine ou tétraiodothyronine et la triiodothyronine, dérivant d'un acide aminé iodé.

Une autre hormone, la calcitonine, est sécrétée par certaines cellules particulières de la thyroïde, les cellules parafolliculaires. La calcitonine abaisse la teneur du sang en calcium.

Grâce à la parathormone, la parathyroïde élève cette même concentration en calcium. Les deux dernières hormones règlent conjointement le taux du calcium sanguin. La parathormone est une protéine ; la calcitonine est un polypeptide.

Dans la cavité abdominale, enfin, se situent le pancréas, les glandes surrénales et les gonades.

L'ensemble du pancréas dérive d'ébauches épithéliales issues de l'intestin moyen. Par les deux hormones qu'il sécrète, une protéine, l'insuline, un polypeptide, le glucagon, le pancréas contribue à régler le taux du sucre dans le sang.

Les glandes surrénales sont formées d'une écorce et d'une moelle qui constituent en fait deux glandes différentes, l'une emboîtant l'autre. La partie centrale (médullosurrénale) est un ganglion sympathique modifié. Il est source d'amines biogènes, adrénaline et noradrénaline, hormones du combat et de la fuite. La médullosurrénale répond aux incitations de l'hypothalamus, à elle transmises par le nerf splanchnique.

La corticosurrénale sécrète des hormones stéroïdes dérivées du cholestérol. Elle-même est divisée en trois zones, les deux zones internes, fasciculée et réticulée, élaborent, sous l'incitation de l'ACTH, des glucocorticoïdes (représentés par le cortisol) qui interviennent dans le métabolisme protidoglycémique, et des androgènes spécifiques : la DHA (déhydroépiandrostérone).

La zone la plus externe, la glomérulée, ne répond pas ou peu à l'ACTH, mais dépend, pour sa sécrétion d'aldostérone, de la rénine sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein. La rénine est un enzyme protéolytique dont la fonction est de détacher une substance hypertensive, l'angiotensine, d'une globuline.

Les gonades proviennent de l'épithélium cœlomique au voisinage du cortex surrénal. Testicules et ovaires sécrètent des stéroïdes ; les testicules sécrètent des androgènes et aussi de la folliculine ; l'ovaire sécrète de la folliculine par les cellules de la thèque interne, des androgènes par le stroma ; le corps jaune, enfin, est une glande endocrine temporaire qui sécrète de la progestérone et aussi de l'œstrogène.

Diverses autres glandes endocrines sont parsemées le long de l'épithélium du tube digestif. Elles sont à l'origine des hormones gastro-intestinales (sécrétine, cholécystokinine-pancréozymine, gastrine, entéroglucagon).

Au terme de ce survol, on peut constater que la structure des hormones, surtout de celles de faible poids moléculaire, est bien connue. Leur synthèse est, pour la plupart, réalisée. Ce qui fait encore problème, c'est la forme active au niveau du récepteur.

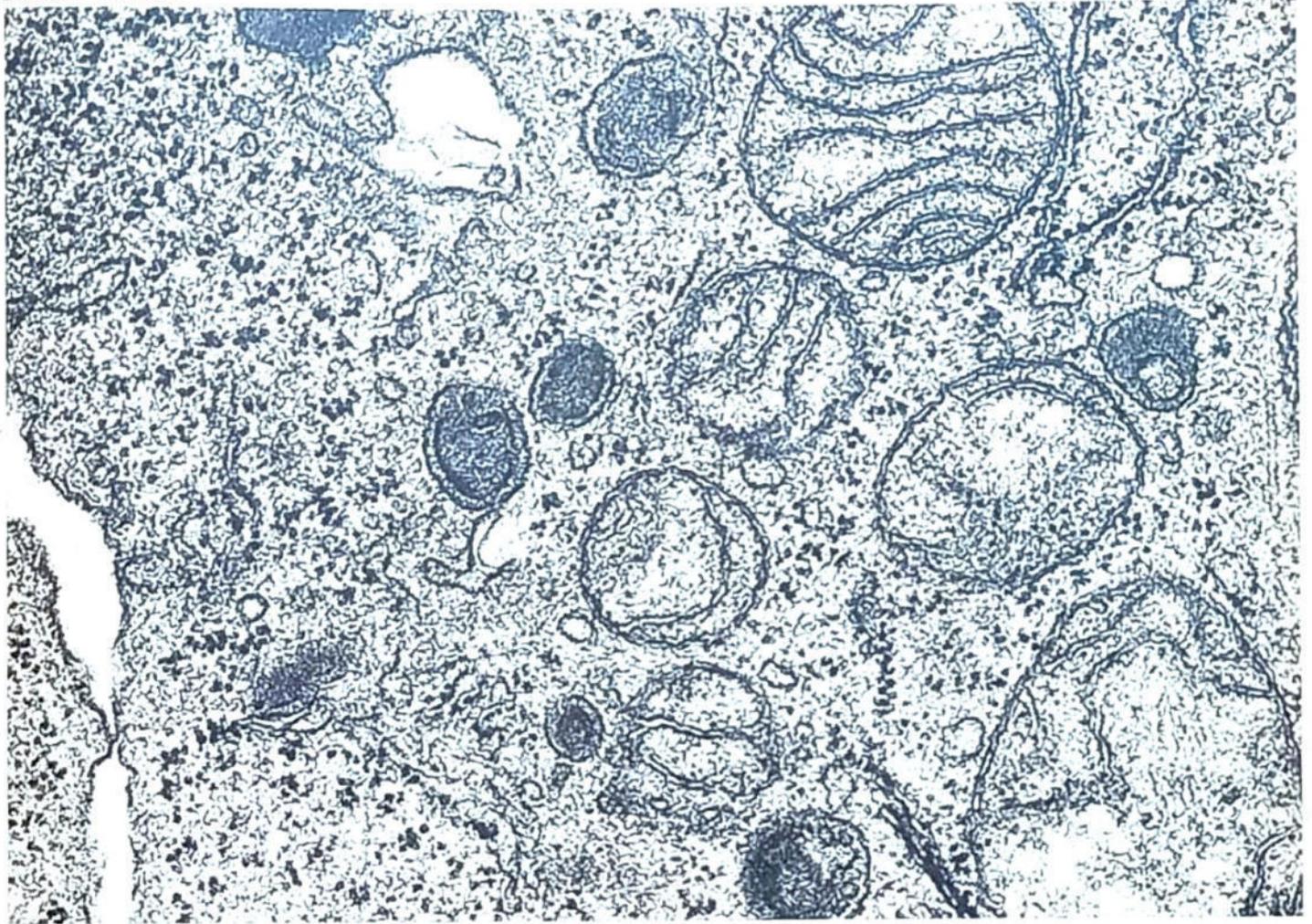
En tout cas, le secret de l'action hormonale ne réside pas dans la structure des différentes hormones, qu'elles soient protéines ou glycoprotéines à poids moléculaire élevé (STH, FSH, LH, TSH, prolactine, insuline ou parathormone), polypeptides à poids moléculaire moyen ou faible (glucagon, calcitonine, ACTH, MSH, peptides hypothalamiques et gastro-intestinaux), ou dérivés d'acides aminés (thyroxine) ou encore amines (adrénaline, noradrénaline, sérotonine, mélatonine), ni même stéroïdes gonadiques et corticosurrénaux.

## Les cellules sécrétrices d'hormones

Comme on peut s'y attendre, une grande diversité règne parmi les cellules qui fabriquent des hormones à des fins d'exportation.

Ainsi la cellule sécrétrice d'hormone protéique puise dans le sang les matériaux nécessaires à ses fabrications, entre autres les aminoacides dont elle ne dispose pas. La synthèse ribosomale est spécifiée par l'ARN messager. Cette synthèse dure quelques minutes. Les molécules formées gagnent l'appareil de Golgi et y constituent un grain de sécrétion.

Les recherches récentes de Grodsky sur la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas montrent l'existence de deux « compartiments » : un compartiment d'accès immédiat où l'insuline est sécrétée avec un maximum dans les trois à cinq minutes qui suivent un stimulus glucosé. Il s'agit de l'insuline qui était stockée sous forme de granules. Si le



*Les ribosomes cytoplasmiques élaborent les protéines hormonales dans les cellules spécialisées.*

stimulus glucosé se poursuit, la sécrétion se fait au dépens d'un compartiment de mobilisation lente ; l'insuline est alors fraîchement synthétisée et la sécrétion comporte une part importante de proinsuline, qu'on peut considérer comme une insuline inachevée.

La migration des granules d'insuline se fait grâce au système microtubulaire dont les fibres forment le fuseau au cours de la division cellulaire. L'extrusion ou la traversée de la membrane est le fait de la synergie entre le système microtubulaire et le système microfilamentaire qui constituent l'appareil contractile de la cellule.

Dans la cellule sécrétrice d'hormone stéroïde, le rôle fondamental n'est plus joué par les ribosomes, mais par les mitochondries et le réticulum lisse. Il n'existe pas ici de stock hormonal sous forme de grains de sécrétion.

On a pu vérifier, au moins pour la corticosurrénale, que les cellules hormonogènes se multiplient sous l'influence de l'ACTH. On sait également que la TSH entraîne une multiplication des cellules thyroïdiennes. Inversement, l'ablation d'une glande périphérique entraîne la multiplication au sein de l'hypophyse de la cellule qui sécrète l'hormone glandotrope. Ainsi la thyroïdectomie entraîne une multiplication des cellules thyroïdiennes et éventuellement un

adénome, une tumeur, à ce niveau.

La structure spatiale du système endocrinien fait apparaître une série de relais, dont les maillons sont l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande cible (thyroïde, gonade ou corticosurrénale). Saffran a calculé le gain d'amplification de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénale et l'évalue à 56 000, traduit en poids de glycogène déposé dans le foie de rat recevant 0,1 µg de CRF. Des circuits amplificateurs de cette importance assurent à l'organisme la préparation métabolique pour la riposte au stress.

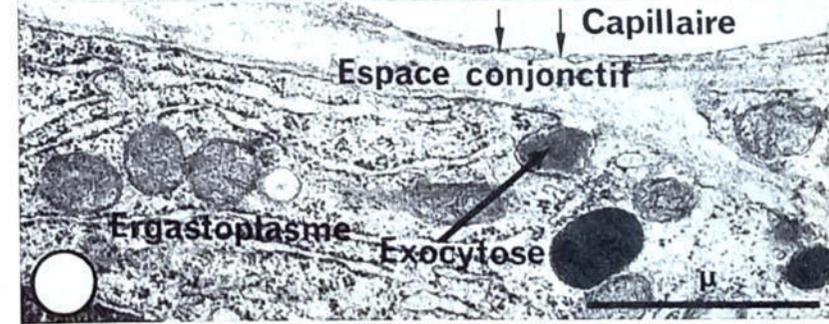
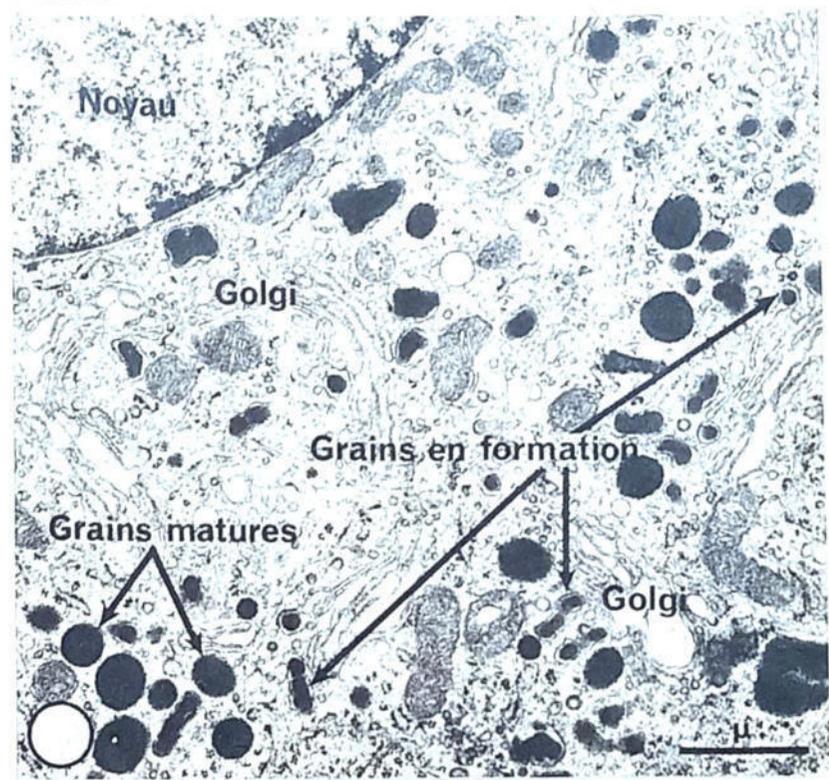
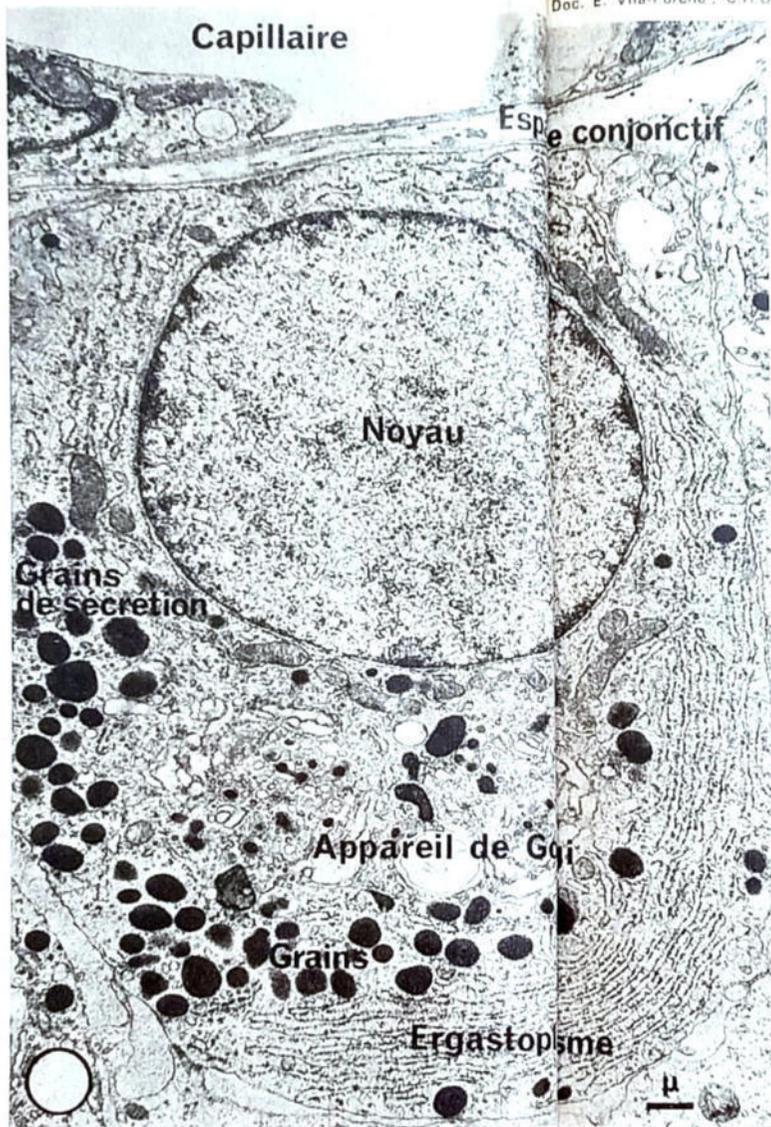
La multiplication des relais permet l'étalement dans le temps de certaines activités essentiellement morphogènes. On peut, avec Rothballer, distinguer des mécanismes neuroendocriniens de trois ordres.

Dans le premier ordre, l'hormone produite par les cellules neurosécrétrices est immédiatement mise en circulation en direction de son effecteur : l'ocytocine sécrétée par l'hypothalamus assure ainsi l'éjection du lait par les cellules myoépithéliales.

Dans le mécanisme du second ordre, un second maillon s'interpose : le GHRF hypothalamique, par exemple, stimule la sécrétion de la GH, c'est-à-dire de l'hormone de croissance.

Les mécanismes du troisième ordre ne se

Micrographie électronique d'une cellule à prolactine (hormone de la lactation) dans le lobe antérieur de l'hypophyse d'une ratte allaitante. Située en bordure d'un capillaire sanguin dont elle est séparée par un espace conjonctif, la cellule possède un volumineux noyau. Dans le cytoplasme, on remarque les citernes parallèles de l'ergastoplasme, bordées de ribosomes. L'ensemble constitue l'appareil de synthèse protéique. La prolactine est stockée dans les grains de sécrétion. A droite, on peut voir le détail de l'appareil de Golgi. Dans ses cavités se constituent, à partir des protéines hormonales élaborées au niveau de l'ergastoplasme, les grains de sécrétion. Les grains matures restent entourés d'une membrane, qui permet le stockage de l'hormone dans l'intervalle des têtes (celles-ci sont le stimulus déclenchant la libération de la prolactine dans le sang). A droite, en bas, on observe la sortie d'un grain de sécrétion à l'extérieur de la cellule (exocytose). La membrane entourant le grain de sécrétion fusionne avec la membrane cellulaire, ce qui permet le passage de l'hormone dans l'espace conjonctif et dans le sang, à travers les pores de la paroi du capillaire sanguin, indiqués par des flèches.



retrouvent que chez les vertébrés. Le réglage des stéroïdes sexuels a son origine dans le cerveau, mais possède deux relais, préhypophysaire et gonades, avant que l'hormone n'atteigne sa cible. La signification de ces relais est double. Ce sont des amplificateurs de l'intensité et de la durée d'action. Ils accroissent la sensibilité et la précision du système grâce aux rétroactions qui existent entre chaque étage. Nous verrons, avec l'exemple de la TRH, que ces rétroactions ne sont pas toutes négatives.

Le système endocrinien possède aussi une structure temporelle. Il existe en effet des rythmes circadiens de la production hormonale. Pour certaines sécrétions, il s'agit de rythmes mensuels, ainsi pour les hormones qui assurent le cycle menstruel. On connaît encore des actions programmées à déclenchement, telle l'installation de la puberté ou celle de la ménopause.

**Les protéines de transport**

Après avoir été émises dans le torrent circulatoire, certaines hormones se combinent à une protéine du sang dite protéine liante : il s'agit d'un complexe hormone-protéine : tel est le cas pour la thyroxine et pour les stéroïdes. Pour la thyroxine, trois protéines se partagent la tâche, deux globulines et accessoirement l'albumine. Seule la thyroxine libre (0,1 %) est douée d'une activité d'autorégulation. C'est elle qui règle la sécrétion de TSH.

De même, 90 % de la testostérone, de l'œstradiol et de la progestérone sont liés à des macromolécules. Il s'agit chez l'homme d'une même  $\beta$ -globuline, la **sex steroid binding plasma protein (SBP)**.

Le rôle de ces protéines liantes n'est pas clair. Ne constituent-elles qu'une réserve d'hormone toujours prête à se libérer de sa combinaison pour répondre à une demande supplémentaire ? Ou bien jouent-elles un rôle dans la reconnaissance de la cellule-cible ? ou encore épargnent-elles à l'hormone l'attaque par les enzymes de dégradation ?

Quoi qu'il en soit, la molécule hormonale finit par être délivrée, après son périple dans le courant sanguin, aux cellules-cibles d'une part ; aux organes qui ont pour mission de dégrader, d'inactiver les hormones, comme le foie, ou de les éliminer, comme le rein, d'autre part.

Les transformations chimiques subies par les hormones, leur métabolisme, assurent un renouvellement de l'hormone dont la concentration dans le plasma dépend à la fois du niveau de la production et de celui de l'élimination. La concentration est le paramètre qui intéresse à la fois l'organe-cible et les mécanismes de rétrocontrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire.

**Le problème du récepteur**

L'action hormonale ne s'explique, nous l'avons vu, ni par la structure des hormones ni par leur mode de production. Le troisième

paramètre qui définit l'action hormonale est le récepteur. Il est au centre de l'endocrinologie et la résume.

Nous emprunterons à Baulieu sa définition opérationnelle des composants du récepteur, qui doit être spécifique d'une hormone, spécifique de l'organe-cible, avoir une grande affinité pour l'hormone et une capacité limitée.

Un récepteur doit présenter :  
 — un site receveur, généralement une protéine qui doit comprendre le message hormonal. La protéine et l'hormone présentent des configurations complémentaires. L'affinité des deux composants doit être forte, puisque la concen-

tration de l'hormone est très faible dans le plasma et les organes. Le nombre des sites de liaisons par cellule correspond assez bien à la concentration physiologique de l'hormone en ce point ;

- ce site receveur communique le message à la cellule par un mécanisme de couplage ;
- la première modification de la cellule survient au niveau d'un site exécutif : la machinerie cellulaire développe automatiquement l'impulsion reçue selon le programme, génétiquement déterminé, de la cellule ;
- la molécule hormonale n'intervient plus directement et peut s'en aller. L'hormone ne fait que déclencher une réponse spécifique de la cellule. Elle ne crée rien. Elle est un signal.

Les structures protéiques qui permettent la reconnaissance de l'hormone sont spécifiques et résultent de la différenciation des cellules cibles.

Deux éventualités sont actuellement reconnues. Les hormones protéiques et polypeptidiques trouvent des sites receveurs au niveau de la membrane externe des cellules. Les hormones stéroïdes pénètrent dans la cellule.

Les hormones peptidiques et protéiques (premiers messagers hormonaux) sont reconnues au niveau de la membrane externe par des sites receveurs. L'interaction hormone-récepteur active un enzyme, l'adénylcyclase, située à la face externe de la membrane, lequel convertit le message hormonal en libérant du 3' 5' AMP (adénosine monophosphate) cyclique, médiateur intracellulaire non spécifique formé à partir d'ATP. L'augmentation de la concentration de ce second messager hormonal enclenche la réponse cellulaire programmée. Quelle peut être cette réponse ? Il peut s'agir d'une synthèse protéique pouvant se situer pendant ou après la transcription de l'ARN messager, ou encore de l'activation d'un enzyme comme par exemple la phosphoryl-kinase dont le rôle indirect est d'activer la glycogénolyse.

Le rôle de l'AMP cyclique a été mis en évidence par Sutherland et ses collaborateurs dans le mécanisme d'action des hormones peptidiques et des catécholamines. L'adénylcyclase est un enzyme qui a été retrouvé dans presque tous les tissus, à l'exception du globe rouge. Il n'a pas encore été purifié. Son activité est stimulée par les fluorures.

Pour affirmer qu'une hormone agit par l'intermédiaire de l'AMPc, Sutherland exige quatre critères :

- l'hormone doit augmenter la concentration intra-cellulaire d'AMPc ;
- l'effet de l'hormone peut être reproduit par l'augmentation de la concentration intra-cellulaire d'AMPc ;
- cette augmentation de concentration doit précéder les effets biologiques de l'hormone ;
- enfin l'hormone doit stimuler in-vitro l'activité de l'adénylcyclase.

Cette notion d'AMP cyclique, second messager hormonal commun à des hormones très différentes, et bon à tout faire, ne fait que repousser d'un cran notre ignorance. On ne sait toujours pas comment agit l'AMPc lui-même. Il semble bien qu'entre AMPc et GMPc (guanosine monophosphate), il existe un antagonisme au niveau cellulaire.

Quant au mécanisme d'action des hormones sur l'adénylcyclase, on peut dire qu'à la surface de la cellule, une seule adénylcyclase est active et sensible aux différentes hormones. De plus il semble que le système adénylcyclasique soit un système d'amplification sélective.

La seconde éventualité, celle d'une pénétration de l'hormone dans la cellule, concerne les hormones stéroïdes.

Mais, auparavant, se pose le problème de savoir qui, de l'hormone ou de ses métabolites (produits dans la cellule-cible elle-même par des enzymes du catabolisme) est le composé actif dans la cellule. Si l'hormone circulante est fréquemment le composé actif au niveau de la cellule-cible, il arrive qu'elle ne constitue qu'une pré-hormone que la cellule-cible transforme en composés actifs pour elle. Ainsi, la testostérone est transformée dans la prostate en androstanolone par un enzyme, laquelle est un récepteur métabolique de la testostérone. Le métabolite formé se concentre dans les noyaux. Cette transformation est indispensable pour l'action de la testostérone sur la prostate. De même, il est vraisemblable que, pour agir sur l'hypothalamus, la testostérone doit se convertir en œstradiol.

Une même hormone, la testostérone, semble susceptible de décodages différents selon le récepteur. Pour rendre compte de l'action du stéroïde sur la cellule-cible, deux modèles sont proposés. Ils ne diffèrent que peu l'un de l'autre. Nous commencerons par le plus simple. Pour O'Malley, travaillant sur l'action de la progestérone sur la synthèse d'une protéine, l'avidine, dans l'oviducte de poulet, le modèle est le suivant.

La molécule de progestérone pénètre dans la cellule d'oviducte ; elle est reconnue par un accepteur protéique spécifique avec lequel elle forme un complexe. L'ensemble se transporte dans le noyau de la cellule ; c'est l'épisode néo-nucléaire. Dans le noyau, il s'associe à la chromatine. La liaison, la translocation et l'attachement au noyau se font en quelques minutes. La chromatine est constituée par l'ADN, l'ARN nucléaire et des protéines, les unes basiques, les histones, les autres acides (les plus importantes car elles constitueraient les régulateurs des gènes : répresseur ou ARN polymérase). L'insertion du complexe moléculaire (quelques centaines de molécules dans la chromatine) modifie la synthèse de l'ARN messager. Les nouvelles instructions dont il est porteur comportent, dans ce cas particulier la synthèse de l'avidine.

Dans le second modèle, celui de Baulieu et collaborateurs travaillant sur l'œstradiol, la synthèse d'une protéine constituerait l'étape intermédiaire. Cette protéine, la KIP (key intermediary protein) serait codée par l'ARN messager. Sa demi-vie est courte, elle est d'environ 15 minutes. A son tour, la KIP accroît l'activité ARN-polymérase qui synthétise l'ARN ribosomal, qui, à son tour, fabrique d'innombrables protéines de structures et enzymatiques impliquées dans la croissance.

Dans un modèle comme dans l'autre, le couple hormone-accepteur module la transcription de l'ARN.

## Le système nerveux sécrétoire

La production de l'influx nerveux ne résume pas toutes les propriétés du système nerveux en général, ni du cerveau en particulier. Les neurones assurent une activité de synthèse dont témoigne la présence de substances chimiques dans les terminaisons nerveuses. Ces substances sont trop nombreuses pour pouvoir toutes prétendre être des médiateurs de l'influx nerveux : acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, dopamine, histamine, acide gamma-aminobutyrique, glycine, acide glutamique...

Certaines sont incontestablement médiatrices de l'influx nerveux. Tel est le cas de la noradrénaline, libérée dans les fibres postganglionnaires du sympathique, de l'acétylcholine, de la sérotonine, de l'histamine. Quant aux acides aminés, certains sont modulateurs et régulateurs de l'activité du neurone, d'autres sont franchement médiateurs, telle la glycine.

La dernière et non la moindre des activités sécrétrices du système nerveux est la sécrétion par l'hypothalamus de plusieurs peptides. Les uns sont des hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse, les autres sont les facteurs hypophysiotropes qui assurent le contrôle de l'hypophyse antérieure.

L'hypothalamus est la structure nerveuse centrale qui préside aux fonctions végétatives. Avec la substance réticulée, le rhinencéphale et quelques autres éléments, il constitue l'ancien cerveau ou cerveau viscérosexuel. Celui-ci s'oppose au néo-cortex, nouveau cerveau somato-psychique, qui le coiffe et l'inhibe.

Anatomiquement, l'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire qui contient à la fois des connexions nerveuses et des connexions vasculaires. Si les connexions nerveuses sont déterminantes dans les relations entre hypothalamus et posthypophyse, ce sont les connexions vasculaires qui règlent la relation entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure. Elles le font par l'intermédiaire d'un réseau de capillaires qui recueille les sécrétions des neurones de l'éminence médiane, se forme en tronc-porte qui

mène à l'hypophyse, où il s'arborise en un plexus secondaire.

L'hypothalamus est le premier transducteur neuro-hormonal, c'est-à-dire qu'il est capable de transformer l'information nerveuse qu'il reçoit en information hormonale. En d'autres termes, l'information électrique reçue par l'hypothalamus à partir du néocortex ou du système limbique est, pour une part au moins, traduite par lui sous une forme moléculaire.

Deux types de neurones sont impliqués dans le contrôle hypophysaire : les neurones polypeptidergiques (neurones qui sécrètent des polypeptides) et les neurones monoaminergiques (ce sont les neurones qui sécrètent les monoamines, médiateurs chimiques classiques du système nerveux).

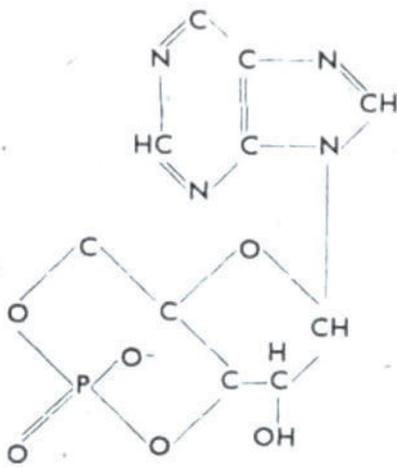
**Les neurones polypeptidergiques.** L'exemple le plus classique est constitué par les neurones qui prennent leur origine dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Le premier sécrète l'ocytocine, le second la vasopressine. Le neuro-sécrétat comporte ces deux hormones greffées sur une protéine porteuse. Il est transporté le long des axones pour être stocké dans la posthypophyse. L'une de ces hormones, l'ocytocine, est sécrétée en réponse à la succion du mamelon ; c'est l'hormone d'éjection du lait. La seconde hormone, la vasopressine ou hormone anti-diurétique, est sécrétée en réponse à l'augmentation de l'osmolarité (concentration du plasma). Elle économise l'eau. La chimie des hormones neurohypophysaires est actuellement connue et leur synthèse effectuée.

D'autres neurones polypeptidergiques synthétisent les RF. Leurs axones se terminent au niveau des plexus capillaires primaires de l'éminence médiane et de la partie supérieure de la tige pituitaire. C'est cette région que Reichling a proposé d'appeler la **glande de l'éminence médiane**. Les différents RF sont livrés à l'antéhypophyse essentiellement par le système porte-hypophysaire, accessoirement par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien où ils sont sécrétés par certaines cellules spécialisées.

Trois des RF ont été synthétisés. Guillemain synthétise en 1969 le TRH, tripeptide, au prix d'un travail énorme. Il ne lui aura pas fallu moins de cinq millions de cerveaux de moutons pour obtenir un milligramme de TRH. En 1971, l'équipe de Schally fait la synthèse de la LRH, qui est un décapeptide. Guillemain semble avoir isolé une troisième hormone qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance, la somatostatine ou GHH.

Ces trois hormones sont promues à un avenir important dans le traitement des déséquilibres thyroïdiens, de la stérilité et dans les hyperfonctionnements de la GH : acromégalie et diabète.

Schally a également découvert qu'un pep-



Un médiateur de l'activité hormonale : l'APMc.

tide voisin du LRF occupe avec une grande affinité les sites hypophysaires spécifiques où se lie habituellement le LRF et les bloque. Il ouvre ainsi de nouvelles perspectives à la contraception.

**La biosynthèse du TRH.** L'identification, en particulier, de la TRH-synthétase a permis à Reichlin d'étudier les interactions entre hormones thyroïdiennes, hypothalamus et hypophyse. Il démontre ainsi que la rétroaction de l'hormone thyroïdienne sur l'hypophyse est négative, ce que l'on savait déjà, alors qu'elle est positive sur l'hypothalamus, ce que l'on ignorait. Le niveau de la régulation de l'hormone thyroïdienne résulte donc de ses effets stimulants sur la sécrétion de TRH et de ses effets inhibiteurs sur celle de TSH.

Injectées à l'homme, les doses de TRH qui déterminent une sécrétion de TSH stimulent en même temps une sécrétion de prolactine, ce qui suggère une similitude entre le TRH et l'hormone de libération de la prolactine (PRF).

Une autre surprise de l'expérimentation avec la TRH a été le remarquable résultat obtenu par injection intraveineuse unique de TRH à des déprimés. Ce résultat impliquerait que l'action de l'hypothalamus sur l'humeur est de nature hormonale. Tout un champ de recherches nouvelles s'ouvre avec cette expérience.

À côté du TRH et de la LRH, d'autres facteurs hypophysiotropes sont connus, mais aucun n'a encore été synthétisé, bien que certains, comme le CRF, ait été l'objet de beaucoup de travail.

**Les neurones monoaminergiques.** Leur mode d'action est difficile à préciser. L'impact peut se situer soit sur les corps cellulaires soit sur les dendrites, soit sur les axones des neurones peptidergiques. L'injection de L dopa par le troisième ventricule stimule la sécrétion de GH et inhibe celle de prolactine. La libération d'ACTH, d'hormone gonadotrope, de TSH, sont sous l'influence de neurones adrénérgiques. En outre, les neurones mono-

aminergiques jouent un rôle important dans le réglage viscéral et comportemental. La réserpine, qui entraîne une déplétion en noradrénaline, déprime l'activité de la TRH-synthétase.

## L'épiphyse

Autre transducteur neurohormonal, l'épiphyse ou glande pinéale dépend pour sa sécrétion de son innervation sympathique par l'intermédiaire du ganglion cervical supérieur. La lumière qui arrive à l'œil modifie l'activité de ce ganglion via le nerf optique accessoire et, par voie de conséquence, elle inhibe l'épiphyse. La noradrénaline libérée au niveau des fibres postganglionnaires stimule la synthèse de mélatonine à partir de sérotonine par l'intermédiaire d'AMP cyclique. La mélatonine se concentre dans l'hypothalamus et le mésencéphale où elle accroît la concentration de sérotonine. À l'inverse l'épiphyséctomie réduit la synthèse et la concentration endogène de sérotonine cérébrale.

On voit ici comment l'épiphyse a la possibilité de moduler les transmissions synaptiques dans les neurones monoaminergiques. C'est par son impact sur l'hypothalamus que la mélatonine inhibe la libération des RF et, par voie de conséquence, des hormones hypophysaires, corticotropes, thyrotropes et gonadotropes. Elle affecte également la régulation du sommeil. Wurtman et Axelrod ont montré que, dans la glande pinéale, le contenu en sérotonine, en adrénaline et en mélatonine connaissent des variations circadiennes à l'origine de la rythmicité des fonctions neurovégétatives.

Le rôle physiologique de l'épiphyse, difficile à établir dans les conditions normales, ne s'éclaire que lorsque l'équilibre homéostatique est compromis ou lors d'une rupture de l'équilibre hormonostatique : elle apparaît alors comme une régulation redondante des équilibres hormonaux et neurovégétatifs et de leur adaptation à l'environnement.

## La médullosurrénale

Comme l'hypothalamus et l'épiphyse, la médullosurrénale est une excroissance du système nerveux. Elle est également un transducteur de l'information neuroendocrinienne. Les hormones qu'elle sécrète sont l'adrénaline et la noradrénaline. La médullosurrénale enferme son produit de synthèse soigneusement emballé dans un granule, de la même manière que l'organisme stocke les peptides posthypophysaires, l'insuline et l'acétylcholine.

La médullosurrénale, formation spécialisée du système nerveux sympathique, assure la riposte immédiate à toutes les menaces portées à l'homéostasie. L'effet global de la stimulation de la médullosurrénale aboutit à

mobiliser toutes les ressources de l'individu pour lui permettre de faire face à l'urgence par le combat ou la fuite (fight-flight de Cannon). Dès lors, nous verrons combien il est facile de prévoir les réponses des différents systèmes à la sécrétion d'adrénaline.

Ainsi les réponses cardiocirculatoires sont celles d'un début d'exercice : accélération des pulsations cardiaques ; augmentation modérée de la tension artérielle systolique et diminution de la diastolique ; accroissement du débit cardiaque de plus de 50 % ; le débit respiratoire augmente également ; la vasoconstriction est générale et touche tout le système splanchnique. Elle n'épargne que les coronaires et le secteur musculaire.

On assiste ainsi à une véritable redistribution du sang ; seuls sont irrigués les muscles impliqués dans la fuite ou le combat. Les catécholamines ont de plus un effet d'éveil sur le système nerveux central.

En même temps qu'elle assure cette redistribution du sang en faveur des muscles du squelette, l'adrénaline met à leur disposition les réserves d'énergie grâce à son action métabolique sur la glycémie, qu'elle élève proportionnellement au contenu en glycogène du foie. Elle accroît la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique. Elle provoque également une augmentation du taux des acides gras libres. Glucose et acides gras libres vont constituer l'apport d'énergie indispensable. L'adrénaline a d'autres effets : en contractant la rate, elle entraîne une augmentation de la masse sanguine, et elle rend le sang plus coagulable.

La sécrétion de base de l'adrénaline, qui joue un rôle dans le maintien de la tension artérielle, peut se multiplier par 1 000 lorsque l'organisme est soumis à des agressions, que ce soit l'excitation d'un nerf sensitif, le froid, l'asphyxie ou l'hypoglycémie insulinaire. Ces agressions sont d'ailleurs les mêmes que celles qui déclenchent la sécrétion d'ACTH, d'hormone antidiurétique, et, fréquemment,

d'aldostérone. Les états émotionnels, la rage, l'anxiété peuvent également entraîner une décharge d'adrénaline.

Le système adrénalino-sécréteur est constitué par les centres hypothalamiques, bulbaires (les plus importants), et certains centres médullaires. La commande arrive aux médullosurrénales par l'intermédiaire des nerfs splanchniques.

## Les hormones agissent sur le système nerveux

Le fonctionnement harmonieux de l'organisme ne peut être assuré que par une interaction étroite entre les systèmes nerveux et endocrinien. Le système endocrinien n'est pas simplement assujéti au contrôle nerveux ; à son tour, il l'influence.

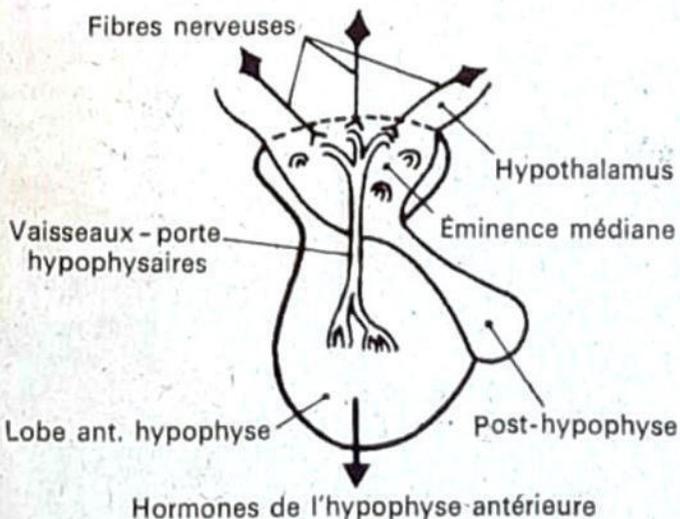
Si tous les processus métaboliques réglés par les glandes endocrines ont un impact sur le système nerveux, comme en témoigne l'importance pour le fonctionnement nerveux d'un taux constant de sucre et de calcium dans le sang, certaines hormones ont une action particulière sur le développement ou l'activité du système nerveux.

Chez le fœtus ou l'animal nouveau-né, on doit d'abord citer le rôle du **nerve growth factor**, qui pourrait être une véritable hormone de croissance du système nerveux, trouvée en grandes quantités dans les glandes salivaires, et dont on a prouvé l'efficacité sur les fibres sympathiques périphériques et le système monoaminergique central. Il est impossible pour l'instant d'en préciser le rôle exact au cours de l'embryogenèse.

L'hormone thyroïdienne accélère le développement du système nerveux, comme en témoigne la précocité d'apparition de certains réflexes. A l'inverse, l'insuffisance thyroïdienne freine le développement du système nerveux et peut même le perturber irréversiblement. Quelques-uns des effets de la thyroxine sur le système nerveux seraient liés à l'action de la thyroxine sur les synthèses protéiques.

Les androgènes administrés à un certain stade du développement embryonnaire ont la propriété de sexualiser le diencephale. En l'absence d'androgènes, l'hypothalamus se différencie dans le sens féminin. En quoi consiste la différence ? L'hypothalamus féminin est responsable d'une sécrétion cyclique de LH par l'hypophyse (avec pics au milieu du cycle), alors que l'hypothalamus masculin est responsable d'une sécrétion en plateau. La testostérone agirait en freinant l'élévation de la sérotonine, condition de la féminisation du diencephale. A un degré de plus, on constate que des rattes traitées par la testostérone à la naissance ont à l'âge adulte un comportement sexuel caractéristique du mâle. L'importance des facteurs sociaux chez l'homme n'autorise pas à généraliser ces notions.

L'imprégnation de l'hypothalamus par les



Comment sont transmis les releasing factors.

# Les prostaglandines

Mal nommées en 1930 par U.S. Von Euler, puisqu'elles ne proviennent pas de la prostate mais des vésicules séminales (qui contribuent comme la prostate à la fabrication du sperme), elles constituent une nouvelle classe d'hormones d'origine locale, caractérisées par leur puissance d'action.

Cette famille de substances montre une grande diversité d'effets biologiques. Bien que leur action soit indiscutablement de type hormonal, elles s'apparentent aux acides gras. On connaît aujourd'hui 14 prostaglandines réparties en quatre groupes, A, B, E, F, selon la nature de l'acide gras qui les constituent.

Les prostaglandines doivent leur célébrité à leur utilisation en obstétrique. Elles ont en effet la propriété de provoquer la contraction des muscles lisses, en particulier du muscle utérin, déclenchant ainsi l'accouchement ou l'avortement.

L'un des freins à l'étude des prostaglandines est la minime quantité produite par

l'organisme, de l'ordre de 1/10 de milligramme par jour pour deux des plus importantes. De plus leur existence est remarquablement éphémère. Elles sont rapidement détruites sous l'influence d'enzymes. D'où les difficultés rencontrées dans leur étude, où beaucoup de Suédois se sont illustrés.

Les prostaglandines sont synthétisées par l'organisme à partir d'acides gras polyinsaturés, acides carboxyliques en C.20 comportant un anneau pentane (à 5 atomes de carbone). Les enzymes impliqués dans leur synthèse sont distribués dans une grande variété de tissus.

L'un des précurseurs les plus connus des prostaglandines est l'acide arachidonique, constituant de la membrane cellulaire. On peut penser — dans la mesure où aucune cellule ne détient un stock de prostaglandines — que chacune d'elle est en mesure d'en produire à la demande à partir de sa membrane.

On croit également que les

affections liées à une carence en acides gras naturels pourraient être dues, en partie au moins, à la carence en prostaglandines. Cette synthèse, effectuée au laboratoire à partir de substances naturelles comme les coraux, a permis d'étudier leurs propriétés.

Leurs caractéristiques essentielles sont d'être ubiquitaires, très puissantes, très rapidement métabolisées. Il suffit d'une minute et demie pour détruire 90 % de la prostaglandine injectée à un sujet. Les prostaglandines A sont moins facilement inactivées et peuvent exercer leur action à distance sur la circulation et sur le rein. Les prostaglandines influencent la physiologie humaine par leur action sur le muscle lisse, sur les sécrétions, y compris celles des glandes endocrines, et sur le flux sanguin.

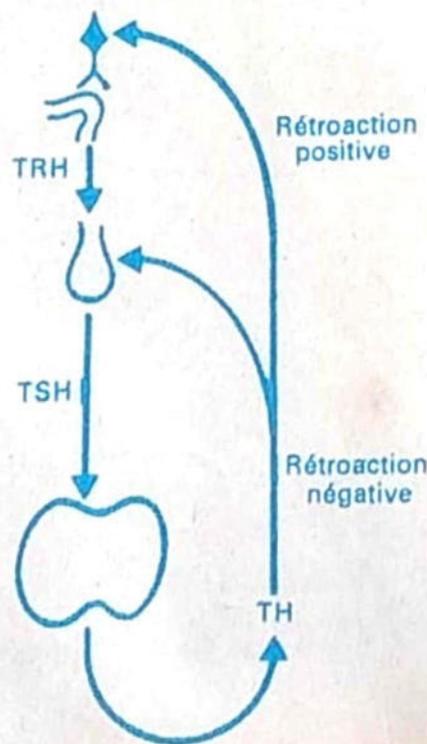
Les prostaglandines PGE2 et PGF2 alpha stimulent plus particulièrement les contractions du muscle utérin. Au cours de l'accouchement normal, on a trouvé des concentrations accrues de ces substances dans le li-

hormones sexuelles peu après la naissance influence le comportement agressif de l'adulte. Dans les trois premiers jours qui suivent la naissance, l'injection de testostérone ou d'œstrogènes à une souris femelle en fait plus tard un adulte agressif. Les œstrogènes injectés dans les mêmes conditions à une souris mâle nouveau-née suppriment toute agressivité.

Chez l'animal adulte, le comportement sexuel est réglé par les hormones gonadiques, surtout chez la femelle. Les régions privilégiées d'action, celles qui captent l'œstradiol marqué, sont l'hypothalamus antérieur, mais aussi l'amygdale et une partie de l'hippocampe.

L'implantation d'un sel de stilboestrol dans la région mamillaire de l'hypothalamus d'une rate ovariectomisée déclenche des conduites qui sont celles de l'œstrus (du rut) sans qu'on puisse mettre en évidence la moindre imprégnation hormonale du tractus génital. Chez le mâle, des conduites d'accouplement sont

*Un double système de rétroactions, portant l'une au niveau de l'hypothalamus, l'autre au niveau de l'hypophyse, règle la production des hormones thyroïdiennes. Celles-ci sont stockées à l'intérieur des vésicules qui caractérisent la glande (à droite).*



quide amniotique et dans le sang des femmes.

Leur action lutéolytique (régression du corps jaune en cas d'échec de la fécondation) a été également évoquée et des applications en clinique humaine envisagées.

L'action vasodilatatrice des prostaglandines PGE et PGA contribue à abaisser la tension artérielle de manière rapide, mais brève. En même temps, elles augmentent le débit sanguin rénal, le volume urinaire et l'excrétion de sodium. En revanche, PGF élève la tension artérielle par constriction veineuse dans le territoire pulmonaire et viscéral.

On s'est posé la question de savoir si les prostaglandines PGA<sub>1</sub>, sécrétées par la médulla rénale, ne sont pas responsables de la fonction anti-hypertensive du rein. Certaines formes d'hypertension humaine pourraient témoigner d'une carence en PGA<sub>1</sub> à l'origine d'une vasoconstriction rénale permanente, la prostaglandine ne neutralisant plus l'effet de l'angioten-

sine, de la vasopressine et des catécholamines.

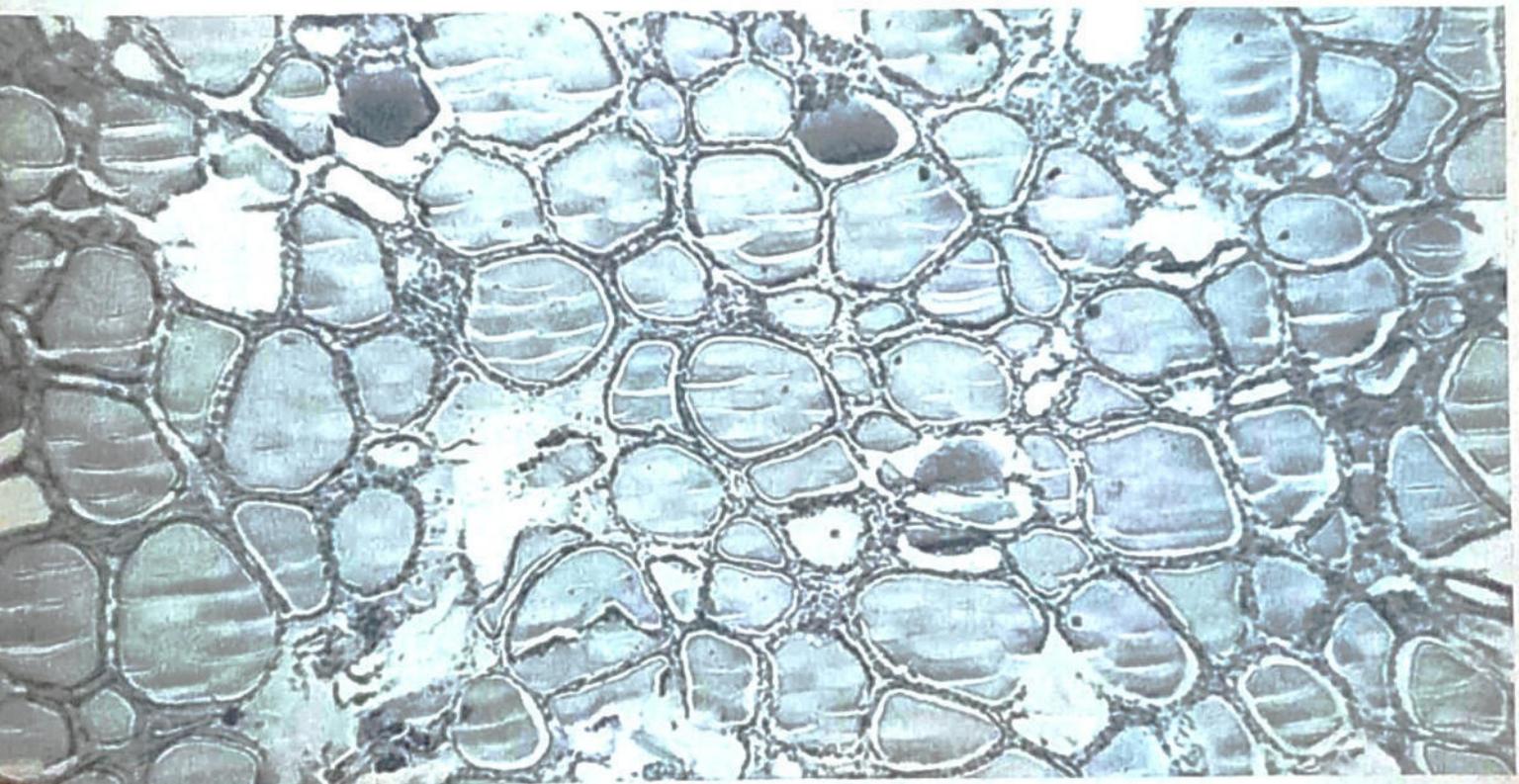
Les prostaglandines semblent avoir une action favorisante sur l'inflammation. Leurs antagonistes telles que l'aspirine et l'indométhacine sont doués d'une action anti-inflammatoire. Le rôle anti-sécrétoire se démontre sur l'estomac. La prostaglandine de type E, normalement sécrétée par l'estomac, contrôle la sécrétion gastrique chez l'homme. On envisage de l'utiliser dans le traitement de l'ulcère gastrique. On a formulé l'hypothèse d'un rapport entre diarrhées (en particulier du choléra), AMP cyclique et prostaglandines, puisque la PGE injectée s'est montrée capable de provoquer de la diarrhée. D'une manière générale, les prostaglandines jouent le rôle de frein à l'égard des hormones qui stimulent les processus métaboliques. En particulier celles dont l'action s'effectue à travers le système adénylcyclase-AMP cyclique. L'inhibition la plus marquée concerne l'effet lipolytique de l'adrénaline, de l'ACTH et du glucagon.

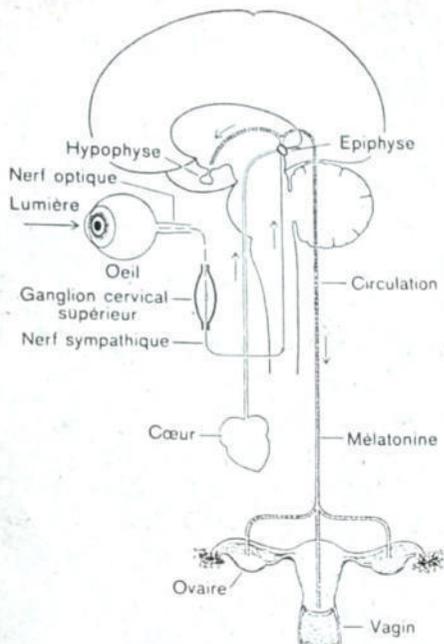
En agissant au niveau de l'adénylcyclase, ces hormones libèrent, en même temps que l'AMP cyclique, des prostaglandines locales qui viennent limiter progressivement leur action par l'effet inhibiteur qu'elles exercent sur l'adénylcyclase.

Au niveau nerveux, les prostaglandines modulent les fonctions adrénériques centrales, comme les périphériques.

D'une manière générale, le rôle des prostaglandines se situe à la croisée des chemins entre système nerveux central et système endocrinien. D'une prostaglandine à l'autre, avec l'apparition d'une double liaison ou d'un atome d'oxygène, les effets biologiques s'inversent. L'impact des prostaglandines est actuellement localisé aux deux nucléotides cycliques AMP<sub>c</sub> et GMP<sub>c</sub>, qui ont sur les métabolismes des effets diamétralement opposés.

Ces différences d'impact rendent peut-être compte de l'antagonisme apparent dans les effets des diverses prostaglandines.





La lumière influence le cycle sexuel de la ratte par l'intermédiaire de l'épiphysse ou glande pinéale. Via le nerf optique accessoire, la lumière qui arrive à l'œil modifie l'activité du ganglion cervical supérieur. De là, l'information est transmise à l'épiphysse, où elle réduit l'activité d'un enzyme impliqué dans la synthèse de la mélatonine, qui est un inhibiteur de l'ovaire. En résulte une accélération du cycle de l'ovaire et des voies génitales (d'après Wurtman et Axelrod).

moins faciles à mettre en évidence, probablement parce qu'elles impliquent des structures nerveuses plus élevées.

### Le stress

Il y a une trentaine d'années, Selye mettait en évidence la participation du système hypophysocorticosurrénalien dans le stress, c'est-à-dire l'agression et la riposte à l'agression.

Ce système est activé lors d'agressions physiques, telles que stimuli nocifs, fractures, blessures, pertes de sang, mais aussi d'agressions psychiques, bruit, peur, anxiété. L'information atteint un récepteur extéroceptif, organe des sens, intéroceptif (sensibilité à la fièvre ou à la modification de la composition sanguine). Ce signal d'alarme transmis au cerveau déclenche une réponse immédiate, la libération des RF et en particulier du CRF qui fait sécréter l'ACTH. L'ACTH a son tour va activer la corticosurrénale, d'où formation de glucocorticoïdes qui participent à la défense de l'organisme. Parallèlement, la sécrétion

d'ACTH facilite et entretient le comportement conditionné d'évitement.

C'est en 1953 que Mirsky et collaborateurs ont remarqué que les réflexes conditionnés créés chez l'animal subsistaient plus longtemps lorsqu'on lui avait administré de l'ACTH que chez des animaux qui n'ont pas été traités par cette hormone. L'ACTH, donc, facilite et entretient le comportement conditionné d'évitement. Elle empêche ainsi l'adaptation de l'organisme à des stimuli nocifs, alors qu'à l'inverse la sécrétion de glucocorticoïdes permet cette adaptation et l'extinction des réflexes d'évitement. Pour de Wied, l'ACTH et la MSH sont des neuropeptides hypophysaires à courte durée d'action accroissant l'excitabilité du cerveau et le sensi-

bilisant à une certaine catégorie d'information significative.

A côté de l'ACTH et de la MSH, il existe des peptides à action prolongée qui induisent des changements permanents dans le système nerveux central. Ce sont la vasopressine et ses dérivés. Par conséquent, une fois un comportement acquis, il persiste quelles que soient les conditions.

La structure nerveuse qui subit l'impact de ces hormones est un noyau du thalamus. A la hiérarchie des fonctions nerveuses — les fonctions supérieures, les plus récentes, subordonnant les fonctions les plus primitives en les intégrant — correspond une hiérarchie des fonctions hormonales. Celle-ci est gou-

vernée par l'hypothalamus sécrétoire, qui lui-même s'intègre dans le cerveau viscéral, responsable de la régulation thermique, de la veille et du sommeil, des pulsions sexuelles et alimentaires.

A l'inverse, les fonctions nerveuses ne dépendent pas seulement du jeu des structures nerveuses elles-mêmes, mais aussi de corrélations hormonales, à leur tour tributaires du métabolisme.

Ainsi, l'information électrique peut être transcrite en information moléculaire et réciproquement, et les deux types d'information peuvent se moduler l'une l'autre.

Hervé ELMALEH

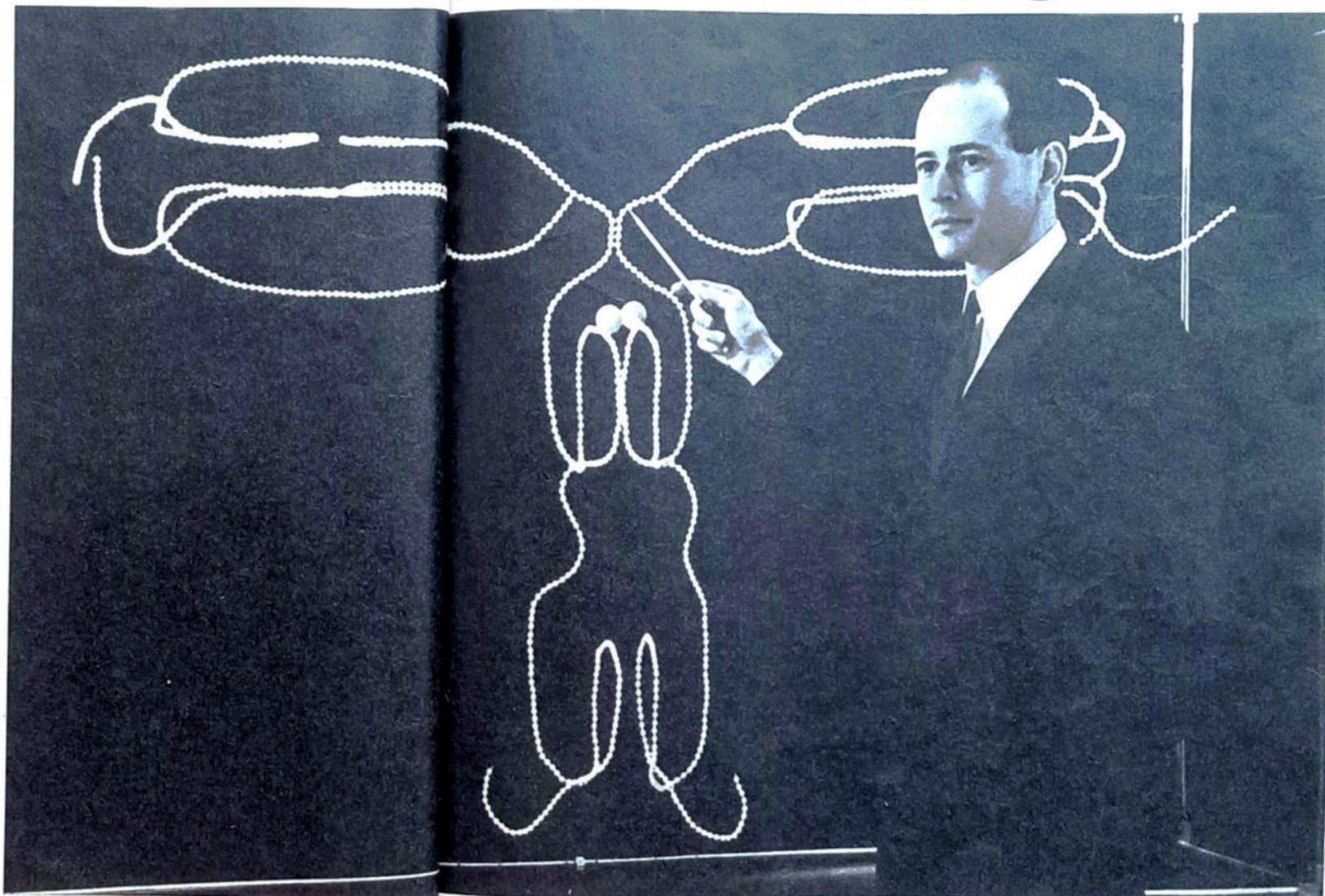


L'isolement et la purification des hormones exigent de grandes précautions. On doit souvent opérer en chambre froide pour éviter une dégradation rapide.

Photo Reichel - C.N.R.S.

# LES DÉFENSES IMMUNITAIRES

*Classiquement, l'immunité est la propriété que possède un organisme d'être réfractaire à l'agression de certains agents pathogènes. Actuellement cette définition peut être élargie à la notion de résistance à toute ingénierie étrangère susceptible de porter atteinte à l'intégrité de l'organisme. Par exemple, si un chien dévore un lapin, son système digestif est capable de le transformer pour l'intégrer dans sa propre substance; par contre, si on essaie de greffer au chien un morceau de peau du même lapin, le greffon sera rejeté: présentés par cette voie, les éléments provenant du lapin ne peuvent être acceptés.*



Gerald Edelman (associé à Rodney R. Porter) a obtenu le prix Nobel de Médecine 1972 pour ses travaux sur la structure moléculaire des immunoglobulines.

Comme la résistance à un germe pathogène, le rejet de la greffe implique l'existence de moyens de lutte. L'ensemble de ces moyens constitue les **défenses immunitaires**, dont l'étude est le point de départ de l'immunologie, science qui connaît actuellement un essor considérable.

L'histoire des débuts de cette science permet de mieux comprendre son objet. Les observations fondamentales qui ont été à l'origine de l'étude des défenses immunitaires

sont anciennes. Les médecins grecs les appliquaient quand ils faisaient soigner leurs malades atteints de peste par des convalescents. Et la notion de maladie dont on ne souffre qu'une fois est connue depuis des siècles. Ces observations montraient que l'organisme est capable d'acquiescer un état d'immunité contre un agresseur qu'il a déjà rencontré.

La première affection pour laquelle cette immunité acquise a été volontairement provoquée est la variole, d'une façon très empirique

d'abord, en Orient, puis par Jenner, en Grande-Bretagne, au dix-huitième siècle. Jenner protégeait ses patients contre le virus de la variole en leur inoculant un germe voisin, pratiquement inoffensif pour l'homme : le virus de la vaccine, maladie des bovidés.

Les travaux de Jenner constituent le premier exemple où l'on a obtenu un état d'immunité vis-à-vis d'une affection grave en utilisant un produit non pathogène. Ce procédé a connu par la suite une fortune que nul

n'ignore, ceci au dix-neuvième siècle grâce à Louis Pasteur. Il lui a aussi donné son nom : le terme de **vaccination** rappelle la réussite de Jenner. On emploie aussi celui d'**immunisation**.

Pasteur reprit l'idée de la protection par immunisation au moyen d'un germe faiblement pathogène. Il fut inspiré par une anecdote devenue célèbre : une culture extrêmement virulente de choléra des poules avait été oubliée dans un coin du laboratoire. Quand elle fut inoculée à des poulets, ceux-ci ne moururent pas. Tout au contraire, ils devinrent capables de résister à l'inoculation de cultures fraîches extrêmement virulentes. La souche bactérienne, épuisée par les conditions de carence où elle avait été abandonnée, avait perdu son pouvoir pathogène, mais non celui d'induire chez l'animal un état de défense immunitaire.

Ce principe d'atténuation du pouvoir pathogène dans les vaccins a été ensuite appliqué par Pasteur à d'autres affections. Les exemples les plus connus sont ceux de la maladie du charbon et surtout de la rage.

Pasteur et son équipe avaient mis au point le moyen de faire passer un sujet (animal ou humain) de l'état de non défense devant l'agression d'un germe pathogène à l'état d'immunité vis-à-vis de ce germe. Mais rien n'était alors connu des armes que l'organisme se forgeait pour parvenir à ce résultat. On ignorait où elles l'étaient et sur quel ordre. On ne savait rien de leur nature, de leur mode d'action et de leur localisation.

Les premiers résultats expérimentaux obtenus mirent en évidence les deux éléments qui sont toujours impliqués en immunologie : les cellules de la lignée blanche (globules blancs) et les humeurs (liquides de l'organisme).

Le rôle des cellules dans la manifestation de l'immunité a été démontré par Metchnikoff, qui fut le pionnier de l'immunologie cellulaire. Une de ses expériences les plus significatives porte sur le lapin et le bacille du charbon. Si on inocule des bactéries virulentes à un lapin, il meurt et on voit peu de cellules blanches dans l'œdème qui s'est développé. Par contre, un animal qui a reçu des germes atténués guérit, et les nombreuses cellules blanches retrouvées ont ingéré des bacilles, dont on distingue les débris dans le suc cellulaire. De plus, elles sont désormais capables de capturer des bacilles virulents, de les **phagocyter**. Ces cellules sont appelées **macrophages**.

A la même époque, d'autres expérimentateurs, Behring et Kitasato, mettaient en évidence l'importance des humeurs de l'organisme, en particulier du sérum sanguin. Après immunisation d'un animal par des toxines (diphthérique ou tétanique), le sérum, seul, est capable de neutraliser le poison. Transféré à

un animal neuf (non immunisé), ce sérum lui permet de supporter des doses largement mortelles de toxines. Ce phénomène a été utilisé en sérothérapie préventive et curative. Les expériences de Behring et Kitasato sont la base de l'immunologie humorale.

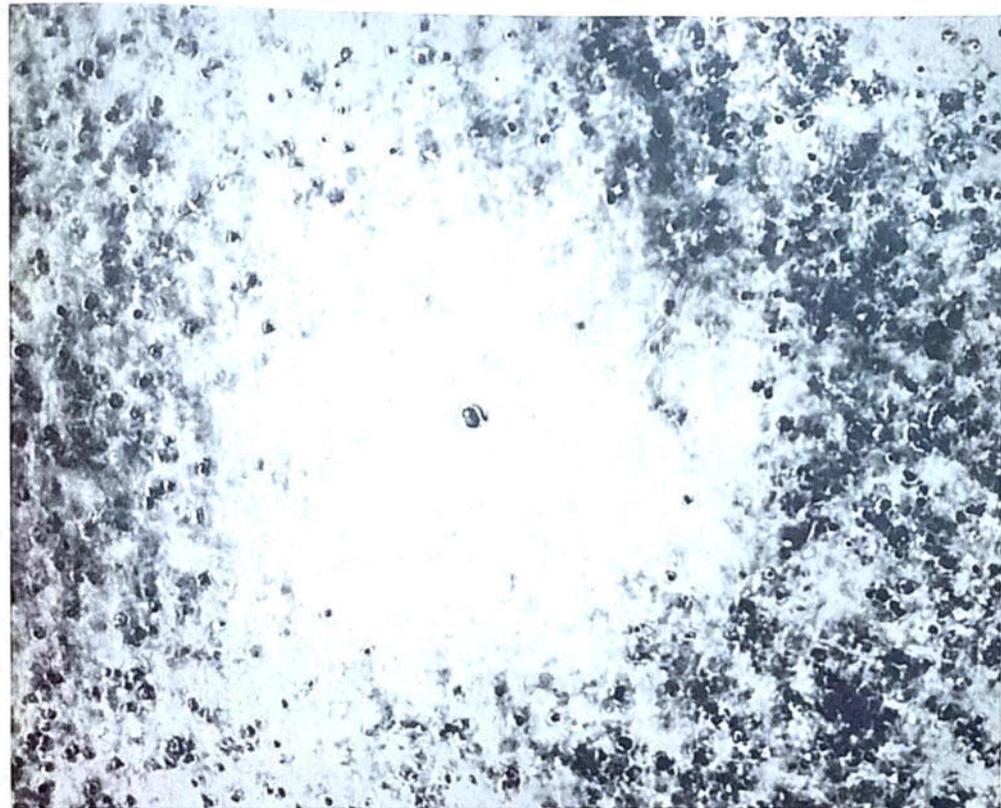
Les deux éléments, cellulaire et humoral, ont parfois été opposés, puis on a montré qu'ils collaborent étroitement dans les mécanismes de défense immunitaire, mais que l'un ou l'autre, suivant le cas, prend le pas. C'est l'ensemble des facteurs cellulaires et humoraux qui constitue le système immunitaire.

### Facteurs humoraux et facteurs cellulaires

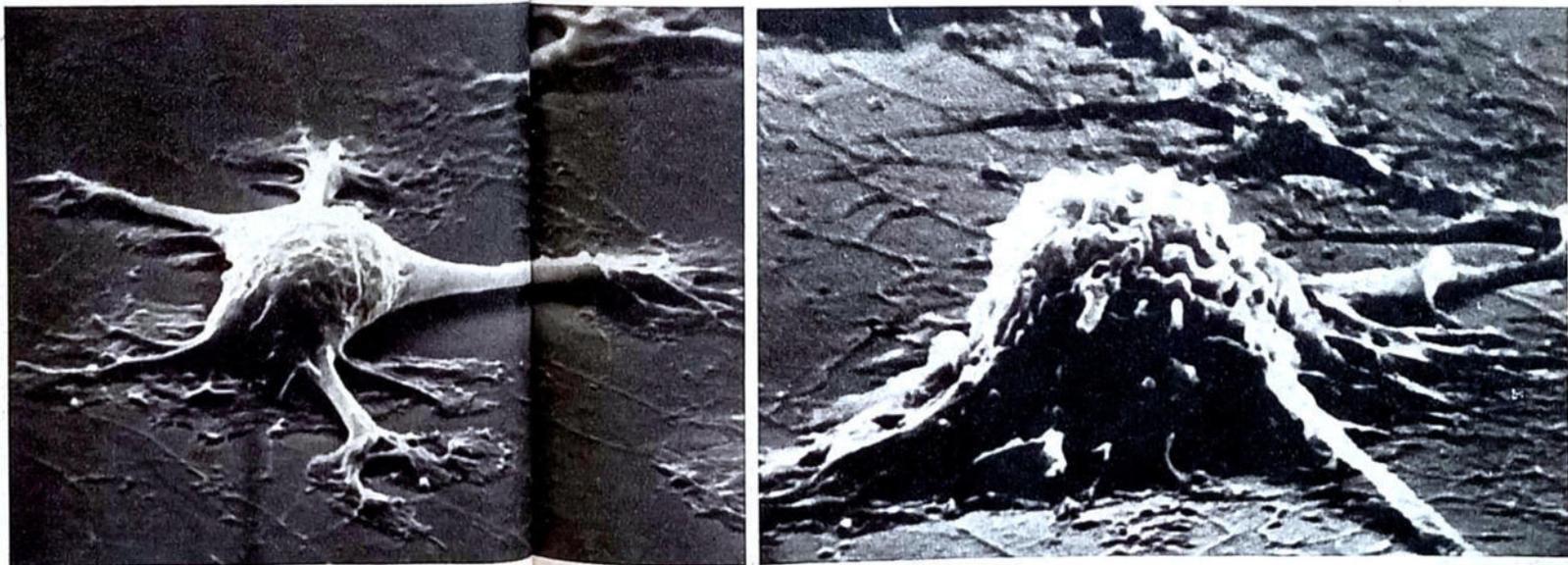
Nous commencerons par présenter le système immunitaire, avec ses différents rouages, spécifiques ou non, nous décrirons sa réponse aux ingérences étrangères, les moyens qui permettent de le stimuler. Nous verrons que l'immunité peut être acquise ou naturelle. Nous parlerons aussi des différentes conséquences, bénéfiques souvent, mais aussi néfastes, de cette faculté de réagir contre ce que l'organisme reconnaît comme étranger.

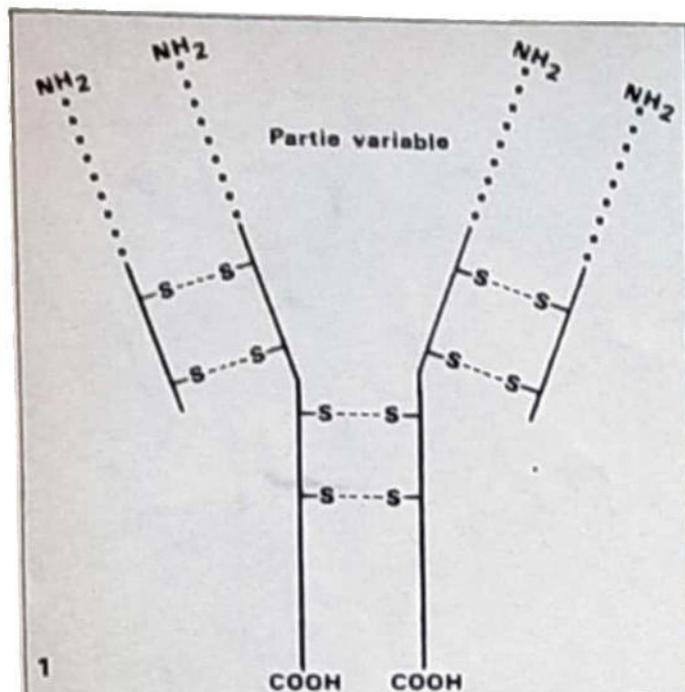
**Les facteurs humoraux spécifiques.** Le sérum des animaux vaccinés contre une toxine contient un facteur soluble capable de se combiner avec cette toxine précise. Il la neutralise et, aussi, forme avec elle un précipité. On dit que le sérum contient des « anticorps » et que la toxine a joué le rôle d'« antigène ».

Les anticorps sont maintenant très bien connus, leur principale caractéristique est de posséder une structure particulière, le « **site anticorps** » qui reconnaît l'antigène et se combine à lui.

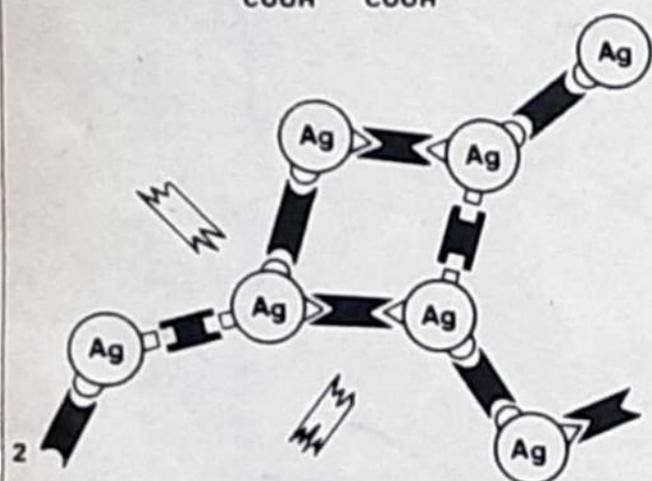


Les anti-corps sécrétés par un lymphocyte (au centre), mis en présence de complément et d'hématies de mouton, ont provoqué la destruction de ces derniers dans la zone centrale. En bas de page, deux aspects d'un macrophage : au repos et stimulé par la présence de substances antigéniques. Par leur pouvoir de phagocytose, les macrophages jouent un rôle direct dans l'immunité et aussi un rôle indirect dans les mécanismes d'élaboration des anticorps.

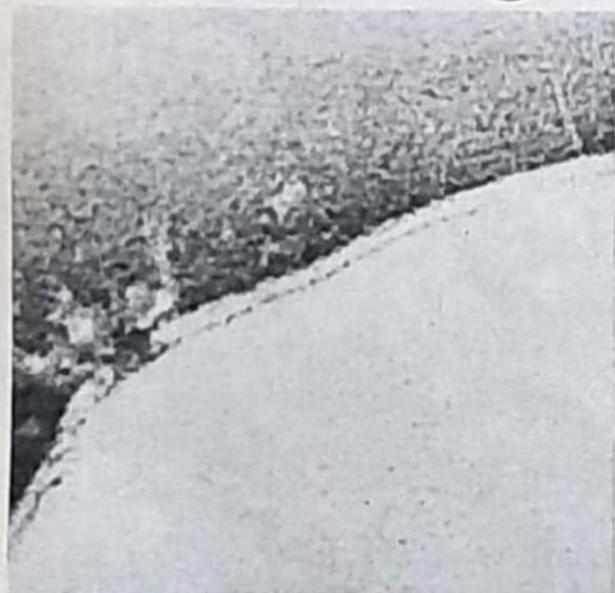




1



2



3

E. Munn-University of Cambridge.

Une molécule d'anticorps est constituée de deux chaînes « lourdes » et de deux chaînes « légères » (1). Chaque chaîne comporte une partie constante et une partie variable. A cette dernière appartient le « site anticorps », qui permet à la molécule de fixer un motif antigénique. L'union antigène-anticorps aboutit à la formation d'un réseau et à la précipitation du complexe (2). Le « complément » associé à un anticorps peut provoquer la lyse de membranes biologiques (3).

Du point de vue chimique, les anticorps sont des protéines portant quelques sucres. Elles appartiennent aux globulines sériques et on les appelle « immunoglobulines ». Elles constituent une famille très hétérogène, où l'on peut distinguer des classes, différant par leur taille moléculaire, l'enchaînement des acides aminés et certaines de leur propriétés biologiques. Chez l'homme on compte cinq de ces classes, désignées IgG, IgA, IgM, IgD et IgE (Ig pour immunoglobulines). Mais, à l'intérieur de ces classes, il existe de très nombreuses subdivisions. Finalement, il n'existe pas deux individus de la même espèce possédant exactement la même composition en immunoglobulines. L'hétérogénéité fine de ces protéines a été très étudiée du point de vue chimique, génétique et immunologique, spécialement en France par Jacques Oudin.

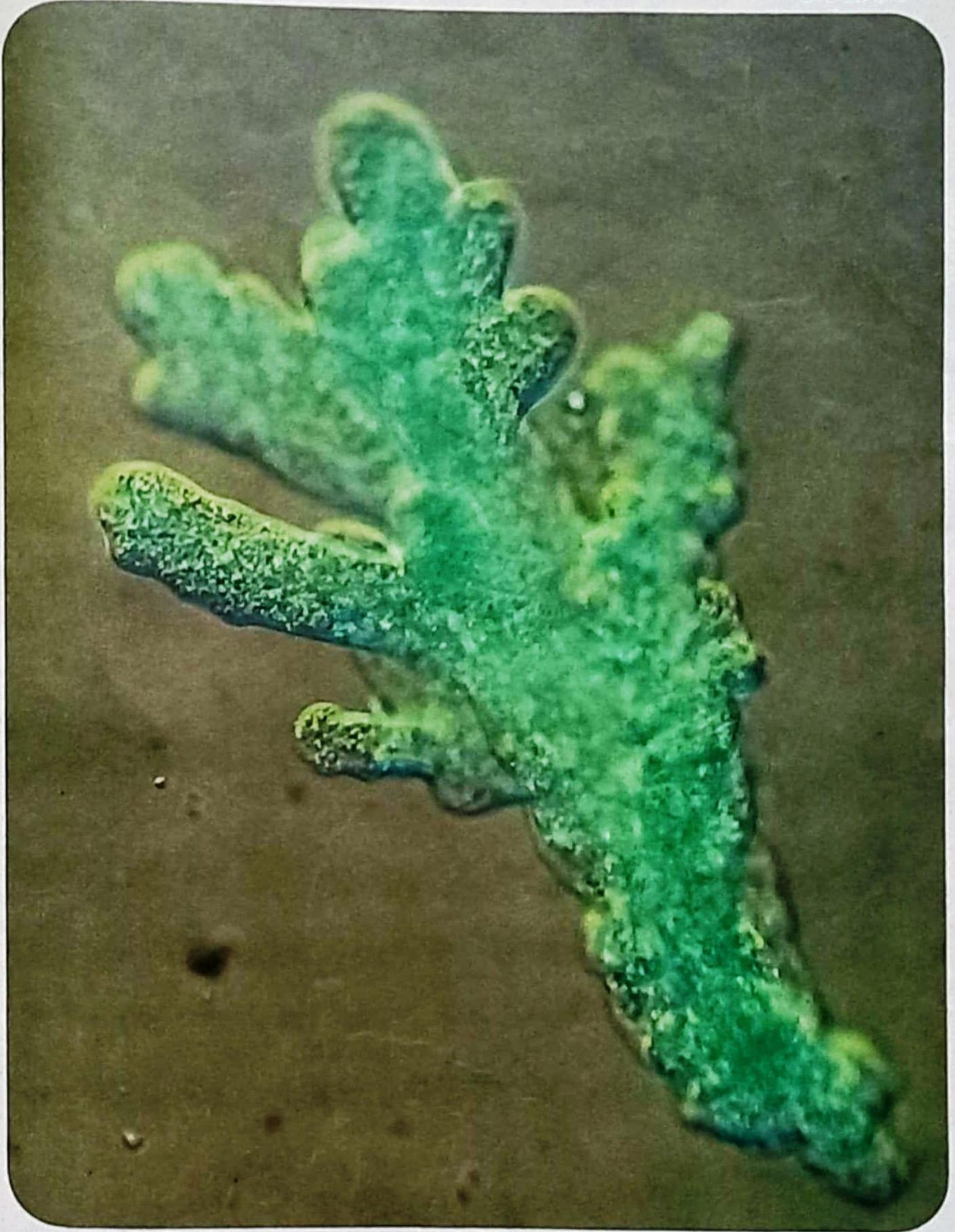
Néanmoins, toutes les immunoglobulines ont en commun leur structure de base : C'est à Porter et Edelman (prix Nobel de médecine en 1972) que l'on doit de connaître cette structure. Le site anticorps proprement dit n'occupe qu'une place relativement petite dans la molécule. Il ne peut se combiner qu'à un site antigénique relativement exigü lui aussi. Or, les antigènes ont généralement une taille importante et chacun constitue donc un ensemble de sites antigéniques, ou déterminants antigéniques, qui sont à l'origine de la synthèse d'autant de sortes de molécules d'anticorps.

Chaque molécule d'anticorps comporte deux sites identiques, et la combinaison antigène-anticorps peut donc se schématiser sur le modèle d'un réseau comprenant des antigènes solubles ou particuliers reliés entre eux par des ponts anticorps. La formation de ce réseau explique la précipitation du complexe antigène soluble-anticorps.

**Les facteurs humoraux non spécifiques.** Le facteur non spécifique le plus important est constitué par un ensemble de onze protéines du plasma sanguin que l'on désigne par le terme de **complément**. Les différentes fractions de ce complexe agissent de façon coordonnée. Le complément peut se fixer sur un complexe antigène-anticorps (si l'anticorps appartient à une classe capable de le fixer, IgG ou IgM surtout). Il n'est spécifique ni de l'antigène, ni de l'espèce animale et son action est de nature enzymatique.

Le cas le plus spectaculaire est celui où un sérum contient des anticorps anti-globules rouges (de mouton par exemple) ; en présence de complément et du sérum correspondant, on obtient *in vitro* une lyse des hématies, c'est-à-dire leur destruction et la libération de l'hémoglobine.

Le complément est aussi capable de lyser certaines bactéries en présence de l'anticorps spécifique. Son rôle en immunopathologie est extrêmement important et nous aurons l'occasion d'en reparler.



*Des formes de vie élémentaires telles que l'amibe sont en fait d'une extrême complexité. En une seule cellule, elles doivent assumer toutes les grandes fonctions dévolues, ailleurs, à des tissus spécialisés.*

D'autres facteurs non spécifiques interviennent au niveau humoral dans la réponse immunitaire. On peut citer le lysozyme, enzyme présente dans les larmes et la salive, et qui possède un certain pouvoir bactéricide.

**Les facteurs cellulaires.** Deux types cellulaires interviennent directement dans l'établissement des défenses de l'organisme : les **macrophages** et les **lymphocytes** (cellules de la lignée blanche), les dernières semblant jouer le rôle le plus important.

**Les macrophages** sont de grandes cellules capables de phagocyter des particules relativement grandes (globules rouges par exemple). Ils prennent naissance dans la moëlle osseuse, transitent par le sang où ils constituent le groupe des monocytes (grosses cellules à un seul noyau). Ils se fixent ensuite dans certains tissus, surtout au niveau de la rate, du péritoine, du foie et du poumon.

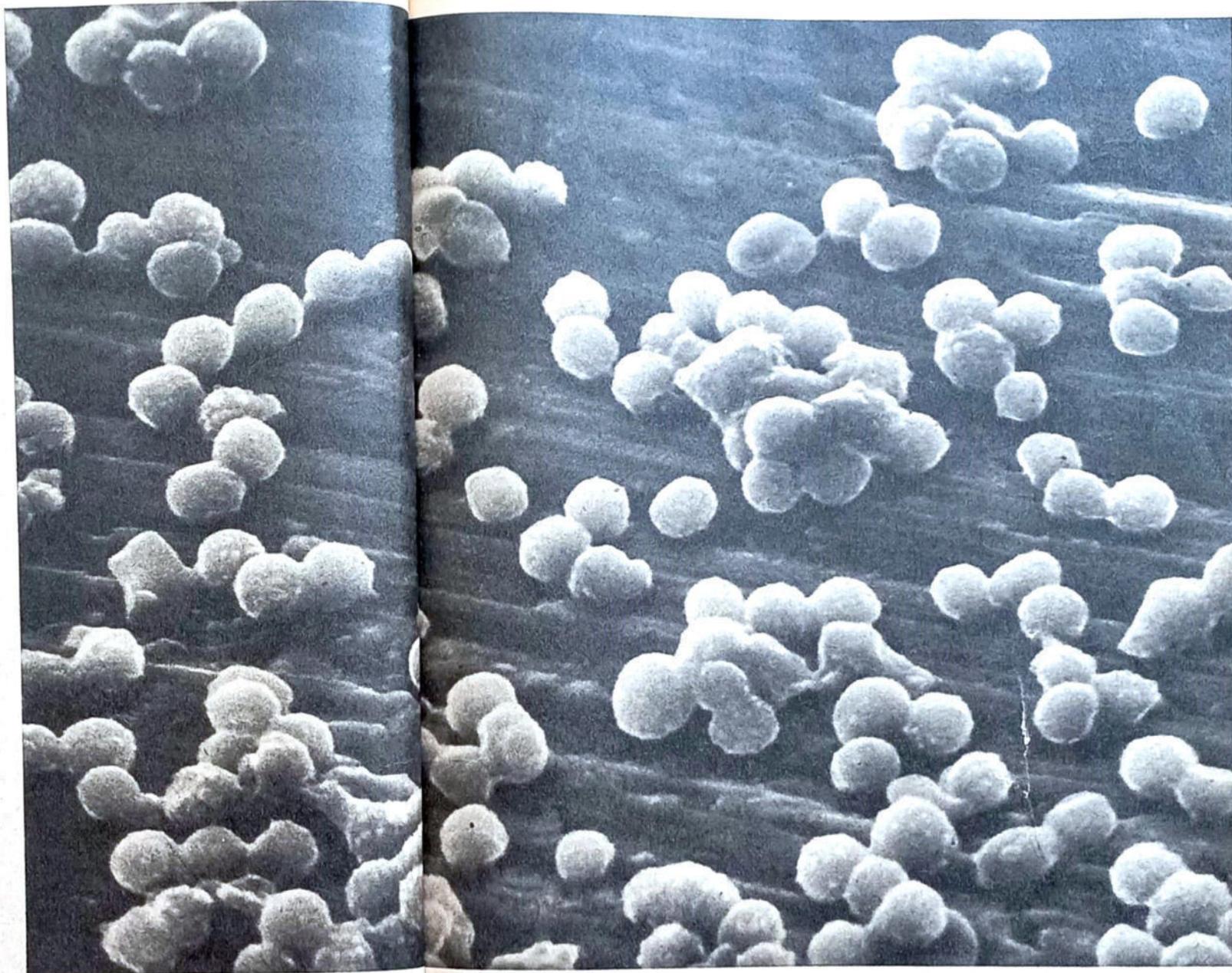
**Les lymphocytes** sont produits également au niveau de la moëlle osseuse. On les retrouve ensuite dans la rate, les ganglions lymphatiques et le thymus (organe lymphoïde surtout développé chez l'individu jeune). Mais les lymphocytes ne suivent pas tous le même chemin ; certains passent par le thymus avant d'aller peupler des régions précises des organes lymphoïdes ; les autres gagnent directement ces derniers et ne se retrouvent pas dans les mêmes zones que les lymphocytes venant du thymus. Ils sont appelés lymphocytes T ou T-dépendants (à cause de **thymus**). Les autres sont dits B ou B-dépendants (cette différenciation entre les deux types de lymphocytes est très nette chez les oiseaux qui possèdent un organe, la bourse de Fabricius, produisant les lymphocytes B ; B a donc été mis pour **bourse**).

Très faciles à distinguer chez les oiseaux, où elles ont été découvertes, ces deux lignées de cellules sont aussi très bien connues chez la souris. Il est raisonnable de penser que les observations faites pour cette espèce sont valables chez l'homme. Les lymphocytes T et B de la souris se distinguent par les caractères de leur membrane cytoplasmique et par leurs fonctions.

### Le rôle des cellules

Les différentes cellules jouent, dans la réponse immunitaire, plusieurs rôles, dont la plupart impliquent de nombreuses interactions cellulaires. On peut distinguer : un rôle de captation de l'antigène ; un rôle de reconnaissance des déterminants antigéniques ; un rôle de synthèse de anticorps ; un rôle direct dans les manifestations de la réponse immunologique.

La captation de l'antigène est le rôle des macrophages. Hors quelques exceptions, les antigènes présents dans le courant circulatoire sont d'abord phagocytés. Les macrophages transmettent ensuite l'antigène aux lymphocytes,



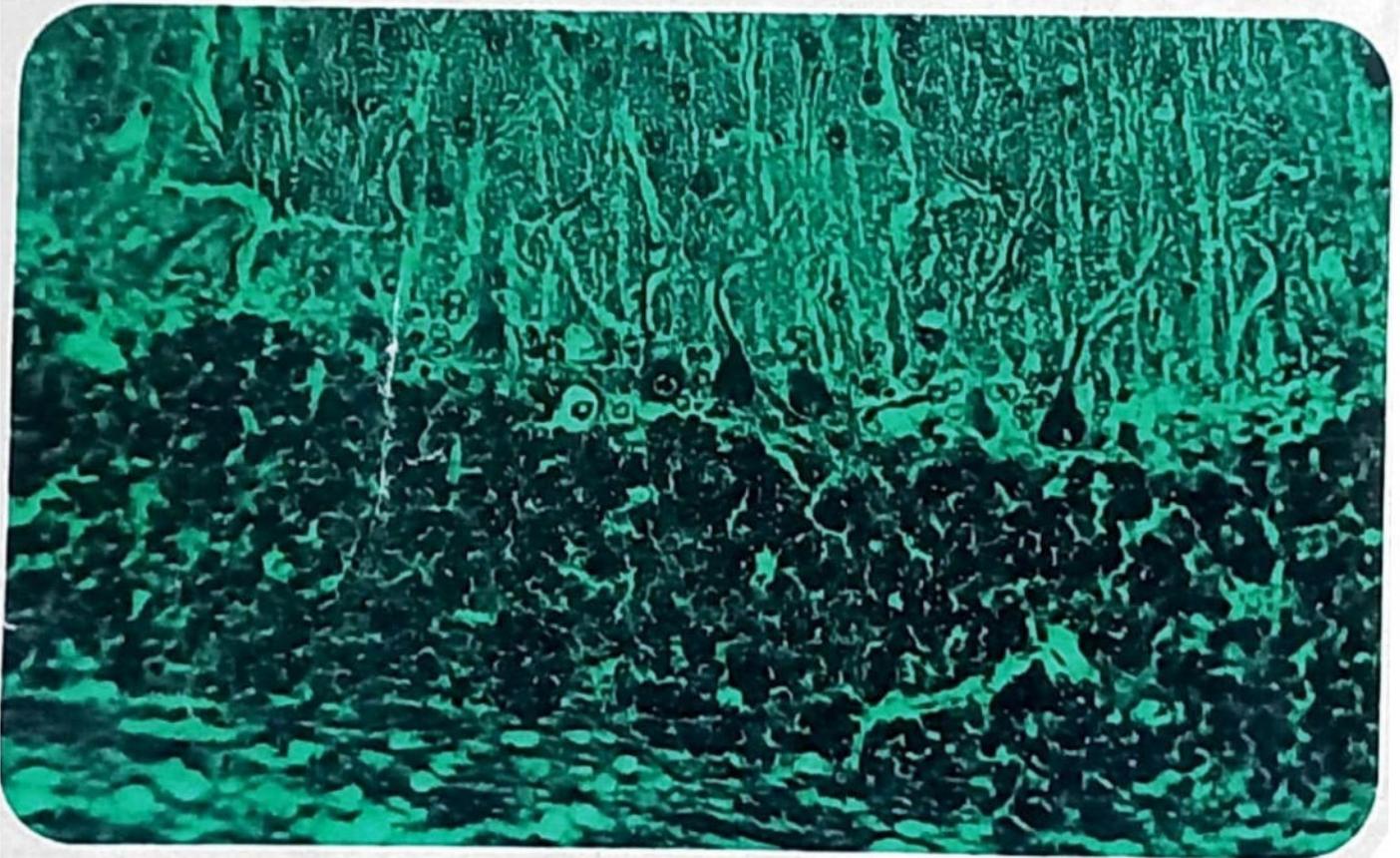
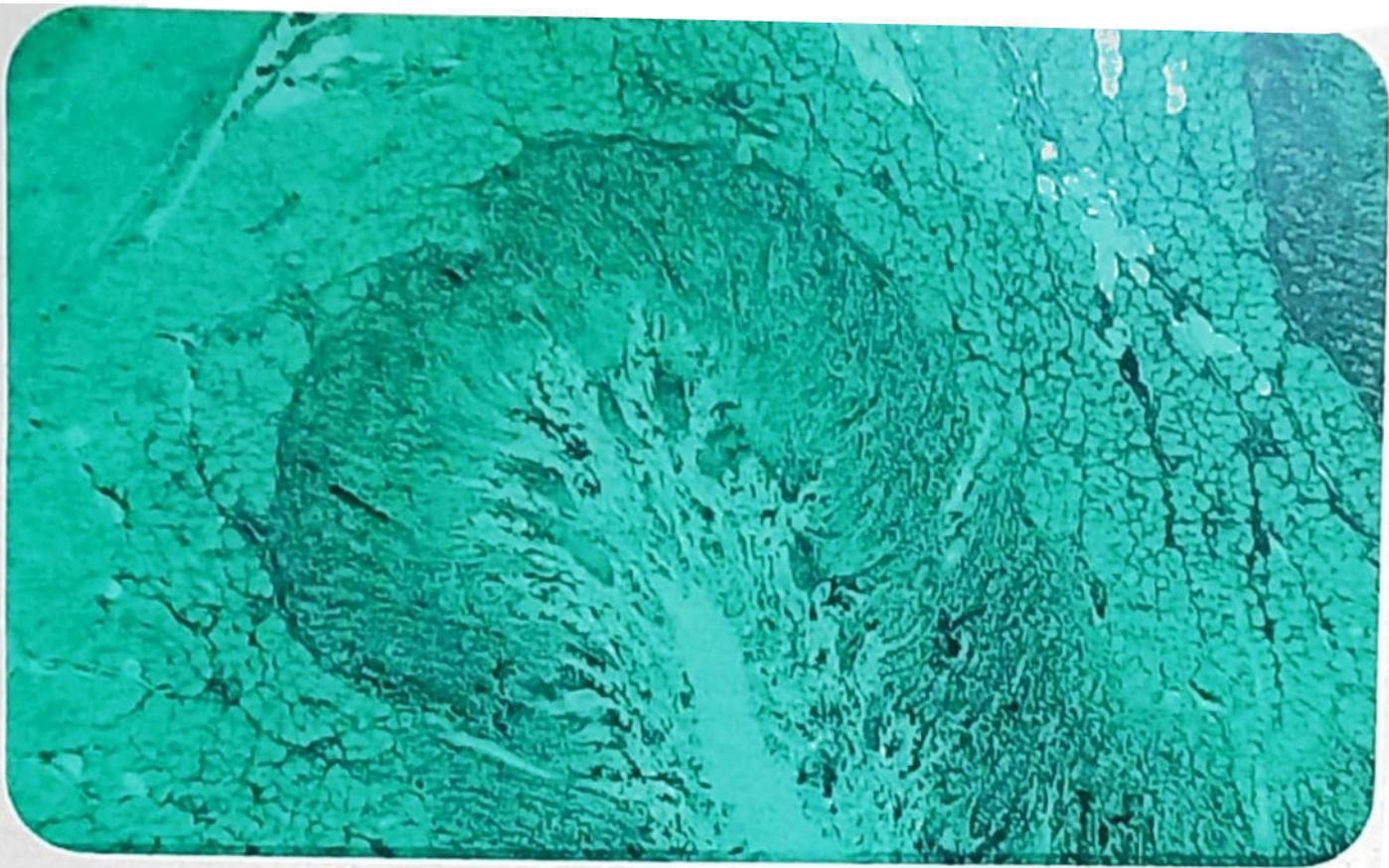
Examinés au microscope à balayage (en l'absence de stimulation antigénique), cette population de lymphocytes ganglionnaires révèle une forte homogénéité.

après l'avoir transformé sous une forme encore mal connue qui lui permet d'être reconnu. Ici intervient une autre étape pas clairement explicitée, celle de la reconnaissance du déterminant antigénique par la cellule en état de répondre (on dit « immunologiquement compétente »). A la surface des lymphocytes B et peut-être T, on peut mettre en évidence des molécules d'immunoglobulines. Il est tentant de penser que ces molécules

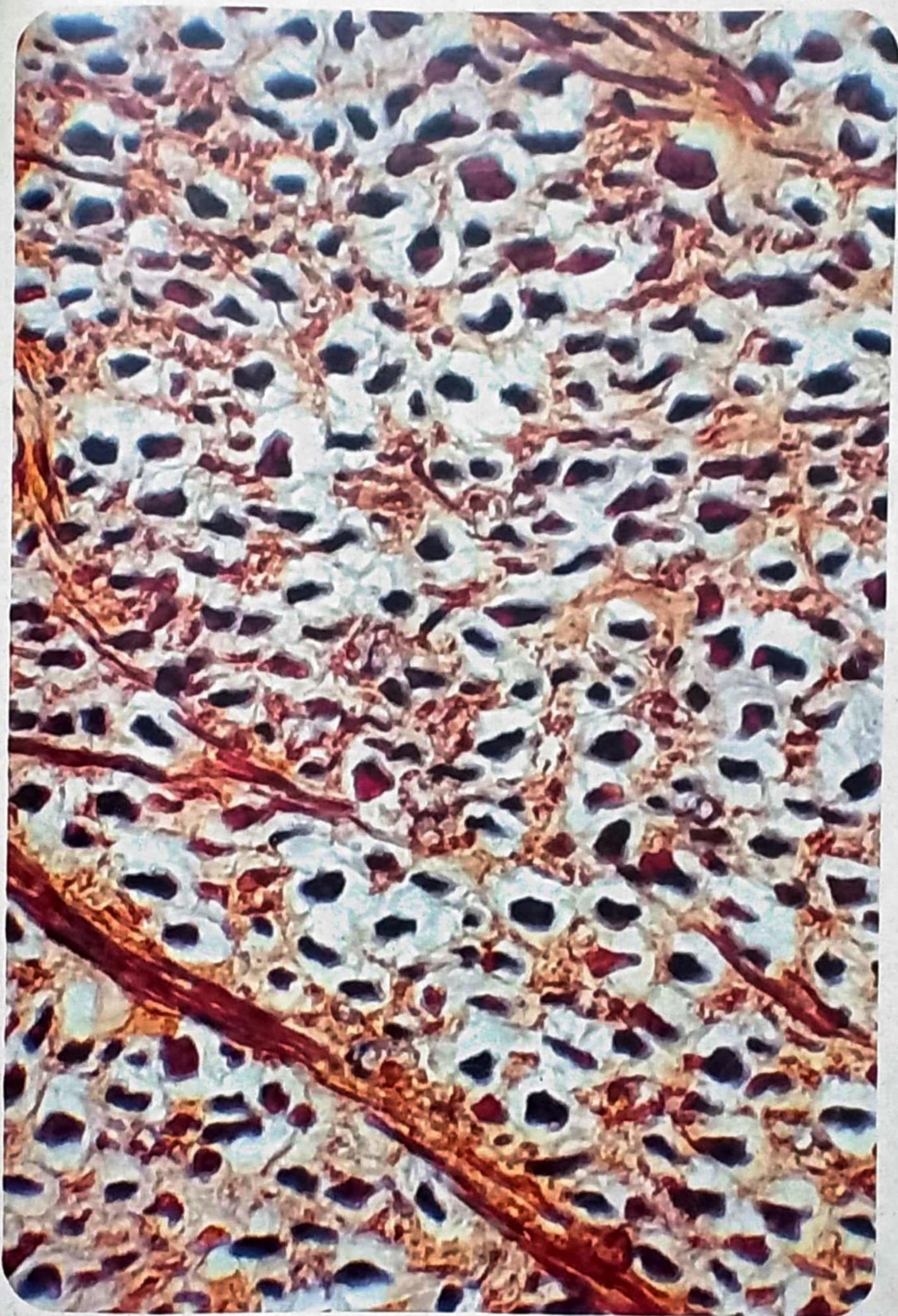
constituent l'élément de reconnaissance, mais aucune preuve décisive n'existe encore.

Pour qu'il y ait synthèse des anticorps, la coopération entre les cellules B et T est presque toujours indispensable. On peut le montrer chez la souris. Une souris est irradiée au moyen d'une bombe au cobalt, à une dose qui la laisse en survie, mais détruit ses cellules lymphoïdes (très sensibles à l'action des radiations ionisantes) ; on lui transfère alors des

lymphocytes sains, provenant d'une souris de race pure, et l'on étudie comment elle se comporte du point de vue immunologique. On constate que la souris ne peut répondre à une stimulation antigénique que si on lui injecte simultanément des cellules provenant de la moëlle osseuse (B-dépendantes) et des cellules provenant du thymus (T-dépendantes). Les cellules qui excrètent les anticorps sont les cellules B. Les cellules de ce type, en état de



*Les tissus : des associations complexes de cellules et de leurs dérivés. En haut, un repli de la muqueuse intestinale, hérissée de villosités ; ci-dessus, l'organisation multicouche de l'écorce cérébelleuse ; en page de droite, faisceaux de fibres nerveuses de la moelle épinière du chat*



synthétiser des immunoglobulines (immunologiquement compétentes) et spécifiques du ou des déterminants antigéniques considérés, se divisent, puis elles synthétisent les chaînes immunoglobuliniques, les assemblent par des ponts disulfures, fixent les sucres et excrètent l'anticorps.

Dans certaines conditions expérimentales il est facile de repérer les cellules formatrices d'anticorps. Si on prélève la rate d'une souris immunisée par des globules rouges de mou-

ton et que l'on mette in vitro ces cellules spléniques en présence de globules rouges de mouton, il se forme une couronne d'hématies autour de certaines cellules (on dit une rosette). Ce sont les cellules sécrétant un anticorps spécifique des déterminants de la membrane des globules rouges.

Si l'antigène est introduit pour la première fois dans l'organisme, peu d'anticorps sont synthétisés ; mais si l'on procède à ce que l'on appelle un rappel, c'est-à-dire une deuxième injection du même antigène un mois ou plus après la première, la synthèse de l'anticorps est plus précoce et beaucoup plus élevée. C'est donc que l'organisme avait gardé la mémoire de la première stimulation. Cette mise en mémoire est effectuée par certaines cellules qui ne se divisent pas à la première stimulation, ni ne sécrètent d'anticorps, mais qui, après la stimulation secondaire, réagissent très vite ; après une rapide prolifération, elles synthétisent immédiatement des anticorps ; on parle de réponse primaire après la première injection et de réponse secondaire après le rappel.

Un cas particulier est celui de la « tolérance immunitaire » : si l'on administre à un individu des doses massives d'un antigène, on peut obtenir ce que l'on appelle une paralysie immunitaire ou tolérance. Le système immunologique n'est plus capable de répondre. On peut aussi établir cet état de tolérance en imprégnant un sujet par de très petites quantités d'antigène, trop faibles pour déclencher une réponse immunitaire ; on peut penser que, dans ce dernier cas, on a juste bloqué les récepteurs capables de se combiner à l'antigène, ce qui rend impossible la stimulation ultérieure.

Le concept de tolérance a un intérêt à la fois théorique et pratique, surtout à propos de l'immunologie de transplantation.

Les trois premières fonctions cellulaires que nous avons décrites avaient trait à l'établissement de l'état de défense immunitaire. Un quatrième aspect correspond au rôle direct des cellules dans la manifestation de cette défense.

On vaccine un cobaye contre une protéine étrangère, par exemple de l'albumine d'œuf ; trois semaines plus tard, on injecte, sous la peau de l'animal, une faible dose de la même protéine ; après vingt-quatre heures, on voit se former une réaction inflammatoire au site de l'injection. Si l'on transfère à un autre cobaye (n'ayant jamais été immunisé) du sérum provenant du premier, le second cobaye, subissant la même injection déclenchante ne réagira pas. Par contre, si on lui a transféré des cellules prélevées dans les ganglions du cobaye sensibilisé, il peut lui aussi développer une réaction cutanée. Dans ce cas, on voit que les éléments actifs se trouvent au niveau cellulaire et non au niveau humoral et

### LES CONDITIONS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Le rôle du système immunitaire est de reconnaître certaines structures chimiques introduites dans l'organisme et d'élaborer les moyens de les éliminer. L'antigène portant une telle structure, capable de stimuler les organes doués de compétence immunologique, est dit immunogène. Pour qu'il en soit ainsi, certaines conditions doivent être remplies.

1) La molécule, ou le germe, ou les cellules introduits doivent d'abord être reconnus comme étrangers. Prenons deux exemples :

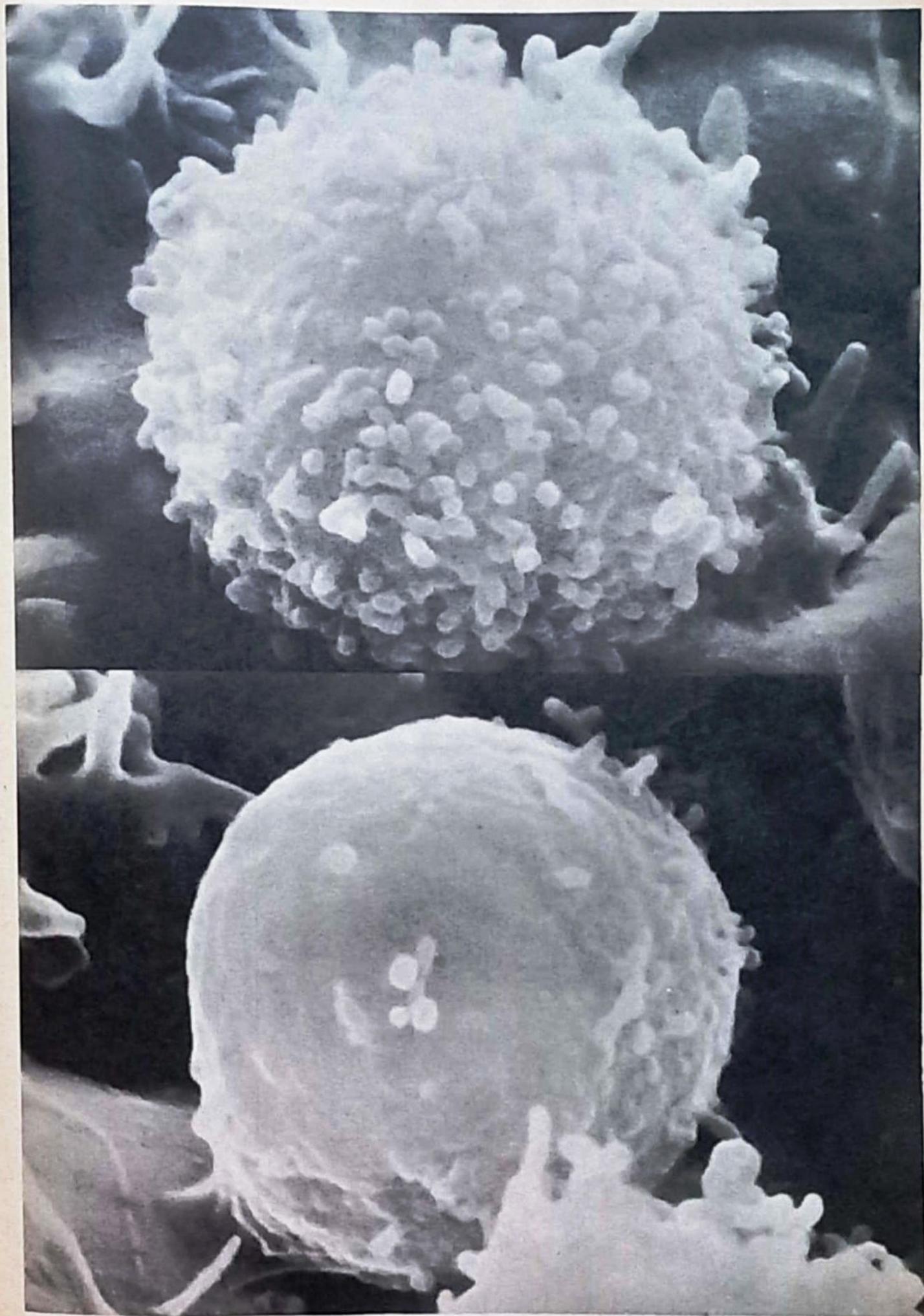
On injecte à un lapin une solution d'albumine de lapin et une autre solution de sérumalbumine bovine. On prélève le sérum en temps utile et on le place au contact de chacune des solutions. Au contact de la sérumalbumine de lapin, il ne se produit aucune réaction ; par contre, il se forme un anneau de précipitation à l'interface du sérum et de la solution de sérumalbumine bovine. Cet anneau est dû à la formation d'un complexe antigène-anticorps. Le lapin a synthétisé des anticorps contre la molécule reconnue comme « non-soi » ou hétérologue et pas contre la molécule reconnue comme soi, c'est-à-dire autologue.

On greffe à une souris de la peau prélevée sur une souris de la même lignée et un autre greffon prélevé sur une souris de lignée différente ; le premier greffon est accepté et le second rejeté.

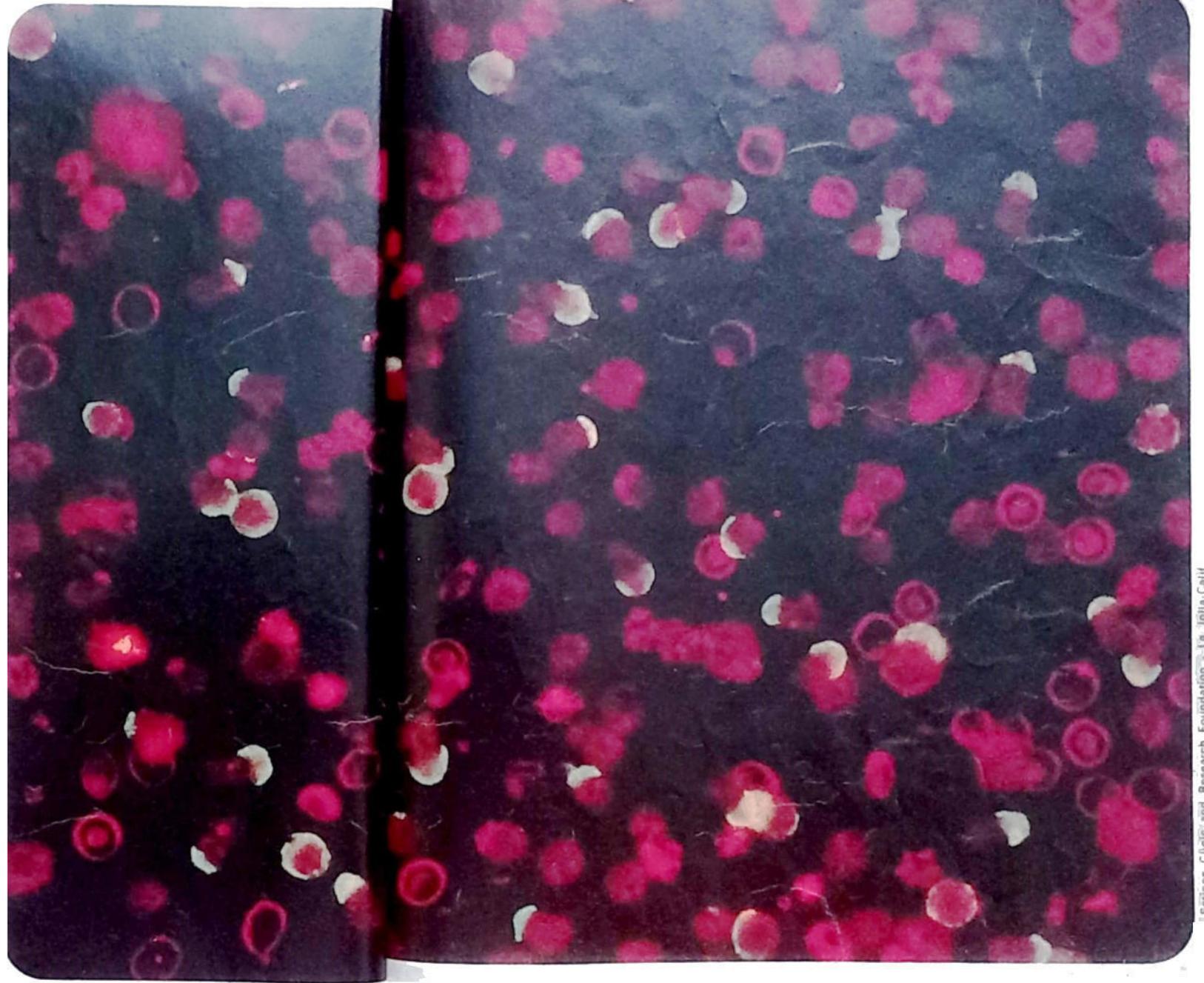
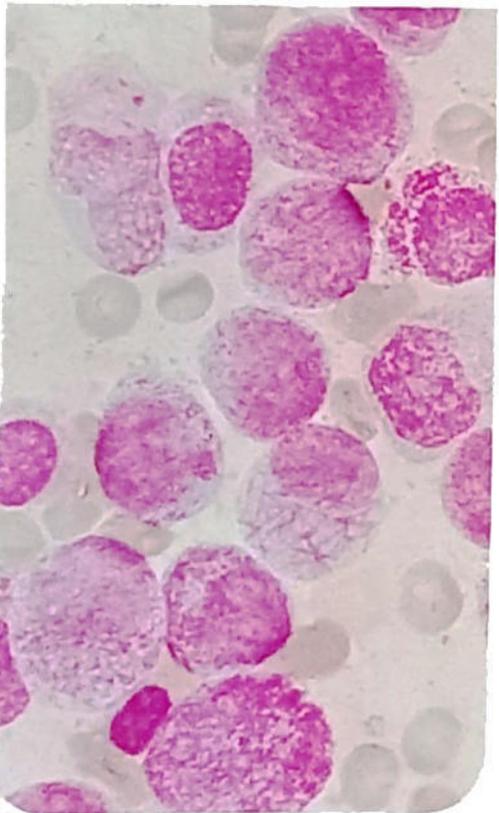
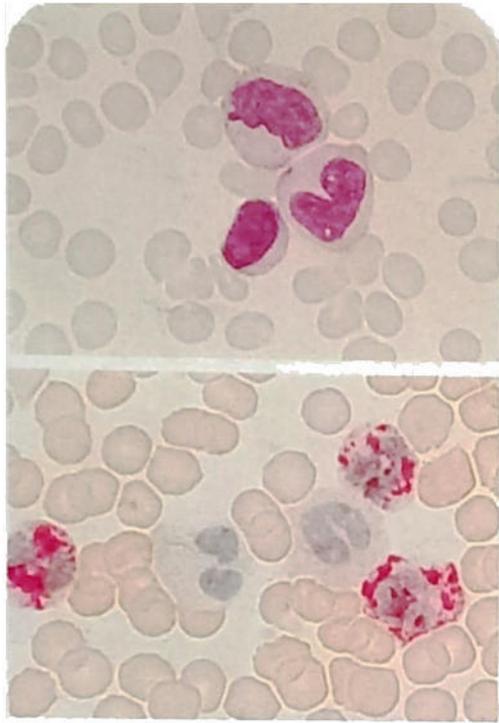
Dans le premier exemple on met en évidence un état d'immunité humorale, dans l'autre un état d'immunité cellulaire contre ce que l'on appelle le « non self » ou « non soi ».

2) Une autre condition requise pour l'immunogénicité est que l'antigène puisse être assimilé ou excrété par les circuits normaux. Ceci implique la notion de voie d'introduction évoquée au début de cet article, mais aussi celle de taille moléculaire : une molécule organique de taille assez faible pour traverser la barrière cytoplasmique des cellules n'est pas immunogène (elle peut s'éliminer par exemple par le rein). Par contre, si cette petite molécule est fixée sur une grosse molécule (macromolécule) qui lui sert de support, elle peut devenir immunogène et des anticorps dirigés contre elle apparaissent dans le sérum.

Nous évoquons par ailleurs des cas de tolérance immunitaire, il est bien évident qu'un antigène ne peut manifester son immunogénicité si on l'introduit dans l'organisme d'un individu devenu spécifiquement tolérant à son égard.



*On a cherché des différences morphologiques entre lymphocytes T et B. Des images très spectaculaires ont été publiées. Mais il n'est pas certain que la différence des fonctions s'exprime aussi clairement.*



*En page de gauche de haut en bas : un lymphocyte et deux monocytes, cellules « blanches » ; mise en évidence*

*du contenu enzymatique (coloration rouge) à l'intérieur de polynucléaires neutrophiles ; cellules de la moelle osseuse dans un cas de leucémie aiguë. Ci-dessus, mise en évidence par immunofluorescence d'une réaction antigène-anticorps à la surface de lymphocytes.*

on démontre que les cellules actives sont les lymphocytes T.

La réaction tuberculinique, provoquée par la cuti-réaction chez les sujets sensibilisés par le bacille tuberculeux, ou après vaccination par le BCG, est exactement du même type. Le mécanisme impliqué est le suivant :

Les lymphocytes sensibilisés (existant chez un individu immunisé) et mis en contact avec l'antigène, le reconnaissent par des récepteurs présents sur leur membrane. Ils réagissent alors en libérant un grand nombre de substances diffusibles : les lymphokines ou médiateurs, qui sont douées de différentes propriétés biologiques ; dans les réactions cutanées que nous avons décrites, elles sont à l'origine de la réaction inflammatoire. D'autres lymphokines sont cytotoxiques, d'autres inhibent les migrations des macrophages, d'autres les attirent au niveau de la réaction inflammatoire. Les lymphocytes peuvent être également directement cytotoxiques, sans intervention de médiateurs, en particulier lorsque l'antigène est une cellule. Ceci est très important dans le cas des greffes.

### Les rôles du système immunitaire

A l'égard de la pathologie, le problème des défenses immunitaires revêt deux aspects.

Tout d'abord l'aspect bénéfique, qui consiste en l'élaboration de moyens de lutte contre les agressions externes. Cette propriété justifie d'ailleurs l'émergence du système immunitaire au cours de l'évolution des organismes supérieurs (la fonction immunologique humorale n'est apparue qu'avec les vertébrés).

#### STIMULATION OU SUPPRESSION DE LA RÉPONSE IMMUNOLOGIQUE

*Certaines substances d'origine minérale (huile, phosphate de calcium, hydroxide d'aluminium) ou des bactéries et leurs fractions (mycobactéries, comme dans le BCG) sont capables d'intensifier ou de prolonger la réponse immunologique. Elles interviennent probablement en modifiant la présentation des déterminants antigéniques et au niveau des membranes des cellules impliquées dans la réponse. Ces substances sont appelées immuno-stimulants ou adjuvants de l'immunité. Plusieurs sont utilisées chez l'homme, mais les plus actives provoquent des manifestations secondaires de type inflammatoire et ne peuvent encore être administrées en médecine humaine.*

*Pour diminuer ou abolir la réponse immunitaire, on peut tuer les lymphocytes soit par les rayons X, soit par un sérum préparé contre les lymphocytes et que l'on appelle sérum anti-lymphocytaire. On peut aussi faire agir des drogues dites immunosuppressives qui inhibent ou diminuent la prolifération des cellules lymphoïdes. Tous ces procédés sont utilisés en immunologie de transplantation.*

Mais la réaction immunitaire peut avoir un aspect néfaste, dans la mesure où certaines réactions immunitaires provoquent dans l'organisme des perturbations dont certaines peuvent entraîner la mort.

L'aspect bénéfique correspond, bien entendu, à toute l'histoire de la défense anti-microbienne, soit active (provoquée par la vaccination), soit passive (si on fait appel à la sérothérapie).

La lutte antibactérienne implique les macrophages, qui phagocytent les bactéries, et les anticorps qui les immobilisent et facilitent leur élimination par les macrophages du sang (les monocytes). Les anticorps sont aussi capables de neutraliser les substances solubles toxiques excrétées par certains germes, dans la diphtérie ou le tétanos par exemple. Il est vraisemblable que l'immunité humorale est plus importante dans les phénomènes pathologiques faisant intervenir des substances solubles, et l'immunité cellulaire plus importante à l'égard des antigènes qui se localisent dans les cellules (tuberculose ou brucellose).

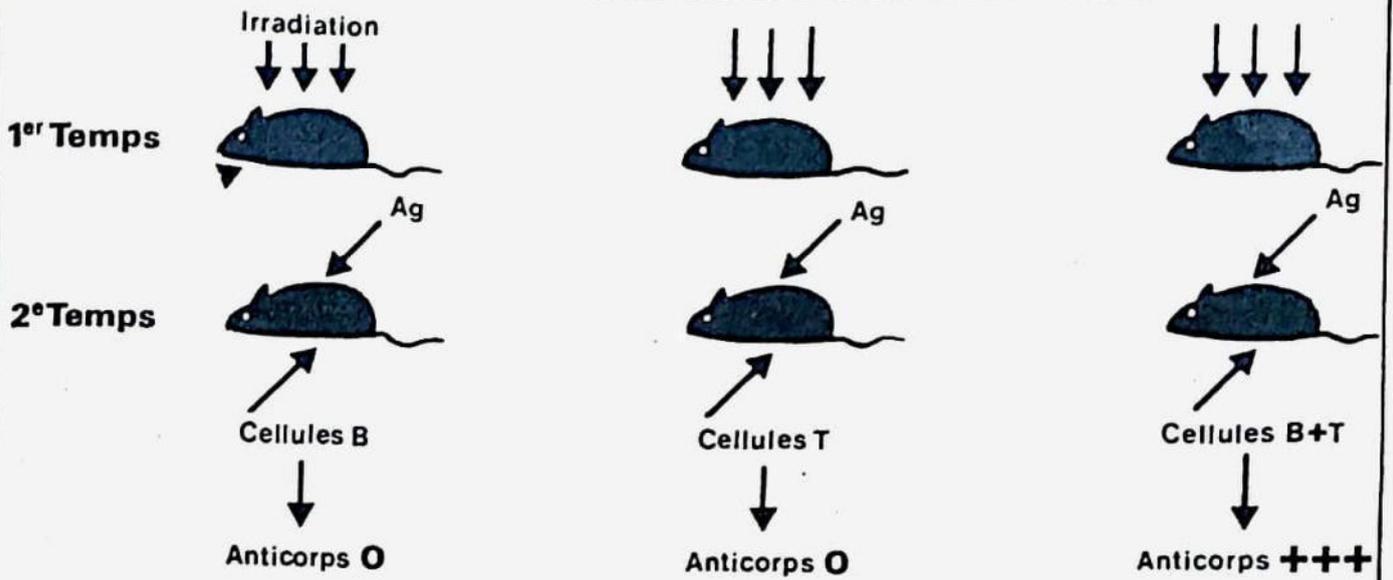
L'immunité antivirale fait intervenir des anticorps. Bien que le développement des virus soit intracellulaire, les anticorps neutralisent les virus avant leur pénétration. Mais deux points sont à souligner :

— Les virus sont beaucoup moins stables que les bactéries ; certains sont sujets à des mutations qui changent les caractères de leurs déterminants antigéniques ; aussi ne sont-ils plus neutralisés par les défenses induites par leur forme initiale. C'est ce que l'on appelle la « dérive antigénique », qui explique la faible durée de la protection obtenue au moyen de quelques vaccins viraux, le cas le plus connu étant celui de la grippe.

Le deuxième point à signaler à propos des virus est qu'il existe contre eux un moyen de défense non spécifique, l'interferon. Quand un virus infecte une cellule, il utilise les ressources de celle-ci pour se multiplier ; la cellule finit par éclater et libère de nouvelles particules infectantes. Mais les cellules peuvent s'opposer à la multiplication virale en synthétisant une protéine, l'interféron, qui bloque les synthèses des constituants du virus. Ce mécanisme qui n'est pas spécifique du virus qui l'a induit, est certainement très important dans le cas d'infestations d'individus n'ayant jamais été immunisés.

Les aspects nocifs de la réponse immunitaire peuvent intervenir, soit dans le cadre d'une réponse immunitaire normale, soit lors d'un fonctionnement défectueux du système. Dans le premier cas, on a les réactions dites d'hypersensibilité ; dans le second, les maladies autoimmunitaires. Des déficiences du système immunologique sont aussi à l'origine de troubles graves.

L'hypersensibilité peut faire intervenir les facteurs humoraux, mais surtout cellulaires.



Mises en présence d'un antigène, des souris irradiées pour abolir leurs défenses immunitaires ne sont capables de développer des anticorps que si on leur a injecté les deux types de lymphocytes.

Il existe plusieurs types d'intervention des facteurs humoraux. Dans le cas du choc sérique ou anaphylactique, la combinaison de l'antigène et de l'anticorps dans l'organisme s'accompagne de l'activation de certains enzymes, qui provoquent la libération par les cellules d'agents pharmacologiques, toxiques pour l'organisme, en particulier l'histamine qui est un spasmodique violent. Si la combinaison s'effectue brutalement entre des quantités massives d'antigène et d'anticorps, on a brusque libération d'histamine en forte quantité. Ce choc anaphylactique peut entraîner la mort. L'exemple le plus connu a trait à la sérothérapie antitétanique. La première administration provoque la synthèse de molécules d'anticorps. A la deuxième injection, il y a risque de choc ; c'est la raison pour laquelle on administre toujours un sérum par doses minimales répétées pour n'avoir jamais combinaison trop rapide au cas où le sujet serait déjà sensibilisé.

Autre exemple, la toxicité des complexes antigène-anticorps-complément. Le complément fixé sur un complexe comprenant des globules rouges de mouton et leurs anticorps spécifiques est capable de lyser les globules rouges. Dans d'autres cas, des complexes antigènes-anticorps-complément peuvent former des microprecipités qui se déposent sur les tissus au niveau des vaisseaux ; parfois l'antigène s'est préalablement fixé aux tissus. Des substances toxiques sont alors libérées par les cellules attaquées par le complément, d'où l'apparition de réactions inflammatoires, de nécroses, d'œdème. Ces phénomènes interviennent surtout au niveau du rein (où ils sont responsables de néphrites), du cœur (où ils provoquent des myocardites), des articulations (où ils sont à l'origine de douleurs rhumatismales).

Les phénomènes d'allergie, encore d'origine humorale, impliquent certaines substances antigéniques (pollen, poussières, divers médicaments comme la pénicilline ou la streptomycine) qui sont à l'origine de la synthèse d'anticorps particuliers dits allergiques, les réagines (appartenant à la classe des IgE). Ces réagines ont la propriété de se fixer sur les tissus et, après formation du complexe antigène-anticorps, sont responsables de la libération de médiateurs chimiques. Ces médiateurs sont capables de provoquer des accidents généraux ou locaux se manifestant (suivant l'antigène et le terrain) en crise d'asthme, d'urticaire ou d'œdème de Quincke, ou en affections cutanées de type eczéma.

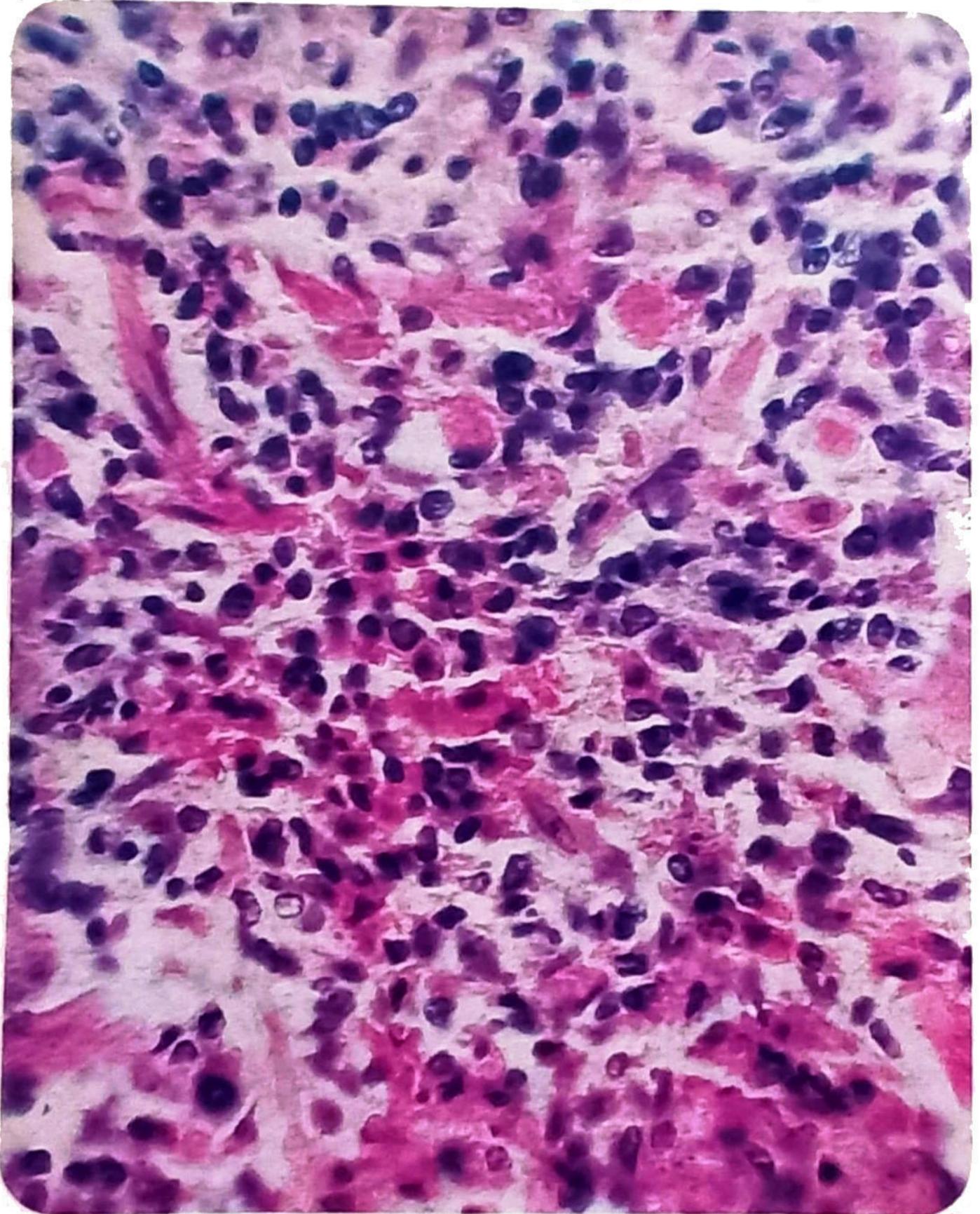
Nous venons de dire que les réagines sont des IgE qui ont la propriété de se fixer sur les tissus. Quand on désensibilise un sujet allergique, on lui injecte la substance sensibilisante en quantité trop faible pour provoquer un choc, mais de façon répétée. On provoque ainsi une synthèse d'IgG anticorps qui bloque l'antigène dans la circulation, avant qu'il ne puisse se combiner aux réagines.

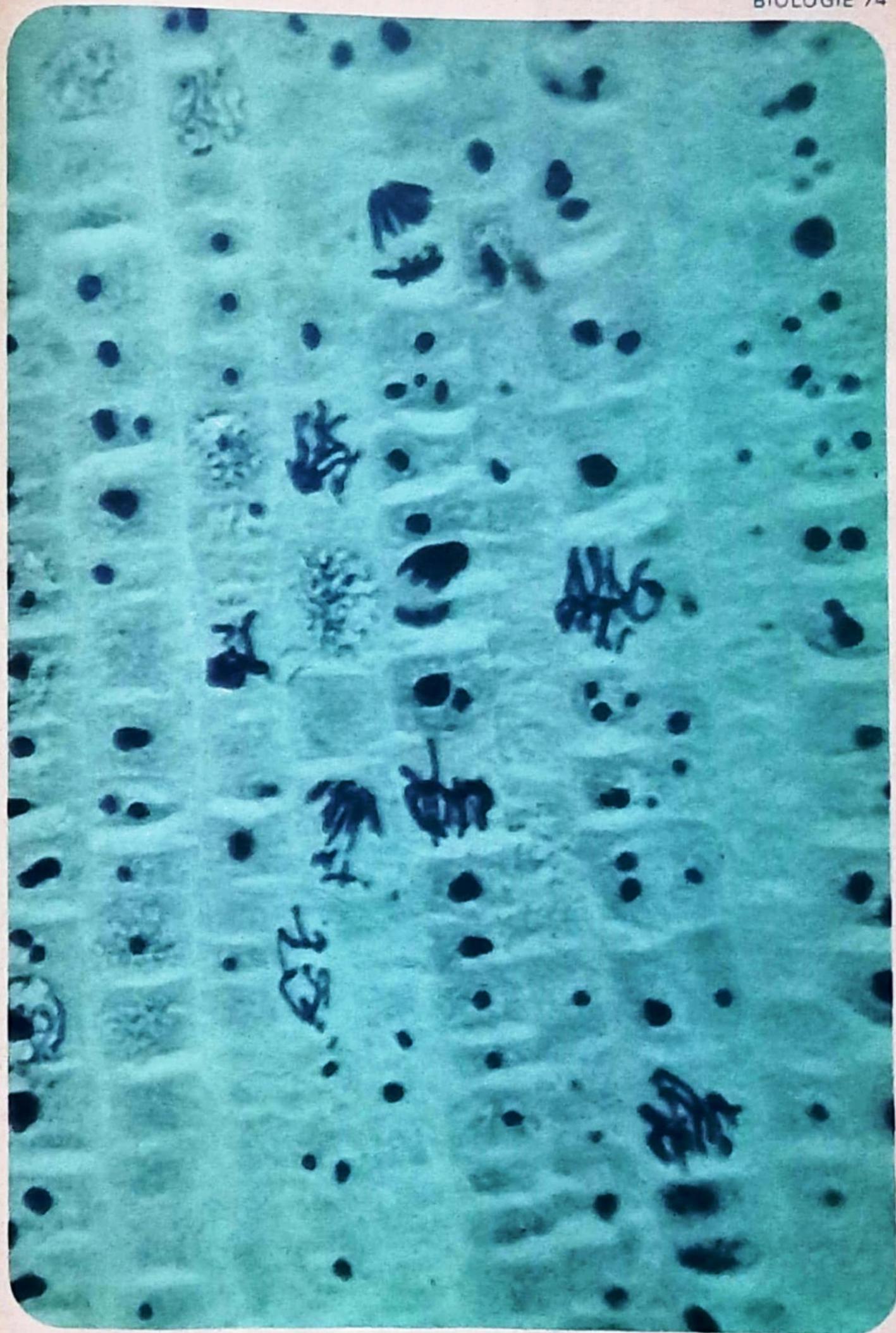
Les réactions d'hypersensibilité faisant intervenir les anticorps sont dites de type immédiat, car les symptômes apparaissent très rapidement (de vingt minutes à trois heures) après le contact de l'organisme avec l'antigène.

En ce qui concerne les interventions cellulaires, nous avons décrit la réaction cutanée du cobaye sensibilisé à un antigène lorsqu'on lui injecte celui-ci sous la peau. La réaction à la tuberculine est un autre exemple où la réaction inflammatoire est due à la libération de lymphokines par les lymphocytes sensibilisés à l'antigène testé. Dans le cas de la cuti-réaction, l'inflammation a été volontairement provoquée, mais il existe des cas où ce type

*Chez l'adulte, la pulpe rouge de la rate (ci-dessous) joue le rôle de cimetière des globules rouges vieillis.*

*La division cellulaire et le ballet des chromosomes peuvent être facilement observés sur des tissus végétaux embryonnaires tels ceux de la racine d'ail (page de droite).*





## LES MÉTHODES IMMUNOLOGIQUES

Indépendamment de ses applications à la santé humaine, l'immunologie a acquis une très large place dans l'ensemble des sciences biologiques. Cette place est due à la très grande spécificité de la réponse immunitaire, qui en fait un outil irremplaçable dans de nombreuses disciplines.

Si, par exemple, on immunise une chèvre contre du sérum humain, l'animal va fabriquer des anticorps dirigés contre tous les composants du sérum injecté, ce qui permet de les mettre en évidence par précipitation. Mais si on prépare à l'état pur, par fractionnement chimique, les composants du sérum humain et qu'on injecte chacun d'eux à un animal différent, on obtient une série de réactifs spécifiques de chaque fraction. Ainsi, le sérum préparé contre la séralbumine réagira avec elle et elle seule, quel que soit le mélange où elle se trouve, ce qui permet de la détecter et même de la doser.

de réaction s'observe en clinique, provoqués par différents microorganismes, ou par des champignons.

A ce groupe appartiennent aussi les dermatites de contact qui sont fréquentes parmi les maladies professionnelles. Il s'agit d'affections cutanées dues à la sensibilisation à de petites molécules (colorant, solvant, constituant des lessives) devenues immunogènes après combinaison avec les protéines de la peau (1).

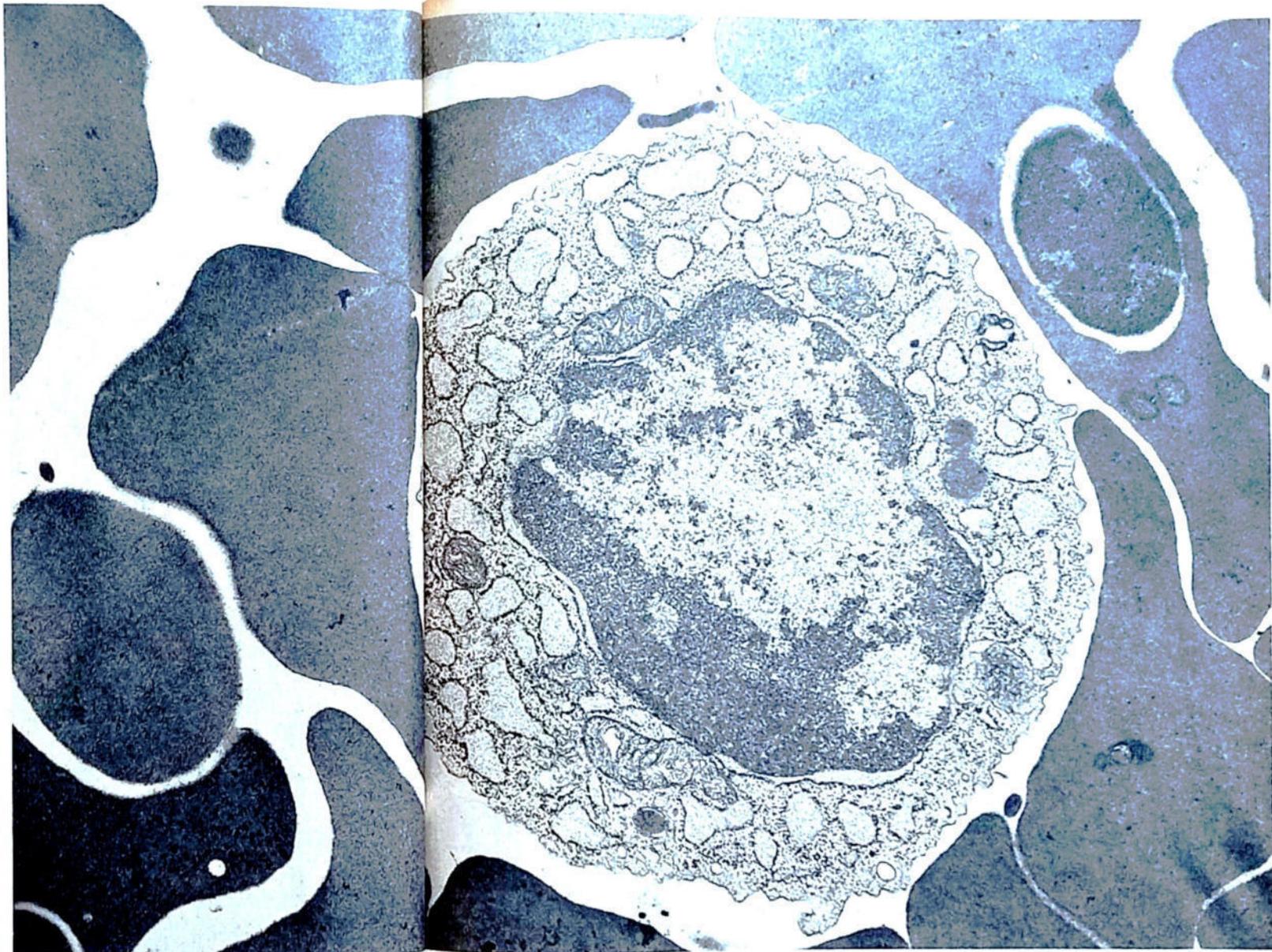
L'un des attributs majeurs du système immunitaire est de ne pas réagir contre les constituants de l'organisme auquel il appartient ; ceci est le cas en général, mais dans certains syndromes pathologiques, on a pu constater que les cellules de l'individu lui-même étaient détruites par les produits de son propre système immunitaire. Telles sont les **maladies auto-immunitaires** qui peuvent se produire de trois façons :

— si des constituants de l'organisme sont dégradés, par exemple chimiquement, ils sont alors assez étrangers pour être à l'origine d'une réaction immunitaire qui attaquera non seulement ce que l'on appelle l'« autoantigène » dégradé, mais aussi à tous les tissus ayant des déterminants antigéniques communs avec lui.

— si des constituants de l'organisme qui, ne sont pas normalement en contact avec les cellules immunologiques, sont accidentellement introduites dans l'organisme. (cornée par exemple).

— s'il y a défaillance du système immunologique et rupture de la tolérance vis-à-vis du « soi ». Les principaux syndromes liés à ce processus sont l'anémie hémolytique, la thyroïdite dite de Hashimoto et le lupus érythémateux ; dans tous ces cas on peut met-

(1) Les manifestations liées à une intervention cellulaire n'apparaissent qu'environ 24 h après le contact déclenchant ; on parle d'hypersensibilité de type retardé.



Des lymphocytes provenant d'un animal immunisé contre des hématies d'une espèce étrangère paraissent capables, *in vitro*, de fixer ces mêmes hématies.

tre en évidence une attaque de l'organisme par son propre système immunitaire.

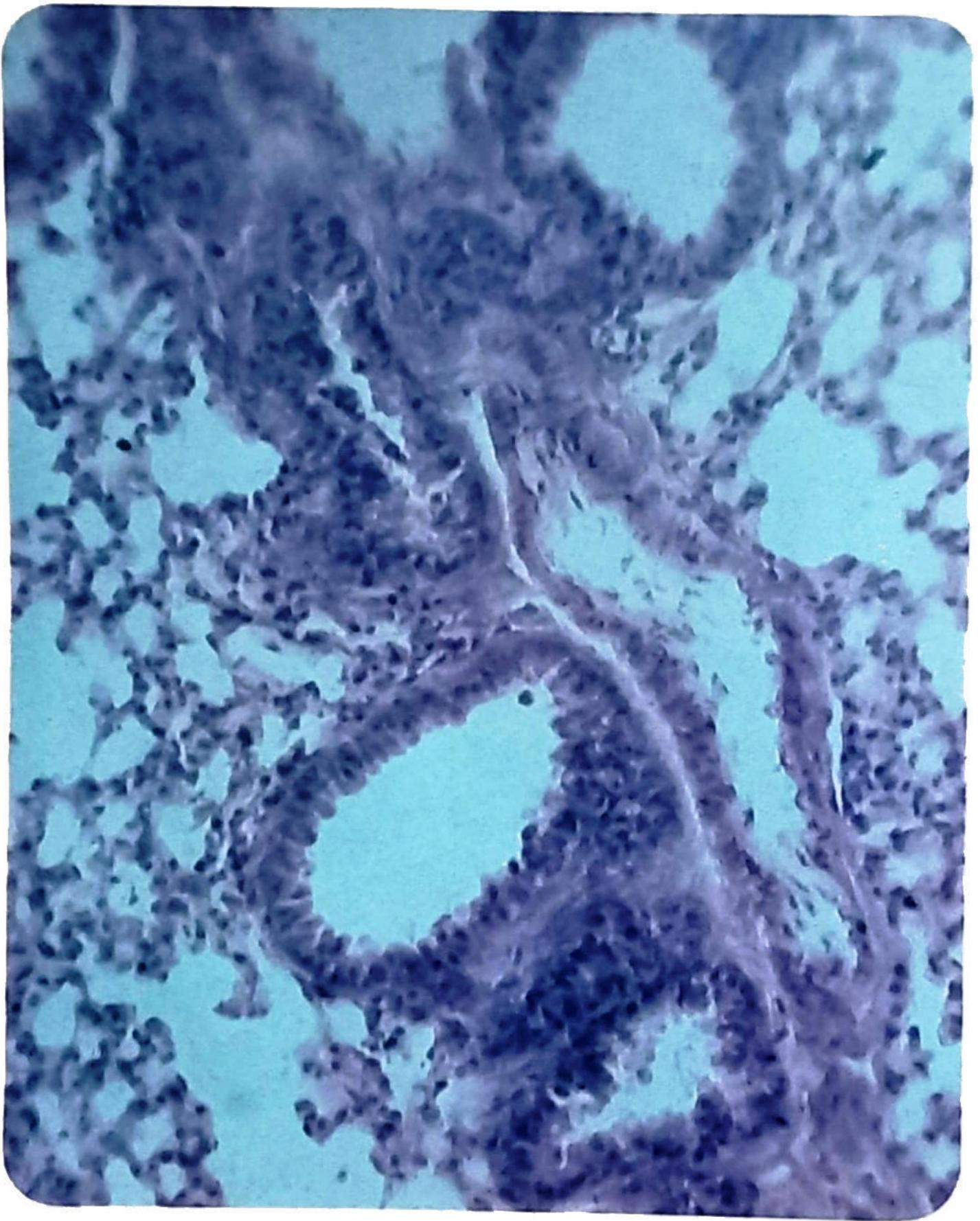
On parle de **déficience immunitaire** quand une ou plusieurs manifestations normales de l'activité immunitaire sont absentes ou trop discrètes. Ces déficiences peuvent affecter les deux types d'immunité. Dans le cas de l'immunité humorale, on peut avoir manque total (aglobulinémie) ou diminution (hypoglobulinémie) de l'ensemble des immunoglobulines ; on peut aussi avoir perturbation pour une seule classe (disglobulinémie). Dans le cas de l'im-

munité cellulaire, la déficience intervient au niveau du thymus. On peut rencontrer des diminutions du taux des immunoglobulines lors de maladies provoquant une fuite des protéines à travers les membranes du rein ou de l'intestin et des disglobulinémies au cours d'affections du système lymphoïde (leucémie, maladie de Hodgkin). Mais la plupart de ces défauts semblent d'origine congénitale et transmises de façon héréditaire.

En conclusion de cette brève étude, il nous faut remarquer que le phénomène immuno-

logique soulève encore de très grandes questions. Comment est-il apparu au cours de la phylogenèse et quelles sont les lois qui gouvernent son évolution ? Quel est le signal de la reconnaissance du « soi » et du « non soi » ? Comment le patrimoine héréditaire de l'individu peut-il diriger l'élaboration d'une multitude de molécules différentes, nécessaires à la reconnaissance de la multitude de déterminants antigéniques possibles ? Comment fonctionne la « mémoire immunologique » ?

Françoise AUDIBERT



*Malgré sa complexité, le tissu pulmonaire (ci-dessus) conserve une structure cellulaire. Celle-ci est, par contre, largement perdue dans le muscle strié (page de droite), où se différencient de longues fibres contractiles entourées d'un protoplasme indivis parsemé de noyaux.*



# BIOLOGIE ET CANCER :

## *vers de nouvelles thérapeutiques ?*

Chirurgie, action des rayonnements, recours à certains agents chimiques ou chimiothérapie, ces techniques, souvent associées, sont aujourd'hui tout à fait classiques dans le traitement des affections cancéreuses. Ces thérapeutiques, qui toutes ont leurs inconvénients, n'ont encore, dans beaucoup de cas, qu'un succès limité. Il est vrai qu'elles sont peu ou pas spécifiques. Elles ne s'attaquent pas aux mécanismes propres de la prolifération des cellules dans le cancer. Si ces mécanismes sont encore peu élucidés, quelques voies de recherches existent vers des thérapeutiques qu'on pourrait qualifier de biologiques, mettant en œuvre certaines régulations propres aux organismes supérieurs.

Nous évoquerons deux exemples. Le recours aux chalones et l'immunothérapie anti-cancéreuse.

### LES CHALONES

Les chalones sont des inhibiteurs naturels de la division cellulaire. La première fut extraite de l'épiderme de la souris, vers 1960, à Londres, par W.S. Bullough et Edna Laurence. Cette substance, non toxique et d'action réversible, se montre capable d'inhiber les divisions cellulaires dans son tissu d'origine.

Aujourd'hui, une quinzaine de chalones ont été extraites d'autant de tissus, toutes caractérisées par leur spécificité à l'égard du tissu d'origine, mais indépendamment de l'espèce consi-

dérée. Du point de vue chimique, il s'agit soit de polypeptides, soit de protéines de faible poids moléculaire. En agissant sur la division cellulaire, les chalones tendent à limiter la masse des tissus et des organes. Elles le font par un mécanisme de rétroaction. Plus la masse du tissu devient importante, plus forte est la quantité de chalone que ses cellules produisent, d'où un effet de freinage plus prononcé sur les divisions cellulaires et sur la croissance du tissu.

Il est à peu près établi aujourd'hui que les chalones n'agissent pas seulement sur la division cellulaire. On a été amené à définir plusieurs niveaux d'action : sur la réplication de l'ADN qui précède la division d'une cellule ; sur le déclenchement de cette division ; sur la différenciation des cellules-filles ; sur la longévité des cellules différenciées.

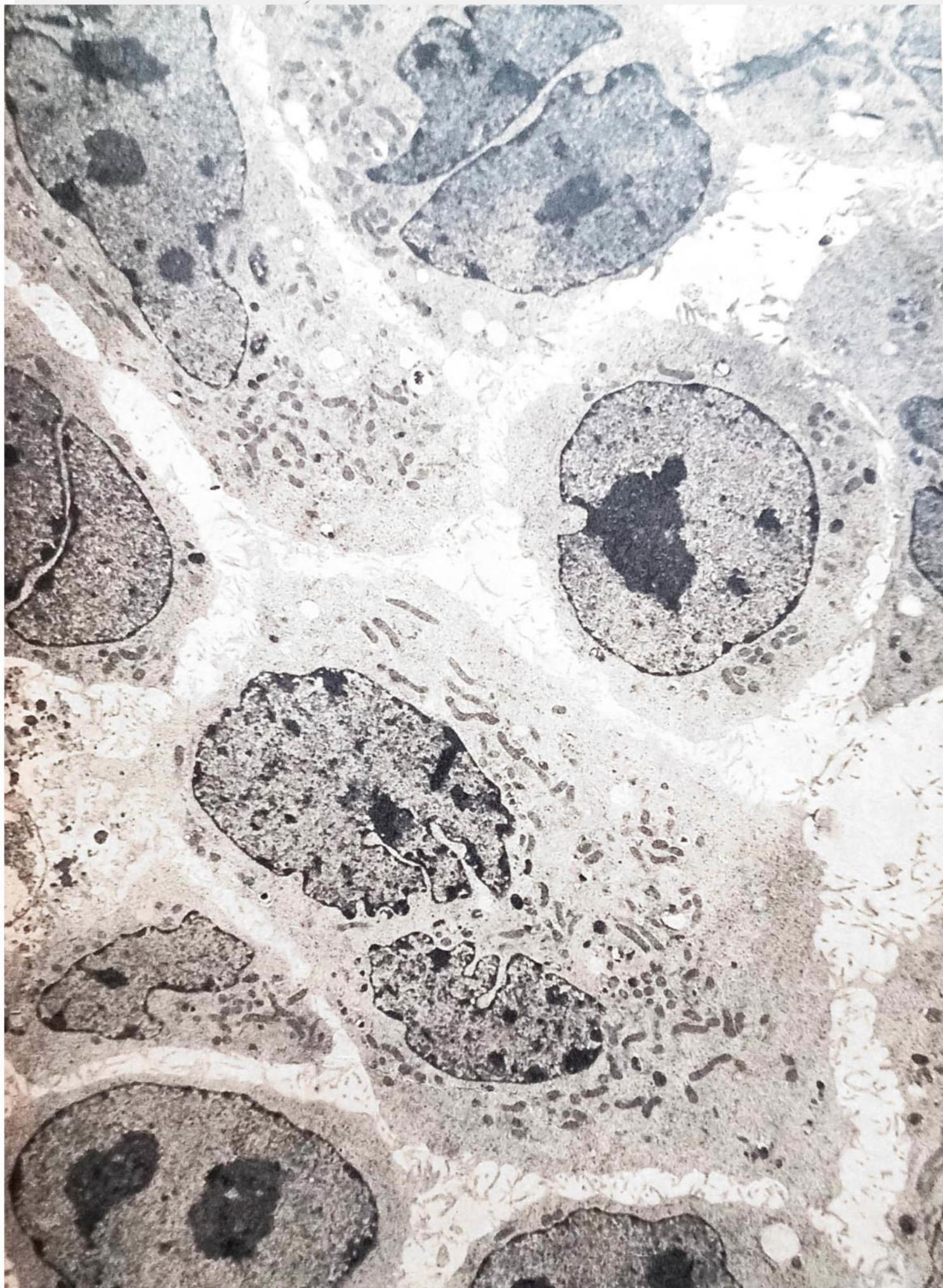
Ainsi, un faible taux de chalone, dans un tissu endommagé par exemple, se traduira par l'initiation d'une intense division cellulaire, un plus grand nombre de cellules-filles recommençant à se diviser au lieu de se différencier vers un état adulte fonctionnel. En même temps, les cellules différenciées se dégraderont et mourront plus vite. Au total, l'équilibre sera déplacé, à l'intérieur du tissu, vers un accroissement du nombre des cellules, donc une augmentation de la masse totale.

Depuis leur découverte, on a pensé que les chalones

pourraient constituer une arme redoutable contre les proliférations cellulaires anormales, qu'elles soient bénignes ou malignes. Il est à remarquer, d'ailleurs, que les cellules cancéreuses continuent de produire la chalone caractéristique du tissu auquel elles appartiennent et qu'elles lui restent normalement sensibles. Le problème est au niveau des membranes cellulaires des cellules malignes, qui sont anormalement perméables à la chalone. La substance est ainsi rapidement perdue. Un apport exogène de chalone dans le cytoplasme pourrait donc constituer la solution.

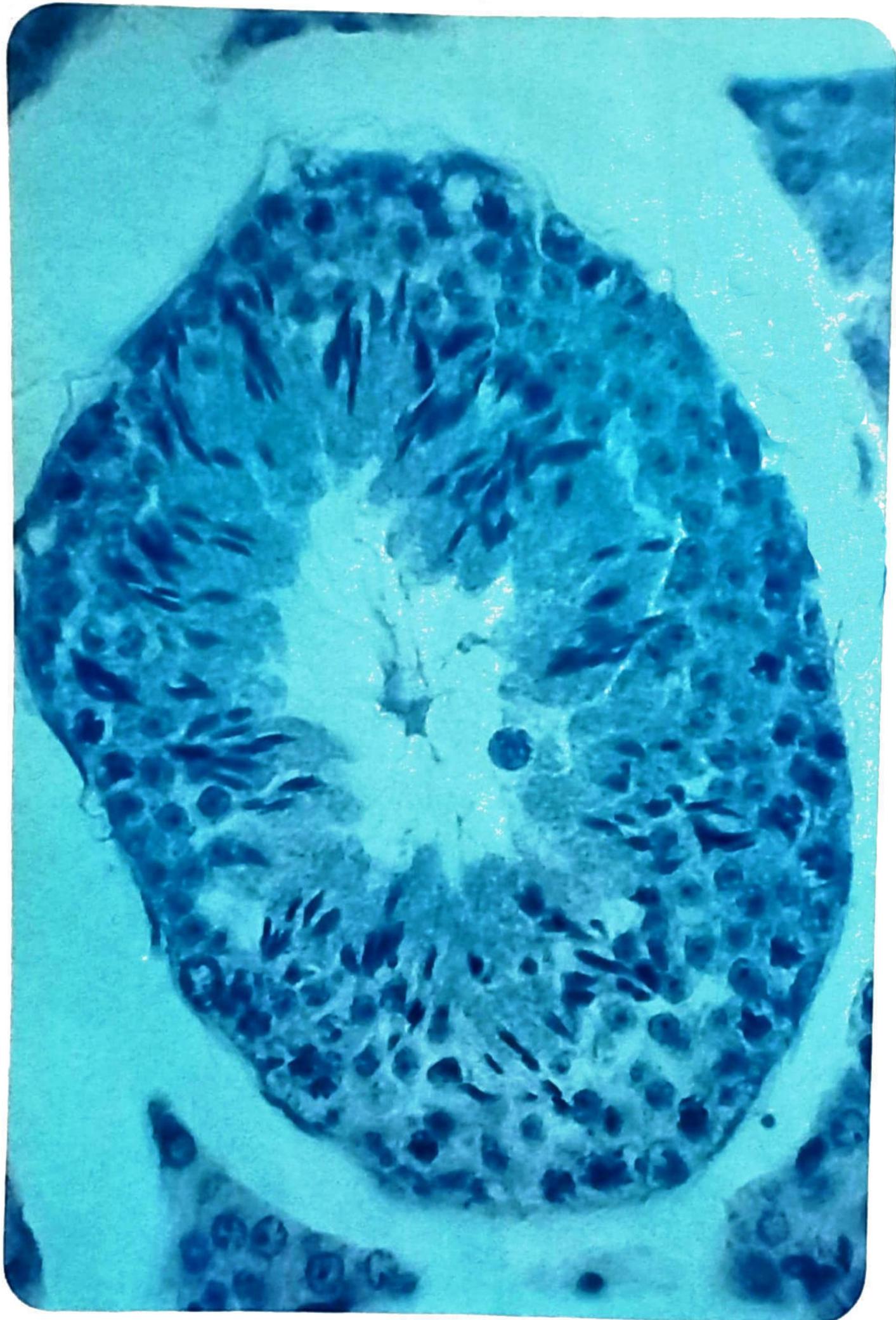
Jusqu'à présent, les recherches vers des applications thérapeutiques ont été gênées par les faibles quantités de chalone dont disposaient les chercheurs. Néanmoins, des résultats significatifs ont été obtenus. On a montré que de faibles concentrations de la chalone extraite des lymphocytes inhibaient, *in vitro*, la réplication de l'ADN de ces mêmes lymphocytes. Des chercheurs finlandais sont même parvenus à guérir des rats leucémiques par la chalone correspondant au type cellulaire impliqué. L'inhibition de la multiplication des lymphocytes a permis à J. Houck, de Washington, de faire tolérer beaucoup plus facilement des greffons de peau par des souris, l'arrêt du traitement par la chalone entraînant un rejet rapide du greffon.

Si on s'intéresse beaucoup aux chalones dans le domaine des greffes, on re-



CNRS

*Des cellules cancéreuses humaines en culture. On note l'aspect des noyaux, altérés et souvent fragmentés.*



*Dans les tubes séminifères du testicule (page de gauche), la différenciation des spermatozoïdes se fait de l'extérieur vers l'intérieur et ils sont finalement émis dans la lumière centrale. L'ovule en cours de maturation (ci-dessous) est entouré des cellules du follicule, qui sécrètent des hormones.*



joint aussi le problème du cancer avec les travaux de Georges Mathé sur les greffes de moelle osseuse utilisées dans certaines leucémies. Georges Mathé et ses collaborateurs sont parvenus à faire tolérer des greffons de moelle avec le seul traitement par la chalone extraite des lymphocytes.

## L'IMMUNOTHERAPIE DES CANCERS

L'effet favorable de certaines infections chez des malades atteints de cancers avait été observé depuis longtemps. Vers la fin du siècle dernier, et de façon tout à fait empirique, on en vint même à des essais thérapeutiques. En leur injectant diverses toxines microbiennes, on parvint à améliorer considérablement l'état de certains malades, voire à les guérir.

Il fallut attendre le développement de l'immunologie pour que s'établisse, dans les années cinquante, l'idée qu'une des fonctions du système immunitaire serait, chez un sujet sain, d'éliminer les cellules anormales pouvant être à l'origine du développement d'un cancer. Des corrélations pouvaient d'ailleurs être établies. Par exemple entre certaines déficiences congénitales du système immunitaire et la tendance à développer des cancers. Ou encore entre les dépressions provoquées des défenses immunitaires chez des sujets ayant subi une greffe du rein et une plus forte tendance à la cancérisation par rapport à la population normale.

Il semble donc qu'il y ait cancérisation lorsque les cellules immunitaires perdent la faculté de reconnaître ou de détruire les

cellules tumorales. On s'interroge évidemment sur les raisons ou les mécanismes de cette « incompétence ». Il y a déjà plusieurs années, deux chercheurs suédois, Karl Erik et Ingegerd Hellström, avaient montré que les lymphocytes de malades atteints de mélanome (un cancer à point de départ cutané) par exemple, étaient capables, in vitro, de détruire des cellules tumorales issues du même individu. Toutefois, cette action ne pouvait s'exercer que pour des lymphocytes isolés du plasma et lavés. L'addition de sérum à la suspension de lymphocytes rendait impossible la destruction des cellules cancéreuses. On parla alors de facteurs « bloquants », présents dans le plasma des malades et capables d'inhiber la réponse des lymphocytes. On est loin, aujourd'hui d'avoir élucidé ce problème. Selon les auteurs, les facteurs « bloquants » pourraient être des antigènes libérés par les cellules cancéreuses, ou des anticorps. Dans ce dernier cas, il y aurait interférence malheureuse entre les deux composantes, humorale et cellulaire, de la réponse immunitaire. Les anticorps fixés à la surface des cellules néoplasiques protégeraient ces mêmes cellules de l'action directe des lymphocytes.

On n'a pas attendu que le problème soit éclairci pour essayer de faire jouer, par des méthodes modernes, les mécanismes de l'immunité dans la lutte anti-cancéreuse. Plusieurs procédés ont été expérimentés et ont donné des résultats. Le plus convaincant, dans l'état actuel des choses, semble être le recours au BCG, c'est-à-dire à une préparation de bacille tuberculeux atténué dont les injections

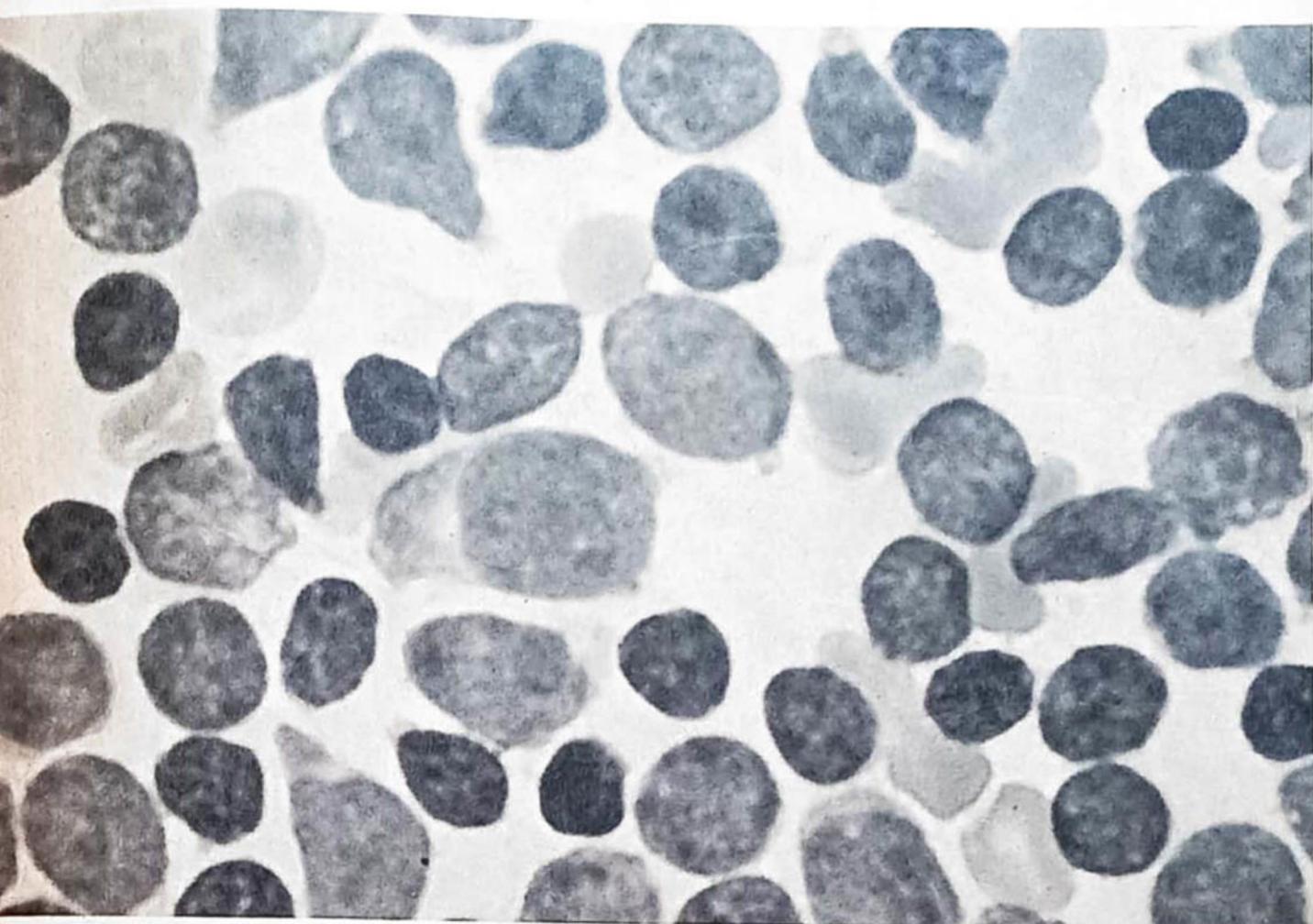
stimulent, de façon il est vrai non spécifique, les défenses du malade. On lui associe souvent des injections de cellules cancéreuses irradiées, donc incapables de se diviser, mais susceptibles d'induire la formation d'anticorps spécifiques. Cette méthode a été employée dans des leucémies aiguës, avec des succès souvent remarquables, conduisant à de véritables guérisons, par le professeur Mathé et son équipe.

En fait, ce traitement immunologique n'est jamais utilisé seul, mais dans le prolongement d'une chimiothérapie. Même stimulé, le système immunitaire n'est pas capable de détruire toutes les cellules cancéreuses. Il faut, au préalable, que la population de cellules tumorales ait été fortement réduite par l'action des agents chimiques, lesquels sont d'ailleurs incapables de tuer « jusqu'à la dernière cellule ». Les deux types de traitements sont donc tout à fait complémentaires.

Jusqu'à présent, les meilleurs résultats obtenus par l'immunothérapie l'ont été dans les leucémies. Le souci des chercheurs et des médecins serait de s'attaquer avec le même succès aux tumeurs « solides ». Des résultats encourageants ont été annoncés chez des porteurs de sarcome (tumeur des tissus conjonctifs) et de mélanome. ■

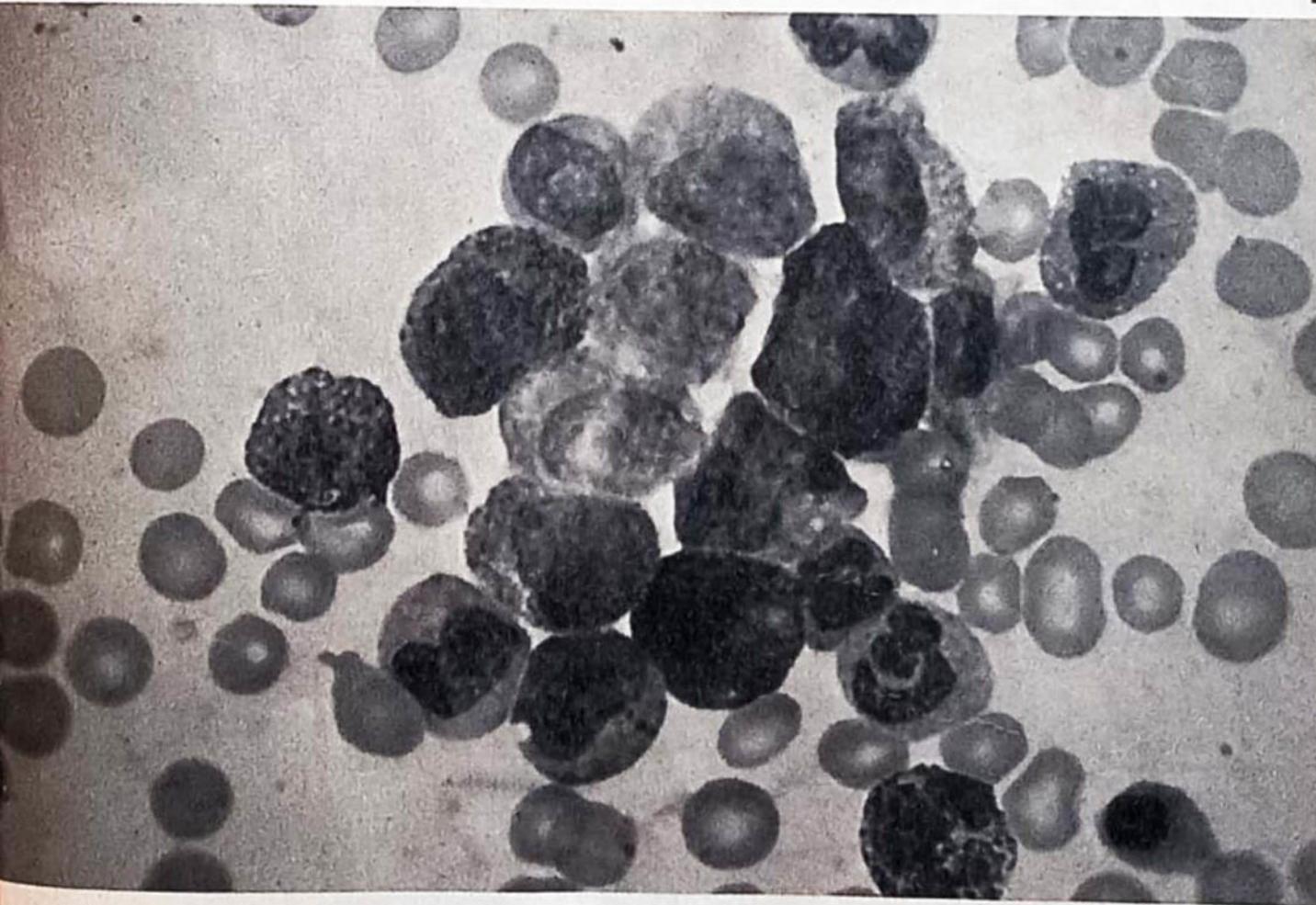
*Les leucémies peuvent porter sur divers types cellulaires ou stades du développement cellulaire.*

*Ces deux documents se rapportent (1), à une leucémie aiguë myéloïde ; (2), à une leucémie aiguë prolymphocytaire.*



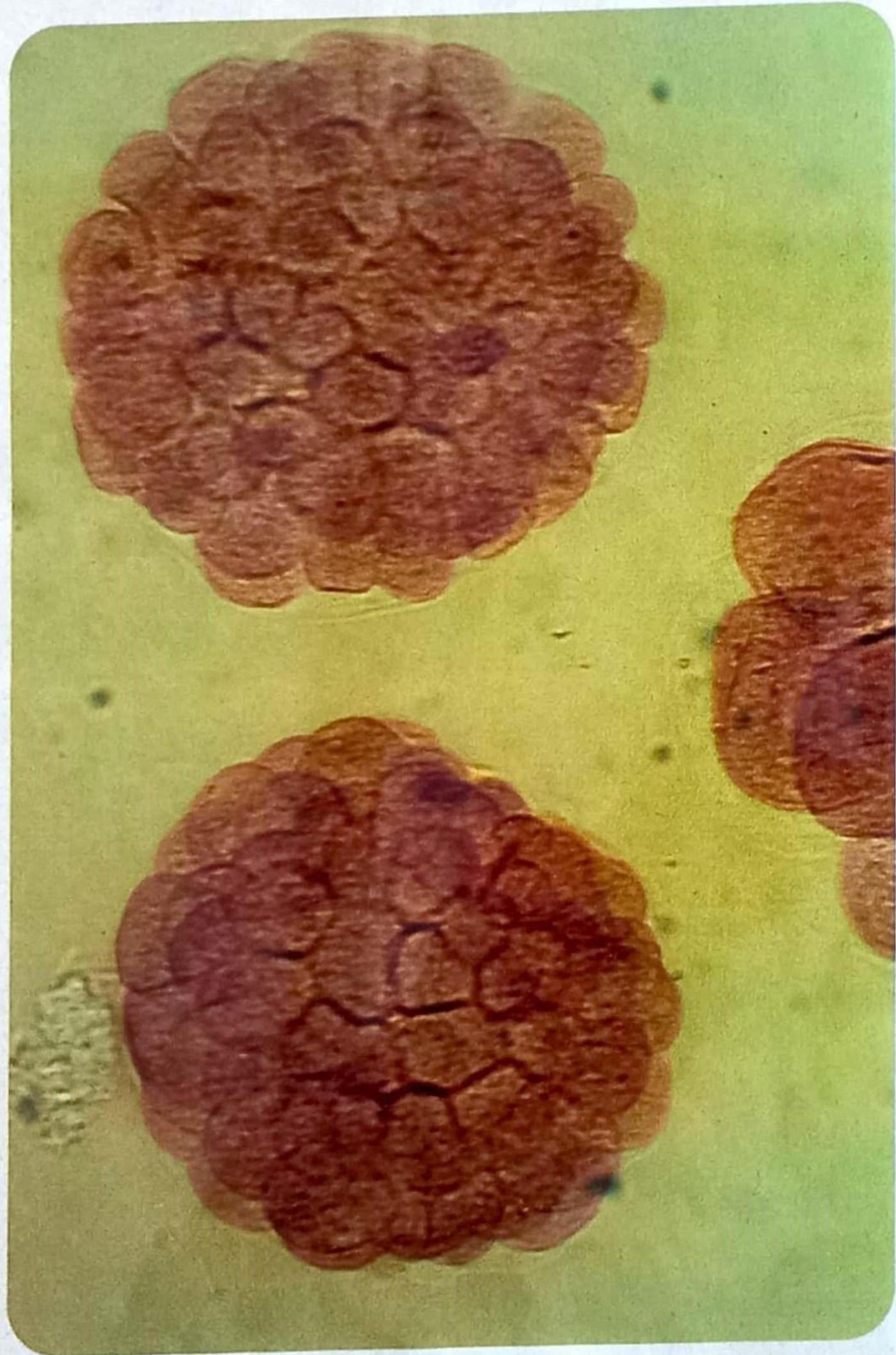
CNRS

1



Institut Pasteur

2



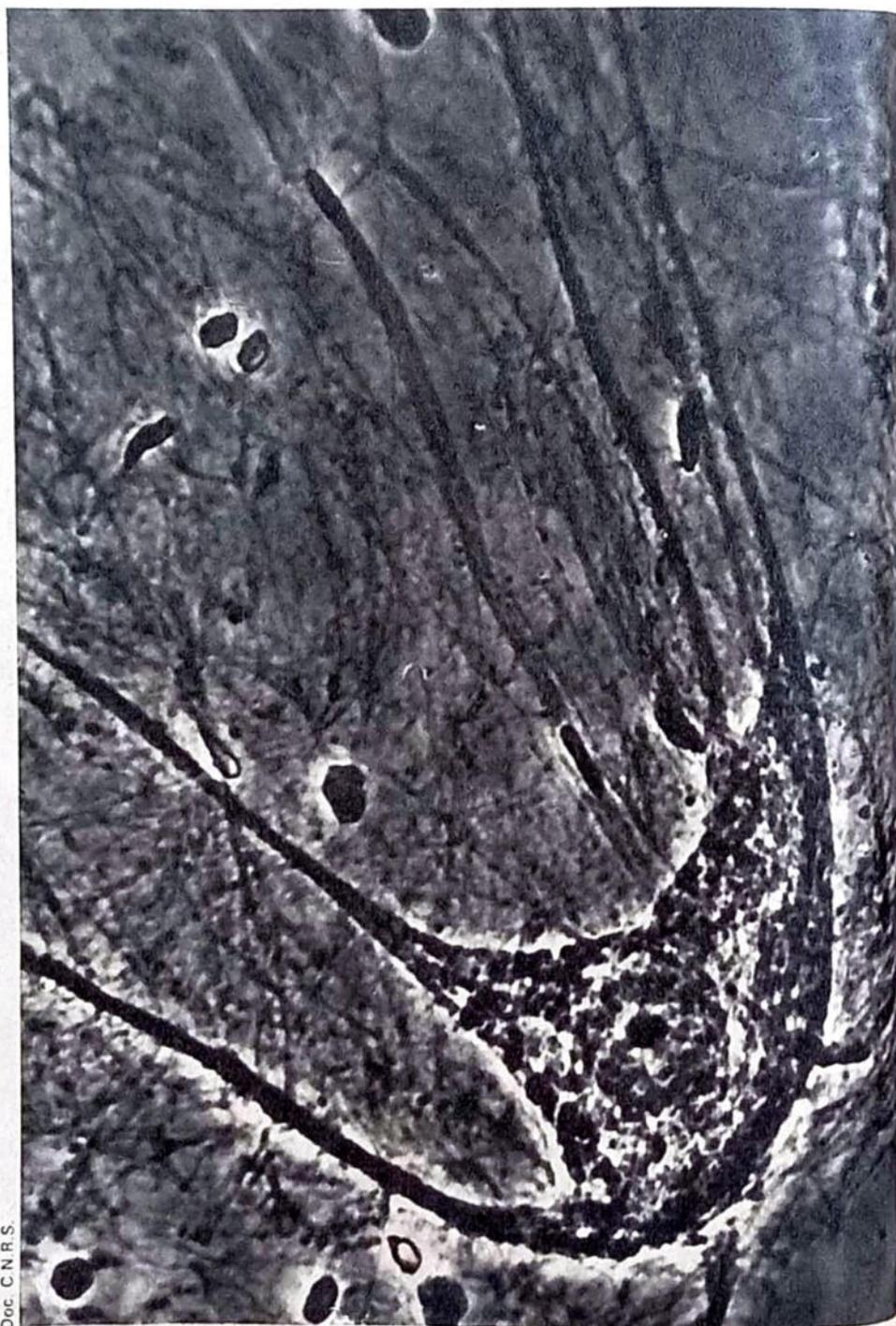


*Les spermatozoïdes humains, dont la longueur dépasse  $50\mu m$ , sont facilement observables au microscope.*

*La mobilité de ces cellules sexuelles est une des conditions d'une fécondation normale.*

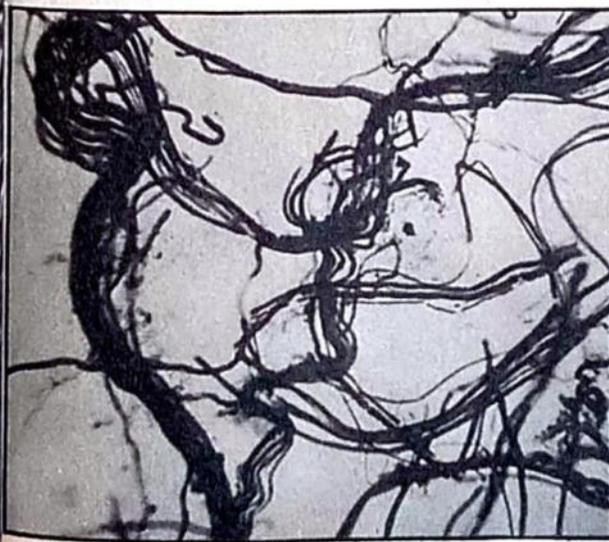
*En page de gauche, l'œuf d'oursin en division. Son développement est assez comparable à celui de l'œuf de mammifère.*

# LA CHIMIE DU SYSTÈME NERVEUX



Un grand neurone de la corne antérieure de la moelle épinière chez le rat.

*La neurochimie a pour objectif l'étude des mécanismes physico-chimiques de l'activité du système nerveux central et périphérique. Elle traite des bases moléculaires des nombreuses tâches dévolues au système nerveux: recueil des informations; coordination; intégration; réactions effectrices; apprentissage; mémorisation; comportement. Le développement et la nature des facultés psychiques relèvent également du domaine de la neurochimie.*



Nerf dissocié à l'acide osmique

La diversification de toutes ces fonctions, confiée à un nombre prodigieux, des milliards, de cellules, qui se distinguent par leur morphologie et leur constitution chimique, laisse entrevoir les difficultés que doit affronter la neurochimie. Néanmoins, de nombreux mécanismes du fonctionnement du système nerveux ont pu être élucidés grâce aux progrès de la biochimie, c'est-à-dire de la chimie des êtres vivants, et à l'aide de méthodes propres à l'analyse des réactions intervenant au niveau du système nerveux. Il convient de souligner que, pour ce qui concerne la biologie moléculaire fondamentale, le tissu nerveux obéit dans l'ensemble aux règles qui commandent les phénomènes chimiques élémentaires des cellules vivantes.

La neurochimie est une discipline relativement jeune. Quoique les premières données sur la chimie du cerveau apportées par Vauquelin et Mélin datent du début du 19<sup>e</sup> siècle, c'est à la fin du siècle dernier, avec la description par Thudichum de 140 constituants chimiques du système nerveux, que commence le véritable développement de la neurochimie.

Dans l'ensemble, deux possibilités s'offrent aux chercheurs: l'étude *in vitro* et l'étude *in vivo*.

Les études *in vitro* ont porté pendant longtemps sur des coupes (tranches minces) de cerveau, des fragments tel le tractus olfactif, ou des nerfs périphériques, dont un offre de nombreux avantages: l'axone géant de calmar.

La consommation d'oxygène, la production d'énergie, les effets des éléments minéraux dans l'excitabilité du système nerveux ont pu ainsi être étudiés. Plus récemment, des méthodes de perfusion d'organes avec des liquides simulant les propriétés du sang, et susceptibles d'apporter au tissu nerveux ou d'en recueillir les produits du métabolisme ou du fonctionnement, ont été employées avec grand succès. Dans certains cas, un simple balayage de certaines zones du cerveau par une solution physiologique a permis de recueillir des substances libérées par le tissu nerveux au cours de son fonctionnement et désignant les molécules responsables de l'activité des neurones.

Un progrès particulièrement prometteur a été réalisé grâce à la mise au point des cultures de tissu nerveux. Les cellules qui acquiè-



*Sommes-nous seuls  
dans l'univers ?  
On peut en douter.  
L'analyse spectro-  
graphique des gaz de  
la nébuleuse Orion,  
par exemple, y a révélé  
la présence de  
composés organiques.*

rent les propriétés spécifiques des neurones ou des cellules gliales, dans un milieu parfaitement défini sur le plan biochimique et physico-chimique, livrent le secret des phénomènes élémentaires de l'activité nerveuse. Grâce à ces cultures, on a pu identifier des molécules susceptibles de produire la différenciation et la maturation de cellules nerveuses et de préciser certains mécanismes fondamentaux. C'est ainsi qu'on a pu apprendre qu'un nucléotide cyclique, l'AMP cyclique, certaines prostaglandines et des protéines d'origine végétale, les lectines, peuvent stimuler l'apparition des fibres nerveuses et la maturation du corps cellulaire. Une analyse très prometteuse des phénomènes électrophysiologiques élémentaires a également été abordée sur des cellules en culture. Enfin, des cultures de cellules qui produisent la noradrénaline, l'acétylcholine, la dopamine, la sérotonine et l'histamine, offrent des avantages exceptionnels pour l'étude de leur métabolisme et pour la sélection des drogues neurotropes et psychotropes.

Il convient cependant de noter que les tranches ou coupes de cerveau et les cultures de cellules ne permettent d'aborder que partiellement l'analyse de certaines interactions entre les divers types de cellules nerveuses. Avant de passer de ces systèmes simples à la situation complexe que représente l'animal entier, les neurochimistes ont porté leur attention sur des organes relativement simples, tels la rétine ou les ganglions nerveux qu'on trouve au niveau du cou, qui représentent des mini-entités nerveuses au niveau desquelles des corrélations intéressantes peuvent être établies entre les mécanismes moléculaires et le fonctionnement nerveux.

Les études *in vivo*, qui ont pour objectif la connaissance du fonctionnement d'un système nerveux intégré, sont, il faut le dire, d'une extrême difficulté. Aussi s'attache-t-on souvent en un premier temps à l'étude de systèmes assez simples tels les ganglions d'invertébrés : aplysie, escargot, qu'on pourrait assimiler à des cerveaux simplifiés. Le matériel dont on dispose peut être de quelques dizaines ou centaines de microgrammes seulement. Aussi faut-il, comme pour les cellules en culture, faire appel à des méthodes submicroanalytiques, inaugurées avec succès par Hyden et Lowry. S'adressant à des organismes entiers, on affronte des difficultés considérables. Il est inutile d'insister sur celles d'une étude d'un mécanisme moléculaire chez l'homme. Cependant, grâce aux microméthodes, les biopsies qu'on est parfois (rarement) amené à faire dans un but diagnostique, le liquide céphalorachidien, et à un bien moindre degré l'analyse des urines, peuvent apporter des informations intéressantes.

Même en opérant sur des animaux de laboratoire, les difficultés demeurent très grandes. Aussi le neurochimiste s'adresse très volon-

tièrement, depuis quelques années, à des mutants neurologiques de souris qui permettent, comme les mutants bactériens, de clarifier certains problèmes.

## La composition du système nerveux

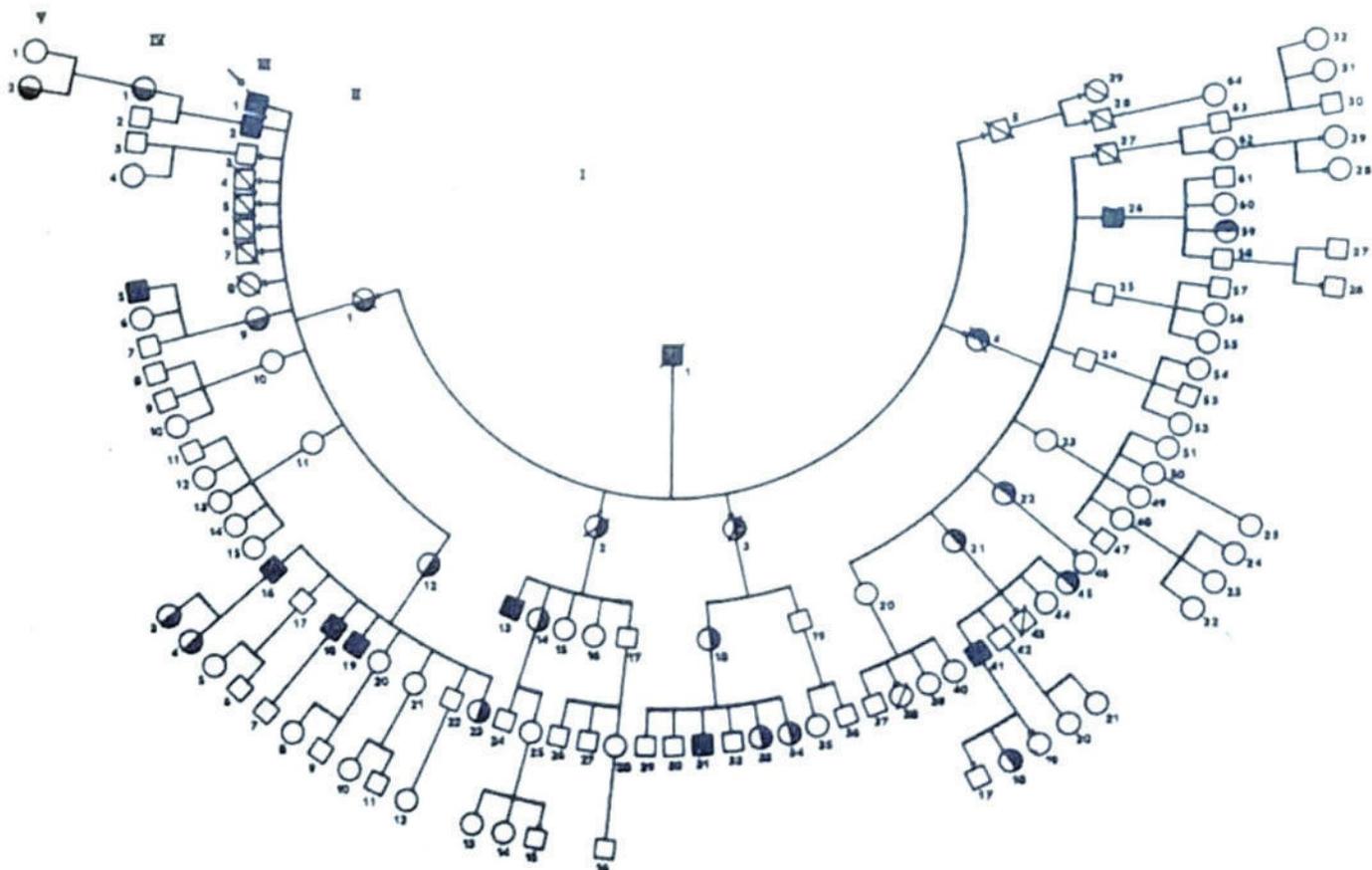
Il faut attendre le début du 20<sup>e</sup> siècle pour voir aborder les bases moléculaires du fonctionnement nerveux. Depuis, la neurochimie a connu les découvertes fondamentales de composés chimiques, médiateurs de l'activité du système nerveux, telles la noradrénaline et l'acétylcholine. L'essor pris par la neurochimie au cours des dernières décades et l'intérêt que lui manifestent de nombreux chercheurs, parmi les plus célèbres dans le domaine de la biologie moléculaire, laissent présager que les prochaines années seront celles de progrès rapides des connaissances sur le système nerveux.

L'étude des mécanismes biochimiques mis en jeu dans le tissu nerveux comporte, en plus des procédés biochimiques usuels (séparation et étude de la structure des constituants cellulaires ; isolement des enzymes et analyse de leurs propriétés physico-chimiques), des méthodes qui leur sont propres. Tenant compte de l'hétérogénéité morphologique et fonctionnelle du système nerveux, il a fallu élaborer des méthodes qui permettent d'analyser le métabolisme spécifique de diverses espèces et de divers types cellulaires ainsi que des structures assurant les contacts entre les neurones (telles les synapses), et entre les neurones et les effecteurs (telles les plaques motrices, où les terminaisons nerveuses rencontrent les fibres musculaires).

Au cours des dernières années, les méthodes d'histochimie quantitative, d'histofluorescence, d'autoradiographie, de submicroanalyse, de chromatographie gazeuse couplée à la spectrographie de masse, ont apporté une contribution considérable. Rappelons qu'il s'agit souvent de mesures à l'échelle du nanogramme ( $10^{-9}$  g), voire même du picogramme ( $10^{-12}$  g).

Pour rendre leur tâche plus aisée, les neurochimistes choisissent des systèmes expérimentaux relativement simples par le nombre de cellules, la simplicité des connexions, la possibilité d'isoler un certain type de fonctions et par les conditions offertes pour une analyse du déterminisme génétique des phénomènes.

Les recherches portent sur deux catégories de substances : les unes qui sont des constituants des cellules ou de leurs expansions (fibres nerveuses) ; les autres, qui assurent la liaison entre les divers types de neurones ou la liaison entre neurones et organes d'exécution tel le muscle, et que l'on désigne par le terme de **médiateurs**.



Arbre généalogique d'une maladie de Fabry.

□ Homme normal  
■ Homme malade

○ Femme normale

● Femme porteur du gène (hétérozygote)

☒ / Personne décédée

☒ / Homme malade (décédé)

☒ / Personne décédée qui n'a pu être examinée mais dont on a reconstitué le dossier

On remarquera le mode de transmission de la maladie liée au sexe. Elle est transmise par les femmes. Ce sont les hommes qui présentent l'affection.

Parmi les constituants du système nerveux, on distingue des graisses ou lipides, des sucres ou glucides, constitués par des sucres simples ou des chaînes dans lesquelles de nombreuses molécules élémentaires se trouvent reliées, des macromolécules telles les protéines, constituées par un ensemble de molécules simples (les acides aminés), et des acides nucléiques constitués par des molécules plus simples (des nucléotides). Il convient d'y ajouter, évidemment, les substances minérales, les ions chlore, sodium, potassium, magnésium, calcium, manganèse, zinc, pour ne citer que les plus importants. Il est à peine nécessaire de rappeler que le constituant quantitativement le plus important du tissu nerveux reste toujours l'eau.

Ces divers constituants se retrouvent dans tous les tissus. Le tissu nerveux se distingue par une abondance particulière de certains composés qui existent également dans d'autres cellules ou par la présence de molécules qui lui sont propres. Ainsi, parmi les lipides, les **lipides phosphorés** figurent dans le système nerveux à un taux particulièrement

abondant. Les connaissances récentes de la façon dont ces molécules sont synthétisées et dégradées permettent de comprendre les mécanismes fondamentaux de la production des lipides au cours de la croissance du système nerveux et de leur dégradation dans des circonstances pathologiques. Des lipides contenant des sucres, tels les **glycolipides**, existent dans les divers tissus mais, dans le système nerveux, on trouve certains glycolipides que l'on peut dire caractéristiques des membranes de myéline (membranes qui entourent les fibres nerveuses) et d'autres qu'on désigne par le terme de gangliosides, de connaissance plus récente, et au sujet desquels on a appris, il n'y a pas longtemps, qu'ils sont caractéristiques des membranes neuronales et des jonctions entre les cellules nerveuses, par l'intermédiaire de leurs expansions, appelées synapses. Les **acides nucléiques** qui apportent le message génétique nécessaire pour la structuration des constituants cellulaires, doivent nécessairement exprimer leur spécificité au niveau du système nerveux, en particulier dans la synthèse des protéines. A côté des



NASA

*La planète Jupiter, photographiée par Pioneer 10 en décembre 1973. Certains considèrent la tache rouge comme une «fenêtre», née du relief, à travers l'atmosphère de la planète. Sa couleur révélerait l'existence de polymères biologiques à la surface de Jupiter.*

**protéines** communes à toutes les cellules, on trouve dans le système nerveux des protéines qui lui sont propres, telles les protéines basiques, les diverses protéines des gaines de myéline, la protéine S 100 qui paraît localisée surtout dans les cellules gliales, certaines protéines fibrillaires propres aux fibres nerveuses et certainement encore beaucoup d'autres dont on attend l'isolement et la caractérisation. Ces protéines sont réunies dans des structures supramoléculaires, telles les membranes qui se trouvent à l'intérieur et autour des cellules, au niveau des terminaisons nerveuses et des jonctions entre les terminaisons nerveuses et de celles qui forment les gaines de myéline.

On commence à peine à connaître la structure intime d'un petit nombre de ces protéines et leurs propriétés physico-chimiques. La découverte des mécanismes de certaines affections fréquentes du système nerveux, telles les maladies de la myéline, dépend pour une grande part de la connaissance des protéines qui entrent dans sa constitution.

### **Les médiateurs de l'activité fonctionnelle**

On désigne par le terme de médiateurs des composés chimiques qui sont libérés au niveau des jonctions entre les neurones ou leurs expansions, ou entre un neurone ou sa terminaison et un effecteur, telle une fibre musculaire. Récemment, on a défini les critères nécessaires pour attribuer à une substance la qualité de médiateur :

- production d'un phénomène semblable à celui consécutif à une stimulation nerveuse ;
- libération au niveau des jonctions synaptiques sous l'effet d'une stimulation. Cette libération nécessite la présence de calcium ;
- présence d'un système de synthèse dans les cellules et d'un système de dégradation au niveau synaptique ;
- identification des cellules qui produisent et libèrent le médiateur sous l'effet d'une stimulation ;
- conformité des effets en présence d'agonistes ou d'antagonistes du médiateur.

Aux médiateurs découverts au début du 20<sup>e</sup> siècle, telles l'acétylcholine (O. Loewi, H.H. Dale), la noradrénaline et l'adrénaline (F. Stolz, T.R. Elliott, Z.M. Bacq), se sont ajoutés plus tard la sérotonine (V. Erspramer, I.H. Page), l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (E. Roberts), la dopamine et tout récemment la taurine, comme cela ressort de recherches de notre laboratoire. Mais il existe, sans doute, beaucoup d'autres médiateurs. On tend à attribuer ce rôle à certains acides aminés ; c'est en particulier le cas du glycofolle, de l'acide glutamique et de l'acide aspartique.

Les progrès dans la connaissance de la régulation de la synthèse et de la dégradation de ces médiateurs rendent possible la com-

préhension de leur rôle dans l'activité fonctionnelle du système nerveux. Ces médiateurs exercent leur action au niveau de molécules spécifiques qu'on désigne par le terme de **récepteurs** et que l'on commence à peine à connaître.

Si certains récepteurs, comme celui de l'acétylcholine, ont pu être isolés et leur étude abordée (J.P. Changeux), on est encore loin de la connaissance de leur structure intime. Or, les médiateurs et les récepteurs jouent un rôle fondamental dans la transmission de l'influx nerveux aussi bien pour des fonctions simples que pour les fonctions complexes qui déterminent le comportement. L'atteinte des systèmes de la synthèse ou de la dégradation des médiateurs et de leurs récepteurs se traduit par des états pathologiques. La connaissance de la nature des lésions du système des médiateurs permet des interventions à l'échelle thérapeutique.

Il était d'usage de considérer certains médiateurs comme agents stimulant certaines fonctions, tels la noradrénaline désignée comme médiateur de la vigilance, le GABA désigné comme médiateur inhibiteur. On s'accorde progressivement à considérer que le type d'action qu'exerce un médiateur dépend en fait du récepteur et des caractéristiques ou des potentialités de la cellule sur laquelle s'exerce ces fonctions. Ainsi, la noradrénaline peut être dans certaines zones du système nerveux un agent de stimulation et d'excitation et dans d'autres un agent d'inhibition.

### **Neurochimie de l'hypothalamus**

L'hypothalamus est une région du système nerveux d'une importance considérable dans les phénomènes de régulation du fonctionnement des organismes et dans le comportement.

Certains neurones de l'hypothalamus sont capables d'élaborer, de stocker et d'excréter des substances qui agissent comme des messages au niveau d'autres cellules ou organes, se comportant ainsi comme de véritables hormones. Ces neurones ont à la fois des propriétés de cellules nerveuses et de cellules glandulaires. En tant que cellules nerveuses, ils manifestent des activités électriques, potentiels de repos et potentiels d'action. En tant que cellules glandulaires, ils possèdent les structures propres aux unités sécrétrices : ils synthétisent des peptides, voire des protéines, qui cheminent ensuite sous forme de granules le long de l'axone et peuvent être acheminés vers d'autres sites, telle la post-hypophyse. On peut distinguer deux catégories parmi ces sécrétions d'origine hypothalamique :

— celles qui agissent **directement** sur les organes effecteurs : ainsi, l'hormone anti-diurétique intervient dans la régulation de l'équilibre hydrique de l'organisme et sa sécrétion est mise en jeu par des changements de la masse sanguine et de l'osmomolarité ;

en pathologie humaine, la privation de l'hormone antidiurétique provoque une affection (diabète insipide) caractérisée par une polyurie et une soif intense compensatrice de cette polyurie ; ainsi, l'ocytocine dont l'action s'exerce sur les muscles lisses de l'utérus et des vaisseaux sanguins et sur les cellules myoépithéliales qui entourent les alvéoles mammaires.

— les facteurs de libération ou « releasing factors » qui commandent la libération des hormones hypophysaires, lesquelles, à leur tour, conditionnent la synthèse et la sécrétion des hormones de diverses glandes endocrines, telles la thyroïde, la glande surrénale, etc.

La connaissance des sécrétions hypothalamiques, en particulier des « releasing factors », qui a considérablement progressé au cours des dernières années, a déjà mis en relief le rôle du tissu nerveux dans le système endocrinien. Les démonstrations plus récentes de l'intervention de médiateurs dans la régulation des neurosécrétions établissent un lien étroit entre le fonctionnement du système nerveux et les glandes endocrines, qui interviennent directement non seulement dans le métabolisme cellulaire mais aussi dans certains comportements, comme c'est le cas des glandes sexuelles et de la glande thyroïde.

On trouve au niveau de l'hypothalamus des ensembles cellulaires qui interviennent dans le contrôle du comportement alimentaire (faim et satiété) et du comportement dypsique.

Il a été démontré au cours des dernières années que deux médiateurs interviennent dans la régulation de l'activité de ces ensembles cellulaires, la noradrénaline et la sérotonine. C'est dire l'importance de ces médiateurs dans la vie de l'organisme et les possibilités offertes par les médicaments qui influencent la synthèse ou la dégradation de ces médiateurs.

La connaissance du fonctionnement du système neurovégétatif a bénéficié du progrès des recherches dans le domaine des neurosécrétions des médiateurs et des glandes endocrines. Rappelons que le système neurovégétatif, désigné également par le terme de système autonome viscéral ou involontaire, commande les régulations et l'adaptation du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif, les réactions cutanées et entre dans la mise en jeu des comportements alimentaires, recherche et ingestion d'aliments, d'eau et de sels, et du comportement sexuel. C'est encore l'hypothalamus qui est le centre majeur des régulations végétatives dont les mécanismes moléculaires offrent encore un vaste champ de recherches.

## Neurochimie et comportement

Parmi les problèmes qui préoccupent notre vie sociale et individuelle, ceux concernant

le comportement jouent évidemment un rôle considérable. Au cours des dernières années, la neurochimie a acquis un niveau de développement lui permettant de commencer à pénétrer ce domaine.

Les états de veille et de sommeil, le comportement sexuel, le comportement d'agression, le comportement alimentaire, les problèmes posés par les facultés d'apprentissage, la mémoire et l'intelligence, ont fait l'objet de travaux d'un grand intérêt.

**Etat de veille et de sommeil.** Il s'agit d'un problème dont l'intérêt n'est pas seulement purement scientifique, trop de gens connaissant les méfaits des troubles du sommeil.

L'intervention de mécanismes chimiques dans les états de veille et de sommeil est évidente. Il suffit de rappeler l'effet des hypnotiques qui induisent le sommeil et celui des psychostimulants, telles la caféine ou les amphétamines, qui l'empêchent. Des progrès considérables ont été réalisés au cours des dernières années dans nos connaissances sur le sommeil. En France, l'école de Jouvet a apporté une contribution très importante. Grâce aux recherches sur des mutants de souris, on a pu montrer que les caractéristiques du sommeil obéissent à un déterminisme génétique ; ceci indique qu'il s'agit bien d'un phénomène qui obéit à des mécanismes chimiques, quoique ceux-ci, très complexes, restent difficiles à déchiffrer.

La production d'insomnie totale par la lésion d'une région du système nerveux produisant un médiateur chimique, la sérotonine, ou par le blocage de la synthèse de ce médiateur par la p-chlorophénylalanine, indique bien l'intervention de cette amine dans le phénomène du sommeil. En apportant à des animaux privés de sommeil par le blocage de la synthèse de sérotonine un précurseur de cette amine, l'hydroxytryptophane, on peut rétablir le sommeil. La démonstration que la stimulation d'une région du système nerveux qui produit des catécholamines peut également provoquer une insomnie, alors que le blocage de la synthèse des catécholamines rétablit le sommeil, prouve que ces dernières amines interviennent aussi dans le mécanisme du sommeil.

Des lésions limitées des diverses régions du système nerveux ont permis de préciser l'action sélective de la sérotonine et des catécholamines sur les diverses formes de sommeil. L'effet des drogues qui agissent préférentiellement sur les catécholamines ou la sérotonine a confirmé ces données. Enfin, aux données expérimentales, sont venues s'ajouter des observations de pathologie humaine, en particulier des constatations d'un trouble du métabolisme de la sérotonine au cours de certaines insomnies rebelles. Il convient d'ajouter qu'en dehors de la sérotonine et des catécholamines, d'autres médiateurs, tels l'acétylcholine et sans doute aussi le

GABA, interviennent probablement dans la régulation des états de veille et de sommeil.

Il est évident que de nombreux problèmes restent encore à résoudre à la fois sur le plan physiologique, biochimique et thérapeutique. Le problème de l'induction d'un sommeil normal chez les personnes qui souffrent d'insomnie n'est pas encore résolu.

**Facultés psychiques.** Les travaux concernant la mémoire et l'apprentissage ont fait l'objet de recherches passionnantes et controversées. Des changements dans la biosynthèse de protéines et d'acides ribonucléiques ont été enregistrés au cours du processus d'apprentissage chez diverses espèces animales. Mais il est extrêmement difficile de faire la part du choc lui-même, servant à conditionner l'animal, dans les changements métaboliques, parfois considérables, que l'on observe. Il a également été démontré que le blocage de la synthèse des acides ribonucléiques ou des protéines empêche la mémorisation, en particulier la consolidation de la mémoire. En vérité, l'analyse critique des expériences, très nombreuses, permet une seule conclusion : l'intégrité de la synthèse des protéines est nécessaire au déroulement du phénomène de mémorisation. Mais cette intégrité est évidemment aussi nécessaire au fonctionnement cérébral tout court. Or, ce que l'on cherche, c'est un mécanisme spécifique qui serait à la base du phénomène.

Au cours des dernières années, divers auteurs, en particulier Ungar, ont postulé la possibilité de transmission de certains types d'apprentissage par injection de molécules qui en seraient responsables. Ungar affirme avoir isolé du cerveau de rat conditionné pour éviter l'obscurité un peptide dont il a déterminé la structure et réalisé la synthèse, et qui, injecté à des souris, produit le même effet d'évitement du noir. Il se trouve, cependant, que ces expériences n'ont pu être reproduites ni dans notre laboratoire, à Strasbourg, ni au Département de Psychologie à Berkeley, ni dans d'autres laboratoires. Il convient donc de considérer avec un extrême esprit critique l'hypothèse que certains peptides représentent le substrat moléculaire d'un apprentissage ou d'un phénomène mémorisé. Il paraît d'ailleurs conceptuellement difficile d'admettre qu'à l'occasion de chaque phénomène de mémorisation, nous synthétisons une molécule protéique spécifique. Il convient de rappeler que la synthèse protéique est codée par les acides ribonucléiques messagers dont une chaîne complémentaire doit exister dans l'acide désoxyribonucléique du noyau ; on voit à présent difficilement comment tous les phénomènes que nous sommes appelés à mémoriser, jusqu'au nom des personnes que nous rencontrons et leur numéro de téléphone, pourraient avoir leur code préexistant dans notre acide désoxyribonucléique.

Il n'en reste pas moins que la recherche de corrélations entre les facultés psychiques (apprentissage, mémoire, intelligence) et des événements biochimiques représente actuellement un des objectifs majeurs de la neurochimie. L'établissement d'une telle corrélation se heurte à la controverse séculaire entre les tenants du rôle déterminant de l'hérédité et les défenseurs du rôle de l'environnement, de l'expérience, voire de l'impression produite par des événements à un très jeune âge (« imprinting »). La divergence tient en fait aux positions et interprétations excessives de l'un ou de l'autre camp et une analyse objective, comme la sagesse, doit faire pencher vers un compromis faisant intervenir à la fois l'hérédité et les effets de l'environnement.

Le problème qui se pose aux neurochimistes est de deux ordres :

— existe-t-il des corrélats chimiques d'un déterminisme génétique des facultés psychiques ?

— existe-t-il au niveau du système nerveux des corrélats chimiques des effets de l'environnement psycho-social ?

Nous examinerons ces deux aspects.

## Le déterminisme héréditaire

Ce problème peut être résumé en une équation :

gènes → événements biochimiques → facultés psychiques

Il peut être approché de deux façons. Chez l'homme, il s'agit avant tout d'une analyse statistique du déterminisme héréditaire des facultés psychiques, des maladies du système nerveux qui s'accompagnent de troubles mentaux et des maladies mentales. Chez l'animal, l'expérimentation jointe à la statistique cherche à établir des corrélations entre le métabolisme des constituants chimiques du système nerveux central et diverses aptitudes de souches consanguines ou sélectionnées en vue d'une tâche, et chez des mutants neurologiques et leurs descendants.

On connaît à présent un certain nombre de maladies neurologiques qui s'accompagnent d'un retard mental et pour lesquelles on a pu établir d'une façon non équivoque le trouble métabolique qui les caractérise. C'est le cas d'une affection, la phénylcétonurie, due à un trouble du métabolisme d'un acide aminé et d'un certain nombre de maladies dues à un trouble du métabolisme des lipides, telles la maladie de Tay-Sachs ou la maladie de Fabry et d'autres encore.

Le trouble métabolique pouvant être mis en évidence par des analyses chimiques, il était aisé d'examiner les familles des malades, d'établir la transmission à travers les arbres généalogiques, et de mettre en évidence l'hérédité, voire même le type d'hérédité de ces affections. De plus, en dehors de la phé-

nylécétonurie, ces maladies peuvent être diagnostiquées chez le fœtus au cours de la grossesse par des analyses chimiques portant sur les cellules amniotiques. Ainsi peut-on prévoir si l'enfant qui naîtra sera atteint d'une affection grave au-delà des possibilités thérapeutiques, et présager un pronostic très réservé quant à l'avenir de l'enfant. Les répercussions de la présence de ces malades sur l'environnement familial sont faciles à prévoir.

Dans le cas de la phénylcétonurie, désignée également par le terme d'idiotie phénylpyruvique, un progrès considérable a été réalisé au cours des dernières années. Cette affection est devenue une arriération mentale guérissable à condition que sa détection survienne aux premiers jours après la naissance. L'hérédité de cette affection et même sa fréquence dans une population étant bien établie, il est apparu utile et nécessaire de procéder à une recherche systématique de la maladie chez tous les enfants qui naissent. Il en est ainsi dans plusieurs pays étrangers, de même que dans beaucoup de régions en France. Grâce à un régime pauvre en un acide aminé, la phénylalanine, au cours des premières années de la vie, on peut éviter l'arriération mentale à laquelle sont condamnés les enfants phénylcétonuriques.

Il existe également des maladies neurologiques ou générales qui s'accompagnent d'une arriération mentale mais dont le trouble métabolique est ignoré ou imprécis. C'est le cas de l'arriération mentale du mongolien. Quoique l'anomalie chromosomique laisse prévoir des altérations métaboliques chimiques, la nature exacte de ces altérations n'est pas encore trouvée. Dans un autre type d'atteinte héréditaire, le nanisme, l'origine est à rechercher dans une anomalie ou une insuffisance de sécrétion de l'hormone de croissance.

Il est à noter que dans tous ces cas, le mécanisme intime qui relie la lésion biochimique à l'arriération mentale est encore du domaine de l'hypothèse, sauf dans le cas des lipidoses où des lésions anatomiques sont évidentes.

Au voisinage des arriérations mentales correspondant à des erreurs innées du métabolisme du système nerveux, on pourrait situer la débilité mentale. Ici également, des études statistiques et des analyses d'arbres généalogiques plaident en faveur du caractère héréditaire de cet état.

A la limite, entre les maladies neurologiques et l'atteinte mentale ou comportementale qui dépasse l'arriération mentale, se trouve une maladie dont le caractère héréditaire a pu être prouvé d'une façon indéniable et dont on connaît la base métabolique. C'est la maladie de Lesh-Nyhan. Cette maladie, caractérisée par un trouble du métabolisme des acides nucléiques, se traduit sur le plan comportemental par une auto-

agressivité insurmontable. Compte tenu du mode de transmission de la maladie et des possibilités diagnostiques chez les porteurs sans signe clinique, des possibilités de prévention peuvent être envisagées.

Les problèmes posés par les maladies mentales sans signes neurologiques et sans signes anatomiques caractérisés sont complexes. C'est le cas de la schizophrénie et de la psychose maniaque dépressive. A la recherche du caractère héréditaire de ces maladies, on a procédé à des études généalogiques. La fréquence des deux grandes affections psychiatriques chez les descendants de sujets qui en sont atteints dépassait de loin leur fréquence dans une population normale. On pouvait évidemment objecter qu'il s'agissait avant tout d'un effet de l'environnement familial. L'analyse de la concordance des maladies chez des jumeaux univitellins, ayant le même substrat génétique, comparée aux taux de concordance chez des jumeaux bivitellins chez lesquels ce substrat diffère, peut répondre à cette objection. Or, elle s'est avérée très supérieure chez des jumeaux univitellins. De plus la fréquence de la maladie chez des jumeaux ou des enfants adoptés par des familles normales permet de confirmer le caractère héréditaire de ces affections mentales. Il convient cependant de remarquer qu'il s'agit sans doute d'affections polygéniques dans lesquelles, pour certains caractères du moins, l'hérédité peut déterminer une prédisposition qui s'exprimera d'une façon plus ou moins accentuée en fonction de l'environnement.

Le caractère héréditaire de certaines affections mentales ne doit pas conduire à la conclusion qu'il s'agit de fatalités contre lesquelles on est et sera désarmé. En vérité, le fait qu'une maladie soit génétique laisse espérer que l'on trouvera un jour un remède adéquat. Le profil génétique s'exprime, rappelons-le, en termes chimiques. On peut dès lors espérer, comme c'est déjà le cas pour de nombreuses maladies par troubles métaboliques innés, que l'on trouve soit des thérapeutiques préventives (comme pour la phénylcétonurie), soit des thérapeutiques compensatrices en apportant à l'organisme des molécules dont la synthèse est déficiente (comme dans l'insuffisance surrénalienne, l'insuffisance de sécrétion d'insuline et dans une certaine mesure dans l'insuffisance de production d'hormone de croissance).

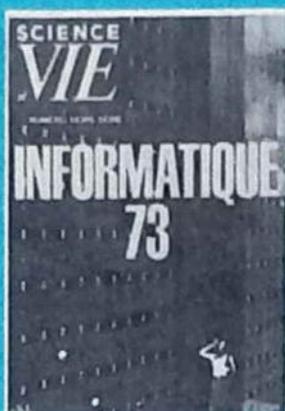
**Concept moléculaire des psychoses.** De nombreux troubles métaboliques ont été signalés dans les psychoses, en particulier dans la schizophrénie. On ne saurait cependant affirmer qu'il s'agit de troubles spécifiques liés à l'affection. Par contre, des rapprochements entre certaines données expérimentales et le comportement des malades schizophrènes ont conduit à formuler des hypothèses suggérant l'intervention du système des mé-

NUMÉROS  
«HORS SÉRIE»  
DISPONIBLES

# SCIENCE VIE

et

POUR RÉPONDRE A LA DEMANDE DE NOMBREUX LECTEURS, NOUS INDUQUONS CI-DESSOUS LA LISTE DES NUMÉROS HORS-SÉRIE ENCORE DISPONIBLES :



N° 45 Médecine-Chirurgie  
N° 46 Habitation  
N° 48 Auto 1959/60  
N° 52 Auto 1960/61  
N° 54 Aviation 1961  
N° 55 Énergie  
N° 56 Auto 1961/62  
N° 57 Photo-Cinéma  
N° 62 Week-End 1963  
N° 64 Auto 1963/64  
N° 65 Radio Télévision  
N° 66 Photo-Cinéma  
N° 68 Auto 1964/65  
N° 69 L'Automatisme  
N° 70 Aviation 1965  
N° 71 Auto 1965/66  
N° 73 Les Chemins de Fer 1966  
N° 74 Habitation  
N° 75 Photo-Ciné  
N° 76 Auto 1966/67  
N° 78 Aviation 1967

N° 79 Auto 1967/68  
N° 80 Photo-Cinéma  
N° 81 Télévision 68  
N° 83 Transport Aérien  
N° 85 Les Greffes  
N° 87 1969 Aviation 1969  
N° 89 1969 L'Automobile 1969/70  
N° 90 1970 Photo-Ciné 1970  
N° 91 1970 Navigation de plaisance  
N° 93 1970 Auto 1970/71  
N° 95 1971 Aviation 1971  
N° 96 1971 L'Automobile 71  
N° 97 1971 Photo-cinéma 72  
N° 98 1972 Marine 72  
N° 99 1972 Diététique  
N° 100 1972 Auto- Moto 73  
N° 101 1972 Photo-Ciné-Son  
N° 102 Informatique 73  
N° 103 Aviation 73  
N° 104 Auto-Moto 74  
N° 105 Hi-Fi 74  
N° 106 Environnement

## BON DE COMMANDE

à découper ou recopier et à retourner à Science et Vie, 5, rue de la Baume - 75008 Paris.  
VEUILLEZ M'ENVOYER LES HORS-SÉRIE

N° .....

JE JOINS 6,60 F (franco) par EXEMPLAIRE

RÈGLEMENT A L'ORDRE DE SCIENCE & VIE par

CCP (3 volets)     C. Bancaire     Mandat Poste.

NOM .....

PRÉNOM .....

ADRESSE .....

diateurs monoaminergiques et surtout des catécholamines, mais peut-être aussi de la sérotonine, dans le trouble comportemental. Ces hypothèses trouvent également un appui dans l'analyse des effets de certaines drogues dont l'influence sur le comportement ne peut être mise en doute.

Ainsi, des drogues qui produisent la déplétion de la noradrénaline, ou un blocage des récepteurs adrénergiques, possèdent un effet anti-psychotique dans les dérèglements expansifs de l'humeur. A l'inverse, les drogues qui inhibent la dégradation de la noradrénaline, tels les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ou sa recapture par les terminaisons nerveuses, tels les anti-dépresseurs tricycliques, exercent une action anti-dépressive, sans doute en augmentant le taux de la noradrénaline au niveau de la fente synaptique. Notons que certains agents pharmacologiques agissent simultanément sur le niveau des catécholamines et de la sérotonine au niveau de la fente synaptique, et il n'est pas toujours aisé de faire la part de l'un ou de l'autre de ces médiateurs.

## Des recherches expérimentales

Quelle que soit l'importance des enquêtes génétiques effectuées chez l'homme, le nombre de sujets étudiés reste limité. Les études génétiques se sont, de ce fait, tournées vers l'expérimentation animale. L'utilisation de souris s'est avérée, à cet égard, particulièrement intéressante. La souris valseuse est l'un des premiers mutants animaux observés, dont l'histoire remonte en Chine à l'an 80 avant J.-C. Si l'on admet une possibilité de cinq générations par an, 10 000 générations environ ont passé depuis que la souris valseuse a été décrite pour la première fois, ce qui fait l'équivalent de quelque 205 000 ans de vie humaine. On peut disposer de variétés nombreuses à population génétiquement homogène, pouvant être manipulées aisément. Les souris offrent deux possibilités : les mutants (il y en a à peu près une centaine) et de nombreuses lignées consanguines.

**Les mutants.** Les recherches biochimiques approfondies sont encore relativement peu nombreuses. Parmi les plus étudiées sont les mutations neurologiques présentant une déficience de la myéline. Il a pu être démontré, dans notre laboratoire, qu'il s'agit d'une déficience multienzymatique dont la cause, mutation d'un gène régulateur, mutation d'un facteur nécessaire à la maturation des oligodendroglies (certaines des cellules de soutien du tissu nerveux), ou mutation d'un facteur intervenant dans l'interaction neuroglie-axone, reste à trouver. A l'occasion des recherches sur ces mutants, il est apparu que plusieurs activités enzymatiques qui produi-

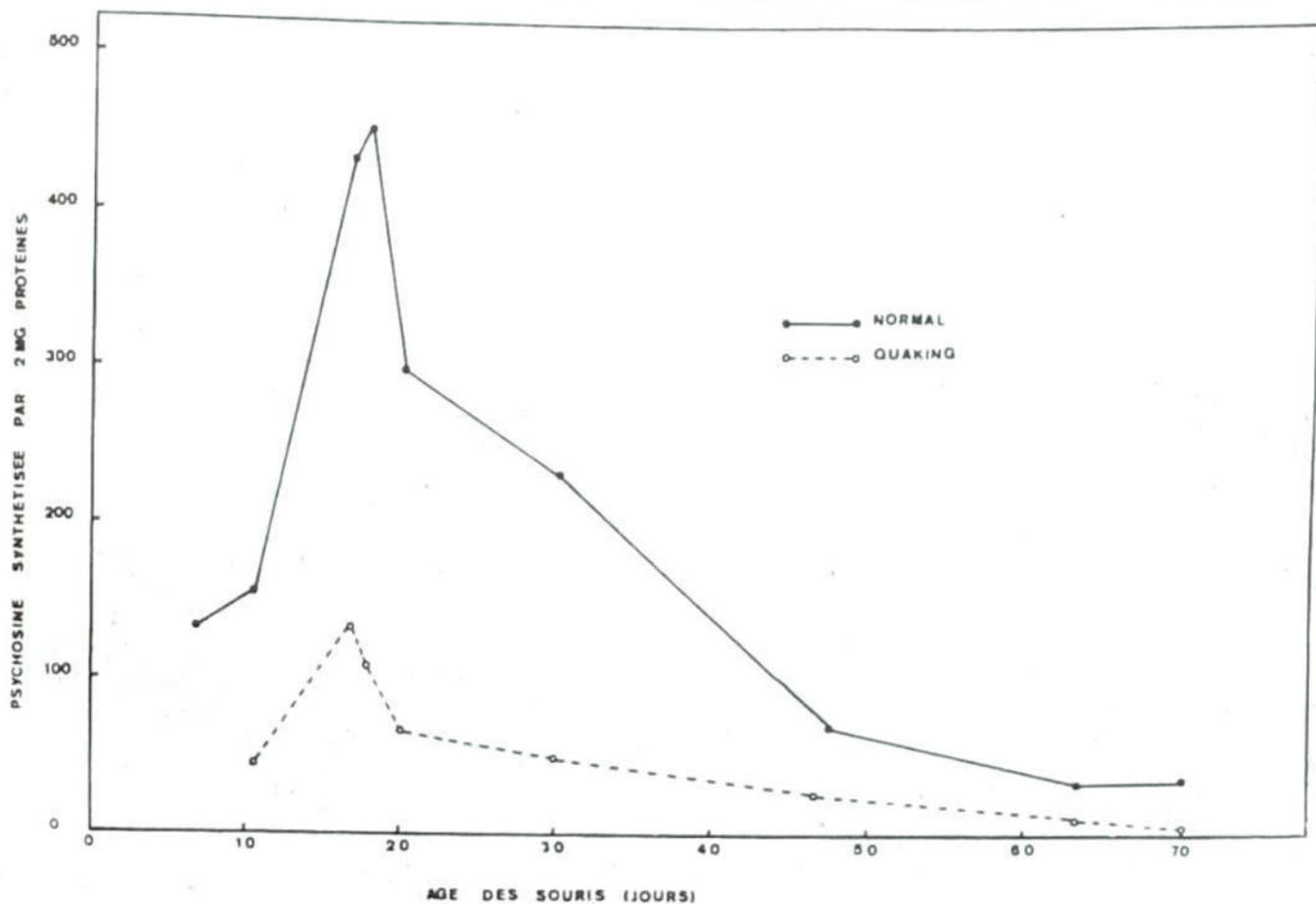
sent les constituants de la myéline sont induites parallèlement, atteignent un maximum au moment où la myélinisation est la plus intense, et baissent par la suite quand la myélinisation est achevée. Cette observation apporte une indication précieuse sur la fragilité du système nerveux au cours de son développement. En effet, si, pendant la durée de l'induction enzymatique, qui implique une synthèse protéique intense, l'apport alimentaire en protéines est déficient, la production de ces enzymes est réduite. Même si l'apport alimentaire, par la suite, redevient normal, les activités enzymatiques dont le cerveau peut bénéficier à cette époque, pour sa myélinisation, sont à un niveau trop bas pour assurer un processus normal. Ainsi, on comprend qu'une carence alimentaire durant la période de myélinisation du cerveau peut se traduire par une atteinte cérébrale irréversible.

Un autre type de mutants, des souris qui, soumises à des sons aigus, font des crises convulsives dites crises audiogènes, ou des souris atteintes d'épilepsie acoustique, fournissent un matériel intéressant pour l'étude des convulsions et pour le développement de drogues anti-convulsivantes.

**Les lignées consanguines.** Elles ont été développées à l'origine pour leur sensibilité à la cancérisation, mais elles ont fait depuis l'objet de nombreuses recherches comportementales et neurochimiques parallèles.

L'étude de la génétique du comportement chez l'animal a été suivie selon deux axes : l'un ayant pour objectif la sélection des sujets qui se distinguent par leur niveau d'activité, l'aptitude à l'apprentissage ou l'émotivité et la production de souches consanguines à partir des animaux sélectionnés. C'est ainsi qu'il y a une quarantaine d'années déjà, Tryon a sélectionné une souche de rats ayant des performances élevées à divers tests d'apprentissage et une autre ayant des performances médiocres.

Un autre axe d'études est fourni par l'analyse des comportements et des performances de souches consanguines disponibles. C'est dans cette voie que se sont engagés récemment Bovet et Oliverio qui ont pu désigner des souches se distinguant par l'activité et les performances dans les tests d'évitement ou de choix dans un labyrinthe. Ils ont observé, à cette occasion, une grande homogénéité du comportement des souches consanguines. Nous avons recherché des corrélats biochimiques de ces différences de comportement chez les souches de souris étudiées par Bovet et Oliverio. Des corrélations entre le niveau d'activité et l'intensité de synthèse des catécholamines au niveau d'une zone du système nerveux connue pour sa participation dans le phénomène d'activité ont pu être démontrées. De même, avons-nous



Activité d'un enzyme qui synthétise un composé participant à la synthèse des constituants de la myéline chez des souris normales et les mutants portant une déficience en myéline (souche quaking).

On remarquera chez les témoins ●—●, à partir du huitième jour, moment où commence la myé-

linisation, un accroissement de l'activité de l'enzyme jusqu'à un maximum (au moment où la myélinisation est la plus intense) suivi d'une décroissance quand la myélinisation est achevée. Chez les mutants ●---● avec déficience de myéline, l'activité enzymatique est beaucoup plus faible que chez les témoins.

pu trouver des différences dans le métabolisme du système cholinergique au niveau d'une zone temporelle dont on sait par ailleurs qu'elle intervient dans des phénomènes de mémorisation et d'intégration.

La transmission héréditaire de ces corrélats biochimiques, parallèlement à l'activité et à l'aptitude au conditionnement, a pu être établie. Ainsi, chez les hybrides résultant du croisement de deux souches, on retrouve le corrélât chimique de la souche dominante sur le plan comportemental.

On connaît fort bien les différences dans les réactions de divers individus à la suite d'absorption de médicaments. L'étude des souches consanguines, ou sélectionnées en fonction de leurs caractéristiques comportementales et soumises à des croisements programmés, a permis d'apporter des explications à ces différences de réactivité à des agents pharmacologiques dont l'action s'exerce sur le système nerveux. C'est par des différences métaboliques spécifiques des souches que peut s'expliquer leur réactivité et leurs caractéristiques.

## L'environnement et les facultés psychiques

Des preuves plaidant en faveur de l'effet de l'environnement psycho-social sur le comportement ont été apportées par Rosenzweig et ses collaborateurs. Ces auteurs ont comparé les performances de rats maintenus isolés à celles de rats ayant séjourné dans un milieu « riche », c'est-à-dire dans une cage contenant divers jouets ou dispositifs favorisant l'activité et posant des problèmes à résoudre aux animaux. Rosenzweig a constaté, chez des rats ayant séjourné un mois environ dans un environnement riche, un léger épaissement du cortex cérébral, des modifications légères d'une activité enzymatique impliquée dans le système cholinergique, l'acétylcholinestérase, et, sur le plan morphologique, des images suggérant l'établissement d'un nombre de jonctions synaptiques plus élevé que dans le cas des animaux en milieu pauvre. Ces expériences ont été reprises à Strasbourg avec deux souches de rats : l'une ayant habituellement des performances élevées, l'autre des

# LES RYTHMES BIOLOGIQUES



Rapho

*Un rythme veille-sommeil encore très particulier...*

Le retour périodique, et dans une large mesure prévisible, de certains « événements » biologiques n'a jamais cessé d'intriguer les hommes. Certaines de ces variations périodiques nous sont familières, comme, par exemple, au cours des 24 heures, l'alternance de la veille et du sommeil, du repos et de l'activité ; les règles ou menstruations chez la femme ; les cycles annuels de reproduction des végétaux ou des animaux, qui s'accompagnent de ces prodigieux spectacles que sont la floraison, la fructification, les comportements nuptiaux, les migrations. L'intérêt (en particulier pour les civilisations agricoles) et l'importance de ces phénomènes biopériodiques n'avaient pas échappés aux auteurs les plus anciens. Ainsi, peut-on lire dans la Bible (Ecclésiaste : 3) : « Il y a un temps pour

*L'observation de phénomènes cycliques, chez les végétaux, les animaux et l'homme, est fort ancienne. Mais il a fallu le XVIII<sup>e</sup> siècle pour qu'elle acquière une certaine précision et se débarrasse de quelques-unes des interprétations mystiques ou philosophiques qui traînaient dans son sillage. Et on a dû attendre les toutes dernières années pour voir se constituer une véritable discipline scientifique consacrée à l'étude des rythmes biologiques, la chronobiologie.*

tout ; il y a un moment pour chaque chose sous les cieux ; il y a un temps pour naître et un temps pour mourir, un temps pour planter et un temps pour récolter... »

L'interprétation, par Hippocrate, Aristote, Pline, par les médecins de l'ancienne Chine (et même souvent par ceux de la Chine de Mao) de ces phénomènes biopériodiques laisse une part prépondérante à l'intuition, aux mythes ou aux systèmes philosophiques. Mais, à partir du XVIII<sup>e</sup> siècle, la description des rythmes biologiques devient plus précise et plus solide, alors que se développent les méthodes expérimentales et diverses techniques de mesures.

En fait, malgré ses lettres de noblesse et ses titres d'ancienneté, l'étude des phénomènes biopériodiques ne s'est réellement dévelop-



*Chez l'adulte, les impératifs socio-écologiques influencent la synchronisation des rythmes biologiques.*

pée que depuis une trentaine d'années. Les biologistes ont pris alors conscience que ces études conduisaient à réintroduire et à renouveler la notion de **temps** dans les sciences de la vie.

### **Où? Comment? Quand?**

Pour essayer d'être aussi concrets que possible, prenons l'exemple d'une sécrétion glandulaire. L'anatomiste, l'histologiste, le cytologiste s'efforcent de préciser dans quel organe, dans quel tissu, dans quel type de cellule et dans quelle fraction subcellulaire se produit le phénomène. Autrement dit, la sécrétion est localisée dans l'espace, celui de l'organisme. Ainsi se trouve fournie la réponse à la question **où?**

Le physiologiste, le biochimiste, le biophysi-

icien s'efforcent de connaître jusqu'au niveau moléculaire les étapes métaboliques et énergétiques présidant à cette sécrétion. Ils s'efforcent de donner une réponse à la question **comment?**

Compte tenu de l'espèce, de l'âge, du sexe du sujet, il fut longtemps admis que ce processus de sécrétion était constant dans le temps, obéissant à une régulation homéostatique. En s'efforçant de répondre aux questions **où** et **comment**, de très nombreux biologistes pensaient donc — et pensent encore aujourd'hui — n'avoir rien négligé dans l'approche du phénomène.

L'étude des phénomènes biopériodiques montre, au contraire, que les processus biologiques ou physiologiques varient dans le temps de manière régulière et prévisible.

Dans l'exemple choisi, on s'aperçoit qu'au cours des 24 heures, la sécrétion est très intense à certaines heures et qu'elle est faible ou nulle à d'autres. La variation rythmique peut se faire suivant une période de 24 heures ou voisine de 24 h (rythme circadien), mais aussi suivant d'autres périodes : environ un mois ; environ un an...

Dès lors, l'étude d'un phénomène biologique appelle non seulement une réponse aux questions **où ?** et **comment ?** mais aussi une réponse à la question **quand ?** Ne pas tenir compte des variations régulières et prévisibles, autrement dit, de ne pas introduire le temps comme dimension expérimentale, c'est courir le risque d'aboutir à des moyennes de mesures dont la marge d'erreur est énorme, et dont l'interprétation risque, pour ne pas dire plus, d'être fantaisiste.

### Une propriété fondamentale de la matière vivante

Les phénomènes biopériodiques peuvent être mis en évidence chez tous les êtres vivants, depuis les organismes unicellulaires jusqu'à l'homme, et cela à tous les niveaux d'organisation : l'organisme entier, les systèmes d'organes, les organes, les tissus, les cellules, les structures nucléaires et cytoplasmiques. L'activité rythmique apparaît donc comme une propriété fondamentale de la matière vivante.

Pour une période donnée de la variation rythmique, par exemple pour les cycles d'environ 24 heures (rythmes circadiens), les maxima (et bien entendu, les minima) des diverses fonctions qui peuvent être étudiées, ne se répartissent pas au hasard. Ils forment au contraire un tout harmonieux qui représente la structure temporelle d'un organisme. Cette structure temporelle est le complément indispensable de la structure spatiale que nous enseigne l'anatomie macroscopique, microscopique et ultramicroscopique.

Nous avons donc été amenés, Franz Halberg, divers auteurs et moi-même, à définir la chronobiologie comme l'étude de la structure temporelle des organismes et de ses altérations. Cette définition implique aussi, bien entendu, la prise en considération de la croissance, du développement, du vieillissement des organismes. Comme elle a un but clairement défini, la chronobiologie a aussi une méthodologie qui lui est propre et elle est désormais considérée comme un nouveau chapitre de la biologie quantitative.

### Quantifier les phénomènes biopériodiques

Une variation cyclique régulière peut être assimilée à une fonction sinusoïdale. Il est donc possible d'estimer les valeurs approchées de plusieurs paramètres qui vont servir à caractériser un rythme biologique. Ce sont principalement :

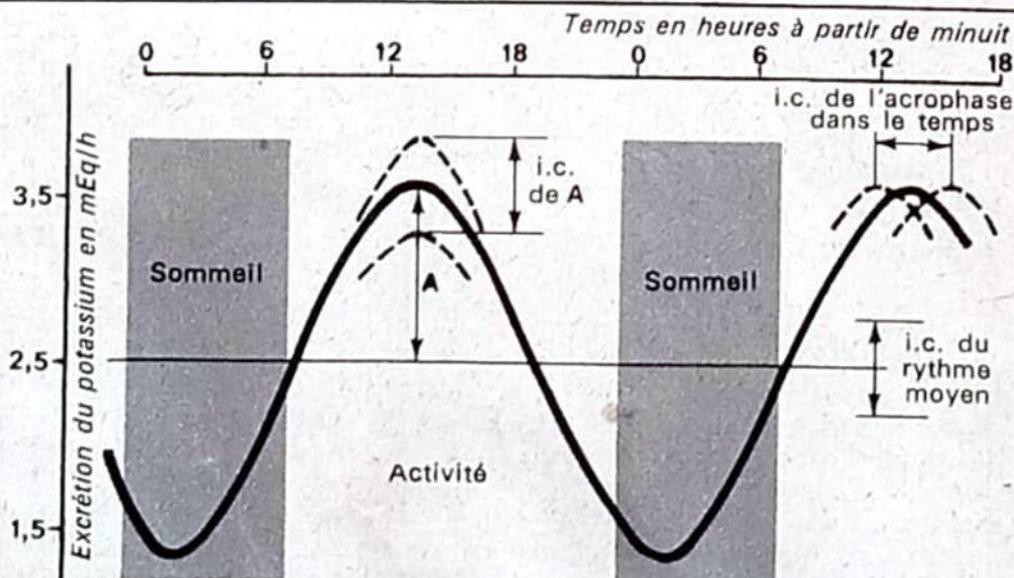
- la période ; elle est habituellement donnée en unités de temps. Pour des séries temporelles de valeurs expérimentales suffisamment longues, une analyse spectrale est possible.

- l'amplitude ;

- la phase du phénomène biopériodique (et plus précisément son acrophase, localisation temporelle du pic de la fonction sinusoïdale, donnant la meilleure approximation du rythme. Elle est exprimée en unités de temps ou en degrés à partir d'une origine temporelle précise, minuit ou milieu du sommeil, par exemple) ;

- le niveau ajusté du rythme ou niveau moyen.

L'étude des variations cycliques régulières porte sur des ensembles d'individus et exige de longs et fastidieux calculs incluant des analyses statistiques. Ces calculs peuvent être faits par un ordinateur, suivant des programmes spéciaux mis au point, en particu-



Comment on caractérise un phénomène biopériodique (I.C. = intervalle de confiance ; voir p. 107).

lier, par F. Halberg et ses collaborateurs à l'Université du Minnesota.

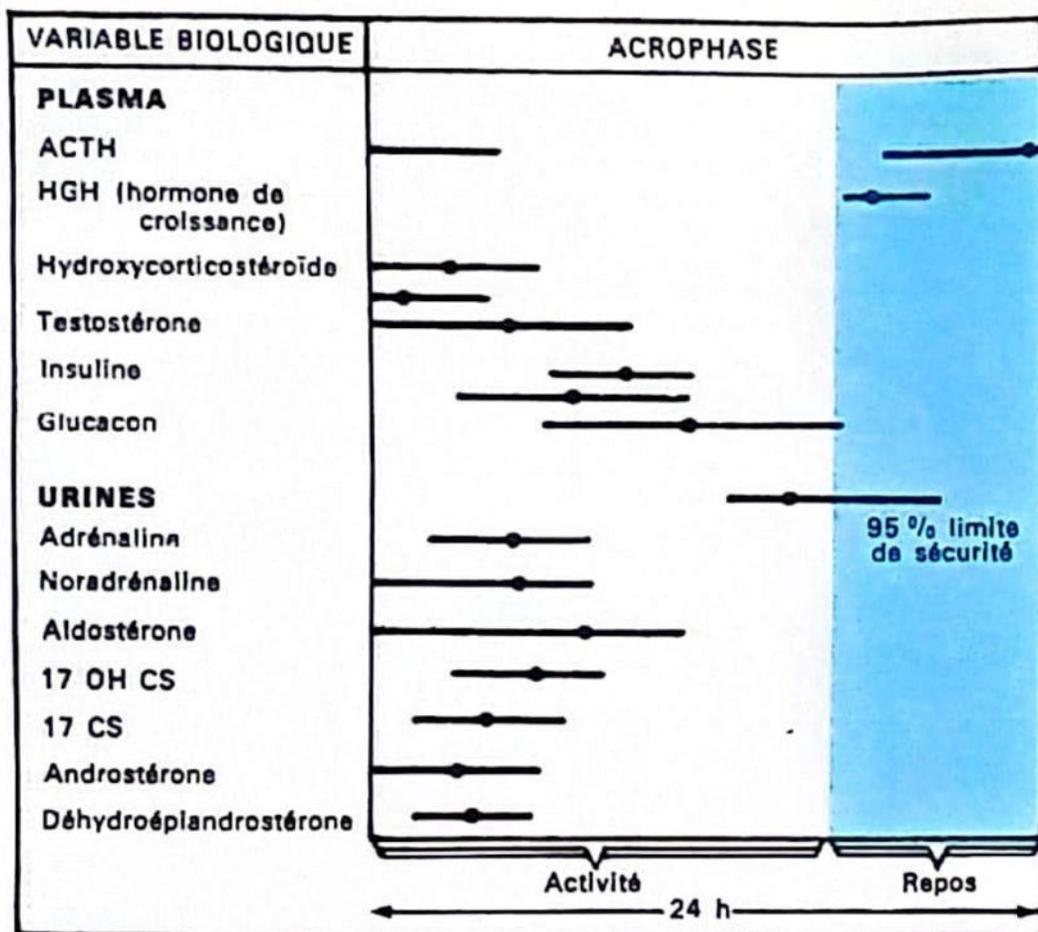
Cette quantification est indispensable pour une analyse aussi objective que possible d'un phénomène rythmique. On peut ainsi caractériser un certain nombre de rythmes chez des sujets sains, les valeurs obtenues servant de référence pour déceler des altérations éventuelles résultant d'autres circonstances expérimentales, d'une maladie, etc.

Chacun des paramètres caractéristiques d'un rythme biologique (la période, l'amplitude, l'acrophase et le niveau moyen) est ex-

primé sous forme d'une moyenne, avec ses limites de confiance pour une sécurité statistique de 95 %. On peut alors, pour chaque période intéressante — par exemple la période circadienne — établir une représentation de la structure temporelle d'un organisme. La figure 2 représente l'aspect circadien de la structure temporelle de l'homme adulte sain ; l'acrophase de chaque rythme — depuis les rythmes cellulaires et subcellulaires jusqu'à ceux de l'organisme entier — est donnée avec ses limites de confiance, compte tenu de la synchronisation des sujets étudiés.

	VARIABLE BIOLOGIQUE	ACROPHASE	
CERVEAU	EEG global	—●—	
	EEG delta (<1-3,5 Hz)	—●—	
	EEG thêta (4-7 Hz)	—●—	
	EEG alpha (7,5-12 Hz)	—●—	
	EEG bêta (13-30 Hz)	—●—	
EPIDERME	mitoses	—●—	
URINES	volume (excrétion)	—●—	
	potassium	—●—	
	sodium	—●—	
	magnésium	—●—	
	phosphate	—●—	
	pH	—●—	
	sodium/potassium	—●—	
SANG	polynucléaires	—●—	
	lymphocytes	—●—	
	monocytes	—●—	
	éosinophiles	—●—	
	hématocrite	—●—	
	vitesse de sédimentation	—●—	
	calcium	—●—	
	sodium	—●—	
	p CO <sub>2</sub>	—●—	
	viscosité	—●—	
PLASMA ET SERUM	protéines	—●—	
	glucoprotéines	—●—	
	sodium	—●—	
	calcium	—●—	
ORGANISME ENTIER	température	—●—	
	vigueur physique	—●—	
	poids	—●—	
	pouls	—●—	
	pression artérielle systolique	—●—	
	pression artérielle diastolique	—●—	
		Activité	Repos

Les pics, ou acrophases, d'un certain nombre de variables physiologiques dans le cycle des 24 heures chez l'homme, avec leurs limites de confiance.



Evolution, au cours des 24 heures, de quelques sécrétions endocrines.

## Le caractère héréditaire des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques sont-ils acquis par chaque individu de chaque génération ou, au contraire, font-ils partie du patrimoine génétique de l'espèce ? Autrement dit, sont-ils héréditaires ? La réponse à donner à ces questions a longtemps fait l'objet de discussions passionnantes et passionnées. On peut affirmer aujourd'hui que l'activité rythmique qui se manifeste à tous les niveaux d'organisation, aussi bien pour les végétaux que pour les animaux, a un caractère héréditaire. Il n'est pas exagéré d'admettre que nous naissons avec une certaine structure temporelle,

comme nous naissons avec une structure spatiale, c'est-à-dire une certaine anatomie.

Les rythmes circadiens sont par définition endogènes. Ils persistent lorsque l'organisme est placé dans des conditions aussi constantes que possible (expériences dites « en libre-cours »). La période naturelle du phénomène est alors révélée, et elle est propre à l'espèce. Ce caractère spécifique de la période naturelle, comme la persistance de la rythmicité sans synchroniseur connu, donne à penser que les rythmes circadiens correspondent bien à un caractère inscrit dans le patrimoine génétique. De nombreuses démonstrations expérimentales fournissent des arguments directs ou indirects en faveur de cette hypothèse.

E. Bünning, de l'Université de Tübingen, a obtenu deux lignées de haricots (*Phaseolus multiflorus*) différant entre elles par la période de leur rythme circadien ; pour l'une, il est de 23 heures ; pour l'autre, de 26 heures. Par des expériences de croisement, comme les généticiens en pratiquent depuis Gregor Mendel, Bünning a montré que la valeur de la période est transmise comme un caractère héréditaire.

Une algue marine unicellulaire, *Gonyaulax*, a fait l'objet de nombreuses études au niveau cellulaire, sub-cellulaire et même moléculaire. En effet, cette algue présente un rythme circadien qui se manifeste par de la luminescence. Les variations de celle-ci au cours des 24 heures peuvent faire l'objet d'ob-



L'horloge-pointeuse, synchroniseur biologique...



*Des rythmes annuels se manifestent entre autres chez les végétaux avec la floraison, la fructification.*



*Les migrations animales, des oiseaux par exemple, dépendent à la fois de l'inné et de facteurs ambiants.*

servations et de mesures très précises. Ce rythme persiste dans des conditions constantes. On peut cependant modifier la période du phénomène en faisant alterner 8 heures d'obscurité et 8 heures de lumière (en respectant certaines conditions expérimentales). Le rythme de 16 heures a été imposé pendant 7 mois, soit une centaine de générations. Lorsque les *Gonyaulax* furent remis en lumière constante, c'est un rythme de luminescence d'environ 24 heures qui fut observé et non plus le rythme imposé.

On connaît actuellement des mutants de *Drosophiles* qui diffèrent entre eux par la période ou par certains autres caractères de leur rythme circadien. L. Rensing, de l'Université de Göttingen, a, en outre, montré que le rythme circadien de la consommation d'oxygène est, chez la drosophile, sous la dépendance du rapport chromosomes X-autosomes (chromosomes non sexuels). Des expériences de Th. Vanden Driessche, de l'Université de Bruxelles, comme celles de J.W. Hastings, de l'Université de Harvard, montrent que l'acide désoxyribonucléique (ADN) et les acides ribonucléiques (ARN) sont impliqués dans la rythmicité circadienne.

S'il est vrai que la plupart des phénomènes biopériodiques font partie du patrimoine génétique, il faut tenir compte aussi du fait qu'un certain nombre de variations rythmiques du

milieu ambiant peuvent avoir, dans des circonstances très précises, une influence sur la structure temporelle. On l'a déjà vu à propos de l'algue *Gonyaulax*. Autrement dit, l'étude d'un phénomène biopériodique ne peut se faire qu'en prenant en considération, simultanément, la composante intrinsèque (héréditaire) et la composante extrinsèque (modulation de l'environnement, synchronisation, etc.) de ce phénomène.

### **Les synchroniseurs de l'ambiance**

On nomme **synchroniseur** tout facteur de l'ambiance présentant des variations cycliques et capable de modifier un ou plusieurs des paramètres d'un rythme biologique. Un synchroniseur de grande puissance est, pour de très nombreuses espèces animales et végétales, l'alternance de la lumière et de l'obscurité, du jour et de la nuit, qui suit une périodicité moyenne de 24 heures. Mais l'alternance du bruit et du silence, du chaud et du froid, de l'alimentation et du jeûne, suivant une périodicité équivalente, peuvent agir aussi, pour certaines espèces et dans certaines circonstances, comme autant de synchroniseurs. Chez l'homme, ce sont les impératifs horaires, liés à notre vie sociale, qui synchronisent les rythmes circadiens et autres.

De nombreux arguments expérimentaux donnent donc à penser que les synchroniseurs de l'ambiance (et, chez l'homme, les synchroniseurs socio-écologiques) ne créent pas les rythmes biologiques. Ils sont cependant capables de les influencer et de les modifier. La connaissance de la synchronisation des sujets par l'environnement est donc indispensable à toute étude chronobiologique. Ainsi pourrions-nous accéder, non pas à l'heure et à la date que nous donnent notre montre et le calendrier, mais à l'heure et à la date indiquées par ce qu'il est convenu d'appeler nos « horloges internes ».

### **La chronobiologie : pour quoi faire ?**

De bons esprits — sans doute inquiets de constater que le temps en biologie ne se réduisait pas à un écoulement linéaire, et par conséquent négligeable à court terme — n'ont voulu voir dans la chronobiologie qu'une curiosité scientifique. Fallait-il réellement se donner tant de mal pour décrire la structure temporelle d'un organisme pour des périodes de 24 heures, de un mois, de un an ? Fallait-il vraiment multiplier les expériences par 5 ou par 6, les faire de jour comme de nuit, les répéter au long des mois et des années ? Fallait-il recourir à l'ordinateur pour traiter les centaines de milliers de chiffres ainsi recueillis ?

Le poids de ces questions n'est pas négligeable. Il ne suffit pas de répondre que les acquisitions de telles études sont fondamentales en biologie. Il faut aussi montrer quelles sont les perspectives d'application pratique de la chronobiologie et comment elles peuvent bouleverser certaines de nos conceptions médicales et sociales.

Je ne peux mieux faire, à ce propos, que de donner quelques exemples appliqués à l'homme, tirés entre autres des recherches que mes collaborateurs et moi-même avons conduites à la fondation Adolphe de Rothschild. Il s'agit de la chronosusceptibilité, de la chronothérapeutique et des effets des changements d'horaires de travail.

### **Chronosusceptibilité et chronotoxicologie**

Un grand nombre d'expériences réalisées chez diverses espèces animales (souris, rats, insectes, etc.), à l'aide de substances potentiellement toxiques, montrent que la survie ou la mort d'un individu dépend de l'heure à laquelle il a été exposé. La même dose de poison qui, à une certaine heure, sera mortelle pour 80 % des animaux d'un lot, laissera au contraire 80 % de chances de survie pour les animaux d'un autre lot traités 12 heures plus tôt ou 12 heures plus tard. Autrement dit, la susceptibilité d'un organisme vis-à-vis d'un

agent réputé nocif, qu'il soit physique ou chimique, n'est pas constante dans le temps. Elle varie au contraire de manière périodique et prévisible. Cette **chronosusceptibilité**, ces temps de moindre résistance, ont, comme les autres manifestations biopériodiques, un caractère génétique et sont, d'autre part, influencés dans leur période et dans leur phase par des synchroniseurs.

La notion de chronosusceptibilité permet de mieux comprendre, par exemple, les rythmes de mortalité chez l'homme. Il existe en effet, pour notre espèce, des variations de susceptibilité vis-à-vis des maladies qui ne dépendent pas seulement de l'environnement, mais aussi de notre structure temporelle propre.

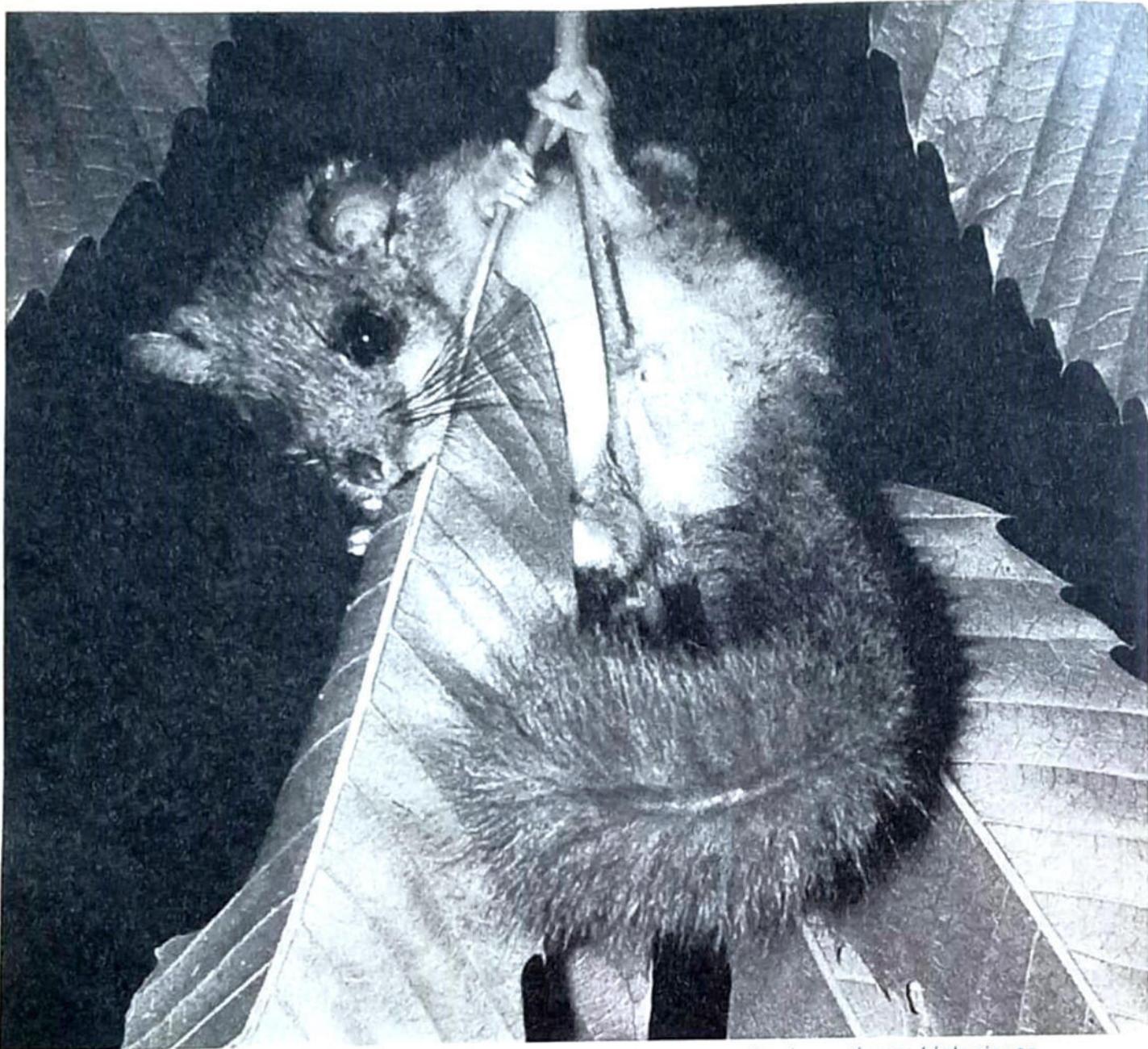
Dans notre pays comme aux Etats-Unis, les maxima de mortalité pour les maladies cardiovasculaires, les infections pulmonaires ou les accidents cérébraux se situent entre décembre et mars, alors que les minima se situent en juillet et août. Il y a peut être là un argument pour inciter les personnes les plus exposées à prendre leurs vacances au milieu de l'hiver plutôt qu'au milieu de l'été.

### **A quelle heure prendre ce médicament ?**

Cette question, si souvent posée au médecin, l'irrite. Dans la majorité des cas, il



*Des migrations généralement biquotidiennes marquent le cycle d'activité d'une large fraction de la population.*



Abadie - Pitch

*L'étude d'animaux hibernants tels que le loir aide à mieux comprendre les rythmes biologiques.*

est incapable d'y répondre d'une manière convenable. Les médications sont administrées « au repas », « au coucher », etc., le plus souvent en fonction de la commodité de l'horaire, parfois en raison d'une intuition personnelle ou d'une tradition, très rarement en partant d'une connaissance scientifique de l'effet des médicaments en fonction de l'heure (ou du jour) de leur administration. Des faits expérimentaux nouveaux, regroupés sous le nom de **chronopharmacologie** et de **chronothérapie** obligent à reconsidérer le problème.

L'heure (ou le jour) d'administration des médicaments — au moins dans les traitements chroniques — doit être réexaminée. Pour autant que nous puissions en juger aujourd'hui, l'intérêt majeur de la chronothérapie n'est peut-être pas tant d'augmenter l'efficacité d'une drogue que d'en réduire la posologie ou d'en diminuer les effets non désirés ou même nuisibles.

Mes collaborateurs et moi-même avons montré que la durée d'action d'un antihistaminique ou la durée d'élimination de l'acide salicylique varient de manière très importante (du simple au double dans le cas de l'antihistaminique) suivant l'heure à laquelle la substance a été prise.

Les dérivés de la cortisone, largement utilisés aujourd'hui dans le traitement chronique d'affections allergiques, rhumatismales, rénales, etc., peuvent entraîner, entre autres effets non désirés, une inhibition de l'activité de la glande surrénale, de la fatigue, etc. Ces effets non souhaitables peuvent être évités, dans une large mesure, par une distribution temporelle judicieuse de la prise du médicament. Ainsi, une dose unique par 24 heures d'un corticostéroïde, donnée de telle manière qu'elle coïncide avec le pic circadien de la sécrétion du cortisol par la surrénale du sujet, n'entraîne que peu ou pas d'effets secondaires. Au contraire, la même

## BIBLIOGRAPHIE

J.N. Mills : *Biological aspects of circadian rhythms*. Plenum Press. London - New York, 1973.

F. Halberg : *Chronobiology*. Annual Review of Physiology, 1969. 31, 675-725.

A. Reinberg, F. Halberg : *Circadian chronopharmacology*. Annual Review Pharmacology, 1971. 11, 455-492.

A. Reinberg : *Thérapeutique et rythmes circadiens*. Revue du Praticien, 1972. 22, 4627-4638.

A. Reinberg : *La chronopharmacologie humaine et ses bases expérimentales*. Cahiers de Médecine, 1972. 13, 1-12.

Th. Vanden Driessche : *Les rythmes circadiens, mécanismes de régulation cellulaire*. La Recherche, 1971. 2, 255-261.

dose quotidienne répartie en trois prises égales, matin, midi et soir, provoque une chute impressionnante de l'activité corticosurrénalienne et la désynchronisation d'un certain nombre de variables physiologiques, autrement dit une altération de la structure temporelle de l'organisme.

C'est peut-être dans le domaine du cancer que les résultats obtenus en chronothérapie chez les animaux de laboratoire sont les plus prometteurs. Erhard Haus a eu l'idée de moduler la prise d'une substance anticancéreuse présentant un certain caractère de toxicité pour traiter des souris leucémiques. Le maximum de la dose est donné à l'heure du minimum de susceptibilité des animaux, et la dose la plus faible à l'heure où les effets toxiques sont les plus intenses. Les souris traitées dans ces conditions ont des survies beaucoup plus longues que celles traitées suivant une distribution conventionnelle, c'est-à-dire un certain nombre de doses égales au cours des 24 heures.

D'autres résultats expérimentaux montrent que la radiothérapie est mieux tolérée par l'animal d'expérience lorsqu'il est traité au minimum de sa susceptibilité vis-à-vis des rayons X.

## Les changements d'horaires de travail

Les alternances d'activité et de repos, liées à des impératifs horaires, constituent chez l'homme le synchroniseur prépondérant. Cette synchronisation socioécologique est stable pour la plupart d'entre nous. Que se passe-t-il lorsque les horaires des synchroniseurs sont lourdement modifiés ? Par exemple, lorsque des personnes sont soumises à un nouvel horaire de travail ou, ce qui revient grossièrement au même, lorsqu'un voyageur franchit en avion au moins cinq fuseaux horaires (vols transmériidiens) ?

Les moyens de détection dont nous dispo-

sons actuellement donnent à penser qu'il faut un changement de phase de cinq heures et plus, dans la répartition des heures de travail et de repos, pour désynchroniser les rythmes circadiens d'un homme adulte sain.

Cette désynchronisation socioécologique est suivie d'une altération transitoire de la structure temporelle de l'organisme humain. Bien que d'assez nombreuses études aient été consacrées à ces problèmes, bien peu de résultats à l'abri de critiques majeures ont été obtenus.

On a établi aussi que les délais nécessaires à la resynchronisation des rythmes circadiens, autrement dit à leur ajustement au nouvel horaire, sont différents **chez un même sujet**, d'une variable physiologique à une autre. Par exemple, le rythme veille-sommeil s'adapte relativement vite ; le rythme de la température peut être un peu plus lent à s'ajuster ; le rythme de l'activité corticosurrénalienne est encore plus lent.

Le temps nécessaire à la resynchronisation dépend aussi du **sens** dans lequel s'est fait le déphasage horaire. Ainsi, l'adaptation après un vol Paris-New York (retard de phase) se fera plus vite que pour un vol en sens inverse New York-Paris (avance de phase).

Le retard de la recherche appliquée dans ces domaines relève de multiples causes. Entre autres, la plupart des chercheurs ignorent encore trop souvent la chronobiologie et ses méthodes.

Nous avons eu la chance, les Professeurs Antoine Laporte, André-Jean Chaumont et moi-même, de pouvoir compter sur la coopération totale des travailleurs, du Comité d'entreprise et de la Direction d'une raffinerie appartenant à la Shell française. Un groupe important de personnes travaillant dans cette entreprise, suivant le système dit des « 3 x 8 » à rotation hebdomadaire (changement de poste toutes les semaines avec un décalage de 8 heures) a accepté de se prêter à un certain nombre de mesures d'intérêt physiologi-



Certaines désynchronisations résultent pour l'être humain du franchissement trop rapide d'au moins cinq fuseaux horaires, à bord d'un avion.

## Quelques rythmes circadiens chez l'homme

Des phénomènes biopériodiques intéressants de très nombreuses variables physiologiques peuvent être mis en évidence chez le **nouveau-né humain** aussi bien que chez le nouveau-né d'autres espèces animales. Le fœtus de Mammifère possède aussi, « in utero », un certain nombre d'activités rythmiques. Cependant, la plupart des rythmes biologiques observés à la naissance des Mammifères ont une période relativement courte, par exemple 90 minutes, 3 h, 6 h, etc. (rythmes ultradiens). Il faut attendre quelques jours ou quelques semaines de vie pour voir se développer la composante circadienne de ces rythmes, autrement dit pour que la période prédominante soit en moyenne de 24 heures. C'est ce qui se passe par exemple pour le rythme veille-sommeil.

Plusieurs chercheurs, (N. Kleitman, Th. Hellbrügge, R. Martin du Pan, A. H. Parmelee, F. Halberg...) ont

étudié les rythmes biologiques de nourrissons élevés sans contrainte horaire. Pendant plusieurs mois, depuis leur naissance, on a noté soigneusement les heures de repos et d'activité, les heures où ils réclamaient leurs repas, etc. Dans ces conditions on observe entre autres que le **rythme veille-sommeil** a une périodicité de l'ordre de 90 à 120 minutes. Puis, progressivement, cette périodicité devient circadienne avec un sommeil nocturne et une activité diurne prédominante. On admet qu'il faut une certaine maturation du système nerveux pour synchroniser les rythmes d'un nouveau-né.

On sait aussi, par des enregistrements électroencéphalographiques et par l'observation de dormeurs, que le sommeil de l'adulte n'est pas un processus continu ; on voit apparaître de façon relativement régulière des épisodes dits de sommeil paradoxal, associés à des mouvements rapides des yeux, des rêves, etc. La périodicité du sommeil paradoxal de l'adulte est sensiblement la même que celle du nouveau-né.

**Le rythme circadien de la température** est la résultante d'un ensemble de rythmes circadiens composants. Pour les sujets à activité diurne et à repos noc-

turne, la température centrale s'élève au cours de la journée et décroît ensuite jusqu'au minimum nocturne. Ce rythme peut être inversé par une inversion des horaires de repos et d'activité.

Le rythme circadien de la température persiste chez les sujets maintenus en isolement prolongé, sans information temporelle ; il persiste également chez les sujets privés d'apports alimentaires.

Un sujet adulte sain, qui se lève vers 7 h et se couche vers 23 h, a une **pression artérielle** (mesurée dans des conditions standardisées) qui s'élève pour atteindre son sommet vers 16 h puis descend pour arriver à un minimum nocturne vers 4 h. On conçoit facilement que la méconnaissance de ces variations régulières et prévisibles peut, dans certains cas, conduire à un diagnostic inexact ou à des erreurs d'interprétation dans l'action des médicaments.

Il est relativement facile de recueillir des urines plusieurs fois par 24 h, et d'y doser un nombre important de substances ayant un grand intérêt biologique et médical ; il n'est pas surprenant que les chronobiologistes se soient intéressés **aux variations circadiennes des excréments urinaires** de

que et biologique, aussi bien dans l'entreprise qu'à leur domicile.

Les résultats obtenus ne peuvent bien entendu être détaillés ici. Ils donnent cependant à penser que, dans l'ensemble, le système des 3 x 8 est bien toléré par ceux qui le pratiquent. Cette faculté d'ajustement ou d'adaptabilité à des changements d'horaire d'activité et de repos peut varier d'un sujet à l'autre. L'âge semble devoir être pris en considération : les adultes jeunes se resynchronisent plus facilement que les sujets moins jeunes. Mais il semble exister surtout un facteur génétique, tel que certains sujets ajustent facilement et rapidement leur système circadien à un nouvel horaire, alors

que, pour d'autres, cet ajustement est lent et malaisé.

La preuve expérimentale de cette adaptabilité d'origine génétique a été apportée pour la souris, mais pas encore pour l'homme. Les médecins du travail savent néanmoins, empiriquement, qu'en un ou deux mois en équipes alternantes, un sujet se rend compte de lui-même s'il est apte ou non à continuer dans ces conditions. Ce qui ressort le plus nettement de notre récente étude chez des personnes travaillant en « 3 x 8 » à rotation hebdomadaire, c'est le caractère complet et rapide de la resynchronisation après chaque changement d'horaire.

Malheureusement, en dehors de cette

diverses substances pouvant servir d'index aux variations de l'activité de certains organes ou systèmes d'organes. Ainsi, les rythmes des excréctions urinaires des 17-hydroxycorticostéroïdes et des 17-cétostéroïdes reflètent, de manière relativement satisfaisante, des variations circadiennes de l'activité des glandes corticosurrénales. Il existe, bien entendu, un délai d'environ 3 heures entre le pic circadien de la concentration des hormones corticosurrénales dans le sang et le pic des 17-hydroxycorticostéroïdes dans les urines. On peut de cette façon établir des cartes des variations circadiennes de l'activité et de divers systèmes endocriniens chez l'homme adulte sain.

### Des rythmes d'environ un mois

De la même façon, on peut suivre, dans le sang et dans les urines de femmes adultes jeunes, les variations mensuelles de substances hormonales reflétant les variations d'activités de l'hypophyse et de l'ovaire. Mais il faut, dans ce cas, tenir compte également des activités circadiennes de ces mêmes substances, ce qui complique un peu la tâche des endocrinologues et des chronobiologistes.

Des travaux récents ont établi les relations qui existent entre certaines sécrétions hypophysaires, la ponte ovulaire, les sécrétions de folliculine et de progestérone de la part de l'ovaire, les variations mensuelles de l'humeur, de la température, du poids, de la susceptibilité à certaines substances médicamenteuses, les règles, bien entendu, et encore bien d'autres variables physiologiques.

### Des rythmes annuels

La connaissance des rythmes annuels chez les Invertébrés, chez les Oiseaux, les Mammifères, y compris l'Homme, s'est si bien développée ces dernières années que, pour la dernière réunion de l'American Association for the Advancement of Science, à San Francisco, en février 1974, on avait chargé Eric T. Pengeley d'organiser un symposium sur ce sujet. Des arguments expérimentaux très convaincants, en faveur d'une composante intrinsèque de ces rythmes annuels, ont été apportés par divers chercheurs. Signalons, en particulier, les très intéressantes recherches réalisées par le professeur Ivan Assenmacher et son groupe à l'Université de Montpellier; ces chercheurs ont montré que les rythmes an-

nuels des activités hypophysaires, gonadiques et thyroïdiennes du Canard persistaient lorsque les animaux étaient maintenus dans des conditions qui peuvent être considérées comme constantes. Des observations similaires ont été faites par E. T. Pengeley concernant certains Mammifères hibernants. Chez l'Homme, il a été possible de mettre en évidence des variations circadiennes de substances résultant des sécrétions du testicule, de la corticosurrénale et de la thyroïde.

En outre, des recherches réalisées, d'une part par Michael Smolensky et Franz Halberg aux Etats-Unis; d'autre part par Alain Reinberg, Pierre Gervais et collaborateurs en France, donnent à penser que les rythmes annuels de morbidité et de mortalité chez l'Homme sont liés à des variations intrinsèques de la susceptibilité. Si les épidémies de grippe et d'influenza sévissent l'hiver, ce n'est pas nécessairement parce qu'il fait plus froid et plus humide, mais probablement parce que l'organisme humain est plus sensible à ce type d'affections virales pendant cette période de l'année.

\*  
\* \*

« épreuve » faite sur le « terrain » pendant un ou deux mois, nous ne disposons pas encore des moyens, c'est-à-dire d'index biologiques, pour savoir si telle personne est de celles qui ajustent facilement leurs rythmes circadiens, ou si, au contraire, des changements répétés des horaires de travail seront mal acceptés.

En tout état de cause, les résultats obtenus par A.-J. Chaumont, A. Laporte et moi-même montrent que l'autométrie, c'est-à-dire les mesures faites par les sujets sur eux-mêmes, ouvre à la chronobiologie et à la médecine en général une voie de recherche à la fois utile et originale.

Alain REINBERG

#### RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

*Il existe en France un Groupe d'études des rythmes biologiques, ayant pour président le professeur Maurice Fontaine, du Muséum National d'Histoire Naturelle; pour vice-président, le professeur Ivan Assenmacher de l'Université de Montpellier; pour secrétaire général, le professeur Lucien Baillaud de l'Université de Clermont-Ferrand. Le siège social du groupe est au Laboratoire de botanique - Université de Clermont-Ferrand, 4, rue Ledru.*

*Il existe aussi une International society for chronobiology, dont le président est le professeur Franz Halberg, de l'Université du Minnesota. Enfin, depuis cette année, paraît régulièrement the International journal of chronobiology.*

# BIOLOGIE ET CONTRACEPTION



*Une compréhension correcte de l'endocrinologie de la fonction sexuelle chez la femme a permis la mise au point de méthodes de contraception biochimiques aujourd'hui classiques. Mais ces méthodes laissent encore à désirer, ne serait-ce que parce qu'elles sont trop astreignantes. La connaissance plus fine, aujourd'hui acquise, des mécanismes neuro-endocriniens devrait déboucher sur des techniques contraceptives améliorées, applicables chez l'homme aussi bien que chez la femme.*

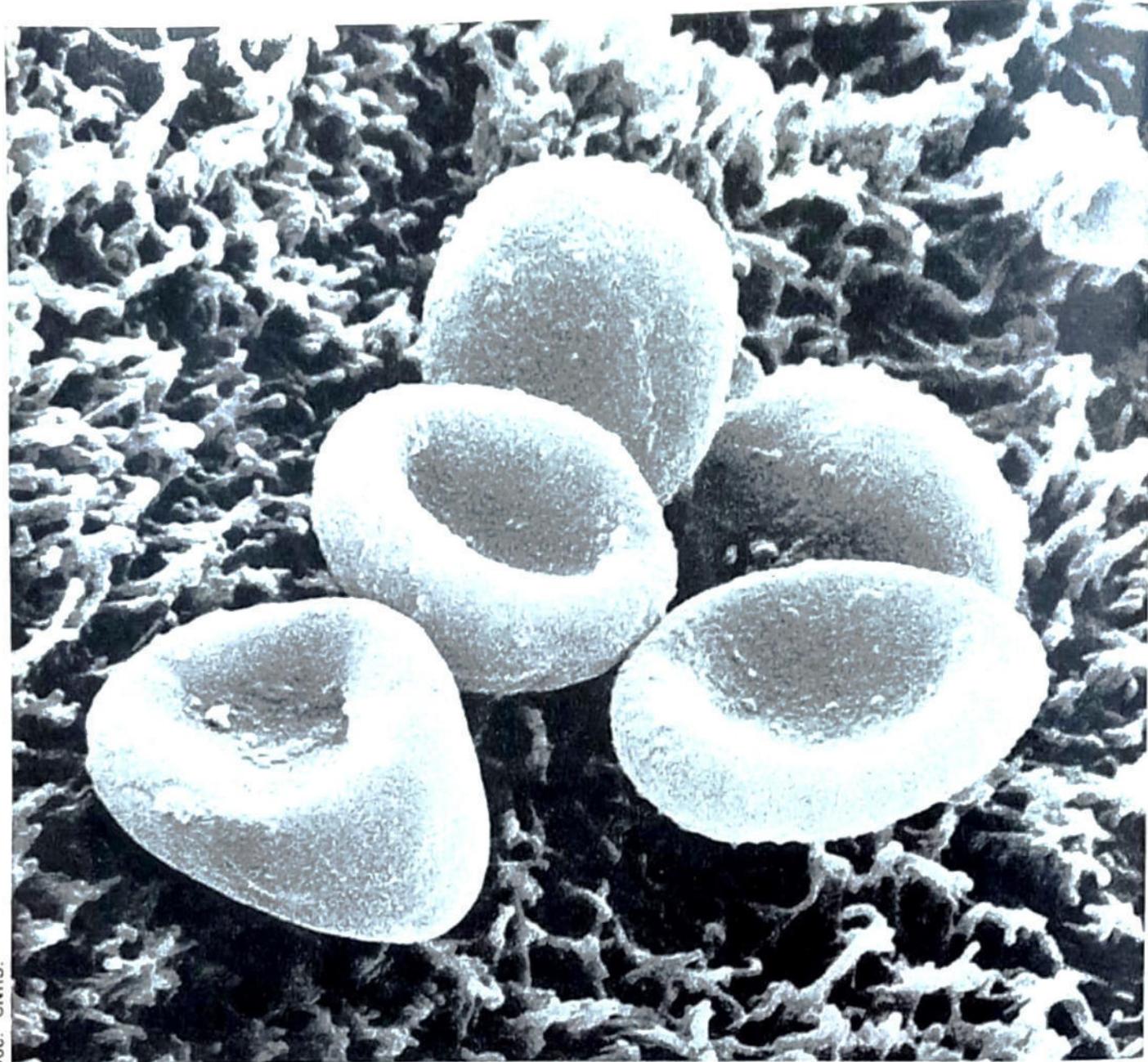
La physiologie de la reproduction est à la base même de la contraception. La découverte d'un nouveau facteur concernant le phénomène de la fécondation mène à la recherche de son antagoniste. Aussi, les études les plus poussées en matière contraceptive, dans le but de découvrir de nouveaux moyens plus efficaces, plus acceptables de la part des populations, pour éviter les grossesses non désirées, sont-elles menées dans les laboratoires mêmes où se poursuivent, parallèlement, les recherches sur la fécondation. Conception et contraception ne peuvent être dissociées.

Pour comprendre l'action de la contraception hormonale, qu'il s'agisse des moyens utilisés actuellement ou de ceux à l'étude pour l'avenir, il importe de connaître les éléments essentiels du mécanisme bio-hormonal de la reproduction, tant chez la femme que chez l'homme.

La plus grande partie du système hormonal, féminin ou masculin, est sous le contrôle

Un dispensaire rural au Sri-Lanka (ex-Ceylan). Les deux cents habitants au kilomètre-carré de l'île justifient

une active campagne de planning familial.



Doc. CNRS.

de la portion antérieure de l'hypophyse par l'intermédiaire de sécrétions, les stimulines. De celles-ci, quelques-unes nous intéressent plus particulièrement pour la reproduction.

— La F.S.H. (hormone folliculo-stimulante) qui assure la maturation des gamètes, c'est-à-dire des cellules sexuelles, ovules et spermatozoïdes, dont la production correspond à la fonction exocrine des glandes sexuelles (gonades).

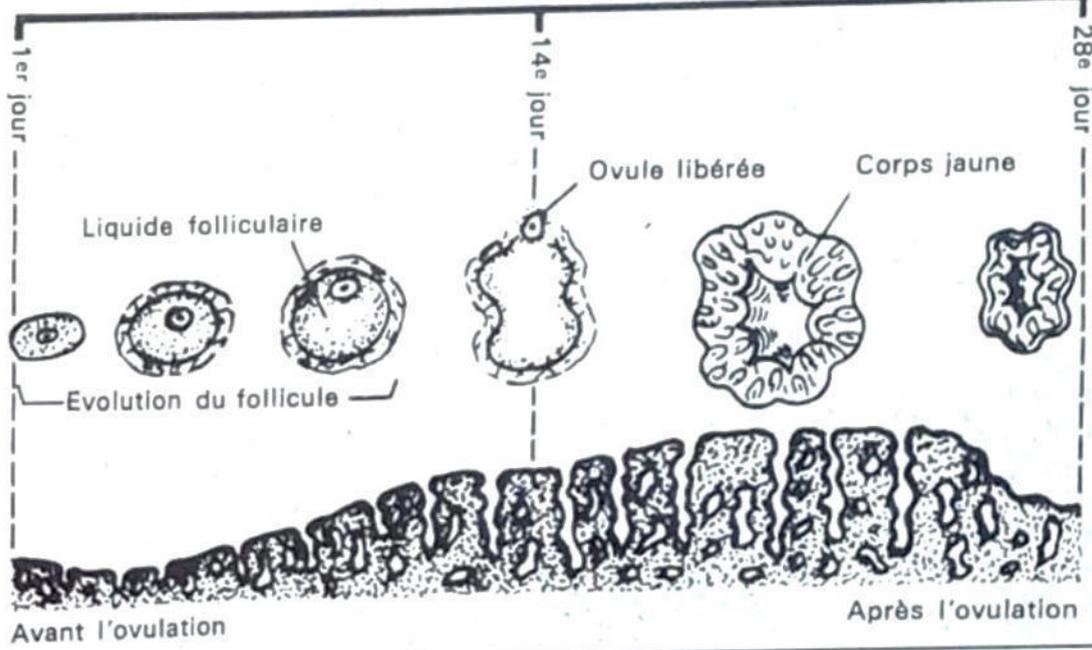
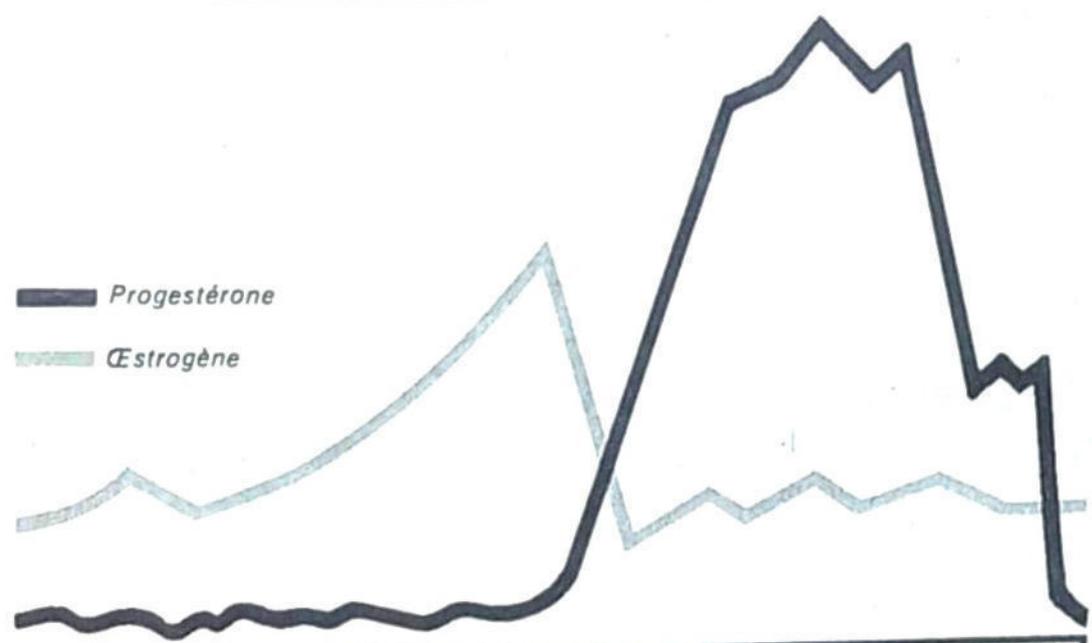
— La L.H. (hormone lutéostimulante), spécifiquement responsable de la sécrétion hormonale des gonades (fonction endocrine).

L'hypothalamus, petite zone située à la base du cerveau et à laquelle l'hypophyse est appendue, contrôle par ses sécrétions l'élaboration des stimulines hypophysaires. L'hypothalamus est tributaire du système nerveux central et de nombreux autres facteurs. Ce qui explique que des chocs émotionnels ou des traumatismes puissent avoir de graves répercussions sur le système hormonal et déclencher des troubles fonctionnels.

Parmi les facteurs régulateurs de l'hypothalamus, on compte les hormones périphériques circulantes, en particulier d'origine gonadique. Lorsque celles-ci sont à un taux élevé, elles freinent la sécrétion de la stimuline hypophysaire correspondante. C'est le principe général du « feed-back », ou rétroaction, en endocrinologie. L'hypothalamus déploie une neurosécrétion spécifique pour la régulation de chacune des stimulines, ou gonadotrophines, hypophysaires : FRF et LRF stimulent respectivement les sécrétions de F.S.H. et de L.H.

La sécrétion des gonadostimulines est constamment à un taux assez bas, sauf quelques heures par mois, chez la femme, moment où l'on observe une décharge considérable de ces hormones. Cette décharge correspond au déclenchement de l'ovulation. On a pu parler d'un véritable **pic** sécrétoire pré-ovulaire.

L'**ovaire**, glande paire située de part et d'autre de l'utérus dans le petit bassin, a la forme d'une grosse amande de 3 x 2 cm.



Au microscope électronique à balayage, en page de gauche, l'épithélium utérin de la ratte, prêt pour la nidation des ovules fécondés. A la surface, quelques globules rouges. Ci-contre, les principaux « événements » du cycle sexuel de la femme. On note le « pic » de l'hormone oestrogène au moment de l'ovulation.

Il est formé d'une région corticale qui contient les ovules, et d'une zone médullaire riche en terminaisons nerveuses et en vaisseaux sanguins. Dès sa formation chez l'embryon, chaque ovaire contient de 4 à 500 000 follicules primordiaux. C'est à partir de l'ovaire et sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires que sont produits les gamètes (ovules) et la sécrétion hormonale. Sur un si grand nombre de follicules primordiaux, seulement 400 arriveront à maturité (1 pour 1 000) et produiront des ovules bons pour la fécondation. Tous les autres dégèrent, dès la vie intra-utérine et au cours de l'enfance, alors que l'ovaire n'est pas encore fonctionnel. La maturation des ovules est l'une des fonctions essentielles de la femme, et elle est un facteur indispensable à la reproduction de l'espèce.

Cette fonction est soumise à un rythme cyclique. Sous l'action de la F.S.H., à chaque cycle, plusieurs follicules primordiaux se développent, mais un seul arrive à maturité,

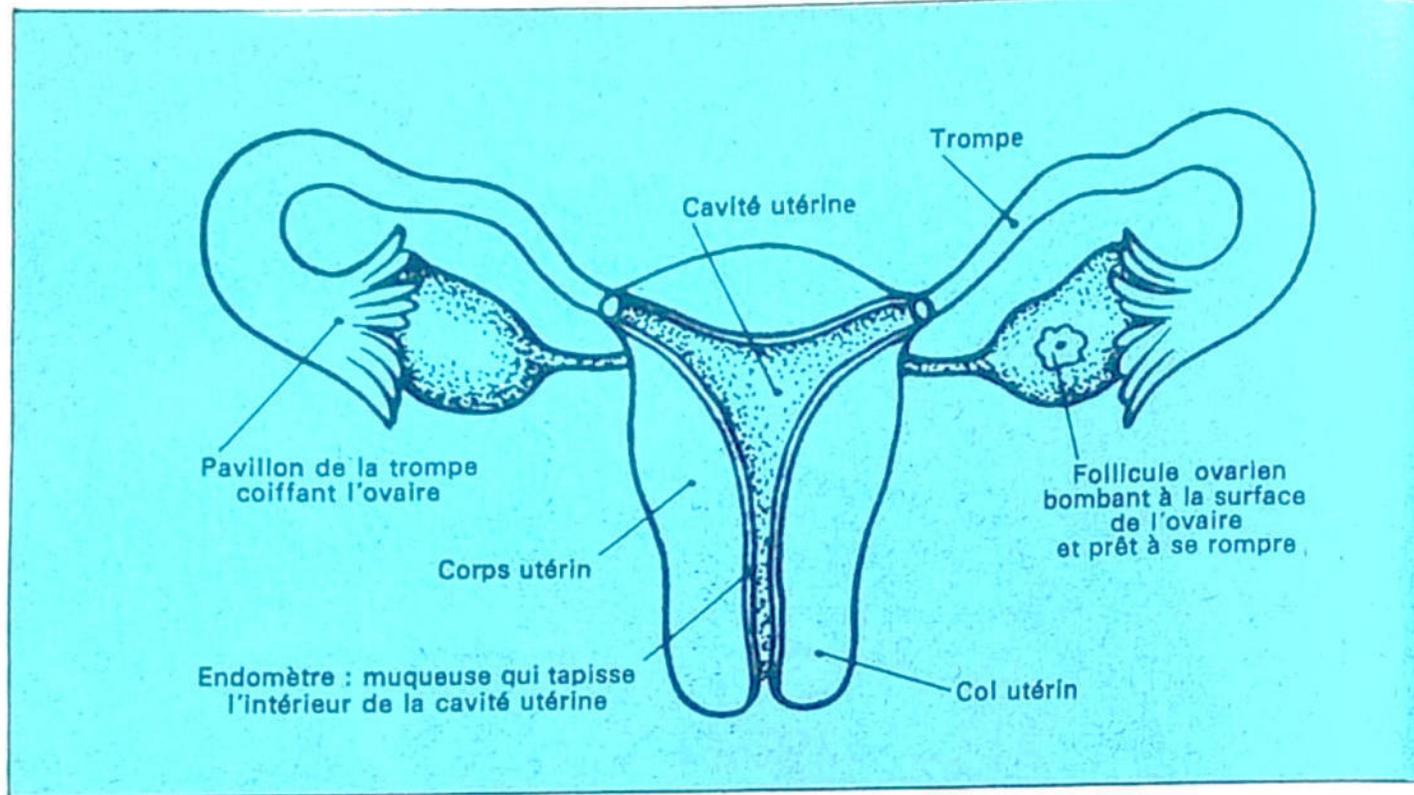
donnant un ovule qui tombe dans la cavité pelvienne à travers la déchirure de la paroi du follicule, à la surface de l'ovaire.

Au cours de sa maturation, l'ovule a perdu la moitié de ses chromosomes : son noyau n'en contient plus que 23, dont un chromosome X. L'ovule est recueilli par l'extrémité de la trompe, du même côté ou du côté opposé. Cependant, le follicule qui a donné naissance à l'ovule s'affaisse et se transforme en corps jaune, ou glande lutéale. Stimulée par la L.H. hypophysaire, cette glande sécrète des œstrogènes et de la progestérone. Sa durée de vie est de 14 jours environ ; après ce délai, elle ne sécrète plus rien. Il n'en subsiste qu'une cicatrice.

Deux phénomènes ont donc lieu à chaque cycle au niveau de l'ovaire :

le développement de nombreux ovules qui aboutit à la maturation d'un seul ;

la sécrétion d'hormones sous l'influence de la L.H. : œstrogènes seulement avant l'ovulation (que l'on peut doser dans les urines



sous forme de phénol-stéroïdes), à partir des enveloppes du follicule ovarien ; œstrogènes et progestérone (dosée dans l'urine sous forme de prégnandiol) à partir du corps jaune, après l'ovulation.

La progestérone n'apparaît que lorsqu'il y a corps jaune, donc témoigne de ce qu'il y eu ovulation. La progestérone, par action sur les centres thermo-régulateurs hypothalamiques élève d'ailleurs de quelques dixièmes de degré la température centrale (prise le matin au réveil). Cette élévation est aussi un témoin de l'ovulation. Mais, ne survenant qu'une dizaine d'heures après l'ovulation, elle ne permet pas de la prévoir.

Le tissu ovarien sécrète en outre de petites quantités d'androgènes que l'on dose dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes.

### D'autres modifications cycliques

Les trompes utérines sont influencées également par le système hormonal qui modifie leur contractilité et agit ainsi sur la progression de l'ovule.

Au niveau de l'utérus, les hormones ovariennes agissent tout particulièrement sur la muqueuse qui tapisse la cavité, l'endomètre. Les œstrogènes, dans la première partie du cycle, provoquent la prolifération de tous les éléments de la muqueuse : vaisseaux, glandes et tissu conjonctif de soutien, d'où son épaissement. La progestérone, dans la deuxième partie du cycle, prépare l'endomètre à deux éventualités : dans le cas où l'œuf est fécondé, il est prêt, grâce à la sécrétion des glandes, à le « nider » et à le murir ; dans le cas contraire, l'endomètre est prêt à s'éli-

miner sans danger pour l'organisme grâce à l'action de la progestérone sur le tissu conjonctif et les vaisseaux.

Le col utérin est également influencé par les hormones ovariennes. Sous l'action des œstrogènes, la muqueuse du canal cervical sécrète une glaire abondante, filante, dont la qualité conditionne la bonne pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine. Ceux-ci y trouvent un bon accueil en raison de sa réaction alcaline et s'y réfugient pour fuir l'acidité des sécrétions vaginales. Si la glaire est pauvre, peu abondante, ou si sa qualité est altérée par une injection ou par des anticorps agglutinant les spermatozoïdes, elle est une entrave à la fécondation. L'apparition de la progestérone fait perdre à la glaire cervicale tous ses caractères. Elle devient épaisse, opaque, signant la fin de la période féconde du cycle.

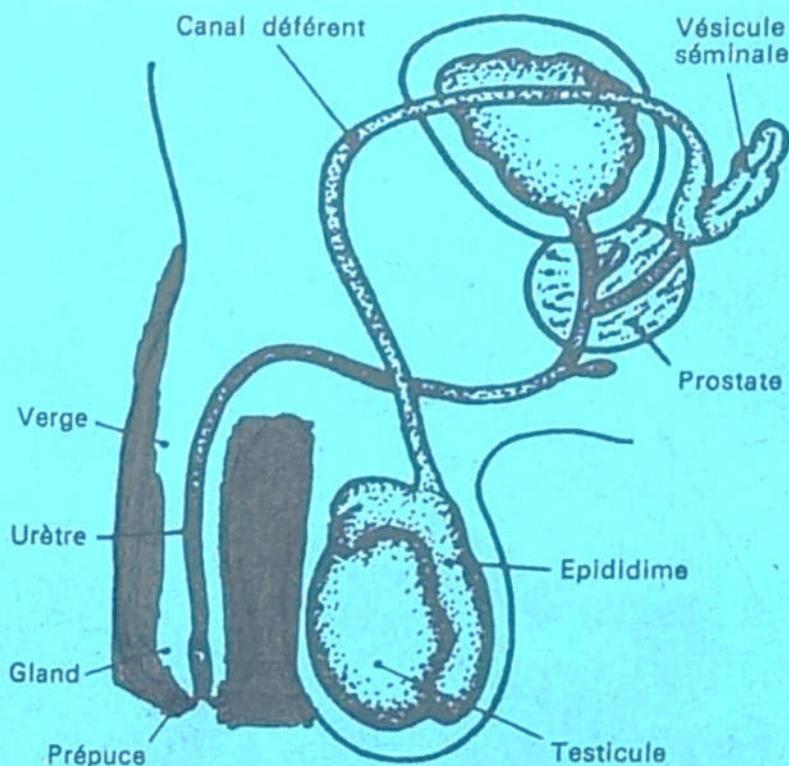
### Les phénomènes chez l'homme

Chez l'homme tout paraît plus simple que chez la femme, car il n'existe pas chez lui de variations cycliques. La production des gamètes et la sécrétion hormonale sont constantes. Mais tandis que l'ovaire sécrète essentiellement œstrogènes et progestérone, le testicule libère presque exclusivement des androgènes. Il faut cependant avoir présent à l'esprit que, de même que l'ovaire sécrète de petites quantités d'androgènes, le testicule libère de petites quantités d'œstrogènes.

Le système hypothalamo-hypophysaire fonctionne ici encore par l'intermédiaire de facteurs hormonaux.

Pour le testicule, une différence avec la

En page de gauche, l'appareil génital téminin, moins le vagin, non représenté. La face avant de l'utérus est, bien entendu fermée, et n'a été « ouverte », ici, que pour indiquer la cavité utérine et l'endomètre. Les glandes annexes de l'appareil génital masculin (ci-contre), prostate et vésicules séminales, jouent un rôle important pour la composition finale du sperme.



femme. Tandis que chez cette dernière, ovules et sécrétions hormonales vont de pair, chez l'homme, les deux fonctions sont distinctes. Le tissu testiculaire est formé :

- des tubes séminifères dans lesquels a lieu la formation des gamètes mâles (spermatogenèse),

- des cellules de Leydig, situées dans l'interstice des tubes séminifères, et qui sont responsables de la production hormonale.

Ces deux fonctions sont indépendantes. C'est ainsi que la spermatogenèse peut être déficiente au point que la fertilité soit compromise, mais la virilité maintenue si la sécrétion hormonale est normale. L'inverse n'est cependant pas vrai, car une bonne spermatogenèse dépend d'une bonne sécrétion hormonale.

C'est dans les tubes séminifères que se produit la maturation des cellules germinales mâles, jusqu'au spermatozoïde. Comme l'ovule, au cours de sa maturation, la cellule mâle perd 23 chromosomes. Mais du fait que chez l'homme la cellule-souche est porteuse d'un chromosome X et d'un Y, certains spermatozoïdes sont porteurs de l'X, d'autres de l'Y. La détermination du sexe de l'enfant est donc fonction de l'élément mâle. La spermatogenèse s'effectue sous le contrôle de la F.S.H. et est influencée par de multiples facteurs.

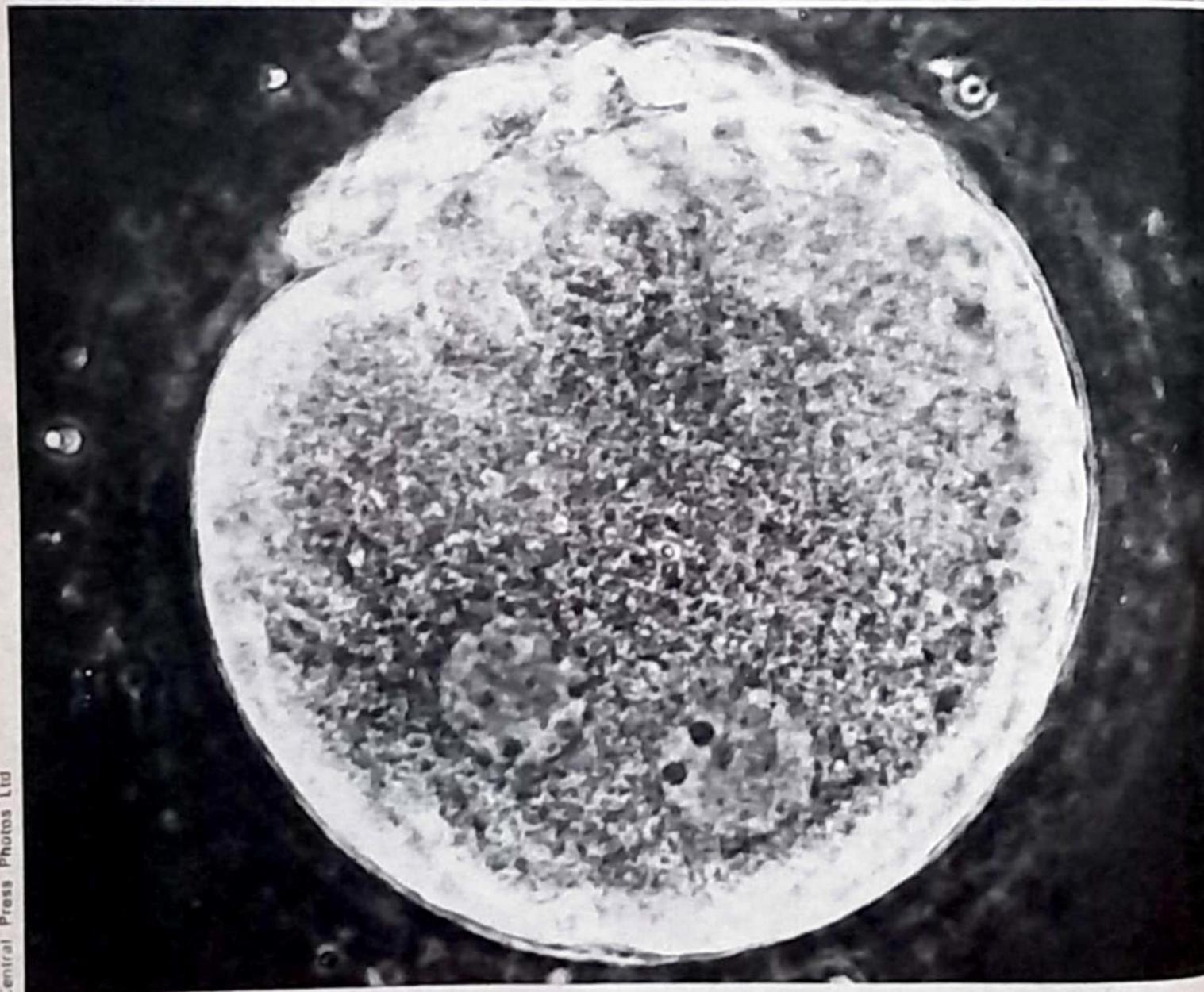
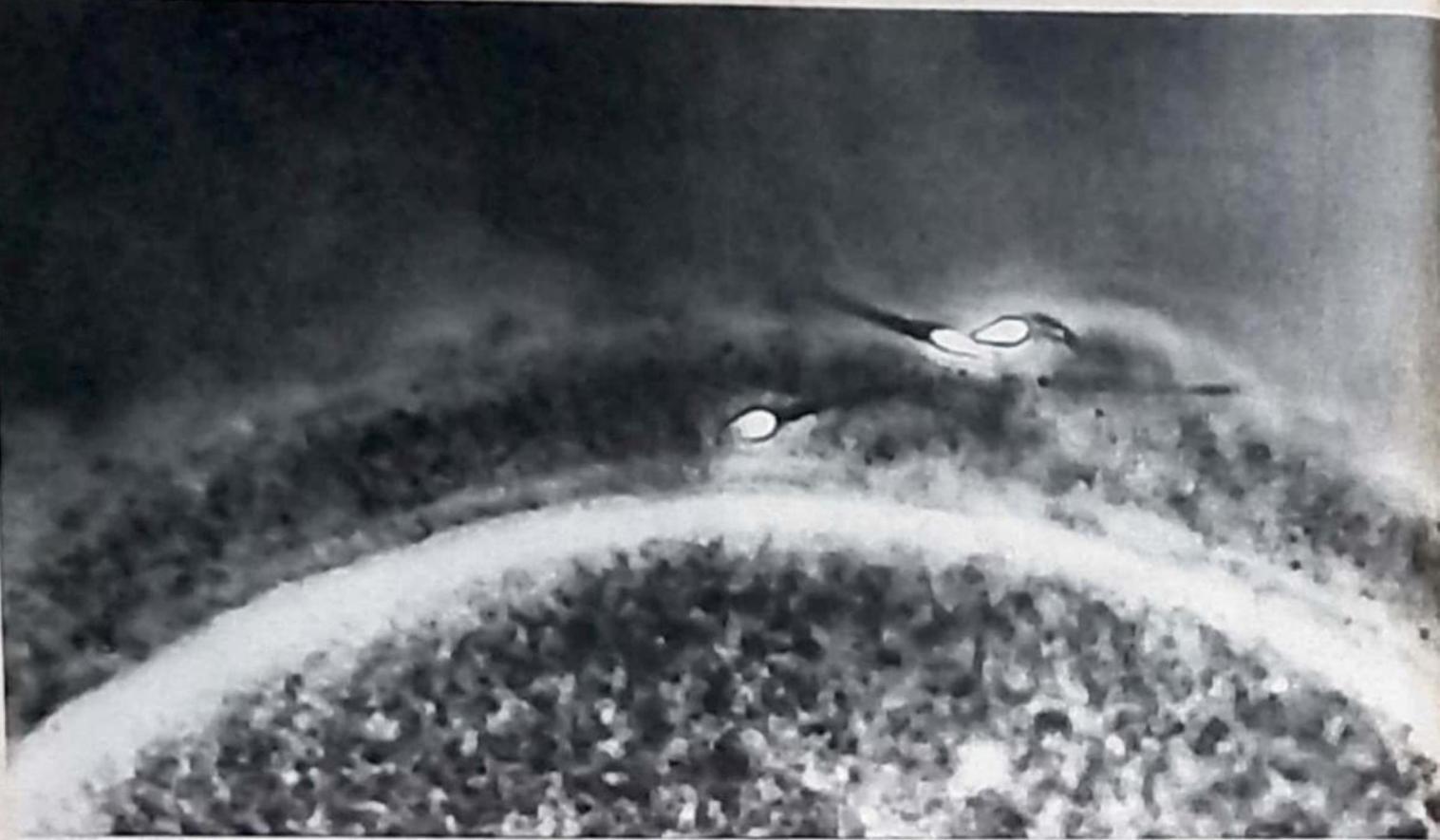
La sécrétion hormonale du testicule, issue des cellules de Leydig, consiste en androgènes déversés dans le sang, en particulier la testostérone. Ces androgènes sont sécrétés sous l'influence de la L.H. et peuvent être dosés dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes.

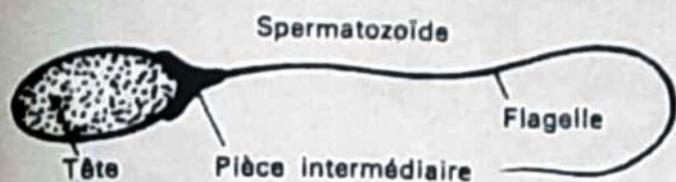
Des testicules, les spermatozoïdes suivent

d'abord un premier réseau de tubes qui succèdent directement aux tubes séminifères. Puis ils traversent les cônes éférents et le canal épидидymaire, lesquels ont plusieurs rôles : ils nourrissent les spermatozoïdes ; ils président à leur mobilité ; enfin, ils exercent sur eux un pouvoir de « décapacitation » qui les rend provisoirement inaptés à la fécondation. Ce pouvoir fécondant leur est rendu au contact des voies génitales féminines.

Des glandes annexes concourent à la composition du sperme. Les **vésicules séminales** ont comme fonction de sécréter un plasma contenant un sucre, le fructose, nécessaire à la survie des spermatozoïdes. Outre le fructose, on y trouve aussi de l'acide ascorbique, des prostaglandines et une substance, la vésiculine, qui, sous l'action d'un enzyme prostatique, entraîne la coagulation du sperme lors de son émission. La **prostate** sécrète un liquide contenant de la spermine (dont l'oxydation est responsable de l'odeur spéciale du sperme), de la choline et l'enzyme vésiculase, à l'origine de la coagulation du sperme.

Le spermatozoïde, cellule munie d'un long flagelle, a une longueur totale de 0,06 mm. Il est composé d'une tête, contenant le noyau, du col qui réunit la tête au flagelle, du flagelle et de sa terminaison. Les spermatozoïdes sont porteurs d'antigènes dont la réabsorption dans les voies génitales féminines permet d'expliquer certaines immunisations contre les spermatozoïdes. Un sperme normalement fécondant contient environ 60 millions de cellules par centimètre cube. La mobilité des spermatozoïdes est aussi un facteur essentiel dans le pouvoir fécondant. Pour être





Le docteur Robert Edwards, de l'université de Cambridge, a publié voici quelques années de remarquables documents relatifs aux mécanismes de la fécondation de l'œuf humain *in vitro*. Prélevés sur des volontaires, des ovules mûrs maintenus à 37° étaient mêlés à des spermatozoïdes.

Le document en haut de page montre un spermatozoïde progressant à travers la membrane entourant l'ovule, deux autres restant à l'extérieur. En bas, après une pénétration réussie, on distingue les noyaux, non encore fusionnés, issus des deux cellules sexuelles, mâle et femelle. L'œuf est toutefois gravement lésé au pôle supérieur, là où l'ovule a expulsé ses globules polaires lors des dernières divisions de son noyau. Ci-dessus, la représentation schématique d'un spermatozoïde humain.

satisfaisante, cette mobilité doit être rapide, en ligne droite, et supérieure à 60%. Au-dessous de ce chiffre, on peut parler d'asthénospermie.

### La pilule : une production limitée

En fonction de ces quelques données sur la physiologie de la reproduction, il devient plus aisé de comprendre par quels mécanismes et à quels niveaux peut jouer la contraception biochimique. Nous passerons rapidement en revue les diverses méthodes actuellement opérationnelles, évoquant les recherches qui permettent d'espérer, pour les années à venir, d'autres moyens contraceptifs. Jusqu'à présent, seules les femmes ont pu bénéficier des méthodes de contraception biochimiques. Les hommes ont été indéniablement moins avantagés.

Du point de vue chimique, les contraceptifs oraux actuels sont composés d'un mélange de produit œstrogénique (analogue à la sécrétion du follicule ovarien en cours de maturation) et de produit progestatif (analogue à la sécrétion du corps jaune).

A travers le monde, cinquante millions de femmes utilisent aujourd'hui la « pilule ». Soient douze millions aux Etats-Unis, quinze millions en Chine populaire et trente-trois millions dans le reste du monde. La pilule est arrivée à une sorte de plateau quant à sa production et, par conséquent, quant à son utilisation.

A une seule exception, tous les progestatifs

utilisés dans les pilules sont des produits de synthèse dérivés d'un composé, la diosgénine, que l'on extrait par hydrolyse d'une plante sauvage, l'igname des pays tropicaux. Avec 500 t de diosgénine extraits par an, le Mexique en est le premier producteur mondial (80% de la production totale). Mais, en raison du faible prix de vente des pilules (une grande partie est distribuée gratuitement dans le monde par le planning familial), 20% seulement de cette production servent à la préparation de pilules ou de produits hormonaux de même ordre.

Dans un rapport lu aux Philippines au mois de janvier dernier, lors d'un congrès du planning familial pour l'Asie auquel nous assistions, le docteur Ravensholt, Directeur du service de la population au département d'Etat de Washington, estimait que s'il y avait davantage de pilules à la disposition des femmes, c'est 200 et non 50 millions d'utilisatrices que l'on pourrait dénombrer.

Revenons brièvement sur le mode d'action et le mode d'application des œstro-progestatifs de synthèse.

Ces produits inhibent l'ovulation par blocage du système hypothalamo-hypophysaire. A ce niveau, les deux composants ont des rôles bien définis. Les œstrogènes bloquent la production de la F.S.H., responsable de l'évolution du follicule ovarien vers la maturité. Les progestatifs suppriment le pic, précédant normalement l'ovulation, de la L.H., à l'origine du développement et de l'entretien du corps jaune. La sécrétion de la L.H. n'est cependant pas complètement bloquée par l'action des progestatifs.

Parallèlement à leur action au niveau de l'ovaire, les œstro-progestatifs de synthèse agissent aussi sur la motilité des trompes, sur l'endomètre — qui tend à s'atrophier (sauf avec l'emploi de produits dits séquentiels que nous évoquerons plus loin), sur la production de la glaire au niveau du col de l'utérus.

Il existe, en réalité, plusieurs types de contraception orale, qui correspondent à des formules différentes, adaptées à tel ou tel cas clinique.

Le type **séquentiel** utilise un œstrogène seul pendant les 15 premiers jours de la médication ; la formule œstrogène + progestatif prend le relais les 6 derniers jours pour préparer l'endomètre et permettre un saignement analogue aux règles pendant la période d'arrêt de la médication.

Le type **continu** utilise une association œstrogène-progestatif à dose constante pendant toute la durée de la médication.

Le type **biphasique** met en œuvre, dans la deuxième partie du cycle, une dose de progestatif doublée par rapport à la dose de la première partie, le taux d'œstrogènes restant inchangé.

Avec ces divers types de pilules, et selon le moment de la médication, dominera un climat œstrogénique, un climat progestatif, ou un climat mixte. Dans une pilule, d'ailleurs, les doses des deux types de produits sont plus ou moins fortes. Aux alentours de 1960, les premières contenaient 9 milligrammes de progestatif, alors que la dose est aujourd'hui réduite à 5 milligrammes. La dose d'œstrogène, par contre, est restée sensiblement constante, ne variant que de 0,1 milligramme à 0,05 milligramme. La tendance actuelle est à l'emploi de « mini-pilules » de ce genre, qui rencontrent un grand succès commercial. Beaucoup de femmes, pourtant, se portent mieux avec des doses moyennes, ou mêmes fortes, d'œstro-progestatifs.

Dans certaines médications, les œstro-progestatifs sont aujourd'hui administrés par une autre voie que digestive, ou, comme on dit, par voie parentérale. On utilise dans ce cas un produit retard (acétate de 6 alpha-méthyl-17-alpha-hydroxy-progestérone). La dose la plus courante procure une sécurité contraceptive de trois mois. Elle est de 150 milligrammes. Mais des doses plus élevées sont parfois administrées, avec une durée d'élimination de 6 mois à un an. Lorsque la cure est arrêtée, il se passe souvent de longs mois avant que les femmes voient réapparaître leurs règles. On a observé des délais de 12 à 21 mois.

### A la recherche de nouveaux procédés

Tant chez l'homme que chez la femme, la recherche actuelle de nouvelles méthodes de contraception biochimique s'oriente vers la compréhension toujours plus fine des mécanismes de la reproduction. Découvrir quelque chose de nouveau en matière de reproduction, c'est, par la même occasion, mettre à jour la possibilité d'un mécanisme antagoniste pouvant être mis à profit.

Concernant la femme, les recherches de laboratoire portent ainsi sur :

- les facteurs pouvant influencer sur l'ovulation, en particulier ceux susceptibles de la supprimer : drogues à action centrale (tranquillisants, narcotiques, médications cardiovasculaires) ; médications immunologiques agissant sur l'hypophyse et la production F.S.H.-L.H.

- les facteurs pouvant agir sur la progression tubaire de l'œuf : si l'œuf traverse les trompes trop vite, il arrive dans un utérus mal préparé et ne peut s'implanter.

- la biologie de l'œuf lui-même et le comportement des membranes qui l'entourent. Sans la rupture de ces membranes, l'implantation de l'ovule fécondé est impossible.

- la fonction du corps jaune : on pousse très activement les recherches vers des mé-



Des enquêtes effectuées auprès des femmes, comme en Corée, sont souvent une condition indispensable au lancement de programmes de régulation des naissances.

dications capables d'inhiber le fonctionnement du corps jaune (lutéolytiques ou antiprogestatifs). Ces recherches pourraient conduire à une méthode contraceptive pratique et très efficace.

Chez l'homme, les recherches s'exercent aussi à différents niveaux :

- suppression de la production des spermatozoïdes, soit par des substances hormonales (progestatifs, testostérone), soit par des substances chimiques telles que les nitrofu-

ranes — destinées à l'origine à lutter contre l'amœbiase — ou le dinitropyrrôle. Ces agents chimiques ont des effets certains sur la spermatogenèse, qu'ils diminuent ou suppriment. Mais ils ont tous aussi des inconvénients et peuvent même être toxiques. Certains d'entre eux ont dû être abandonnés dès l'expérimentation sur l'animal ;

- action sur le pouvoir fécondant des spermatozoïdes. Une cellule sexuelle mâle peut en effet être bien conformée et douée d'une

mobilité normale sans pour autant être capable d'assurer la fécondation d'un ovule. Fait défaut, dans ce cas, la « capacitation » du spermatozoïde, que nous avons évoquée plus haut, et sur lequel divers produits semblent capables d'agir.

- action sur le liquide séminal. Ce vecteur des spermatozoïdes a, nous l'avons vu, une composition complexe, qui laisse supposer un rôle dans la fonction fertilisatrice elle-même.

— recherches sur les phéromones, substances volatiles qui, transférées d'un individu à l'autre, modifient le comportement sexuel ou l'état du receveur. Chez la souris, par exemple, l'implantation d'un œuf fécondé échoue si elle est mise en présence d'un mâle étranger dans les quatre jours après la fécondation. L'implantation peut au contraire avoir lieu si la femelle est privée des lobes olfactifs de son cerveau. Il existe de nombreux exemples de ce genre dans le monde animal et on peut espérer baser là-dessus des méthodes contraceptives applicables à notre espèce.

## Les méthodes opérationnelles de demain

Si on considère l'ensemble des recherches en cours, on peut voir se dessiner un certain nombre de méthodes contraceptives, disponibles dans un avenir plus ou moins proche.

### Chez la femme :

— pilule mensuelle antiovulatoire, laquelle en est au stade de l'expérimentation clinique. Elle est constituée de produits œstro-progestatifs et absorbée par le tube digestif. L'œstro-progestatif est mis en réserve dans le tissu adipeux et lentement éliminé tout au long du mois.

— anneau vaginal libérant un produit antiovulatoire absorbé à travers la muqueuse du vagin. Il est actuellement en expérimentation clinique.

— implants sous-cutanés anti-ovulatoires à effet prolongé.

— traitement continu par la progestérone à faible dose, sans inhibition de l'ovulation et avec développement normal de l'endomètre. Le traitement pourrait se présenter sous des formes diverses (voie buccale, implants, anneau vaginal, injection retard, etc.).

— injection de L.H. à action prolongée pour porter à 90 jours la phase post-ovulatoire et réduire le nombre d'ovulations à trois ou quatre par an.

— préparations lutéolytiques à absorber par voie buccale, entraînant chaque mois la destruction du corps jaune et le déclenchement des règles, que la fécondation ait eu lieu ou non. Des préparations de ce type pourraient aussi être injectées une fois par mois en intra-musculaire.

— prise épisodique d'une drogue lutéolytique en cas de crainte de fécondation ou de retard de règles.

— absorption d'une dose massive d'œstrogènes après rapport sexuel faisant redouter une grossesse. Peu utilisée, cette méthode est néanmoins connue et applicable dans le domaine clinique depuis de nombreuses années. Elle n'a de valeur que si la médication est prise dans les 24 à 48 heures qui suivent le rapport.

— antizygotiques (destructeurs de l'œuf fé-

condé), agissant au niveau de la trompe. Ils seraient absorbés par voie buccale après un rapport. Les composés expérimentés jusqu'ici sur des animaux de laboratoire sont malheureusement toxiques.

— immunisation antispermaticque, visant à empêcher que les spermatozoïdes n'acquiescent, dans le tractus génital de la femme, leur pouvoir fécondant.

— immunisation par des protéines liées aux hormones stéroïdes intervenant dans le cycle sexuel. On pourrait par là empêcher les modifications cycliques de l'utérus sans influencer le cycle ovarien.

— méthodes précises de détection de l'ovulation, par examen de l'urine, de la salive ou du sang (simple piqûre au bout du doigt).

— des recherches récentes ont porté sur la possibilité d'une vaccination de la femme contre les hormones qui se manifestent chez elle seulement pendant la grossesse. Rien encore, cependant, n'est au point quant à l'innocuité et à la durée d'action du vaccin.

**Chez l'homme**, toute une série de méthodes pourraient également devenir « opérationnelles » à plus ou moins longue échéance :

— implants sous-cutanés (androgènes en capsules siliconées) inhibant la spermatogénèse avec libération à faible taux pendant des années.

— injection périodique d'androgènes à action retard, avec durée d'action de 3 à 6 mois.

— implants sous-cutanés de progestérone, empêchant la maturation des spermatozoïdes sans bloquer la spermatogénèse.

— absorption buccale de produits inhibant la spermatogénèse. Les composés expérimentés sur l'animal sont, à ce jour, toxiques.

— absorption buccale de composés altérant la biochimie du liquide séminal.

— immunisation par des antigènes testiculaires ou portés par les spermatozoïdes. Cette méthode peut, chez l'animal, ralentir la spermatogénèse. Chez l'homme, elle pose actuellement le problème de sa réversibilité.

Cette vaste gamme de possibilités ne doit cependant pas leurrer. La plupart de ces méthodes sont loin d'être au point. Tous les chercheurs spécialisés estiment à cinq ans le délai à attendre avant que quelque chose de vraiment nouveau soit disponible en matière de contraception.

Mais dans le domaine de la prévention des naissances non désirées, de l'efficacité de la contraception, la solution tient-elle seulement à la perfection des méthodes, même biologiques, utilisées ? Ne dépend-elle pas aussi, et peut-être d'abord, des problèmes relationnels à l'intérieur d'un couple et avec ceux qui le conseillent. C'est en définitive, l'attitude des uns et des autres devant la vie qui est en cause.

**PRIX SPECIAL**  
**SCIENCE & VIE**



**14 F. franco**  
**au lieu de**  
**17,65 F.**

**RÉSERVEZ DÈS AUJOURD'HUI**  
**VOTRE GUIDE,**  
**VOUS LE RECEVREZ**  
**EN PRIORITÉ.**



**BON DE COMMANDE**

à retourner ou à recopier accompagné de son règlement  
au GUIDE SUSSE - 5, rue de la Baume - 75008 PARIS

Je désire recevoir ..... ex. du Guide Susse 74 au prix  
spécial unitaire de 14 F. franco

NOM ..... PRÉNOM .....

ADRESSE .....

Je joins mon règlement par :  
 Chèque Bancaire  Mandat Poste  
 C.C.P. 3 volets (Paris 18.574.05)  
à l'ordre du Guide Susse

**GUIDE**  
**SUSSE**  
**DU CAMPING**

**1974**  
**8500 TERRAINS**



NAUTISME LEGER



CANOE KAYAK



PRATIQUE DU PLEIN AIR



CARAVANEIGE



PARC DE WEEK END



CAMPING A LA FERME

**FRANCE ETRANGER**  
**15 F.**

# LES MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT



Rapho

En culture de tissus ou de cellules isolées (page de droite), des méthodes récentes permettent d'éclairer certains mécanismes fondamentaux intervenant chez l'homme ou la femme qui vieillit.

*La multiplication des cellules en culture à l'extérieur de l'organisme a déjà beaucoup appris sur le vieillissement cellulaire. On est même, depuis peu, en mesure d'étudier sur des cellules isolées - cellules différenciées ayant perdu le pouvoir de se diviser - comment les mécanismes biochimiques y sont affectés dans le temps. Il reste cependant beaucoup à apprendre sur le pourquoi du vieillissement d'un individu entier. A cette seule condition pourra-t-on dégager des méthodes d'intervention propres à prolonger la vie humaine au-delà des limites actuelles.*



Les recherches actuelles sur le vieillissement sont orientées dans deux directions principales. La première a pour but de mieux comprendre les maladies dont l'incidence augmente avec l'âge. C'est le cas pour le cancer ou l'artériosclérose. Si ces deux maladies pouvaient être prévenues, on augmenterait considérablement la longévité de l'homme. La deuxième démarche tente de comprendre pourquoi tous les systèmes vivants vieillissent, avec des rythmes différents.

L'étude des maladies du vieillissement correspond ainsi à une pression économique et sociale, tandis que la gérontologie expérimentale procède plutôt de la recherche biologique fondamentale.

Des sommes importantes sont engagées dans les pays industrialisés pour financer les deux types de recherches. Aux États-Unis, en 1972, cinq millions de dollars ont été versés par le **National Institute of Child Health and Human Development**, sous forme de contrats de recherches sur la sénescence biologique. Les travaux portant sur l'aspect cellulaire du vieillissement ont reçu la plus grande partie de cette somme.

En France, la gérontologie expérimentale a été fortement stimulée par l'INSERM, qui a financé depuis 1972 une Action thématique programmée groupant une vingtaine de laboratoires. En décembre 1973 avait lieu, à l'Unité de recherches gérontologiques de l'INSERM, un colloque international où l'on a pu faire le point des résultats acquis au cours des années précédentes.

## Les théories du vieillissement

Au cours de la dernière décennie, on a pu noter une relative diminution du nombre des publications ayant pour thème des réflexions sur les mécanismes du vieillissement. Par contre, il y a eu une formidable accumulation de résultats scientifiques. Ces résultats, en fait, suivent pas à pas les progrès de la biologie moléculaire. Actuellement, les phénomènes de sénescence sont fréquemment décrits en termes d'altération de l'expression génétique, de mutation somatique ou de gènes répétitifs.

En 1973, deux grandes théories se sont dégagées qui englobent en grande partie toutes les autres, celle de la programmation génétique et celle de l'accumulation d'erreurs.

**La programmation génétique.** Suivant cette théorie, le vieillissement n'est que l'ultime étape du développement. Pour simplifier, on pourrait dire qu'un être vivant possède dans son patrimoine génétique un signal qui lui indique l'heure de sa propre dégénérescence. Bien sûr, ce n'est probablement pas un signal positif, mais négatif.

Tout le monde sait, par exemple, qu'un rat vit 2 à 3 ans, un chien 12 ans, un homme jusqu'à 100 ans. Dès la fertilisation, le déve-

loppement d'un être vivant se déroule suivant un programme génétique déterminé. Après la période embryonnaire, s'observe la croissance, jusqu'à la maturité, puis commence la sénescence, pour se terminer par la mort. Chaque étape étant spécifique de l'être considéré, on comprend pourquoi les scientifiques accordent beaucoup de crédit à la théorie de la programmation du vieillissement.

**La théorie de l'accumulation d'erreurs** implique que l'organisme et les cellules qui le constituent sont constamment soumis à des **stress**, physiologiques ou autres (pollution, rayonnements, virus, surmenage, etc.), entraînant des malfunctions au niveau des circuits métaboliques et des processus de synthèse. En général, les cellules sont capables de réparer ces erreurs, et ceci a été bien démontré dans certains cas, mais lorsqu'elles interviennent dans un système qui, de maillon en maillon, les amplifie, ces erreurs deviennent si importantes qu'elles entraînent un mauvais fonctionnement de la cellule et, en dernier ressort, sa mort.

Cette théorie, formulée par Orgel en 1963, s'appuyait sur les découvertes récentes de la biologie moléculaire et en particulier sur le mécanisme de la synthèse des protéines. Si les erreurs ont lieu dans une partie de la chaîne qui participe à la synthèse des protéines, alors elles se reproduisent d'elles-mêmes.

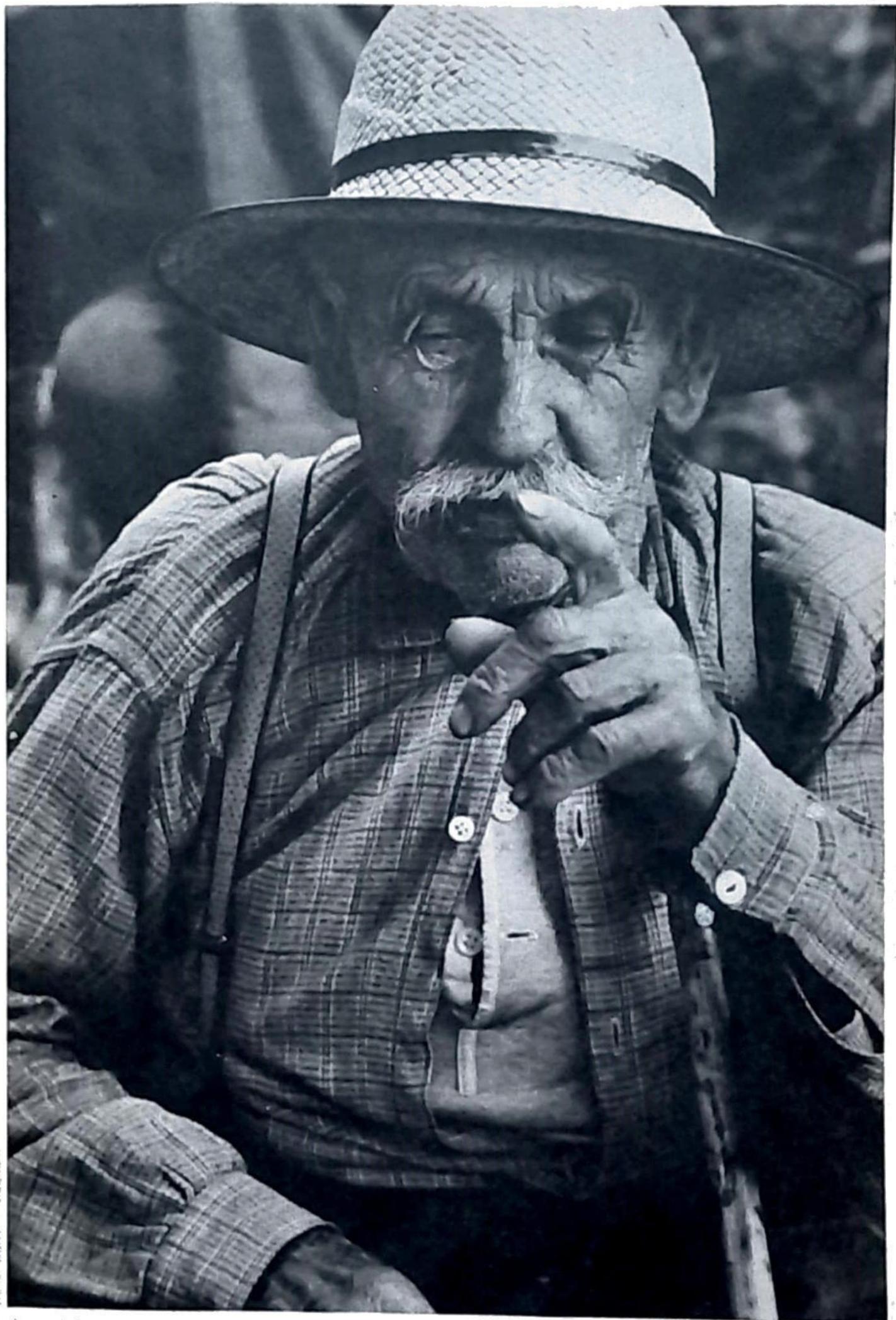
**Les deux théories ne sont pas forcément contradictoires** si l'on postule que c'est la potentialité des systèmes de réparation qui est programmée différemment dans les diverses espèces.

Actuellement, la grande chance des gérontologues est de disposer de systèmes avec lesquels ils peuvent tester ces théories et essayer de mieux comprendre certains des mécanismes du vieillissement. Il est, certes, plus facile d'étudier le vieillissement d'une cellule en culture qu'à l'intérieur d'un organe entier où elle est soumise à de très nombreuses influences non contrôlables. Telle est la méthode décrite par L. Hayflick, de l'Université de Stanford, aux U.S.A., dès 1961.

## Les cellules sont-elles immortelles ?

Ce thème a été débattu au cours du colloque de décembre. Le biologiste cellulaire distingue arbitrairement trois types de cellules : les cellules souches, les cellules différenciées qui se divisent, et les cellules différenciées qui ne se divisent pas. Ce sont surtout celles qui se divisent qui ont fait l'objet d'études en Europe et aux U.S.A.

Dès 1961, Hayflick observait que des fibroblastes provenant de poumon embryonnaire humain ne pouvaient se diviser in vitro qu'un nombre limité de fois, environ  $50 \pm 10$ . Cette découverte fut ensuite étendue à d'autres cel-



*Dans les cultures de fibroblastes embryonnaires de poulet, la densité des cellules jeunes est plus forte que celle des cellules vieilles. On le vérifie en comparant ces deux documents, les cellules vieilles correspondant à au moins 30 passages (repliquages) de la culture.*



## *Mise en évidence d'altérations à la surface de cellules vieilles*

Ainsi que nous l'avons décrit dans une récente étude

biochimique (1), la surface des cellules se modifie au cours du vieillissement. Or, de nombreuses observations nous ont montré que la **densité cellulaire** diminuait avec l'âge des cellules. En particulier, des cellules vieilles en contact ne se chevauchent plus, comme on peut le voir sur les photos ci-jointes. On pouvait donc se demander si l'adhésivité entre les cellules n'était pas modifiée.

Pour comparer l'adhésivité entre cellules, nous avons utilisé un test mis au point par Roth.

L'expérience, décrite sur le schéma, se déroule de la manière suivante :

- Des cellules embryonnaires de poulet sont préparées par dissociation du tissu à la trypsine, puis cultivées en boîte de Pétri ; c'est la culture primaire.
- Lorsque les cellules sont

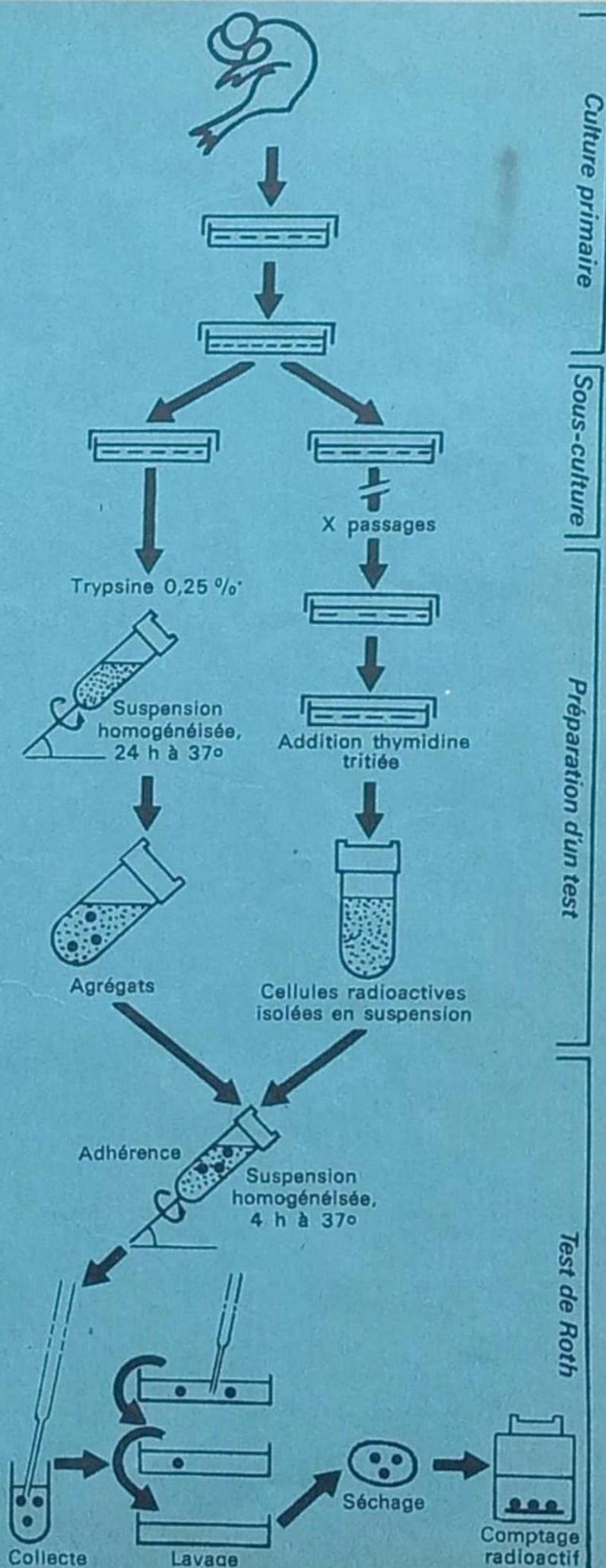
confluentes, elles arrêtent de se diviser. Elles sont alors dissociées par la trypsine et repiquées dans d'autres boîtes. D'une boîte « confluente », on fait deux boîtes. Cette opération s'appelle sous-culture, ou passage, et ne peut être répétée qu'une quarantaine de fois. C'est le phénomène de Hayflick.

- L'expérience consiste donc à préparer d'une part, par cette méthode, des agrégats visibles, de taille homogène, à partir d'une suspension de cellules jeunes. D'autre part, à marquer par la thymidine tritiée, qui s'incorpore dans le DNA, des cellules dont on veut tester l'adhésivité, puis à les mettre en suspension.

- Le test de Roth proprement dit part de la mise à 37° pendant quatre heures des agrégats de grosse taille dans la suspension de cellules radioactives. Les cellules isolées adhèrent aux agrégats. A la fin de l'expérience, les agrégats sont recueillis, lavés et séchés sur un filtre. Celui-ci est placé au fond d'une fiole à scintillation et la radioactivité y est comptée. La radioactivité observée est directement proportionnelle au nombre de cellules qui ont adhéré aux agrégats. On mesure par là l'adhésivité d'une population cellulaire.

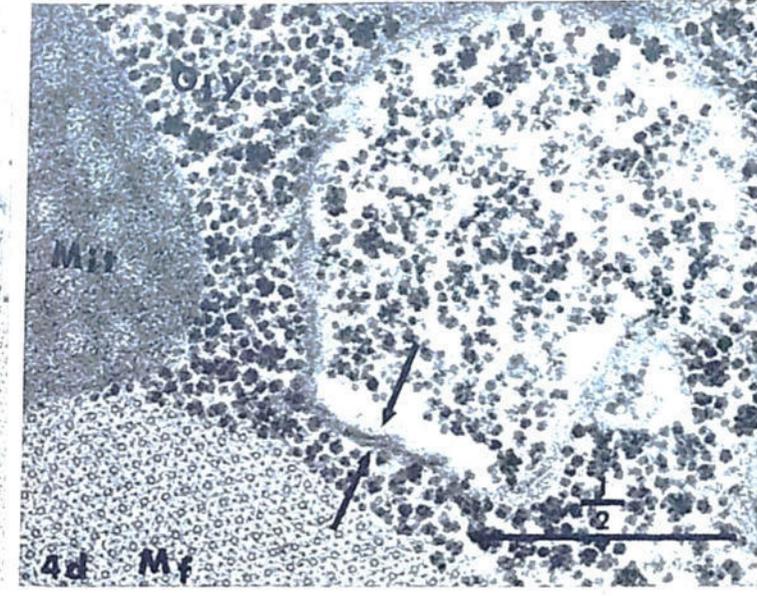
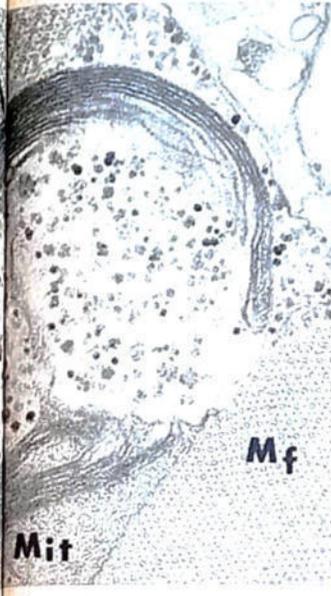
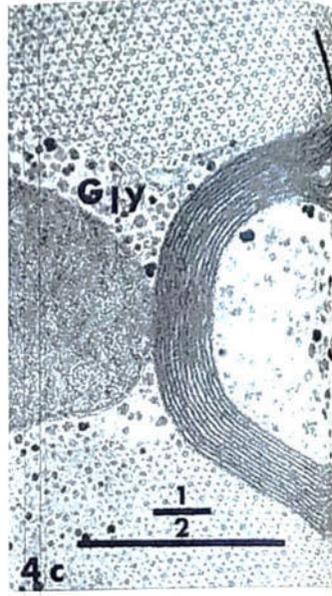
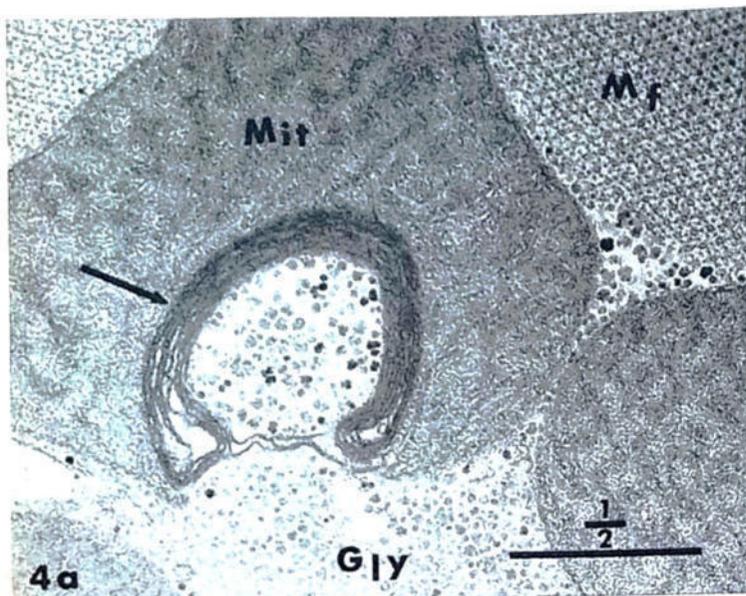
Cette opération, répétée plusieurs fois sur des populations de cellules d'âge croissant, nous a permis de mettre en évidence des différences importantes au fur et à mesure du vieillissement des cellules (2).

Il serait intéressant de répéter l'expérience avec des cellules provenant directement de donneurs jeunes ou vieux.



(1) Courtois and Hugues, *Eur. J. Biochem.*, 1974; vol. 44, p. 131.

(2) Azencott et Courtois, *Exp. Cell. Res.*, 1974; vol. 85.



Bertram Sacktor et Yoshio Shimada, du centre de recherches gérontologiques de Baltimore, ont étudié au microscope électronique l'évolution des mitochondries des muscles alaires de la mouche à viande. Les trois documents ci-dessus montrent, à 34 jours, c'est-à-dire à un âge avancé pour l'insecte considéré, la dégradation progressive des mitochondries qui se vésiculisent à partir de leur membrane interne, jusqu'à destruction complète, avec envahissement par des grains de glycogène. Gly : glycogène ; mit : mitochondrie ; mf : myofibrille ; 1/2 : 0,5 microns.

lules, provenant d'autres espèces. Actuellement il est généralement admis que des **cellules animales diploïdes normales** possèdent en culture un potentiel de division limité.

Par la suite Hayflick, puis d'autres chercheurs, ont montré que le nombre maximum de divisions que l'on obtient est fonction de l'âge du donneur. Ainsi avec des cellules provenant de biopsies de peau de donneurs d'âge croissant, Epstein et Martin obtenaient  $50 \pm 10$  divisions pour un embryon,  $30 \pm 10$  pour un adulte, et une dizaine pour le vieillard. Bien que ces résultats soient statistiquement indiscutables, il est possible de trouver un nombre supérieur de divisions chez des cellules provenant du vieillard.

Au cours de ce travail, les chercheurs américains ont analysé le potentiel de division de cellules provenant de malades atteints de **Progeria**. C'est une maladie extrêmement rare, considérée comme un modèle précoce de sénescence. Les enfants atteints de ce syndrome se mettent prématurément à vieillir. Ils arrêtent de grandir, prennent un aspect de vieillard, leur peau se fripe ; ils perdent leurs cheveux et leurs dents, sont fortement sujets à l'artériosclérose et meurent à vingt

ans, tout en conservant des capacités intellectuelles normales. Curieusement les cellules provenant de ces malades ne se divisent pratiquement pas in vitro.

Le phénomène de Hayflick s'applique à d'autres cellules, par exemple les cellules gliales (1) du cerveau obéissant à cette règle, comme l'a montré le Dr Ponten, d'Uppsala, à partir de 80 biopsies d'accidentés de la route. Toutefois si on infecte les cellules par un virus, si elles se transforment spontanément, ou, en d'autres termes, deviennent **cancéreuses**, elles deviennent **immortelles**. Les cellules Hela, issues à l'origine d'une tumeur, ont été cultivées dans de très nombreux laboratoires depuis 20 ans et ne montrent aucun signe de dégénérescence.

Par l'étude des cellules suivant le système de Hayflick, les chercheurs essaient de comprendre d'abord comment est inscrit le message qui limite la longévité des cellules normales in vitro, alors que les cellules cancéreuses s'y multiplient indéfiniment. Ils se demandent aussi comment s'inscrit cet autre message, par lequel les cellules cultivées in vitro gardent la « mémoire » du temps qu'elles ont déjà passé dans l'organisme.

### Comment les cellules vieillissent-elles ?

Pour tester la théorie de l'accumulation d'erreurs, un certain nombre d'équipes ont analysé des enzymes comme le G6PD (glucose-6-phosphate déhydrogénase). Par des

(1) Cellules de soutien participant à l'organisation générale du tissu nerveux.

méthodes immunologiques, ils ont montré, aussi bien chez le rat vieillissant que dans les fibroblastes cultivés in vitro, que la quantité d'enzyme inactif s'accroît avec l'âge. Tout se passe comme si des erreurs s'introduisaient dans la séquence des protéines, rendant les enzymes plus thermolabiles et moins actifs. Toutefois, les erreurs sont-elles introduites pendant la synthèse, suivant le modèle de Orgel, ou **après** leur synthèse, comme l'a montré le Pr. Dreyfus de Cochin ?

Les résultats obtenus par le Dr Holliday (Mill Hill) militent en faveur de la première hypothèse. Il a montré que des fibroblastes vieillissant in vitro perdent leur capacité de discerner entre un acide aminé normal, la méthionine, et un acide anormal, l'éthionine. Il a montré aussi qu'un précurseur anormal de la synthèse des acides nucléiques, le fluorouracil, connu pour induire des erreurs dans les bactéries, raccourcit l'espérance de vie des cellules.

D'autres équipes travaillent actuellement en France dans ce même esprit. Ainsi le Dr Macieira-Colho, de Villejuif, a montré qu'en fait les cellules vieilles n'arrêtaient pas de se diviser, mais plutôt que le cycle entre deux mitoses était indéfiniment allongé. Il a montré aussi que certaines hormones comme la cortisone **augmentaient** de 20 à 25 % la durée de vie des fibroblastes humains.

Dans notre laboratoire, nous avons mis en évidence des modifications qui pourraient expliquer le comportement anormal des cellules vieilles : une adhésivité intercellulaire amoindrie et une modification dans la synthèse de certaines protéines nucléaires, qui ont un rôle important dans le contrôle de la

division et de l'expression génétique.

Combinés à ceux d'autres laboratoires, ces résultats nous ont conduit à proposer une hypothèse conciliant les deux théories actuelles. Il nous semble que la somme des petites altérations de la surface ou d'erreurs dans sa synthèse, puisse engendrer un stress intolérable pour la cellule et contribuer ainsi, au même titre que les altérations génétiquement programmées, à la sénescence et à la mort.

### La mort des cellules qui ne se divisent pas

Il est certainement plusieurs mécanismes du vieillissement, et ceux qui concernent les cellules qui se divisent ou ne se divisent plus sont probablement différents. Les neurones du cerveau, par exemple, arrêtent de se diviser peu après la naissance. Puis ils commencent à disparaître, à l'âge adulte, à un taux important, puis très rapidement pendant le troisième âge. Ce phénomène affecte de nombreuses fonctions, par exemple la mémoire. Le Dr Poitrenaud, de Paris, a récemment publié une étude entreprise afin d'estimer la valeur d'une batterie de test d'efficacité dans le pronostic de l'affaiblissement intellectuel chez le sujet âgé. Les résultats ont montré que des tests mettant en jeu les capacités d'apprentissage et de rétention des sujets âgés sont capables de mettre en évidence des troubles organiques du cerveau qui n'apparaissent au diagnostic médical que cinq ans plus tard.

D'un tout autre point de vue, le Dr Ascheim (Paris) a montré que, chez la rate, l'hypophysectomie a pour effet de maintenir en place

dans l'ovaire des structures qui sont ordinairement soumises aux remaniements cycliques imposés par la commande hypothalamo-hypophysaire. Or, les **déviations séniles du cycle** sont dues au seul vieillissement de la commande hypothalamo-hypophysaire. On voit donc que tout vieillissement de la fonction de contrôle peut entraîner des conséquences dramatiques dans l'organisme.

On devrait considérer que chaque système de cellules vieillit suivant son propre rythme et peut-être avec son propre mécanisme. Jusqu'à maintenant, toutefois, les cellules qui ne se divisent pas semblaient échapper à l'investigation car il était impossible de les étudier isolément in vitro. Depuis deux ou trois ans, on sait non seulement cultiver des neurones embryonnaires, mais maintenir en survie des neurones adultes. On peut espérer que l'on disposera sous peu de modèles expérimentaux sur lesquels étudier les modifications chimiques dues à la sénescence et les propriétés pharmacologiques des drogues dites « stimulantes » pour l'activité cérébrale.

### **Le vieillissement de la matrice extracellulaire**

Les maladies dégénératives liées au vieillissement ont très souvent leur origine dans les altérations du programme des cellules du tissu conjonctif. Entre ces cellules se trouve un matériel composé de macromolécules qu'elles ont excrétées : le collagène, les glycoprotéines de structure, les protéoglycans et l'élastine. Le rapport entre ces différentes macromolécules varie au cours du développement et continue à le faire pendant la sénescence. Ainsi s'explique que les propriétés physiques de certains tissus, comme la peau ou le système cardiovasculaire, changent avec l'âge.

Pour le collagène, formé de fibrilles, on a longtemps cru que des ponts covalents se constituaient spontanément, réduisant l'élasticité du tissu. Depuis les travaux du Dr Bailey (Bristol), on est moins sûr que les choses se passent bien ainsi. Le Dr Picard (Paris), quant à lui, a observé des modifications des protéoglycans dans la trame aortique. Les idées ont également changé à propos de l'élastine, qui n'est plus la molécule inerte que l'on connaissait.

L'équipe du Dr Robert (Créteil) a montré que la dégradation des fibres élastiques augmente en fonction de l'âge, raison pour laquelle l'artériosclérose est considérée comme une des maladies dégénératives les plus fréquentes au cours de la sénescence. Certains pensent, avec le Dr Robert, que dans la prochaine décennie nous disposerons de substances capables d'atténuer ou même de ralentir le déroulement de ces maladies du vieillissement. Il serait par exemple possible d'inactiver l'élastase, enzyme qui catalyse la

dégradation de l'élastine, et conserver ainsi des artères souples...

La sénescence physiologique fait l'objet de recherches dans de nombreux autres domaines. On pourrait citer le vieillissement du système immunitaire, du système hormonal, du système ovarien. Mais l'espoir que quelque drogue puisse bloquer l'un des mécanismes fondamentaux du vieillissement est absolument nul tant que ces processus eux-mêmes n'auront pas été élucidés.

### **Perspective sur la longévité**

Ces recherches qui vont en s'amplifiant dans les pays industrialisés peuvent-elles augmenter la longévité de l'homme ?

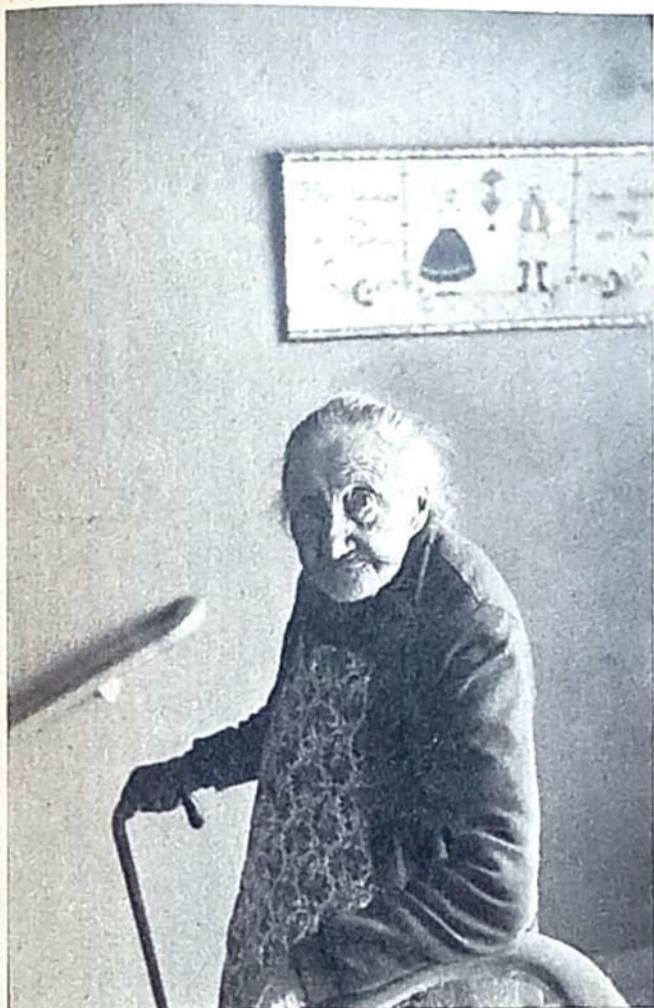
Les expériences sur les cellules isolées semblent montrer qu'il existe une limite biologique à notre longévité et que cette limite est programmée dans nos cellules. L'espérance de vie est cependant considérablement différente dans les pays industrialisés et dans les autres.

La durée moyenne de vie pour un homme blanc aux U.S.A. s'est beaucoup accrue, passant de 45 ans en 1900 à 68 ans en 1970 et, pour la femme, de 52 à 75 ans. Mais de tels résultats sont pratiquement expliqués par la diminution de la mortalité infantile. Combinée à un taux de natalité faible, cette diminution implique que la proportion de vieillards s'accroisse considérablement dans les sociétés modernes industrialisées.

L'augmentation de la longévité moyenne, l'homme ne la doit pas au gérontologue, mais plutôt à une meilleure hygiène et à une « résistance » aux maladies infectieuses. En effet, si l'espérance de vie à la naissance s'est considérablement accrue, la longévité maximum a peu progressé, d'un ou deux ans au plus. Ainsi un adulte qui atteignait 65 ans en 1900 pouvait espérer vivre encore 13 ans, alors qu'en 1970, le même adulte peut espérer un sursis de 15 ans.



Les mécanismes complexes de l'artériosclérose impliqueront encore de longues études.



*Améliorer l'état physique des vieillards...*

## Génétique et longévité

Connaît-on réellement les limites biologiques de l'homme ? Y a-t-il un aspect génétique à sa longévité ?

Il a été montré que la probabilité de vivre vieux était plus grande pour les personnes dont les parents étaient morts âgés. Est-ce à dire qu'un facteur génétique fait pression en faveur d'un accroissement de la longévité ? On voit difficilement comment un tel facteur de sélection interviendrait. Il ne semble pas exister de « bons gènes », mais plutôt, pour certains individus ou groupes d'individus, une absence de certains « mauvais gènes ».

Pour tester cette hypothèse, le Dr Alexander Leaf, de Boston, a organisé des expéditions auprès de populations réputées pour leur grand nombre de centenaires. Il a étudié la population de Vilcabamba, petit village équatorien perché dans la Cordillère des Andes, puis d'un autre au Pakistan, au pied de l'Himalaya, enfin plusieurs communautés en Géorgie dans les monts du Caucase. De ses observations il découle que l'âge réel des personnes interrogées est extrêmement difficile à déterminer, car aucun document officiel digne de foi ne permet de le faire. En particulier, comme l'expliquait récemment à Paris Z. Medvedev, les Géorgiens ont ob-

tenu leurs premiers documents d'identité en 1931. Pour des raisons de prestige (le statut du centenaire est très élevé et fait de vous un homme respecté), il est vraisemblable qu'ils ont mis beaucoup de fantaisie dans la communication de leur date de naissance. Un problème analogue se pose pour toutes les populations étudiées.

Malgré tout, A. Leaf et son équipe ont constaté que, dans ces villages, les vieillards conservaient une activité importante, et une agilité, un état général supérieur à la moyenne. Il est difficile d'en tirer des conclusions, mais un certain nombre de facteurs communs à ces communautés peut donner à réfléchir.

Elles sont localisées dans des villages géographiquement isolés, dans des vallées encaissées en altitude, où, pour survivre, l'homme mène une vie régulière et active, absorbant un régime pauvre en calories et en graisses animales. L'adulte de Vilcabamba a une ration de 1 200 calories par jour, celui de Hunza un peu plus de 1 900, comparées aux 3 000 de l'Européen.

Il semble bien, au total, que la longévité soit un phénomène multifactoriel auquel participent la génétique, l'alimentation, l'altitude et la qualité de l'environnement.

Il est probable que, grâce aux progrès de la médecine, la durée moyenne de la vie continuera à s'accroître rapidement dans les pays en voie de développement, plus lentement dans les pays industrialisés. On parviendra certainement à améliorer grandement l'état général des individus, un vieillard de 70 ans pouvant avoir la vie active et les capacités d'un adulte de 40 ans actuellement. Grâce à la recherche médicale, on pourra, dans un avenir peut-être proche, prévenir ou guérir les maladies dégénératives du vieillissement. Il est raisonnable, aussi, de penser qu'un jour on augmentera la longévité maximum de l'homme.

Mais le temps qui nous sépare de ces résultats est essentiellement fonction des recherches fondamentales dans un domaine des plus passionnants pour l'homme du XX<sup>e</sup> siècle, recherches qui nécessitent des moyens importants et la coopération de scientifiques de tous horizons : médecins, physiciens, biologistes, sociologues...

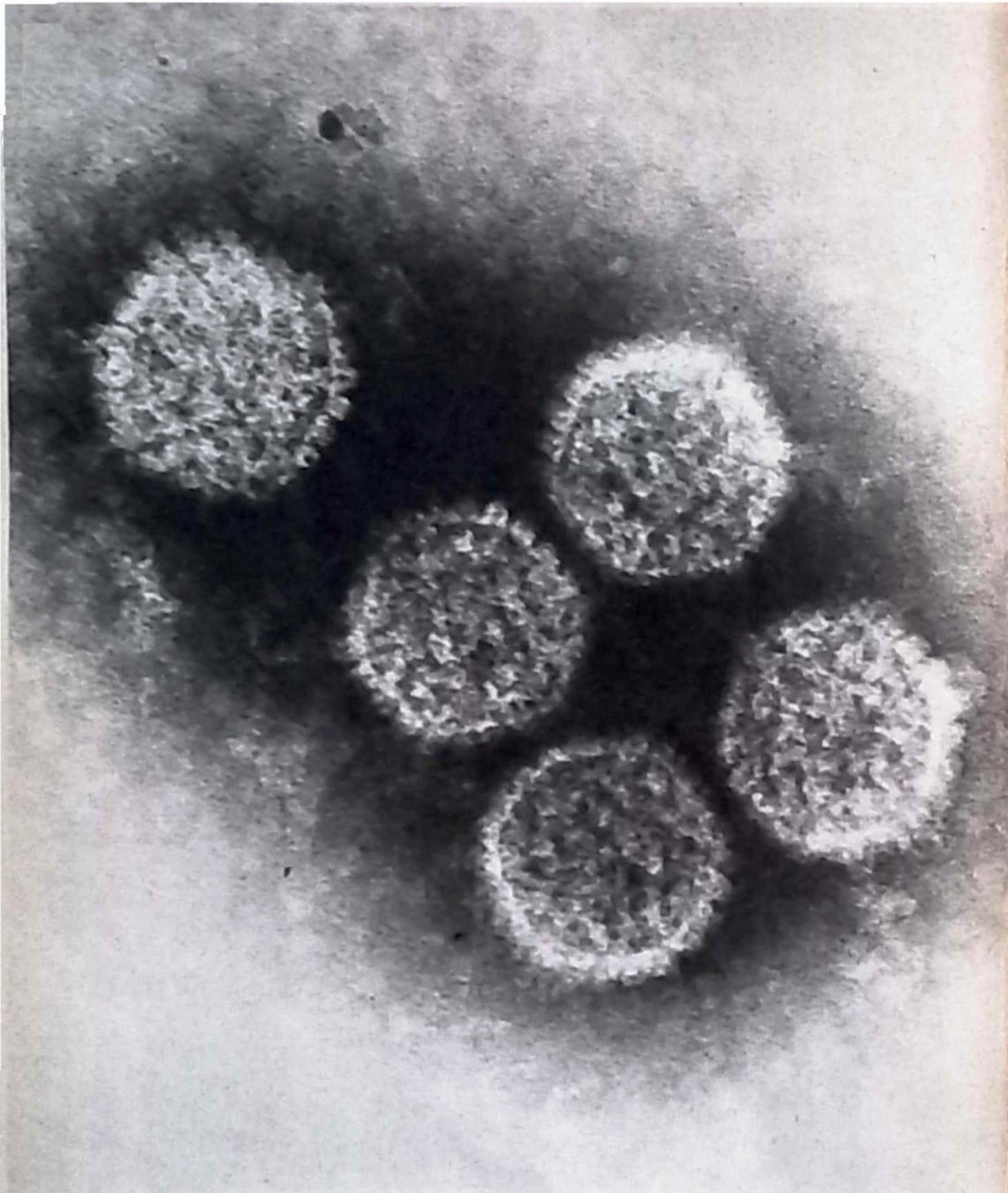
**Yves COURTOIS ■**

### Références utiles

- L.E. Orgel, *Nature*, 243, 441, 1973.
- L. Hayflick ; *Exp. Gerontol.*, 5, 291, 1970.
- Colloque de l'INSERM, Mécanismes du vieillissement moléculaire et cellulaire, 1974, sous presse.

## VIRUS ET CANCER

*Des particules de plus en plus suspectes*



Institut Pasteur

*Le virus de l'herpès est associé à plusieurs affections cancéreuses des animaux et de l'homme.*

Un certain nombre de faits tendent à expliquer pourquoi l'idée de l'intervention de virus dans le développement des cancers a eu tant de peine à s'implanter dans les esprits.

D'abord, le cancer n'est pas une maladie contagieuse. Par ailleurs, et depuis longtemps, on connaissait très bien d'autres agents capables de provoquer des cancers. Le rôle des radiations ionisantes est établi depuis des dizaines d'années, avec les leucémies des premiers radiologues ou les cancers cutanés des personnes manipulant des produits radioactifs. De leur côté, toute une série de composés chimiques sont aujourd'hui répertoriés comme cancérigènes.

### Des virus à ARN

Chez l'animal, cependant, l'origine virale de plusieurs cancers était prouvée depuis longtemps. Dès 1908, les Danois Elerman et Bang montraient que la leucémie des poules peut être transmise à un animal sain par l'injection de filtrats de tissus, débarassés de tout élément bactérien, provenant d'un animal malade. En 1911, l'Américain Peyton Rous réussissait la même expérience pour un sarcome (tumeur des tissus conjonctifs) des oiseaux, auquel son nom allait être désormais associé.

De longues années s'écoulèrent avant que des faits du même ordre soient trouvés chez les mammifères. Ce qui explique en partie la réticence de beaucoup de chercheurs à admettre comme possible un rôle des vi-

rus dans les cancers humains. En 1951, pourtant, on montra qu'une leucémie de la souris était provoquée par un virus. Plus récemment, il fut de même pour la leucémie du chat.

A remarquer toutefois que tous les virus impliqués dans ces cancers animaux sont d'un type bien particulier. Ce sont des virus à ARN, qui forment un groupe homogène. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de montrer que ces « oncornavirus type C » intervenaient chez l'homme. ils sont néanmoins au nombre des suspects et nous y reviendrons. L'autre suspect, quant à lui tout près d'une inculpation officielle, est le virus de l'herpès, ou un petit noyau parmi les virus du groupe de celui de l'herpès. Très universellement répandus dans la population humaine, et responsables d'infections bénignes, ce sont des virus à ADN.

### De la grenouille au poulet

Au début des années trente, on avait observé, dans les noyaux cellulaires d'un cancer du rein de la grenouille, des inclusions particulières qui faisaient penser à la présence d'un virus. En 1956, grâce au microscope électronique, des chercheurs de l'université Cornell, aux Etats-Unis, parvenaient à détecter des particules virales à l'intérieur de ces inclusions. Par la suite, en cultivant in vitro des cellules tumorales, on allait en isoler le virus et l'identifier comme étant de type herpès. L'étape suivante, l'essai d'innoculation du virus à

des grenouilles saines, se heurta d'abord à un échec. Les extraits de cellules en culture ne donnaient rien, peut-être parce que la concentration en virus y devenait trop faible. En partant de cellules tumorales fraîchement prélevées, on réussit à faire développer des cancers chez des animaux jusque-là sains.

Plus récemment, toujours chez l'animal, le virus herpès allait encore faire parler de lui. Dans le cours des années soixante, une épidémie très grave ravageait aux Etats-Unis les élevages de poulets. Il s'agissait d'une neuro-lymphomatose mortelle. Les cellules cancéreuses, développées à l'origine dans les organes lymphoïdes, envahissaient le système nerveux des volailles en y provoquant des paralysies. De gros moyens furent mis à la disposition des chercheurs, pour essayer de juguler un mal dont l'impact économique était considérable. En 1967, dans plusieurs laboratoires, on parvenait à transférer la maladie à des poulets sains en leur injectant des extraits tissulaires provenant d'animaux atteints. L'origine virale de l'affection cancéreuse devenait probable. On s'aperçut d'ailleurs qu'un Hongrois, Joseph Marek, avait décrit cette maladie dès le début du siècle, sans pouvoir en comprendre l'origine.

L'identification du virus de la maladie de Marek n'alla pas sans peine. Il était difficile d'en observer dans les cellules tumorales. C'est en fait dans la peau des poulets malades qu'on put l'examiner et le reconnaî-



La leucémie du chat, provoquée par ce virus de forme caractéristique, est l'objet d'études poussées.

tre. Il s'agissait d'un virus herpès.

### La maladie de Burkitt

Les travaux sur la maladie de Marek allèrent beaucoup plus loin que l'identification d'un agent causal. En injectant à des poulets des virus atténués (ou des virus d'une souche voisine, mais non responsable de cancérisation), on arriva à vacciner ces animaux contre la maladie de Marek. Celle-ci a, ainsi, complètement disparu des élevages. L'intérêt de cette réussite est immense. Dans la mesure où des virus y sont impliqués, on peut espérer pouvoir un jour préparer de véritables vaccins anti-cancer à usage humain.

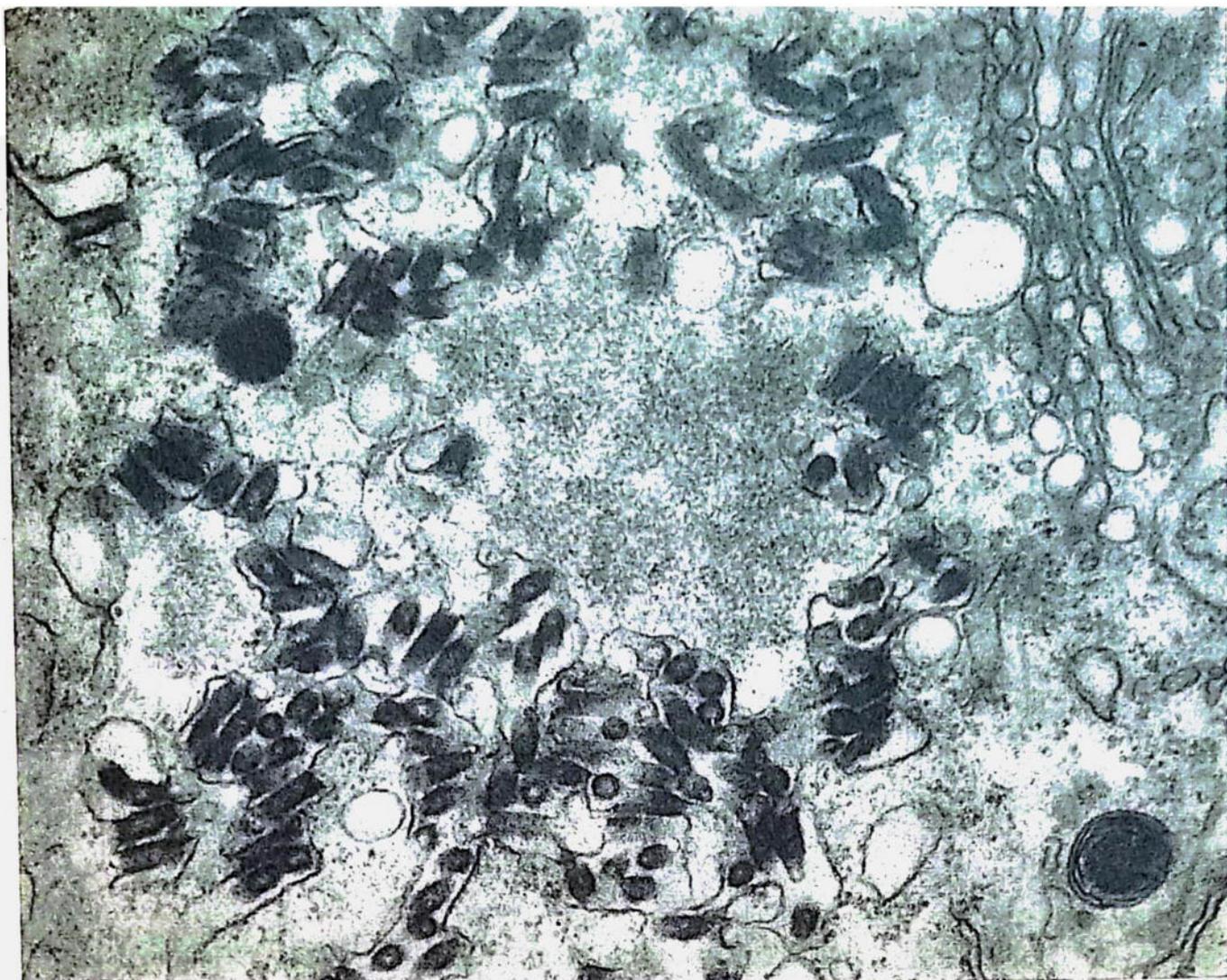
Or, l'intervention d'un virus tout à fait voisin dans un cancer atteignant l'homme est maintenant établie. Ce cancer est le lymphome de Burkitt, très bien étudié depuis une quinzaine d'années.

Travaillant en Afrique, en Ouganda, un médecin britannique, David Burkitt, remarqua la forte incidence d'une tumeur de la mâchoire chez les enfants africains. En l'absence de traitement (chimiothérapique en particulier) la maladie est mortelle. Elle a son origine dans les ganglions lymphatiques. Burkitt constata que, plus rarement, la maladie pouvait affecter des enfants européens résidant en Ouganda. Poussant plus loin ses investigations, il parvint à

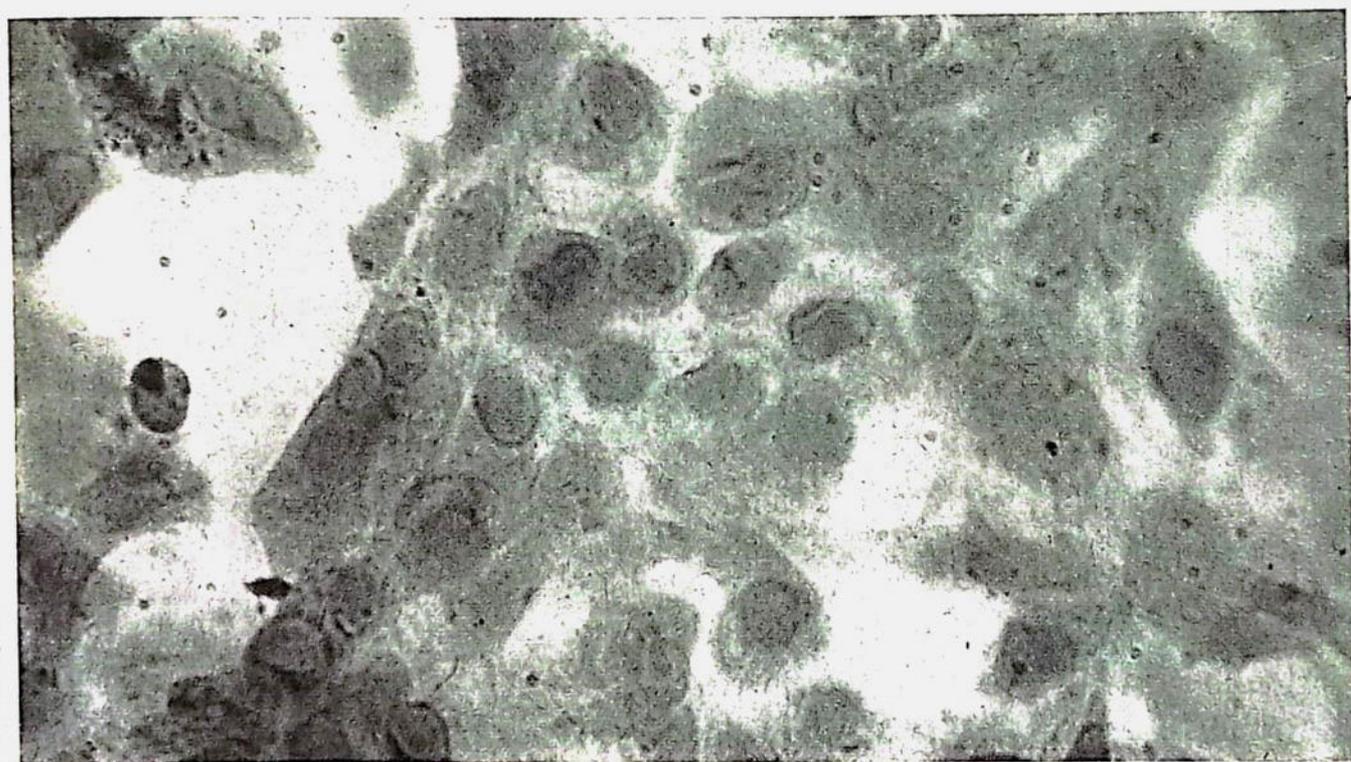
établir une corrélation étroite, sur l'ensemble du territoire africain et plus tard en Nouvelle-Guinée, entre la fréquence de la maladie et certaines conditions de climat. Ces conditions de température et d'humidité sont celles des zones où la malaria règne à l'état endémique. Le protozoaire agent de la malaria est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle. Il semblait donc qu'un agent infectieux responsable du lymphome de Burkitt puisse être transmis par la même voie.

### Quelques incertitudes

On pensa rapidement à un virus, mais, ici encore, la confirmation fut délicate à



*Tous les virus, tel celui de la rage, doivent obligatoirement infecter des cellules pour se reproduire.*



*Les cultures de cellules infectées par des virus jouent un large rôle dans la recherche cancérologique.*

obtenir. Les fragments de tumeur examinés au microscope électronique ne montraient rien de concluant. Les tentatives d'infection de cellules en culture ou d'animaux de laboratoire à partir d'extraits tumoraux échouaient. Les cultures de cellules tumorales sur support solide classique échouaient très souvent aussi. Jusqu'au jour où deux chercheurs, M.A. Epstein et Y.M. Barr, découvrirent que les cellules d'origine tumorale poussent beaucoup mieux **en suspension** dans le milieu de culture. A l'intérieur de ces cellules, le microscope électronique allait révéler la présence de particules virales du groupe herpès. En l'honneur de ses découvreurs, il fut baptisé EBV (V pour virus). Plus tard, on parvint à infecter des cellules sanguines en culture.

Si l'on ne discute guère le rôle de l'anophèle dans la transmission du virus en Afrique noire, il semble bien que l'EBV puisse être apporté par d'autres voies. On a trouvé des cas de lymphome en Amérique du Nord et en Europe, dans des régions où la malaria est absolument inconnue, par exemple en Scandinavie ; même si l'on fait intervenir l'anophèle, tout n'est pas encore clair. Le lymphome de Burkitt frappe surtout les Africains et très rarement au-delà de la seizième année. Même forte, son incidence n'est pas comparable à celle de la malaria.

### EBV et mononucléose

Ces données nous ramènent à une des idées essentielles en matière de recherche cancérologique. Même si un facteur, physique, chimique, ou viral peut être l'agent déclenchant d'une

cancérisation, il est peu probable que sa seule présence soit requise. Au contraire, d'autres facteurs, qui peuvent être constitutionnels (prédisposition, sensibilité aux agents externes), liés à l'environnement, ou même de nature socio-culturelle sont très probablement nécessaires.

L'ubiquité du virus herpès paraît d'ailleurs justifier de telles vues. Il provoque, par exemple, une maladie bénigne, la mononucléose infectieuse. Les techniques de laboratoire les plus perfectionnées n'ont permis d'établir aucune différence entre le virus de la mononucléose et l'EBV du lymphome de Burkitt. Très curieusement, on observe, dans le sang des personnes souffrant de mononucléose, des cellules en division qui ressemblent à celles qu'on trouve dans des cas de leucémie lymphoïde aiguë. Certains auteurs n'hésitent pas, à propos de la mononucléose, à parler de leucémie à guérison spontanée.

On a d'ailleurs cherché à savoir si la mononucléose ne créait pas un risque plus élevé de leucémie ou de tumeurs « solides ». Les enquêtes épidémiologiques ont heureusement montré qu'il n'en était rien.

### Un sarcome asiatique

A l'inverse, l'EBV se trouve associé à d'autres cancers que la maladie de Burkitt. Dans un cancer d'origine lymphoïde, la maladie de Hodgkin, le sang contient toujours une quantité anormalement élevée d'anticorps anti-EBV. Il en est à peu près de même dans la leucémie lymphoïde aiguë. Une autre tumeur, très étudiée à l'heure actuelle, frappe électivement certaines populations asiatiques. Son incidence, fort élevée

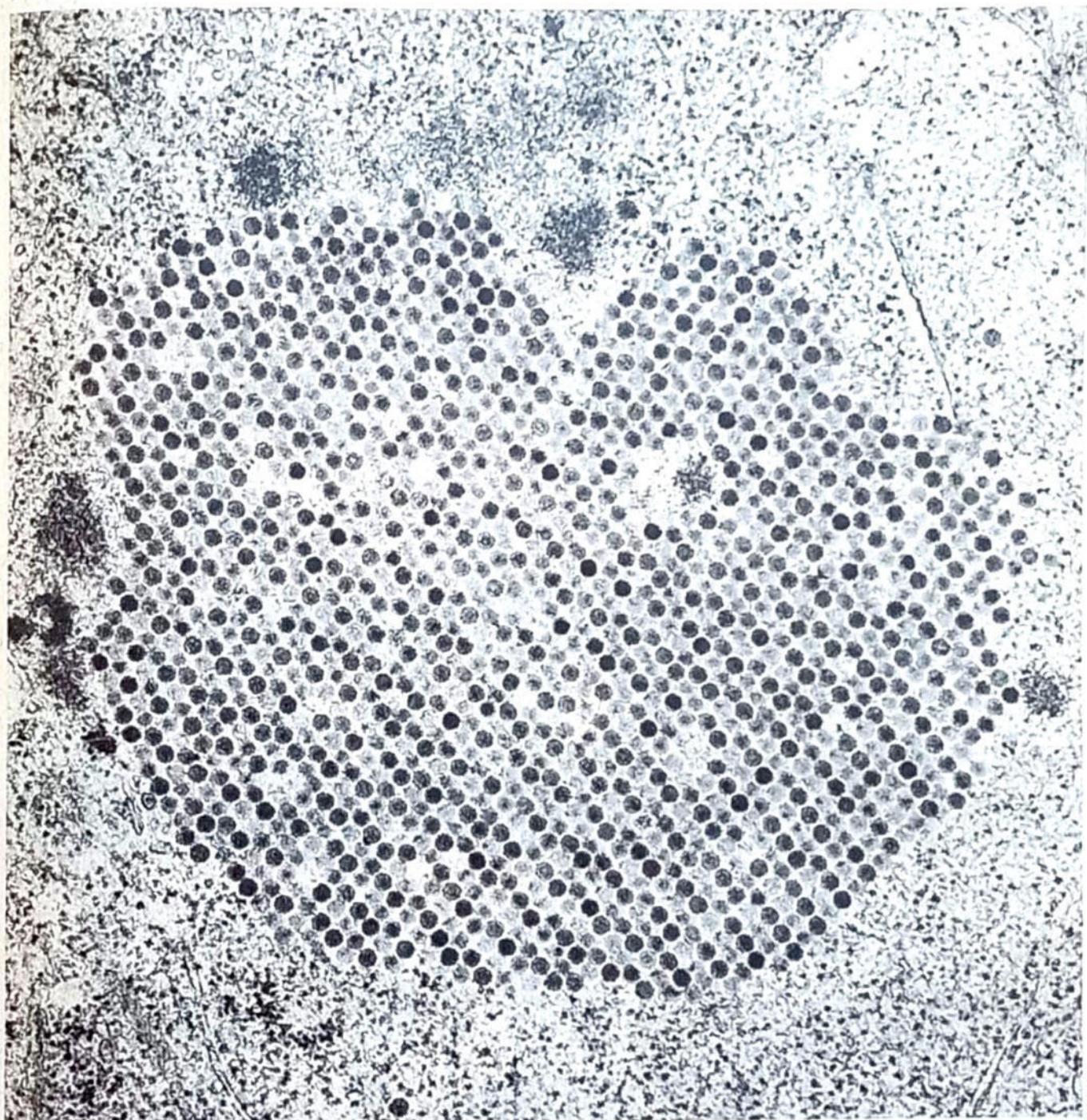
en Chine du Sud, en Malaisie et à Hong-Kong, est à peu près nulle ailleurs. Elle s'élève toutefois chez les Asiatiques vivant aux Etats-Unis, sans atteindre les chiffres rencontrés dans leurs régions d'origine.

Ce cancer asiatique atteint la gorge et les fosses nasales. Des méthodes immunologiques ont permis de reconnaître, dans ce cas encore, la trace du virus herpès. Fait intéressant, le cancer correspondant est cette fois un sarcome, c'est-à-dire qu'il ne touche pas les tissus profonds, mais l'épithélium de la gorge et des fosses nasales. Dans la cavité buccale, les amygdales, qui font partie du système lymphoïde, pourraient toutefois constituer une voie de passage pour le virus. L'isolement de particules virales à partir de cellules d'origine tumorale est en bonne voie. Des chercheurs du centre international de Lyon ont déjà obtenu des résultats dans cette direction.

Le virus herpès type 2 est, quant à lui, l'objet d'actives recherches sur son implication éventuelle dans divers cancers des voies génitales. Ce virus est un hôte assez courant de l'appareil génital de l'homme et de la femme et est transmis lors des rapports sexuels. On a pu établir un rapprochement entre la présence du virus et des cancers du col de l'utérus. Chez l'homme, dans un cas au moins, on a pu observer des particules virales dans les cellules d'un cancer de la prostate.

### Plusieurs virus ?

Ainsi, les virus herpès sont actuellement au centre des préoccupations d'un très grand nombre de médecins et de chercheurs. Récemment, on a même réussi à



CNRS

*A l'intérieur des noyaux des cellules infectées, les particules virales peuvent former des cristaux.*

provoquer des tumeurs lymphoïdes chez des singes au moyen de virus EBV. Le cercle se rétrécit donc de mois en mois autour du présumé coupable.

Coupable ? Les choses ne sont peut-être pas si simples. Il est possible que la cancérisation résulte de l'action conjuguée de deux virus, un virus herpès et un virus à ARN comme ceux des cancers animaux. Ce

dernier résiderait, inactif, dans certaines cellules et l'intervention du virus herpès serait indispensable pour le « réveiller » et déclencher la transformation de la cellule en cellule cancéreuse.

L'idée d'activation d'un virus latent a une portée générale en cancérologie. Elle aide même à établir un « pont » entre les virus et d'autres modes, bien con-

nus, de cancérisation. Par exemple, on peut rendre une souris leucémique en lui injectant un extrait de tissu provenant d'une autre souris rendue leucémique par irradiation. On a prouvé que l'agent de la leucémie était un virus activé par l'irradiation.

Voici qui ouvre la carrière à une vision synthétique des problèmes de la cancérisation.

DANS LE CADRE DE SES NUMEROS SPECIAUX

SCIENCE & VIE  
SPECIAL  
ENVIRONNEMENT

SCIENCE & VIE

a  
fait  
paraître  
le dossier complet  
que vous attendiez tous  
sur :



# L'ENVIRONNEMENT

(OU L'HOMME CONTRE LA NATURE)

au sommaire

## SOMMAIRE DU N° HORS-SÉRIE ENVIRONNEMENT



ENVIRONNEMENT ET CRISE DE L'ÉNERGIE par Christian GARNIER-EXPERT	4
ENVIRONNEMENT ET AMÉNAGEMENT par François LAPOIX	8
DES ESPÈCES EN GRAND PERIL par Pierre PELLERIN	24
PRESERVER LES TERRES AGRICOLES par André BIRRE	34
UN UNIVERS EMPISONNÉ ? par Irène ANDRIEU	48
LA POLLUTION DES EAUX par Jean-Pierre BRICOURE	58
EPURER L'ATMOSPHÈRE par Marie-Jeanne HUSSET	78
CONCENTRATIONS HUMAINES ET ENVIRONNEMENT par Jean AUDOUIN	94
SOCIÉTÉS INDUSTRIELLES ET DÉCHETS SOLIDES par Jean MAZODIER	108
ÉNERGIE NUCLEAIRE ET ENVIRONNEMENT par Guy SCHWARTZ	116
LA MER DÉPOTOIR UNIVERSEL ? par Yvonne REBERYD	130
VERS UNE CATASTROPHE ÉCOLOGIQUE GLOBALE par Roland BECHTMANN et Jean-Claude FISCHER	140
QUI PAÏERA ? par Christian MARKAÏN	150

nous sommes tous  
concernés  
par  
ce sujet

**BULLETIN  
DE COMMANDE**

à découper ou recopier et à retourner à Science & Vie, 5, rue de la Baume - 75008 PARIS

Veillez m'adresser le Numéro Hors Série  
" ENVIRONNEMENT "

Nombre d'exemplaires désirés :

NOM

PRENOM

ADRESSE

Règlement de 6F seulement franco par exemplaire  
joint par :  C.C.P., 3 volets  C. Bancaire  Mandat  
Poste, à l'ordre de Science & Vie.

performances moins bonnes ; dans les deux cas, on a pu confirmer la constatation de Rosenzweig concernant l'épaississement du cortex, et mettre en évidence des changements significatifs du métabolisme de certains médiateurs. Ceci indique que l'environnement psycho-social, qui influence favorablement ou défavorablement le comportement, induit parallèlement des modifications sur le plan neurochimique. Ainsi qu'il s'agisse de comportement ayant un déterminisme génétique ou de comportement influencé par l'environnement, on retrouve des corrélats moléculaires s'accordant avec les changements intervenus sur le plan psychophysiologique.

## Neurochimie et neuropharmacologie

**Le cas des maladies psychiatriques.** L'action des agents pharmacologiques sur le système nerveux central et les nerfs périphériques a connu un développement considérable au cours des dernières décennies. On peut distinguer en première approximation des drogues qui agissent sur des fonctions élémentaires, telles la conduction et la transmission de l'influx nerveux, le réflexe médullaire et le tonus musculaire, et des drogues que l'on range sous la dénomination d'agents psychopharmacologiques et qui agissent sur les états de veille et de sommeil, les états émotionnels, les comportements d'agression et d'autres comportements. Les drogues peuvent stimuler, voire mimer, les phénomènes nerveux ou les freiner.

La découverte empirique de médicaments agissant sur le système nerveux a été remplacée progressivement par une recherche dirigée, basée sur la connaissance de la structure et du métabolisme des médiateurs chimiques et de la conduction nerveuse. Les drogues peuvent être des agonistes, agissant dans le même sens que les médiateurs, ou des antagonistes empêchant les médiateurs de se fixer sur les récepteurs et de produire leur action. Enfin, certaines substances pharmacologiques peuvent perturber la synthèse, le stockage ou la dégradation des médiateurs, modifiant ainsi l'activité neuronale.

C'est en France qu'a pris naissance la chimiothérapie des maladies psychiatriques, déclenchant l'essor considérable de la psychopharmacologie.

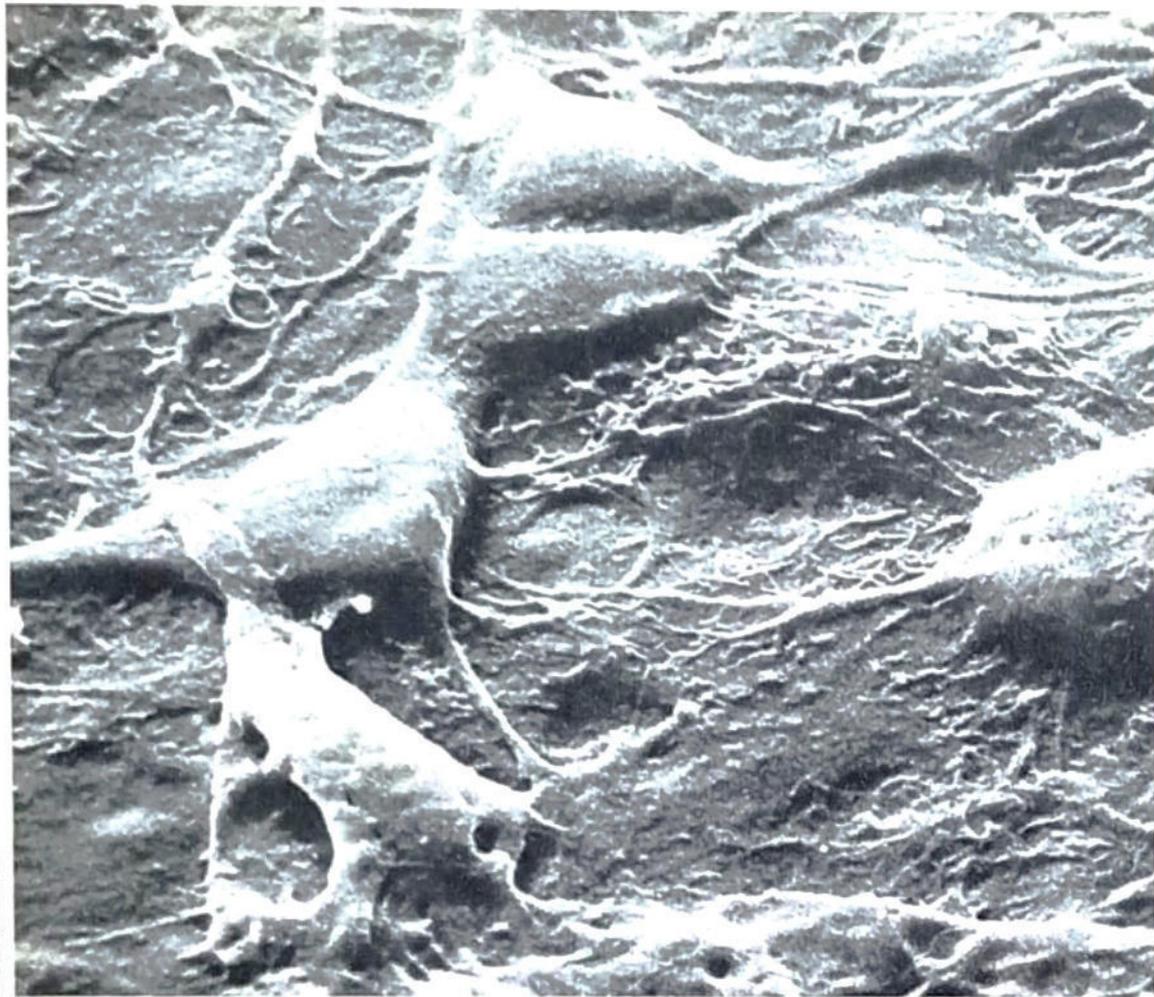
Partant de la prométhazine dont B. Halpern avait montré l'action anti-allergique et qui possédait des effets hypnotiques, est née la première drogue à usage thérapeutique dans les maladies psychiatriques : la chlorpromazine. Ceci ne veut évidemment pas dire que c'était la première drogue connue agissant sur les états psychiques. Les effets psychotropes de l'alcool et des hallucinogènes sont connus depuis des siècles. Mais l'importance

de la découverte de la chlorpromazine et de ses effets tient entre autres à la confiance qu'elle a suscitée dans les possibilités d'influencer les états psychotiques et à l'expansion de la recherche neuropharmacologique qu'elle a déclenchée. La découverte d'autres agents psychotropes, substances naturelles telle la réserpine, ou produits de synthèse telle l'imipramine, a suscité des travaux sur les mécanismes d'action de ces substances, dont l'étude a pu être abordée grâce aux progrès rapides des connaissances sur les médiateurs chimiques, la régulation de leur synthèse, leur libération au niveau des synapses et les mécanismes de leur fixation au niveau des récepteurs. A son tour, la compréhension des mécanismes d'action des premières drogues psychotropes a permis le démarrage, l'orientation et l'efficacité des recherches de nouvelles drogues.

La réduction de la durée d'hospitalisation des malades dans les hôpitaux psychiatriques et le retour d'un certain nombre d'entre eux à une vie quasi normale ne se discutent plus. Bien entendu, il n'y a pas lieu de généraliser : dans un bon nombre de cas, la médication est encore inefficace. D'autre part, on ne saurait opposer la chimiothérapie à la psychothérapie, souvent rendue efficace grâce aux agents pharmacologiques.

Nous voudrions seulement, à propos d'un exemple, démontrer le point de rencontre entre la neurochimie et le progrès dans la thérapeutique psychiatrique. En 1957, Kline rapporte l'observation faite par de nombreux physiologistes qu'un antibiotique, l'iproniazide, exerce une action favorable sur l'humeur des tuberculeux. C'est alors que Zeller et d'autres montrent que l'iproniazide, qui est un analogue structural de la noradrénaline, bloque l'activité des monoamines-oxydases, enzymes appelés à dégrader la noradrénaline et un autre médiateur, la sérotonine. Dès lors, on a pu s'expliquer l'action antidépressive, voire stimulante, de l'iproniazide par une prolongation du maintien des amines au niveau de la fente synaptique. Une voie de recherche thérapeutique, visant à favoriser le maintien d'un niveau élevé de catécholamines chez les déprimés, s'est trouvée ainsi ouverte. Elle tire profit de l'action inhibitrice des analogues structuraux des catécholamines sur l'enzyme qui les détruit, ou de la propriété de certaines drogues, comme l'imipramine ou ses dérivés, d'empêcher la capture des catécholamines par les terminaisons nerveuses.

Au hasard des observations, une molécule très simple mais très active dans la perméabilité membranaire, le lithium, s'est avérée très active dans les états dépressifs. Quoique on ignore encore le mécanisme moléculaire intime de l'action du lithium, il n'en reste pas moins que là encore on dispose d'un agent chimique exerçant un effet considérable et



Des neurones embryonnaires de poulet en culture, observés au microscope électronique à balayage.

Culture de cellules nerveuses produisant des catécholamines. Cellules colorées par des réactions montrant l'activité d'un enzyme, l'acétylcholinestérase. A gauche on remarquera le long d'une fibre nerveuse des boutons contenant des catécholamines. En ajoutant de la réserpine (photo de droite), on remarque la disparition des boutons alors que la coloration persiste.

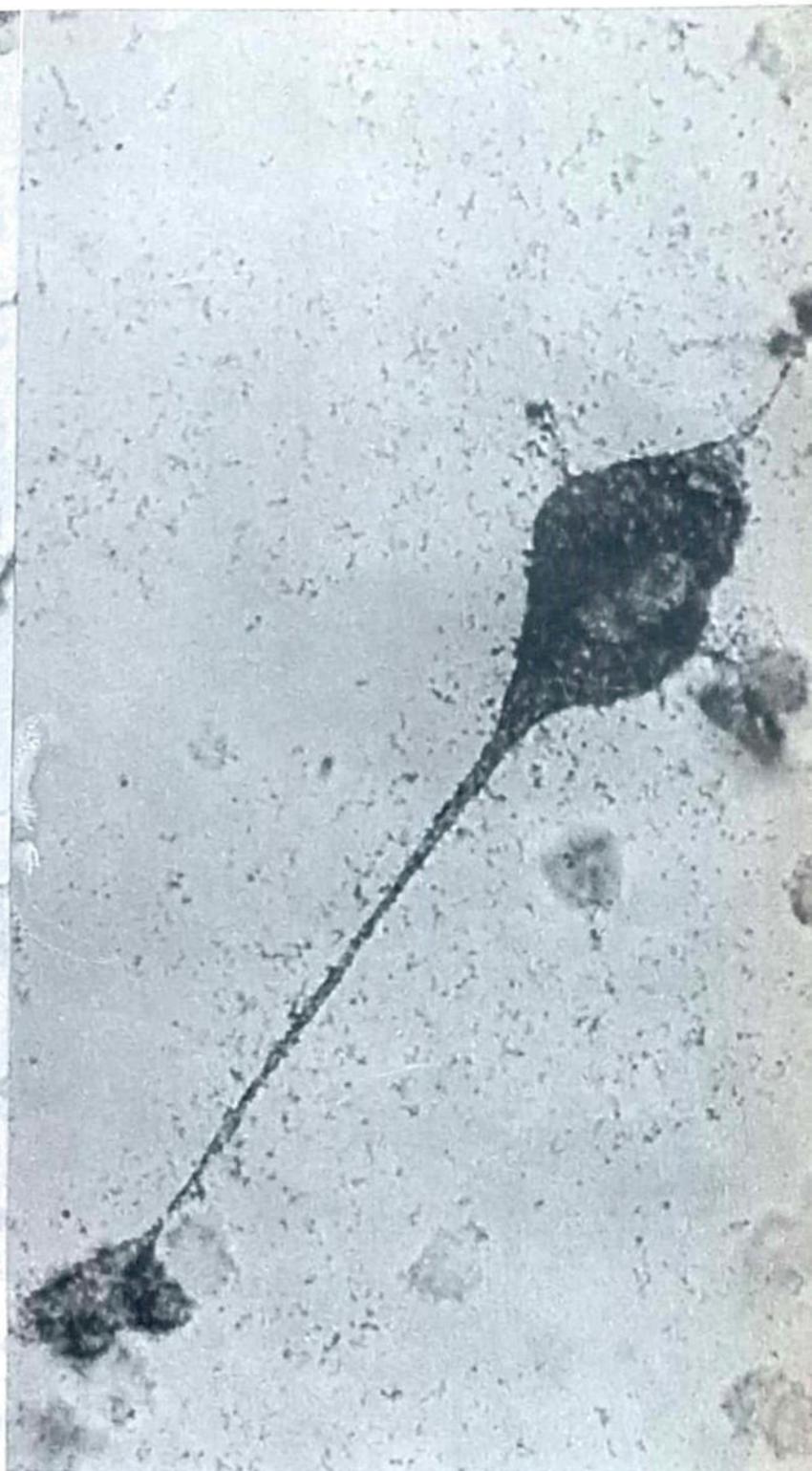
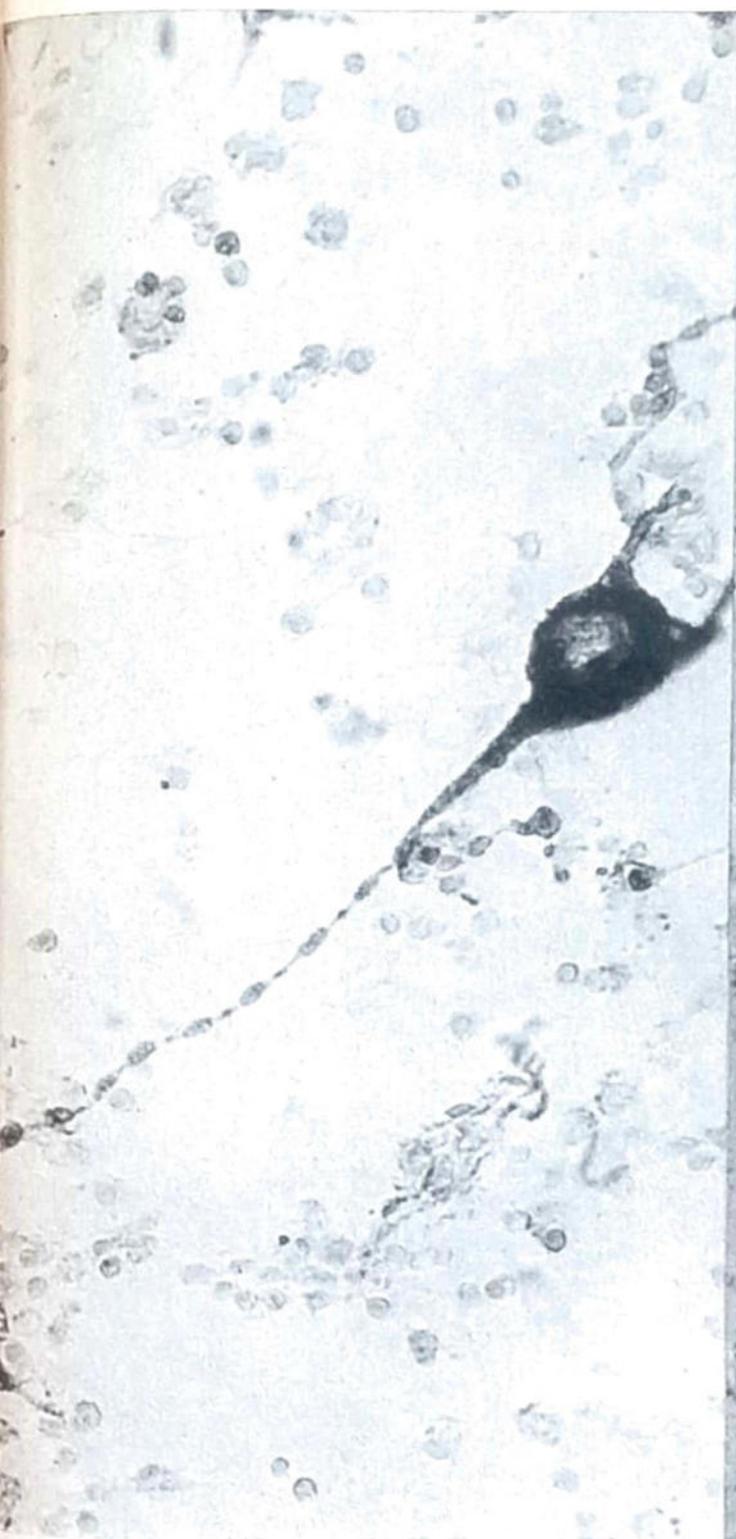
caractérisé sur l'humeur des malades atteints de dépression.

**Le cas des maladies neurologiques.** Un des plus beaux exemples d'une thérapeutique issue des acquisitions sur le mécanisme moléculaire du fonctionnement du système nerveux est sans aucun doute la thérapeutique de la **maladie de Parkinson**, développée au cours des toutes dernières années (Hornykiewicz).

Tenant compte de l'observation que le blocage des récepteurs dopaminergiques ou l'insuffisance de dopamine, un des médiateurs des noyaux gris centraux du système nerveux, produit une altération de la tonicité musculaire et des mouvements involontaires et automatiques, comparables à ceux de la maladie de Parkinson, Hornykiewicz a proposé l'emploi de la L-DOPA, une molécule à partir de laquelle est synthétisée la dopamine, dans la maladie de Parkinson. La L-DOPA étant rapidement dégradée après absorption, il a fallu adjoindre à celle-ci des drogues qui empêchent cette dégradation, permettant l'arrivée dans le système nerveux central d'une dose suffisante pour favoriser la synthèse de dopamine. Il est hors de doute que cette médication a transformé l'existence d'un très grand nombre de personnes atteintes de la maladie de Parkinson, affection parmi les plus fréquentes du système nerveux.

Parmi les maladies neurologiques, l'épi-

lepsie est, sans aucun doute, la plus fréquente. Une étude récente, bien documentée, sur l'épilepsie en Allemagne, signale 340 000 cas d'épilepsie chronique, et un chiffre allant jusqu'à 5 % de la population (c'est-à-dire environ 3 millions de cas, si on compte tous ceux, qui une fois dans leur existence, ont fait une crise épileptique). Des chiffres semblables ont été relevés aux Etats-Unis et il y a tout lieu de penser qu'on ne s'en éloigne pas en France. C'est dire toute l'importance d'une thérapeutique de cette affection. Or, jusqu'à ces dernières années, la thérapeutique était, hélas, obligée de faire appel à des drogues qui, très efficaces contre les crises, dépriment la respiration de toutes les cellules nerveuses avec les inconvénients qui en résultent. Récemment, on s'est attaché, dans notre laboratoire, à l'étude des drogues qui, majorant le niveau d'un médiateur inhibiteur, le GABA, dans le système nerveux central, peuvent freiner par un mécanisme physiologique les crises convulsives. Nous pensons qu'une nouvelle voie peut ainsi être ouverte pour la thérapeutique de l'affection neurologique la plus fréquente. Il convient de remarquer que les analogues structuraux qui bloquent l'enzyme de la dégradation du GABA et augmentent le taux de ce médiateur inhibiteur, améliorent les performances des animaux de laboratoire, tels la souris (dans des tests de conditionnement), le pois-



son ou le rat, alors que les barbituriques couramment employés les altèrent.

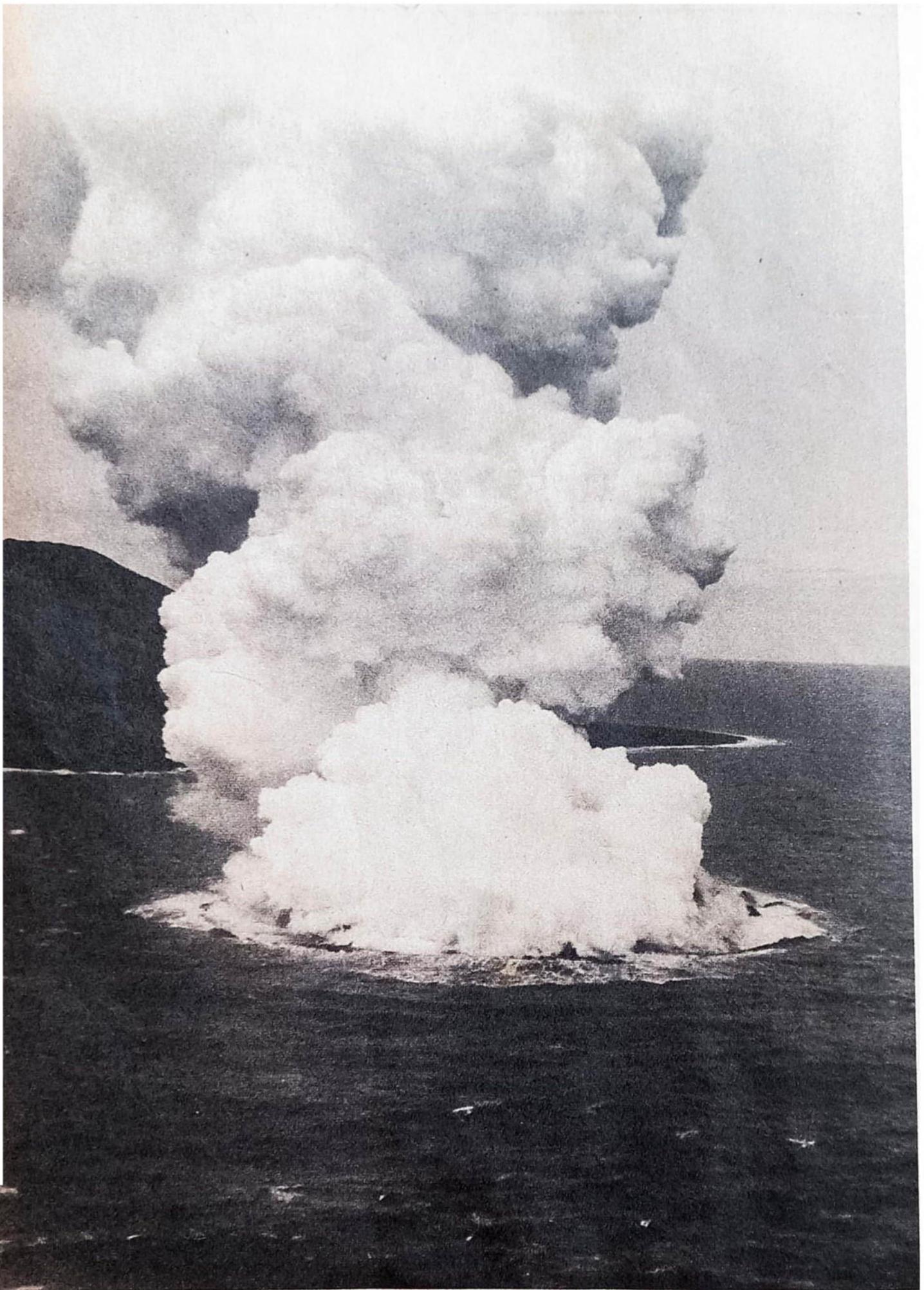
Il ne pouvait être question d'exposer dans cet article tous les progrès réalisés au cours des dernières années en neurochimie. Nous avons sélectionné des exemples qui nous étaient particulièrement familiers. Il nous semble qu'ils suffisent pour montrer que la neurochimie est arrivée à un stade où peuvent être traités, avec succès, des problèmes aussi importants que ceux qui concernent le mécanisme moléculaire du fonctionnement du système nerveux et de l'organisation des facultés psychiques, les maladies génétiques du système nerveux et leur prévention, les bases moléculaires qui conditionnent le succès des

agents pharmacologiques et les possibilités offertes pour en produire de nouveaux.

La connaissance des mécanismes chimiques intervenant au cours du développement du cerveau a déjà apporté des renseignements précieux sur le plan de la prévention de certaines déficiences du système nerveux.

Les maladies mentales, dont la thérapeutique médicamenteuse a connu des succès très appréciables, posent encore des problèmes difficiles à résoudre. Mais le cortège des moyens dont dispose à présent la neurochimie permet d'augurer des progrès spectaculaires.

**Paul MANDEL**



United Press.

*Le volcanisme et le milieu marin sont certainement intervenus dans l'apparition de la vie sur notre planète.*

# LUEURS SUR L'ORIGINE DE LA VIE

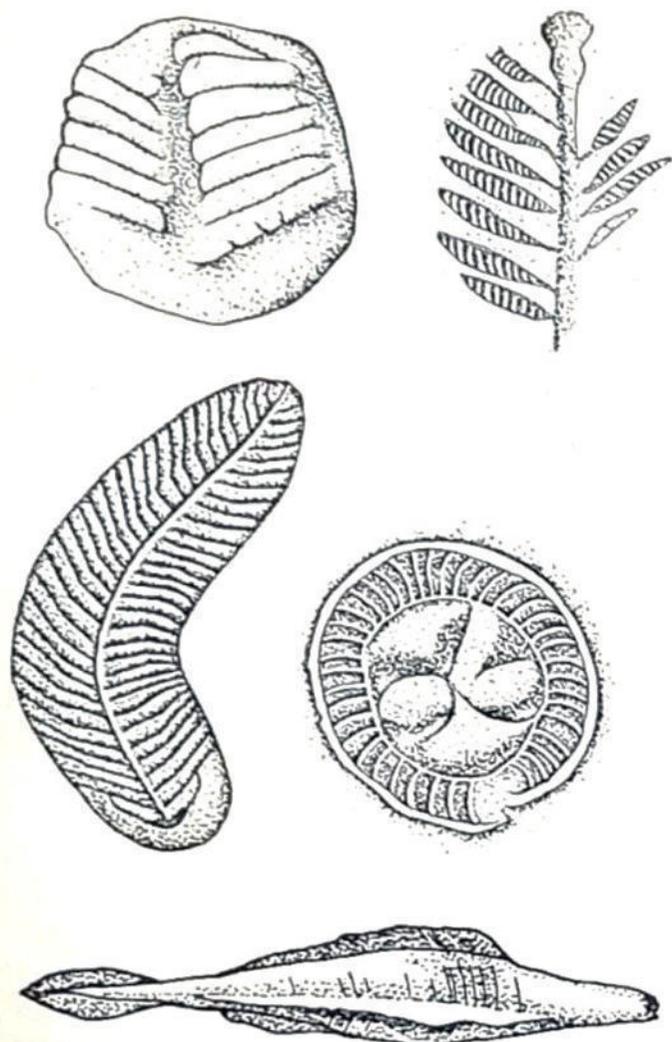
*On ne pourra probablement jamais reconstituer au laboratoire une cellule vivante. Mais on y a déjà obtenu des molécules complexes sur le modèle des acides nucléiques et dans la voie des protéines. L'intérêt de ces travaux est de nous faire entrevoir quelques-uns des mécanismes par lesquels la vie a pu, il y a des milliards d'années, apparaître sur terre. Ils nous conduisent aussi à penser, avec les exobiologistes, que nous ne sommes certainement pas seuls dans l'univers.*

Les premières traces d'activité d'êtres vivants sur la Terre remontent à quelque trois milliards d'années. Elles ont été découvertes en Afrique du Sud, vestige de l'un des plus anciens socles continentaux, scorie basaltique émergée de l'océan primitif. On a trouvé des bactéries fossiles datées d'environ 2 milliards et demi d'années dans des terrains archaïques de l'Ontario. Il s'agit de bactéries en forme de bâtonnets, avant tout à fait l'apparence de certaines bactéries actuelles. Melvin Calvin, Prix Nobel de chimie 1961, pense qu'il pourrait s'agir de ferrobactéries, c'est-à-dire d'organismes anaérobies (vivant à l'abri de l'air oxygéné) qui puisent leur énergie dans des mécanismes de chimiosynthèse, en réalisant l'oxydation exothermique du fer. Des ferrobactériales semblables vivent aujourd'hui dans les eaux ferrugineuses.

Certains échantillons de roches formées il y a 2 milliards d'années et analysées par les méthodes de chromatographie ont fait découvrir qu'il existait aussi, en ce temps-là, des pigments chlorophylliens.

Cependant les premières empreintes végétales ne remontent pas au-delà de 1,8 milliard d'années. Il s'agit de thalles d'algues bleues. Des thalles de champignons bien conservés, datés de la même époque, ont été mis au jour dans certains silex du Canada.

Mais d'où viennent ces premiers êtres vivants ? Ont-ils surgi spontanément par la volonté d'un créateur transcendantal ? Ont-ils été apportés de mondes lointains par des météores zébrant l'atmosphère méphitique de



En haut, les quatre plus anciens animaux pluri-cellulaires connus (plus de 600 millions d'années). En bas, le premier des vertébrés connus. Apparenté aux lamproies actuelles, il vivait lui aussi à l'ère primaire (400 millions d'années).

la planète juvénile, comme le suggérait, au début de ce siècle, le lauréat du Prix Nobel de chimie 1903, Svante Arrhenius ? Sont-ils les produits d'un fabuleux hasard, comme le croit Jacques Monod, prix Nobel de physiologie 1965 ? Ou l'apparition de la vie sur la Terre et l'évolution des systèmes vivants sont-ils, comme nous aurions plutôt tendance à le penser, les effets de lois cosmiques dont nous n'entrevoions, sans les expliquer, que la mystérieuse grandeur ?

### Le vivant n'est construit que de matière

Une chose est certaine, les systèmes vivants ne sont pas constitués d'autre chose que d'éléments semblables à ceux que l'on trouve dans le caillou du chemin, dans l'eau de la rivière, ou dans la fumée polluante d'une usine. Ce sont essentiellement des atomes de carbone (symbole chimique C), des atomes d'hydrogène (H), des atomes d'oxygène (O), des atomes d'azote (N).

Il n'y a pas de matière vivante sans ces quatre éléments fondamentaux, liés en molécules diverses dans lesquelles s'associent, ensuite, de manière indispensable, des atomes de phosphore (P), de soufre (S), de magnésium (Mg), de fer (Fe), etc.

Mais à partir de quoi et comment ces atomes s'organisèrent-ils à l'orée des temps géologiques, c'est-à-dire lorsque le globe terrestre, issu du large disque de gaz et de poussières fait de la matière du Soleil juvénile, formé lui-même il y a près de 5 milliards d'années, se fût suffisamment refroidi pour acquérir une certaine stabilité ?

En ce temps-là, il y a quelque 4,5 milliards d'années, il y aurait eu, autour du globe terrestre, du méthane (formule chimique  $CH_4$ , c'est-à-dire que sa molécule constitutive est formée de 4 atomes d'hydrogène liés à un seul atome de carbone), de l'ammoniac ( $NH_3$ , où 3 atomes d'hydrogène sont liés à 1 atome d'azote), des molécules d'hydrogène libre et d'azote libre, plus, venant de l'intense activité volcanique de surface traduisant les transformations chimiques de l'écorce terrestre en formation, du gaz carbonique ( $CO_2$ ) et de l'eau ( $H_2O$ ).

Il n'y avait pas d'oxygène libre en permanence. L'oxygène de l'air que nous respirons, et sans lequel notre métabolisme ne pourrait que cesser de fonctionner, est constamment renouvelé par l'activité de photosynthèse des végétaux verts, par l'intermédiaire de leurs molécules de chlorophylle.

L'atmosphère primitive était donc réductrice, non oxydante. Et sur elle agissait un rayonnement solaire dont la composition spectrale était différente de celle qui est aujourd'hui analysée à la surface du sol. Car l'oxygène forme, en haute altitude, un écran d'ozone (ou oxygène tri-atomique  $O_3$ ), retenant les courtes longueurs d'ondes de l'ultra-violet émis par le soleil.

Ces longueurs d'ondes sont extrêmement pénétrantes et elles désorganiserait les fragiles édifices vivants ; mais, il y a quatre milliards d'années ou un peu plus, leur énergie a pu, au contraire, être au point de départ de la grande aventure.

### De la théorie à l'expérimentation

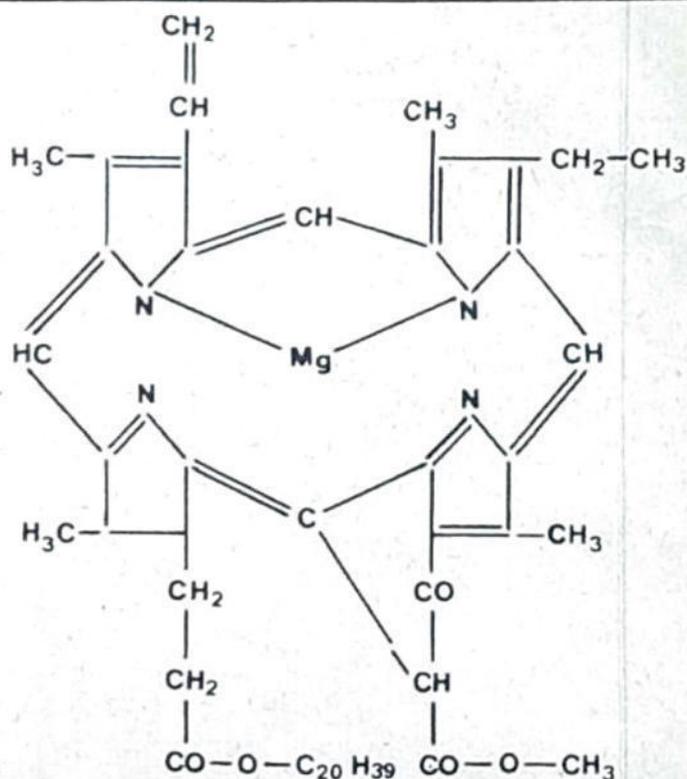
On crut, jusqu'à l'obtention de l'urée de synthèse par le chimiste allemand Wöhler, en 1828, que les matières organiques ne pouvaient être formées qu'au sein des êtres vivants. Les produits de synthèse se multipliant tout au long du XIX<sup>e</sup> siècle, l'Italien Giglio Toss présenta en 1910, pour la première fois, une hypothèse scientifique sur l'origine de la vie, faisant intervenir un apport d'énergie pour la transformation de molécules préexistantes en structures organiques.

Vers 1926, le biologiste britannique J.B.S. Haldane évoquait l'existence, à l'orée des temps géologiques et dans les océans primitifs, d'une « soupe chaude et salée », véritable réservoir de molécules pré-organiques sur lequel agissait le rayonnement solaire. En 1930, le théoricien soviétique Alexandre Oparine renforçait cette idée et procédait à des observations sur les coacervats, systèmes physiques de plusieurs phases liquides présentant de fortes analogies avec le protoplasme des cellules vivantes.

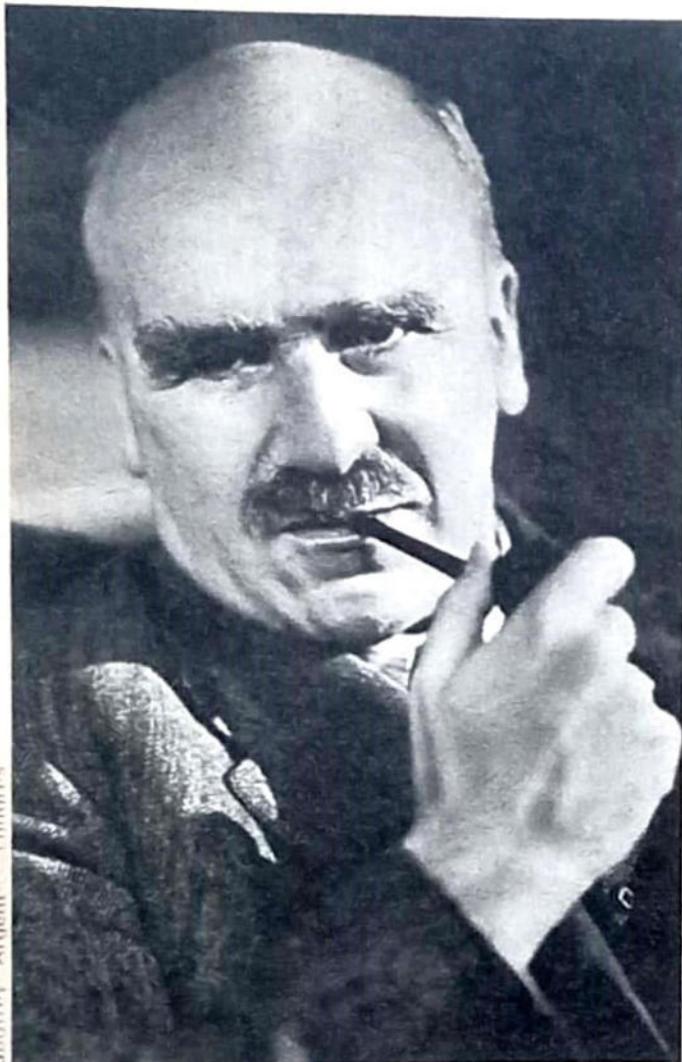
En 1938, notre compatriote Alexandre Dauvilliers, en collaboration avec le docteur Desguin, développait, sur des voies un peu différentes, une théorie photochimique de l'origine de la vie selon laquelle, dans des lagunes peu profondes, sous l'action d'un rayonnement solaire polarisé par la présence fortuite d'un cristal biréfringent, la première molécule asymétrique avait pu naître, imposant ensuite sa structure à une « formation géologique d'un nouveau genre », née elle-même de l'action photosynthétique primordiale (non chlorophyllienne).

Oparine expliquait : « Nous pouvons supposer que, dans l'atmosphère de la Terre primitive, de nombreuses substances organiques variées et complexes furent formées à partir d'autres substances comparativement plus simples, et principalement à partir de méthane, d'ammoniac, de vapeur d'eau et

d'anhydride sulfureux sous l'influence de décharges électriques et du rayonnement ultra-violet. Avec la pluie et d'autres précipitations, ces substances complexes tombèrent dans l'hydrosphère primitive. Leurs transformations se poursuivant dans ce milieu nou-



Sans chlorophylle (en haut), c'est-à-dire sans végétaux verts, pas d'oxygène, donc pas de vie animale.



Le biochimiste britannique Haldane, mort en 1964.

veau, elles se compliquèrent encore, et le phénomène prit certains caractères originaux ».

Ce n'est cependant qu'en 1953 que des expériences sérieuses autant qu'ambitieuses furent menées aux Etats-Unis sur l'origine purement matérielle de la vie.

### Les expériences de Stanley S. Miller

Stanley S. Miller était un jeune étudiant, élève d'un cosmologiste de réputation mondiale, Harold C. Urey. Il simplifia au maximum les conditions requises par Oparine pour tenter la synthèse de produits primordiaux en milieu réducteur.

Son matériel d'expérimentation était composé des classiques tubes de verre et ballonnets de laboratoire, plus, selon le schéma en page 154, quelques accessoires non moins classiques : trois robinets, un manchon de réfrigération, deux électrodes alimentées par un courant électrique discontinu plongeant dans le plus volumineux des ballonnets, et un raccord vers une pompe pneumatique pour faire le vide avant le démarrage de l'expérience. Les seuls gaz introduits étaient

de l'hydrogène, du méthane et de l'ammoniac.

Le plus petit des ballonnets fut soumis à un chauffage permettant à l'eau qui l'alimentait de se transformer en vapeur (1 sur le schéma). Cette vapeur, suivant le tube en verre (2), gagnait le gros ballonnet rempli du mélange gazeux (3). C'est là qu'intervenaient des salves d'étincelles disruptives (analogues à celles qui éclatent entre les électrodes d'une bougie de moteur à explosion), sous une tension de 60 000 volts ; elles figuraient les décharges de la foudre.

L'appareil resta en fonctionnement une semaine entière. Les produits synthétisés, condensés grâce à un système de réfrigération très simple (4), se déposaient dans la partie inférieure du tube coudé en U (5).

Prélevés aux fins d'analyse, ces produits comblèrent les vœux du jeune chercheur. Il y avait là, non pas « n'importe quels produits conçus au hasard de recombinaisons moléculaires », mais **des molécules organiques de formules chimiques identiques à celles que l'on trouve chez les êtres vivants.**

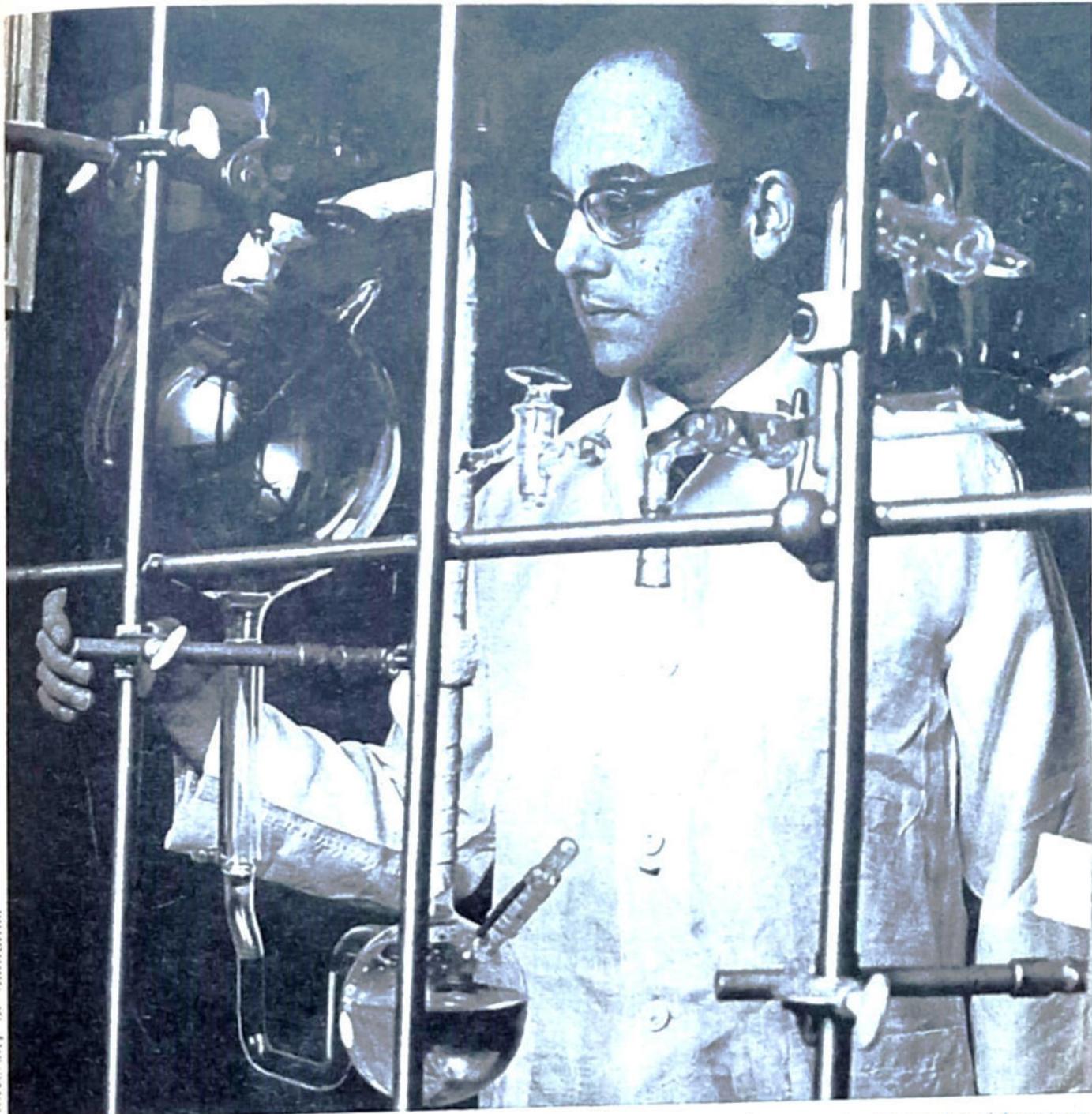
On décéla de l'acide et de l'aldéhyde formique, de l'acide cyanhydrique, de l'acide acétique, de l'urée et de la méthylurée, de l'acide formique, quelques traces d'autres composés, et des résidus dont le gaz carbonique et l'acide carbonique. Mais il y avait surtout des acides aminés. On en dénombra cinq : de l'acide aspartique, de l'acide glutamique, de l'alanine, de la glycine et de l'acide aminobutyrique.

### Vers le plus complexe

Miller répéta ses expériences plusieurs fois et de différentes façons, substituant par exemple l'ultraviolet aux décharges électriques simulant la foudre. Ses continuateurs employèrent des rayons X, la simple lumière du soleil, de la chaleur, la radioactivité naturelle ou artificielle. Ils opérèrent notamment sans méthane, sans ammoniac, avec de l'azote, du gaz carbonique, etc., mais, toujours, pourvu qu'ils agissent en milieu réducteur, ils obtinrent des produits équivalents.

En 1960, le Dr Oró, de l'université de Houston, Texas, eut l'idée de mettre en présence de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique. Il les mélangea à de l'eau et chauffa la solution pendant 24 heures sans descendre au-dessous de 90 °C. Il synthétisa ainsi de l'adénine, une des molécules fondamentales des acides nucléiques, programmeurs de la constitution des êtres vivants et de leur métabolisme, et l'un des constituants des molécules stockeuses d'énergie comme l'ATP (acide adénosine triphosphorique).

Cyril Ponnamperna, de la division d'exobiologie de la NASA, sans utiliser l'acide cyanhydrique mais en irradiant le mélange de Miller avec des électrons accélérés dans



Stanley S. Miller synthétisa le premier des acides aminés dans les conditions prévues par les théoriciens.



Oparine, grand théoricien de l'origine de la vie.

un cyclotron, obtint, comme Oró, de l'adénine. Il semble donc bien que ce corps, comme les sucres simples, les acides gras et les acides aminés, est dans la « lignée » des synthèses organiques obtenues en milieu réducteur et abiotique : le milieu de la lithosphère, de l'hydrosphère et de l'atmosphère primitives de la Terre.

En 1963, la quasi-totalité des acides aminés couramment utilisés par la vie (une vingtaine), furent synthétisés par Sydney Fox, de l'Institut d'évolution moléculaire de l'Université de Miami, qui soumit le mélange de Miller à une température de l'ordre de 1 000 °C.

Les seuls acides aminés courants non synthétisés furent ceux qui contiennent du soufre, la cystine et la méthionine. Mais où auraient-ils trouvé leur soufre, les molécules constitutives du mélange de Miller n'en intégrant pas ? ...

Mais, depuis 1930, nous l'avons vu, Oparine a suggéré qu'il existait de l'anhydride sulfureux dans l'atmosphère primitive; cet anhydride sulfureux étant le produit normal d'une réaction de l'oxygène sur le soufre des sulfures métalliques au cours de la constitution de la biosphère. De toute façon, l'intense activité volcanique de la terre juvénile fut forcément productrice de composés soufrés.

Un acide aminé soufré, la méthionine, est apparu pour la première fois de manière spontanée en 1967, après irradiation à l'ultraviolet d'une solution contenant du thiocyanate d'ammoniac, lequel s'était lui-même formé spontanément à partir d'un mélange d'ammoniac, de gaz carbonique et d'hydrogène sulfuré.

### De nouveaux pas dans l'organisation

Sydney Fox ayant porté un mélange sec de 18 acides aminés différents sur de la lave réchauffée à 170°C, température de cette lave lorsqu'elle surgit des flancs du volcan Kāpopo, aux îles Hawaï, où elle avait été prélevée, assista à une polymérisation spontanée de molécules qu'il nomma protéinoïdes, ce qui signifie à peu près « caricatures de protéines ». En effet, ces molécules n'ont ni la complexité, ni les qualités biochimiques des protéines. L'arrangement séquentiel des acides aminés en leur sein est, selon l'expression de Fox lui-même, « hautement ordonné », mais sans signification particulière, bien que chaque acide aminé s'y dispose, par rapport aux acides aminés avoisinants, dans les conditions qui régissent la formation des molécules allostériques.

Comme le souligne Fox, cette découverte est intéressante du point de vue philosophique en ce qu'elle montre, en l'absence de toute information génétique, une tendance à l'organisation. Elle fut confirmée, postérieurement à 1970, par la synthèse de polymères biologiques en phase solide, effectuée par L. Orgel, du Salk Institute de San Diego, et par les travaux de Katchalsky, du Weizman Institute de Rehovot, en Israël.

En vérité, il était difficile d'admettre, comme le postulaient certains théoriciens, que les structures géniques fussent au point de départ de l'organisation. Il semble plus probable qu'elles aient été, à un certain moment, les instruments des systèmes en voie d'organisation pour leur autoreproduction dynamique et pour leur autoasservissement cybernétique.

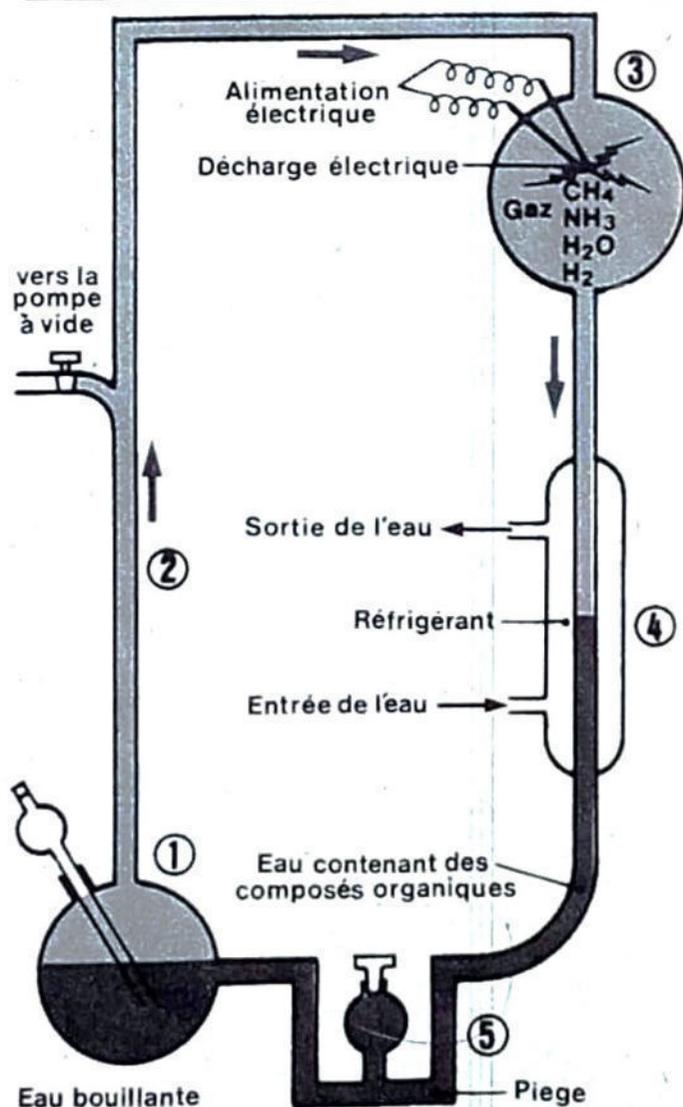
Ceci veut dire que les constituants des acides nucléiques furent sans doute préformés en même temps que les amino-acides s'organisaient en structures allostériques préprotéiniques, et que celles-ci purent ensuite les utiliser.

De fait, Ponnamperuma, en collaboration avec Sagan, autre spécialiste de l'exobiologie, en bombardant à l'ultraviolet et en pré-

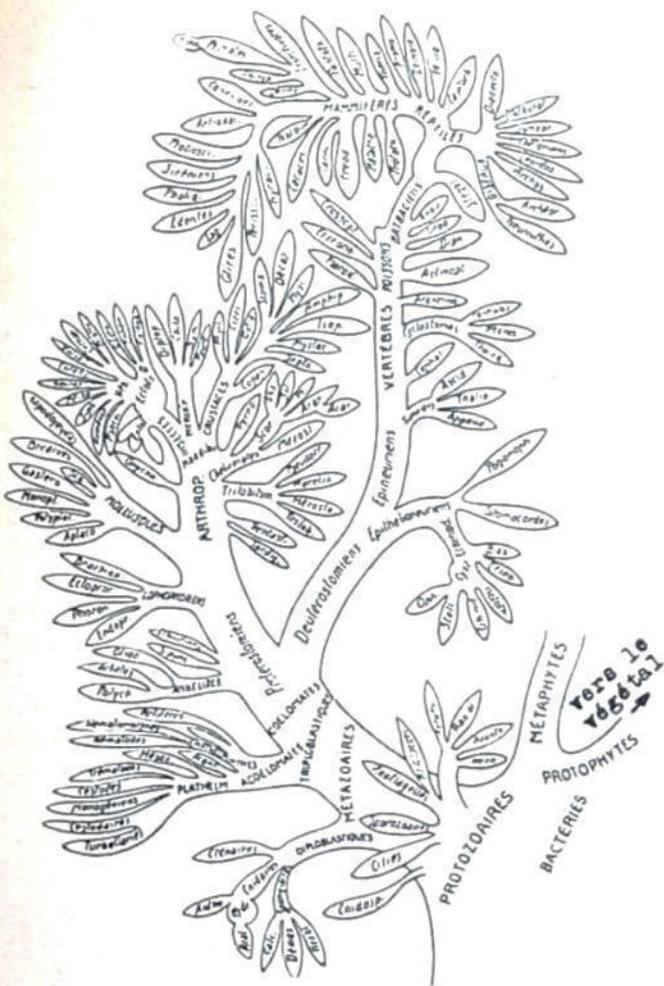
sence d'eau un mélange constitué par de l'adénine, du ribose (sucre associé aux bases dans les acides nucléiques), et de l'acide phosphorique, également constituant des mêmes acides nucléiques, ont obtenu, tout aussi spontanément que Fox ses protéinoïdes, plusieurs nucléotides qui sont des « maillons » d'acides nucléiques. Ils obtinrent en même temps des ébauches d'ATP, molécules emmagasinant de l'énergie déjà citées plus haut.

Puis Schram, en Allemagne, partant de l'idée qu'il existait probablement d'importants gisements de phosphates à l'orée des temps géologiques, traita les nucléotides de Ponnamperuma et Sagan avec de l'acide métaphosphorique sous une température de l'ordre de 60°C et vit se former des chaînes moléculaires rappelant les macromolécules constitutives des acides nucléiques.

Enfin Fox, mélangeant ses protéinoïdes, obtint des microsphères isolées, c'est-à-dire de petites gouttes à structure moléculaire s'individualisant du milieu par formation spontanée de membranes isolantes. Ceci montrait que l'hypothèse de la coacervation, énoncée quelque 40 années auparavant par



Le très simple montage de laboratoire avec lequel Stanley S. Miller, alors étudiant, parvint il y a plus de vingt ans à former des acides aminés, constituants fondamentaux de la matière vivante.



Au-delà des notions actuelles sur la genèse de la vie, les mécanismes de l'évolution nous échappent.

Oparine, pouvait effectivement être une étape de l'organisation de la vie. Comme l'a répété souvent P.P. Grassé, l'un des biologistes les plus éminents que nous connaissons : « La vie ne se manifeste que dans des unités individuelles et jamais en dehors d'elles. »

La formation des protéinoïdes, puis des microsphères de Fox fait apparaître la singulière rapidité, allant en croissant, de l'auto-organisation : quelques heures pour voir s'assembler des acides aminés en protéinoïdes, et quelques minutes seulement pour obtenir des microsphères...

### Le problème de la dissymétrie

C'est Louis Pasteur, qui, en 1851, à la suite des fameuses recherches sur les paratartrates, mit en évidence la dissymétrie moléculaire caractéristique de la matière vivante.

Or, aucun des produits obtenus spontanément par Miller et ses continuateurs n'est dissymétrique : ils sont tous, statistiquement, formés d'autant de molécules dextrogyres, c'est-à-dire faisant tourner le plan de polarisation de la lumière qui les traverse vers la droite, que de molécules lévogyres, faisant tourner le plan de polarisation de la lumière vers la gauche.

Pratiquement toutes les molécules qui struc-

turent les systèmes vivants actuels sont lévogyres. Comment cette dissymétrie, indispensable à la dynamique de la vie (la dissymétrie inverse serait également utilisable), est-elle apparue dans un milieu abiotique ?

Pasteur pensait qu'il fallait voir en elle un effet de la dissymétrie cosmique (par exemple celle du système solaire qui ne serait pas sa réplique en mouvement dans un miroir) ; Dauvillier fit intervenir l'interposition fortuite, en une seule fois, comme nous l'avons déjà signalé, d'un cristal biréfringent détruisant les énantiomorphes, c'est-à-dire les répliques dextrogyres des molécules lévogyres dans un complexe macromoléculaire en formation. Bernal, dans les années 1940, suggérait une discrimination similaire, mais beaucoup plus étendue et donc moins liée au hasard, de molécules s'organisant sur des boues argileuses.

Expérimentant en 1970, et utilisant l'argile, en conformité avec les hypothèses de Bernal, l'Israélien Katchalsky réalisa des biosynthèses en chaînes dissymétriques atteignant des poids moléculaires de l'ordre de 4 000 par assemblage d'une cinquantaine de monomères évidemment dissymétriques eux-mêmes.

A partir de là on peut imaginer l'apparition de processus autocatalytiques fondés sur une spécificité géométrique (et répondant aux lois de la cybernétique) dans des structures plus ou moins similaires aux coacervats d'Oparine ou aux microsphères de Fox. Mais, en vérité, les choses ne sont pas si simples.

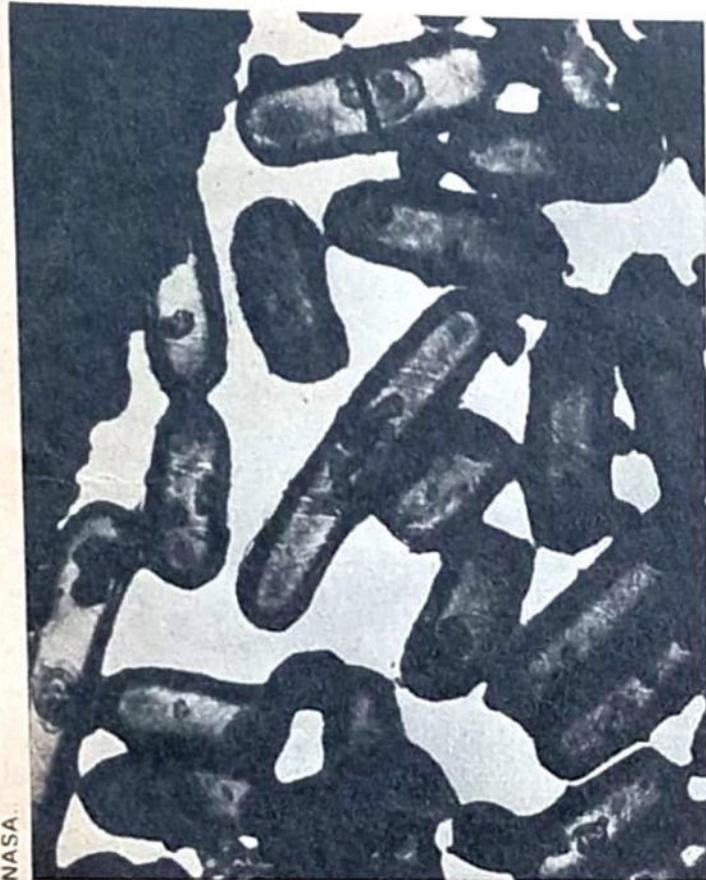
### Le pas de la vie

Les travaux sur la thermodynamique des systèmes irréversibles sont en faveur de l'auto-organisation de systèmes isolés lorsqu'un certain niveau de complexification est atteint.

On sait que ce terme complexification est un néologisme créé par Pierre Teilhard de Chardin. Il définit un accroissement d'organisation qui est, certes, quantitatif comme une simple complication, mais sous lequel se découvre le principe de la structuration par lequel le tout est plus que la somme de ses parties (et ici le tout est non seulement la structure elle-même, mais le nombre des rapports qu'elle peut entretenir avec les éléments du milieu ; nombre qui croît de manière exponentielle).

Ceci veut dire que la complexification de la matière dans les systèmes vivants serait la source de ces qualités nouvelles (par rapport au physico-chimique) que sont le physiologique, puis le psychique.

Le théoricien Prigogine a schématiquement démontré que dans des systèmes ouverts éloignés de l'état d'équilibre, comme le pourraient être les coacervats d'Oparine (plus complexes que les microsphères de Fox et



NASA

Les conditions dans lesquelles vivent et se reproduisent certaines bactéries, telles celles-ci trouvées dans des eaux très alcalines, font envisager la possibilité de vie sur des planètes lointaines.

pouvant inclure des agents catalytiques) sont possibles une auto-sélection des éléments puisés à l'extérieur, leur utilisation en vue d'une auto-reproduction, et même l'évolution permanente de ces complexes physiques vers la complexification grâce à laquelle ils parviendraient à la véritable qualité biologique.

Si nous admettons que des états pré-biologiques tels que la « soupe chaude et salée » de Haldane ou la « formation géologique d'un nouveau genre » de Dauvilliers ont pu exister à l'orée des temps géologiques, et sachant que les premières traces d'activité d'êtres vivants (ou présumés vivants) remontent à quelque trois milliards d'années, la « vie », sur la Terre, aurait disposé d'environ un milliard d'années pour s'organiser.

### Des théories à la réalité

Il y a un goufre entre la plus compliquée des microsphères (ou des coacervats) et le plus simple des êtres vivants, une bactérie ou une amibe. Il est possible qu'on parvienne un jour, en laboratoire, à la synthèse d'une protéine, mais jamais on n'obtiendra une cellule vivante.

Dans l'unicellulaire, comme dans le pluricellulaire d'aujourd'hui, on trouve les traces d'un passé évolutif de plus de trois milliards d'années qu'il est impossible de reconstituer expérimentalement.

En outre, au moins chez l'animal, on découvre l'existence de phénomènes psychiques qui ne sauraient s'expliquer en simples termes de complexification physico-chimique. Aussi séduisante qu'elle soit, la théorie de l'émergence (1) n'est qu'un aveu d'ignorance sur la nature profonde de ces constituants fondamentaux du psychisme que sont la sensation, puis la conscience — sensation diffuse aux plus bas niveaux permettant le mécanisme réflexe et les comportements innés, puis sensation réfléchie, conscience de cette sensation et conscience d'exister.

Nous ignorons également tout du transformisme dont l'indiscutable évolution des espèces, révélée par la paléontologie, nous oblige à reconnaître l'existence. En invoquant des modifications du patrimoine héréditaire (en même temps que l'auto-coordination des systèmes vivants), on ne fait, à notre avis, que prendre l'effet pour la cause. Malgré le prestige — justifié — de la téléonomie (2) qui rend compte, grâce à la cybernétique, de la réelle finalité des organes dans les structures vivantes, elle est insuffisante pour faire admettre que la vie n'est que le produit du hasard de certaines structurations moléculaires et du jeu subtil de mutations incontrôlées.

### A la recherche des lois « cosmiques »

Les travaux de Miller et continuateurs, leurs indiscutables succès, sont un argument expérimental en faveur de l'universalité de certaines lois de complexification paraissant mener, par une suite de transformations évolutives, à l'élaboration des systèmes vivants.

A partir d'eux, il semble que l'on puisse prétendre que partout dans l'Univers où certaines conditions de milieu sont réalisées, les

(1) Emergence : théorie structuraliste énoncée par le biologiste Lewes en 1875, qui met en évidence que « le Tout est plus que la somme des parties ». En chimie, on constate que la combinaison de plusieurs éléments fournit un mélange doté de propriétés originales non incluses dans ces éléments séparés (rien ne fait prévoir l'eau dans les atomes d'hydrogène et d'oxygène). La complexification, de P. Teilhard de Chardin, implique l'émergence. Jacques Monod montre que les capacités intellectuelles s'expliquent par l'émergence qui découle de la multiplicité des interactions au sein des systèmes vivants dans leur évolution (et grâce au jeu génétique dans toute sa complexité). En gros, pour les mécanistes, les seuls faits de complexification, d'où découle l'émergence, explicitent suffisamment l'existence des sensations, de la conscience et du psychisme en général, comme ils rendent compte des qualités biologiques par rapport au physico-chimique.

(2) Téléonomie : propriété mécaniste, liée à une cybernétique organique, des systèmes vivants dotés de structures héréditaires sujettes à des mutations fortuites. Une nécessité d'adaptation des mutations conforme aux principes de sélection naturelle, rendrait compte du principe téléonomique et expliquerait l'évolution, de même que la finalité organique (l'œil sert indiscutablement à voir, c'est-à-dire à capter certaines vibrations électromagnétiques nécessaires à l'informatique organique). L'évolution est ainsi la conséquence du principe téléonomique, et non le résultat d'une finalité transcendante.

atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote (et les autres), s'organisent d'une certaine manière et non d'une autre.

La preuve en est apportée par l'observation astronomique (sous le signe des techniques spectroscopiques), au cours de ces dernières années, de l'existence, de molécules dites « organiques » au sein de nébulosités de l'espace interstellaire.

Déjà en 1940, on avait mis en évidence l'existence, dans de telles nébulosités, de cyanogène (CN), puis en 1963 d'hydroxyle (OH) ; en 1968 d'ammoniac (NH<sub>3</sub>) et d'eau (H<sub>2</sub>O) ; en 1969 de formaldéhyde (H<sub>2</sub>CO) ; enfin, en 1970, de monoxyde de carbone (CO).

Les mises en évidence de telles molécules se sont multipliées. On a découvert, cette même année 1970, de l'acide cyanhydrique (HCN), du cyanoacétylène (HC<sub>3</sub>N), de l'alcool méthylique (CH<sub>3</sub>OH), et de l'acide formique (CHOOH), puis, en 1971, du monosulfure de carbone (CS), du formamide (NH<sub>2</sub>CHO), de l'oxyde de silicium (SiO), du sulfure de carbonile (OCS), de l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN), de l'acide isocyanique (HNCO) puis isocyanhydrique (HNC), du méthylacétylène (CH<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H), de l'acétaldéhyde (CH<sub>3</sub>CHO) et du thioformaldéhyde (H<sub>2</sub>CS). En 1972 on a trouvé du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S), et en 1973 du monoxyde de soufre (SO).

Cette liste n'est d'ailleurs pas exhaustive.

Bien entendu, des systèmes vivants ne se développeront pas dans l'espace, en milieu simplement gazeux, mais ils le feront très probablement en milieu planétaire adéquat, comme ce fut le cas sur la Terre.

## La valse des milliards

Des observations de plus en plus fines nous permettent d'affirmer que d'autres étoiles que le Soleil sont dotées de systèmes planétaires. Notre galaxie est constituée d'une centaine de milliards d'étoiles, et si la statistique a la moindre valeur sur le peu de données que nous possédons actuellement quant aux systèmes planétaires de notre environnement immédiat (pour un rayon de l'ordre d'une ou deux dizaines d'années-lumière), on peut admettre qu'au moins un quart des étoiles de la galaxie (et probablement plus) sont dotées d'un cortège de planètes.

Sachant que notre propre système planétaire est formé de neuf planètes plus une trentaine de satellites, on peut prétendre qu'il y a au moins quatre planètes par système planétaire, ce qui ferait 100 milliards de planètes pour la galaxie.

Toutes ne sont pas aptes à développer et à entretenir des formes de la vie, puisque dans notre propre système il n'y a guère que la Terre (et, à la rigueur, peut-être Mars pour des organismes très simples), sur laquelle la vie et le psychisme aient une part prépondérante.

S'il y a seulement une planète sur 100 capable de développer et d'entretenir des formes de vie (soit 1 milliard) et seulement un quart parmi ces dernières dont les systèmes vivants ont un psychisme supérieur à celui de l'amibe, nous ne sommes pas seuls au monde...

D'autant plus que notre galaxie n'est qu'un système stellaire parmi des milliards d'autres plus ou moins semblables ou plus ou moins différents, mais formés d'étoiles, et, partant, d'étoiles probablement dotées de planètes sur lesquelles, dans certains cas, s'est certainement — du moins est-ce une bonne présomption — développée quelque forme de vie.

À quoi peuvent ressembler les extraterrestres ? À tout, mais peut-être aussi parfois à « quelque chose » qui ne serait pas tellement éloigné de nous-mêmes. Du moins psychiquement parlant !

Hilaire CUNY ■

*Le lecteur désireux d'en savoir plus lira : « L'origine photochimique de la vie », par Alexandra Dauvilliers (Masson, 1958) ; « L'origine de la vie sur Terre », par Alexandra I. Oparine (Masson, 1965) ; « Les origines de la vie - de l'atome à la cellule », par Joël de Rosnay (Ed. du Seuil, 1966), et « Origine et évolution de la vie », par Hilaire Cuny (Editeurs français réunis, 1973).*



NASA

*On ne désespère pas de découvrir des formes de vie sur Mars. Ce pourrait être le rôle des futures sondes spatiales américaines. Le sol de la planète révèle des traces d'érosion encore mal expliquées.*

## BIOLOGIE

Cette bibliographie, établie d'après le stock d'ouvrages de notre librairie, ne représente qu'une partie des ouvrages figurant dans notre catalogue général (1973). Prix F 10,00.

## BIOLOGIE GÉNÉRALE

**BIOLOGIE.** Encyclopédie de la Pléiade. — Sous la direction de Rostand J. et Tetry A. — La cytologie générale. L'embryologie. La genèse des monstres. La croissance et la régénération. Les métamorphoses animales. Le vieillissement et la mort. L'hérédité. La reproduction sexuée. La parthénogenèse. La greffe ou transplantation. La culture des tissus végétaux et des tissus animaux. Problèmes de l'évolution. L'adaptation. Le parasitisme. La genèse humaine. L'origine de la vie. Les virus. Glossaire. Index : des noms d'animaux, des noms de plantes, des matières. Table analytique. 2 072 p. 11 x 18, 661 fig. Relié. 1972 ..... F 73,00

**LA BIOLOGIE** (« Les Dictionnaires du Savoir Moderne »). — Sous la direction de Chauvin R. — Le monde de la vie commence à peine d'être connu et déjà plus de questions se posent que ne peuvent être données de réponses. A mesure que la science de l'être vivant se constitue, l'effrayante complexité des structures et des comportements devient plus apparente. Et pourtant, le savoir en ce domaine ne se compare pas avec ce qu'il était il y a un demi-siècle. Si le problème des origines de la vie se réduit à de fragiles hypothèses, on sait beaucoup sur la cellule, sur l'hérédité, sur le système nerveux... A partir de 1940, la génétique et la biologie moléculaire ont fait un énorme pas en avant. Ce que l'on sait déjà permet de poser des questions pertinentes sur ce que l'on ne sait pas encore, même si certains problèmes prennent des allures d'énigmes. Le présent ouvrage expose la totalité des connaissances actuelles en biologie et ouvre sur les perspectives d'avenir. Comme tous les livres de cette collection, il adopte la forme de l'Algo-livre: dans un dictionnaire alphabétique de 600 termes sont classés huit articles principaux.

**Tome I:** Les origines de la vie, la cellule, l'embryologie, la sexualité, croissance et sénescence, l'endocrinologie, la génétique et la physiologie générale. 544 p. 16,5 x 22. Tr. nbr. fig. Relié. 1970 ..... F 52,25

**Tome II:** Le règne animal, le règne végétal, l'écologie, la théorie synthétique de l'évolution, le comportement animal, les sociétés animales, l'eugénique, la bionique, l'exobiologie. 546 p. 16,5 x 22. Très nbr. fig. Relié. 1970 ..... F 52,25

## BIOLOGIE GÉNÉRALE. Lamotte et L'Heritier.

**Tome I:** Structure et fonctionnement de la cellule reproduction sexuée. L'objet de la biologie générale et les propriétés générales des êtres vivants. La structure et le fonctionnement de la cellule. Description générale de la cellule. Métabolisme cellulaire. Structure du cytoplasme organites cytoplasmiques. Le noyau et les chromosomes. La division cellulaire. Protocaryotes et virus. La reproduction sexuée. Les diverses modalités de l'alternance des phases. La méiose. Gamètes et gamétogenèse. La fécondation et son analyse expérimentale. La reproduction sexuée sans fécondation: parthénogenèse-apomixie. Les processus parasexués. La signification de la reproduction sexuée. 294 p. 15 x 21. 157 fig. 1968. F 55,00

**Tome 2:** Lois et mécanismes de l'hérédité. L'hérédité chez un organisme unicellulaire haploïde sans sexualité. Notion de gène, unité de mutation et de fonction. Le passage des gènes à travers la reproduction sexuée: la ségrégation mendélienne étudiée dans la phase haploïde. Le passage des gènes à travers la reproduction sexuée (suite): la ségrégation mendélienne chez les organismes diploïdes. La détermination du sexe et l'hérédité liée au sexe. La nature biochimique du matériel génétique et les diverses unités génétiques. Mutations et agents mutagènes. Polyploïdie et aneuploïdie. Les relations entre gènes et caractères. Le mécanisme de l'activité hétérocatalytique des gènes. Les mécanismes de régulation du fonctionnement cellulaire. L'hérédité non chromosomique. Les relations entre le noyau et le cytoplasme. Présentation d'un ensemble de résultats relatifs à un caractère quantitatif. Index alphabétique. 300 p. 15 x 21. 124 fig. en noir et couleurs. 1968 ..... F 55,00

**Tome 3:** Développement et morphogenèse. Les étapes du développement embryonnaire des Métazoaires. Les éléments de structure de l'œuf et les phénomènes de régulation. Les phénomènes d'induction; le centre organisateur des Amphibiens. L'étape mosaïque du développement. Les œufs à développement mosaïque. Développement et organogenèse dans le règne végétal. L'unité de l'organisme végétal. La régénération. La reproduction asexuée. La différenciation cellulaire. La construction des formes. Table alphabétique. 410 p. 15 x 21. 196 fig. 1969 ..... F 55,00

## BIOLOGIE GÉNÉRALE. — Trémolières J.

**Tome I:** Bases physico-chimiques de la biologie: Introduction. Les matériaux cellulaires. Les constituants chimiques de la cellule. L'énergie dans la matière vivante. Les états physiques dans la matière vivante. Métabolismes intermédiaires. Méthodes d'étude de la cellule et des éléments cellulaires. 552 p. 21 x 27. 3<sup>e</sup> édit. 1972 ..... F 49,00

**Tome II:** Physiologie cellulaire. — Les organites cellulaires: La biosynthèse: Fonctions cellulaires des acides nucléiques. Les organites de la biosynthèse. Les organites cellulaires: la mitochondrie, lysosomes. Croissance et multiplication d'une cellule. Croissance d'une population cellulaire ou espèces. Détérioration, dégénérescence et mort cellulaire. 520 p. 21 x 27. 103 schémas, 45 tabl. 2<sup>e</sup> édit. 1970 ..... F 49,00

**Tome III:** Physiologie du milieu intérieur et des organes: Le transformisme, les limites des nomenclatures. Origine de la pluricellularité. Le milieu intérieur. Constitution chimique. Forces réglant les échanges entre le milieu intérieur et les cellules. Compartiments corporels et espaces de diffusion. Masse maigre. Masse active. Système digestif: système hépato-adipoux. Système épurateur. Régulation rénale de l'excrétion d'eau et d'électrolytes. Maintien de l'osmorallité. Régulation de l'excrétion en cas d'apports anormaux. Système respiratoire capital d'oxygène et de gaz carbonique. Système cardio-vasculaire. Régulation de la masse circulante. Le sang. Mécanismes régulateurs de l'homéostasie du milieu intérieur. 416 p. 21 x 27. 2<sup>e</sup> édit. 1972 ..... F 47,00

## BIOLOGIE CELLULAIRE

## BIOLOGIE CELLULAIRE, Oubr A., Chanton R.

**Tome I:** Organisation de la cellule. Méthodes d'études de la cellule: techniques de préparation, procédés d'observation. Caractères généraux des cellules: forme et surface, dimensions, organisation, polarité, groupements cellulaires et relations intercellulaires, différenciation, structures non cellulaires. Protoplasme cellulaire: composition et propriétés chimiques, propriétés physiques. Constituants morphologiques et protoplasme. Paraplasme: Enclaves inertes du cytoplasme, membranes squelettiques. Conclusion sur la constitution cellulaire. Différenciation et dédifférenciation cellulaire. Table analytique des matières. Index alphabétique. 420 p. 16 x 22. 333 fig. 16 planches. 1971 ..... F 70,00

**Tome II:** Physiologie cellulaire. Échanges cellulaires: Réalité de la perméabilité cellulaire. Mécanisme des échanges cellulaires. Métabolisme cellulaire: Introduction: méthodes d'études du métabolisme, les agents du métabolisme, l'anabolisme, le catabolisme. La respiration cellulaire. Les fermentations. Les mouvements cellulaires: mouvements internes. Mouvements externes. La multiplication cellulaire. Les modalités de la multiplication cellulaire: l' amitose, la mitose. La méiose. Conclusion générale. Bibliographie sommaire. Table analytique des matières. Index alphabétique. 420 p. 16 x 22. 267 fig. 4 planches. 1971 ..... F 70,00

**BIOLOGIE CELLULAIRE, Loewy & Sinkevitz.** — Biologie cellulaire: Introduction. Le dénominateur commun de la matière vivante. La vie et la seconde loi de la thermodynamique. Histoire naturelle de la cellule. La fonction de la cellule, bases fonctionnelles de l'organisation biologique. La structure de la cellule, base matérielle des fonctions biologiques. Biologie statique. La vie et la classification périodique des éléments. L'eau et la vie. Les petites molécules. Les acides nucléiques, supports de l'information biologique. Les protéines, agents de la spécificité biologique. Biologie dynamique. La catalyse enzymatique, un mode de contrôle biologique. Des molécules aux structures biologiques. Les voies métaboliques. Les mitochondries, les chloroplastes et la fixation de l'énergie. Le noyau, la duplication et la transmission de l'information. Les ribosomes et la traduction de l'information. La substance cytoplasmique fondamentale et la conversion de l'énergie chimique en travail. Membranes et échanges. Régulations des fonctions et des structures de la cellule. Epilogue. Index alphabétique. 524 p. 16,5 x 25. Très nbr. fig. et tableaux. 1974 ..... F 85,00

**LA CELLULE.** — Durand M. et Favard P. — Morphologie de la cellule: Aspects statistiques de la morphologie cellulaire. Aspects dynamiques de la morphologie cellulaire. Constitution chimique de la cellule: Aspects statiques de la constitution chimique de la cellule. Aspects dynamiques de la constitution chimique de la cellule. Méthodes d'étude de la cellule: Méthodes d'étude morphologique. Méthodes d'étude chimique. Méthodes d'étude physiologique. 304 p. 15 x 22. 125 fig. en noir et en couleurs. Nouv. édit. 1974 ..... F 56,00

**LA CELLULE.** — Swanson C.P. — Traduit de l'américain. La base cellulaire de la vie. La structure des cellules. Les substances extra-cellulaires. Les cellules en général. La cellule en division: la mitose, la méiose. La cellule dans le développement. La mort de la cellule. 100 p. 14,5 x 19. 88 fig. 1967 F 15,55

**BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE.** — Berkaloïff A., Bourquet J., Favard P. et Gulnebaul M. — Cytoplasme et organites cytoplasmiques: Membrane plasmique. Hyaloplasme. Ribosomes. Réticulum endoplasmique. Appareil de Golgi. Mitochondries. Chloroplastes. Centrioles et dérivés centriolaires. Noyau Interphasique: Caractères généraux. Nucléoplasme et organites nucléaires. Division cellulaire: Chromosomes. Phénomènes morphologiques et phénomènes physiologiques de la mitose. Inhibiteurs de la mitose. Mécanismes dérivés de la mitose. Perméabilité et irritabilité cellulaire: Perméabilité de la membrane et échanges cellulaires. Irritabilité cellulaire: conduction de l'influx nerveux. Cellules et virus: Généralités. Bactériophages. Exemple de virus animal: le virus grippal. Quelques aspects particuliers de la biologie des virus. Appendice: La croissance exponentielle. Phase du développement de la culture. Paramètres de la croissance. Croissance continue: chimostat. 322 p. 15 x 22. 176 fig. en noir et en couleurs. 4<sup>e</sup> édit. 1973 ..... F 52,00

**LA VIE DE LA CELLULE A L'HOMME** — Coll. « Le Rayon de la Science » n° 15. — Coecatty M. (de). — Introduction. Le monde cellulaire. Les conquêtes des premiers organismes. Le système nerveux unificateur. L'harmonisation par les hormones. L'homme a-t-il inventé l'Homme? 192 p. 12 x 18. 100 illustr. et photos. 1962 ..... F 9,90

**LES GRANDS COURANTS DE LA BIOLOGIE.** — Rostand J. — La génétique en 1950. L'offensive des Mitchouriniens contre la génétique mendélienne. L'hérédité humaine. L'endocrinologie. L'embryologie. Le problème de l'évolution. La mutation expérimentale. Le progrès par l'arriération. La génération spontanée est-elle possible? 272 p. 12,5 x 20. 1951 ..... F 10,00

## GÉNÉTIQUE

**LES CHROMOSOMES.** — White M.J.D. — Traduit de l'anglais par Berkaloïff A. — Le noyau pendant l'interphase. Le mécanisme de la mitose. Nombre, forme et taille des chromosomes. Chromosomes polyténiques et chromosomes plumeux. La méiose. Les réarrangements chromosomiques. Problèmes particuliers à la méiose. Les chromosomes sexuels. Cytologie de la pathénogenèse. Le polymorphisme chromosomique dans les populations naturelles. Les réarrangements chromosomiques au cours de l'évolution. 196 p. 11 x 16. 26 fig. Relié toile souple. 1963 ..... F 24,00

**BIOCHIMIE GÉNÉTIQUE HUMAINE.** — Harris H. — Traduit de l'anglais par Pestel M. — Introduction. Quelques aspects de l'hérédité mendélienne chez l'homme. Métabolisme des acides aminés. Variations dans le métabolisme des hydrates de carbone. Les hémoglobines humaines. Substances constituantes des groupes sanguins. Les protéines plasmatiques. De quelques désordres métaboliques héréditairement transmis. Le problème du mode d'action des gènes. 320 p. 14 x 21. 68 fig. 1963 ..... F 68,00

**EMBRYOLOGIE.** — Houillon Ch. — Généralités: Historique. Les étapes du développement. Segmentation. Gastrulation. Organogénèse. Développement de l'œuf d'oursin. Développement des amphibiens: Dynamisme de la fécondation. Aspect morphologique du développement. Détermination de la métamorphose chez les amphibiens. Analyse de la gastrulation. Organogénèse. Développement des oiseaux: Déterminisme de la symétrie bilatérale. Aspect morphologique du développement. Analyse de la gastrulation. Organogénèse. Annexes embryonnaires. Développement des mammifères: Formation du blastocyste. Amniogenèse. Placentation. Premières étapes du développement humain. Embryologie expérimentale: Théories. Bases expérimentales du concept préformiste. Régulation chez l'oursin, chez les amphibiens, chez les vertébrés supérieurs. Phénomène d'induction. Processus biochimiques dans l'induction. Inductions d'ordre supérieur. 184 p. 15 x 22. 57 fig. en noir et en couleurs. 1970 ..... F 34,00

**GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION.** — Petit C. et Prévost G. — Génétique: Problèmes de l'hérédité. Identification du matériel génétique. Fonction autocatalytique du gène. La méiose, la caryogamie et leurs conséquences. Les altérations nucléaires et leurs conséquences. Échanges chromosomiques non méiotiques; parascualité. Structure fine du gène. Fonction hétérocatalytique du gène. Le code génétique et la synthèse des protéines. Régulation du métabolisme cellulaire. Évolution: Populations. Génétique des populations. Rôle de la sélection dans l'adaptation des populations naturelles. Espèces et spéciation. Différenciation des grands groupes. Évolution humaine. 392 p. 15 x 22. 218 fig. en noir et en couleurs. 1968 ..... F 58,00

**LES NOUVEAUX PYGMALIONS, aux confins de la génétique humaine.** Jean de Grouchy. — L'un des meilleurs spécialistes de la génétique humaine parle ouvertement de: L'avortement dit « thérapeutique ». L'insémination humaine artificielle. La fécondation hors des voies génitales. Les « bébés éprouvettes ». Le traitement des malformations congénitales. La stérilisation. Les manipulations de l'œuf. Le choix du sexe de l'enfant à naître. L'avenir de l'espèce humaine. Le futur que cela nous prépare... Le livre fait part de ce qui est médicalement rigoureux et de ce qui est pure science-fiction. 170 p. 13,5 x 21. Nombreuses figures. 1973 ..... F 24,00

**SEXUALITÉ.** Houillon Ch. — Lignée germinale: Définition. Historique. Ségrégation précoce du soma et du germe. La notion de lignée germinale est-elle généralisable? Conclusions. — Spermatogénèse: Comparaison spermatogénèse-ovogénèse. Spermogénèse. Biologie des spermatozoïdes. Ovogénèse: Caractères généraux. Structure de l'ovaire. Évolution nucléaire. Évolution cytoplasmique. Membranes de l'œuf. Achèvement de la méiose. Principaux types d'œufs. Biologie des ovules. — Fécondation: Définition, historique. Aspect général de la fécondation chez l'oursin. Phénomènes cytologiques de la fécondation. Manifestations de l'activation. Modalités, physiologie et anomalies de la fécondation. Parthénogénèse expérimentale. Parthénogénèse naturelle. Conclusions générales. Organogénèse de l'appareil urogénital chez les vertébrés: Aspect général de l'appareil excréteur. Notions d'anatomie comparée de l'appareil urogénital. Différenciation sexuelle. Déterminisme de la différenciation sexuelle. Hormones sexuelles et différenciation du sexe. Croisements à partir de phénotypes inversés. 200 p. 15 x 22. 54 fig. en noir et en couleurs. 1967 ..... F 36,00

**LA MUTATION HUMAINE** (Petite Bibliothèque Payot, n° 60). — Bertaux P. — Techniques de la prévision. Données nouvelles. Révision nécessaire. Fin de l'histoire. La guerre et la paix. Machines à penser, machines à gouverner. L'Éternel féminin. La jeunesse. Effets de la densification. La Persona. 280 p. 11 x 18. 6 fig. 1964 ..... F 6,80

**LES SCIENCES DU CERVEAU** (Coll. « Réalités de la Science » n° 2). — Chauchard P. — L'organe: L'anatomie du cerveau. L'histologie cérébrale découvre l'organisation intime du réseau neuronique. L'anatomie comparée révèle la supériorité du cerveau humain. L'autoconstruction du cerveau. Le point de vue de l'embryologie. La paléoneurologie explore la préhistoire du cerveau. Le fonctionnement élémentaire: Biophysique du cerveau: l'influx nerveux. Biochimie du cerveau. Physiologie du cerveau. Le cerveau et les conduites humaines: De la neurophysiologie à la psychophysiologie. Cerveau et machine: Le point de vue cybernétique. La médecine du cerveau (pathologie et thérapie). De la science à la philosophie. Une utilisation humaniste. Des perspectives neurophysiologiques: Nécessité d'une neurosociologie. La morale et le cerveau. Éducation de la volonté et pédagogie du cerveau. Conclusions: 216 p. 15 x 21,5. 47 fig. 1966 ..... F 18,50

**L'HOMME A SA DÉCOUVERTE.** — Charon J. E. — La nature, miroir de l'homme. L'émergence de la physique vers l'homme. L'immense problème du langage. L'apport de la physique à la biologie. La psychanalyse, science fondamentale du III<sup>e</sup> millénaire. Vers l'approfondissement de l'idée de « religion ». Le langage de l'art. L'homme et la société. Le phénomène humain dans l'évolution de l'univers. 254 p. 14 x 20,5. 1963 ..... F 20,00

**LE MYSTÈRE DE LA VIE.** — Wegmann H., traduit de l'allemand par Ghyka M. — La question du sens et de la valeur de la vie. Les frontières du monde vivant. Merveilles de l'organisme. De la vie naturelle à la vie de l'esprit. Le monde et son énigme. Dieu et le monde. 357 p. 14 × 23, 1954 ..... F 13,90

**QU'EST-CE QUE LA VIE ? Ses origines, ses formes, sa répartition (Coll. « Science-Poche » N° 48).** — Marquand J. — Le terme « vivant » est-il un terme scientifique utile ? Analogies. De l'apparition spontanée de la vie. Un lieu de séjour adapté à la vie. Antécédents. Dissymétrie de la nature; dissymétrie de la vie. Une conception plus large de la vie. Appendices, 144 p. 11 × 17, 11 fig. 1972 ..... F 9,00

**LES ORIGINES DE LA VIE. De l'atome à la cellule (Coll. « Le Rayon de la Science » n° 27).** — J. de Rosnay. — Qu'est-ce que la vie ? Les anciennes théories de l'origine de la vie. La vie à l'échelle microscopique. La vie à l'échelle moléculaire. D'où vient la vie ? Les nouvelles théories de l'origine de la vie. De la formation de l'univers aux premières molécules organiques. La complexification des molécules organiques. Le passage évolutif de la frontière entre l'inerte et le vivant. Les premiers organismes vivants. 192 p. 12 × 18, tr. nbr. fig. 1966 ..... F 9,90

**LES THÉORIES DE L'ÉVOLUTION.** — Ostoya P. — Origines et histoire du transformisme et des idées qui s'y rattachent. — Avant le transformisme. L'ouverture du débat transformisme. Lamarck. Entre Lamarck et Darwin : théorie cellulaire et embryologie. Charles Darwin. Les théories de l'hérédité de Darwin à Weismann. Du néotixisme à la génétique et au mutationisme. La paléontologie transformiste. Les théories générales devant la science moderne. Théories diverses. 317 p. 14 × 23, 5 fig., 1951 ..... F 9,90

**LE GROUPE ZOOLOGIQUE HUMAIN. Structure et directions évolutives.** — Teilhard de Chardin P. — Place et signification de la vie dans l'Univers. Un monde qui s'enroule. Le développement de la biosphère et la ségrégation des anthropoïdes. L'apparition de l'homme, ou le pas de la réflexion. La formation de la noosphère. La socialisation d'expansion : civilisation et individuation. La socialisation de compression : totalisation et personnalisation. Directions d'avenir. 172 p. 13 × 20,5, 6 fig., 1962 ..... F 11,50

**STRESS, FATIGUE, DEPRESSION. L'homme et les agressions de la vie quotidienne.** Bugard P. Tome 1 : Physiologie, neurophysiologie, psychologie, ergonomie. La fatigue musculaire. La fatigue sportive. Fatigue et rythmes biologiques. Fatigue et nutrition. Fatigue sensorielle. Stress et fatigue. Fatigues nerveuse et mentale. Ergonomie et fatigue. Quelques études concrètes sur la fatigue et le stress. Fatigue, insatisfaction et conflits. La fatigue dans les laboratoires « chauds » des centres nucléaires. Stress et fatigues aéronautique et cosmologique. La fatigue au volant. Sensibilité et fidélité des méthodes d'exploration du stress et de la fatigue. Bibliographie. 295 p. 13,5 × 21. 1974 ..... F 24,00

Tome 2 : Clinique, sociologie, symbolique et traitement. Petit historique des termes : travail, fatigue et asthénie. Névroses traumatiques. Neuro-physiologie du stress. La fatigue de la femme et de l'enfant. Clinique de la fatigue urbaine. Dynamique des relations pathogènes. Psychasthénie et fatigue chronique. Fatigues, stress et choc du futur. La fatigue et les moyens de défense du moi. Sémantique et symbolique de la fatigue. Comment décoloniser l'enfant et désaliéner l'adulte ? Stress, fatigue et asthénies — leur prévention. Stress, fatigues et asthénies — leur traitement. Bibliographie. Index alphabétique. 302 p. 13,5 × 21. 1974 ..... F 24,00

**L'USURE PAR L'EXISTENCE.** Bruit, rythme de vie, automation, ergonomie. — Burgard P. — Substratum énergétique et matériel du travail. La fatigue sensorielle et la fatigue nerveuse. Quelques notions sur la biochimie de l'activité et de l'usure humaines. Le monde du bruit. Organisation du travail moderne : l'automation. L'ergonomie, science de synthèse du travail humain. Les rythmes du travail et de la personnalité. Psychosomatique de la vie moderne. 212 p. 13,5 × 21,5, 47 fig. cart. 1964 ..... F 40,00

**LA LUTTE CONTRE LE VIEILLISSEMENT. Médecine et troisième âge.** — Weiser E. — Traduit de l'allemand. — Les limites de la vie : Quel âge l'homme peut-il atteindre ? La vie éternelle. Les femmes vivent plus longtemps ! La force du sexe faible. Le spectre de l'infarctus. Le rajeunissement : du rêve à la réalité : Les impasses de la science. Sérum, cellules et hormones. La chimie s'attaque à la vieillesse : de la jeunesse en éprouvette. Des pilules pour la mémoire. L'âge mûr : fiction et réalité : des hormones contre la ménopause. L'homme de 50 ans. Une vieillesse qui vaut la peine d'être vécue : les grans puissances qui gouvernent la santé. Le dernier quart de la vie. 208 p. 14 × 20,5. 1971. .... F 21,00

**ESPOIRS DE LONGUE VIE.** — Pr. Pech J.L. — Première étape : Mépris de la santé. Apparition de maladies dites nouvelles. Un hôte indésirable. Végétation inquiétante. Asphyxie lente. Squelettes fragiles. La fatigue moderne. Moyens de défense épuisés ou endormis. Inexplicables énigmes. Poisons sur poisons. Deuxième étape : La longévité humaine du XVI<sup>e</sup> siècle à nos jours. Caractères nocifs des éléments de moisissures. Plantes, bêtes et gens. Salubrité du pain. Les grands responsables. Les médecins bafoués. Utopies séduisantes. Pas de recul économique ou technique. Ni haines, ni rancunes. Troisième étape : Un grand espoir. Agir sur le terrain. Antibiotiques et eubiotiques. La vie d'animaux doublée. Essais industriels d'une alimentation nouvelle. L'alimentation, humaine, salubre est réalisable. Effets d'un siècle d'alimentation salubre. Du rêve aux réalités. Conclusions réconfortantes. — 280 p. 14 × 20,5, 1965 ..... F 11,50

## COLLECTION « QUE SAIS-JE ? »

**LE POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES.** — Collection dirigée par Paul Angoulvent. — Des mises au point claires, précises, actuelles de toutes les grandes questions. — L'Encyclopédie de l'homme moderne. Chaque vol. 125 p. 11,5 × 18 ..... F 5,00

- 68. L'embryologie (M. Caullery).
  - 113. Génétique et hérédité (M. Caullery).
  - 1409. Biochimie et hérédité (Chapeville F.).
  - 989. La cellule vivante (H. Firket).
  - 1274. La culture des tissus (J. Verne et J. Hébert).
  - 1288. La culture d'organes (M. Sigot).
  - 181. Le moteur vivant (Dr P. Chauchard).
  - 390. La fécondation (J. Carles).
  - 39. Les hormones (P. Rey).
  - 50. La sexualité (L. Gallien).
  - 727. La vie sexuelle (Dr P. Chauchard).
  - 1156. La biologie humaine (E. Schreiber).
  - 734. Rythmes et cycles biologiques (A. Reinberg)
  - 1257. Cybernétique et biologie (A. Goudot).
  - 373. Le phosphore et la vie (A. Demolon et A. Marquis).
  - 650. Le potassium et la vie (A. Reinberg).
  - 757. Le calcium et la vie (J. Stolkowski).
  - 872. Le magnésium et la vie (Dr Didier-Bertrand).
  - 1061. Les acides nucléiques (M. Privat de Gatilhe).
  - 236. La mort (Dr P. Chauchard).
- Chaque vol. .... F 5,00

### COMMANDES PAR CORRESPONDANCE

Les commandes doivent être adressées à la **LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE**, 24, rue Chauchat, Paris (9<sup>e</sup>). Elles doivent être accompagnées de leur montant, soit sous forme de chèque bancaire ou de mandat-poste (mandat-carte ou mandat-lettre), soit sous forme de virement ou de versement au Compte Chèque Postal de la Librairie : Paris 4192 - 26. Au montant de la commande doivent être ajoutés les frais d'expédition et d'emballage : Taxe fixe forfaitaire F 2,00 plus 5% du montant total de la commande — Frais de recommandation : France : F 1,50, Étranger : F 3,00. Sans frais d'expédition toute commande supérieure à 100 F.

Il n'est fait aucun envoi contre remboursement.

**LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE, 24, rue Chauchat, PARIS (9<sup>e</sup>)**  
La Librairie est ouverte de 8 h 30 à 12 h 30 et de 14 h à 18 h 30. Fermeture du samedi 12 h au lundi 14 heures.

**LE PETIT JEAN A TOUJOURS ÉTÉ UN PEU RÊVEUR.  
L'AUTOMOBILISTE QUI L'A TUÉ AUSSI.**



Jean avait huit ans et demi. Il était souvent dans la lune. C'est un petit défaut qui faisait sourire ses parents.

Jusqu'au jour où il a rencontré un automobiliste qui avait le même défaut que lui.

Il traversait et l'automobiliste l'a tué.

Un bon conducteur pourtant, qui tenait toujours bien sa droite et qui ne dépassait jamais 60 km/h en ville. Pourtant il a tué un enfant. Et demain vous pouvez tuer aussi.

Pas par votre faute, bien sûr, mais parce qu'un enfant aura fait une petite bêtise devant vous.

Une petite bêtise que vous n'aurez pas prévue.



**AVEC LES ENFANTS,  
IL FAUT ÊTRE PRUDENT POUR DEUX.**



## Nous avons une autre conception du lecteur,

Si vous vous souciez avant tout de connaître et comprendre votre époque, votre société, alors vous n'avez pas le choix : le NOUVEL OBSERVATEUR est VOTRE HEBDOMADAIRE, et il est le seul.

Dans tous les domaines, politique, économie, affaires sociales, manifestations culturelles, le NOUVEL OBSERVATEUR vous informe les pre-

### **BULLETIN D'ABONNEMENT**

(à découper ou à recopier)

**OUI** je désire recevoir le NOUVEL OBSERVATEUR en profitant de votre offre préférentielle, soit 110 F seulement pour un an au lieu de 208 F (prix de vente).

NOM \_\_\_\_\_

PRENOM \_\_\_\_\_

ADRESSE \_\_\_\_\_

CODE POSTAL \_\_\_\_\_ VILLE \_\_\_\_\_

RETOURNEZ-NOUS CE BULLETIN DÈS AUJOURD'HUI à l'adresse suivante : LE NOUVEL OBSERVATEUR, 11, rue d'Aboukir 75081 - Cedex 02 - PARIS.

**N'ENVOYEZ PAS D'ARGENT MAINTENANT, VOUS RECEVREZ UNE FACTURE PLUS TARD.**

miers de ce que vous devez savoir, vous apportez tous les éléments qui vous permettent de vous forger une opinion : la vôtre, pas la nôtre. Pour les journalistes du NOUVEL OBSERVATEUR, c'est ce qui importe avant tout : votre liberté. Evidemment, elle peut se manifester par des lettres de protestation, ou de mise au point ; c'est un signe de vitalité et pour vous et pour notre journal.

Le NOUVEL OBSERVATEUR, pour vivre mieux, même si c'est moins confortable.

**LE NOUVEL OBSERVATEUR, CHAQUE SEMAINE, ANALYSE L'ACTUALITE.**

Pour un surcroît de conscience, pour vivre en toute connaissance de cause les événements qui déterminent notre existence.

Lorsque l'événement survient, il est souvent trop tard : trop tard pour le comprendre, trop tard pour réagir efficacement. LE NOUVEL OBSERVATEUR s'est fait un devoir d'informer ses lecteurs de ce qui se prépare secrètement, de ce qui, aujourd'hui, passe inaperçu de tous, mais qui demain connaîtra un retentissement considérable.

Lire régulièrement le NOUVEL OBSERVATEUR, c'est assister à la naissance et au développement de l'événement. C'est même, souvent, participer directement à sa révélation : combien de faits essentiels seraient restés dans l'ombre sans les journalistes et les lecteurs du NOUVEL OBSERVATEUR !