

# Table des matières

Avant-propos.....	V
-------------------	---

## Module 1

### Méthodes d'étude et d'analyse du génome

Introduction.....	3
-------------------	---

#### Chapitre 1 Méthodes d'exploration du génome..... 5

1. Caryotype .....	5
1.1. Classification des anomalies chromosomiques.....	6
1.2. Mécanisme chromosomique anormal.....	7
1.3. Exemples d'anomalies numériques.....	8
1.4. Anomalies de structure .....	10
2. Cytogénétique moléculaire .....	18
2.1. Hybridation <i>in situ</i> fluorescente ou FISH (Fluorescence <i>In Situ</i> Hybridization) .....	18
2.2. Diagnostic prénatal rapide par la technique des Bacs-On-Beads (Prenatal BACs-on-Beads™) .....	32
2.3. Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle post et prénatale .....	36

#### Chapitre 2 Du prélèvement d'ADN à l'étude d'un gène en pathologie humaine : les outils utilisés en biologie moléculaire..... 49

1. Extraction et purification des acides nucléiques.....	49
1.1. Extraction et purification de l'ADN .....	49
1.2. Extraction et purification de l'ARN.....	51
1.3. Dosage des acides nucléiques après extraction .....	52
2. Les outils enzymatiques utilisés pour l'étude des acides nucléiques.....	53
2.1. Les endonucléases de restriction .....	53
2.2. Les autres nucléases.....	54
2.3. Les ligases.....	55

3. Séparation électrophorétique de l'ADN.....	55
4. Le clonage.....	57
4.1. Définition.....	57
4.2. Les étapes.....	57
5. Les techniques d'hybridation.....	59
5.1. Les facteurs influençant l'hybridation.....	59
5.2. Le marquage des sondes.....	59
5.3. Les différentes techniques d'hybridation.....	60
6. Amplification génique par la technique de PCR.....	61
6.1. Principe de la PCR.....	61
6.2. RT-PCR ( <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> ).....	63
6.3. La PCR en temps réel ( <i>real time PCR</i> ).....	63
7. Les techniques générales d'étude du génome humain normal et pathologique.....	65
7.1. Criblage des mutations.....	65
7.2. Séquençage de l'ADN.....	67
7.3. Recherche de mutations connues.....	72

### **Chapitre 3 Transgénèse.....** 75

1. Introduction.....	75
2. Les méthodologies.....	75
3. Les outils de thérapie génique.....	77
3.1. Les cassettes d'expression.....	78
3.2. Les vecteurs.....	82
4. Les stratégies de la thérapie génique.....	88
4.1. Production d'une protéine thérapeutique.....	89
4.2. Induction de l'apoptose.....	89
4.3. Inhibition de fonction ou « stratégie silencieuse ».....	90
4.4. Stratégie réparatrice.....	93
4.5. Vaccination à ADN.....	94
4.6. Les animaux transgéniques, source thérapeutique ?.....	95
5. Les applications de thérapie génique.....	96

## Module 2

### Anatomie de l'appareil reproducteur féminin et masculin

Introduction.....	101
1. Le contenant.....	101
1.1. Le bassin osseux.....	101
1.2. La couverture musculaire.....	106
1.3. Contre la paroi : les vaisseaux et les nerfs .....	111
2. Le contenu .....	113
2.1. Chez la femme .....	114
2.2. Chez l'homme .....	115
2.3. Crânialement une séreuse : le péritoine .....	115
3. L'appareil ou système génital : développement, croissance et puberté.....	117
3.1. Gonades .....	117
3.2. Gonoductes .....	119
3.3. Appareil copulatoire .....	120
3.4. Le cerveau, le gyrus cingulaire et l'hypothalamus .....	122
4. Phylogénèse et anatomie comparée du bassin des mammifères (2) .....	125

## Module 3

### Histologie de l'appareil reproducteur

<b>Chapitre 1</b> Tératogénèse : fréquence et principales causes des malformations humaines .....	131
1. Définitions.....	131
2. Fréquences .....	132
3. Causes .....	133
3.1. Les causes génétiques.....	134
3.2. Les causes extrinsèques (épigénèse : influence du milieu extérieur sur le développement d'un individu).....	137
<b>Chapitre 2</b> Différenciation sexuelle normale et pathologique .....	145
Introduction.....	145
1. L'appareil génital indifférencié.....	146
1.1. La gonade indifférenciée ou bipotentielle.....	148
1.2. Les voies génitales indifférenciées (gonoductes).....	150

1.3. Le sinus urogénital .....	152
1.4. Les organes génitaux externes indifférenciés .....	152
2. La différenciation sexuelle masculine.....	154
2.1. La différenciation testiculaire .....	154
2.2. Les voies génitales masculines .....	155
2.3. Le sinus urogénital .....	156
2.4. La formation des organes génitaux externes masculins.....	157
2.5. La migration testiculaire.....	159
3. La différenciation sexuelle féminine .....	160
3.1. La différenciation ovarienne.....	160
3.2. Les voies génitales féminines .....	161
3.3. L'évolution du sinus urogénital.....	164
3.4. Les organes génitaux externes féminins.....	164
4. Les malformations de l'appareil génital.....	165
4.1. Les malformations en relation avec des anomalies numériques des chromosomes sexuels.....	165
4.2. Les malformations isolées de l'appareil génital .....	165

### **Chapitre 3** La différenciation sexuelle du fœtus..... 167

1. Détermination de la gonade.....	168
1.1. Formation de la gonade bipotentielle.....	168
1.2. Formation du testicule .....	169
1.3. Déterminisme génétique de la différenciation ovarienne [18] .....	172
2. Différenciation des organes génitaux internes et externes [25, 26].....	173
2.1. Différenciation des organes génitaux internes (OGI).....	173
2.2. Différenciation des organes génitaux externes (OGE).....	175
3. Une bonne connaissance de la différenciation sexuelle permet de comprendre la nouvelle classification (réunion de consensus de Chicago, Novembre 2005) appelée « Anomalies du développement sexuel » « Disorders of Sexual Development » (DSD) .....	176

### **Chapitre 4** Histologie de l'appareil génital masculin ..... 189

1. Les testicules.....	189
1.1. Architecture testiculaire .....	189
1.2. Le tissu interstitiel ou glande endocrine du testicule .....	190
1.3. Les tubes séminifères .....	191

2. Les voies excrétrices .....	197
2.1. Les voies intra-testiculaires : tubes droits et <i>rete testis</i> .....	197
2.2. Les cônes efférents.....	198
2.3. L'épididyme ou canal épидидymaire .....	198
2.4. Le canal déférent.....	199
2.5. L'urètre.....	200
3. Les glandes annexes.....	200
3.1. Les vésicules séminales .....	200
3.2. La prostate .....	201
3.3. Les glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper.....	202
4. Le sperme .....	202

## Chapitre 5 Histologie de l'appareil génital féminin..... 205

1. Histologie et physiologie de l'ovaire .....	205
1.1. L'ovogenèse .....	205
1.2. La folliculogenèse .....	206
1.3. L'ovulation.....	209
1.4. Le corps jaune .....	210
2. Histologie et physiologie de l'utérus, des trompes utérines (ou trompes de Fallope) et du vagin .....	210
2.1. Les trompes .....	210
2.2. L'utérus .....	212
2.3. Le vagin.....	215
3. Histologie et physiologie du sein.....	216
3.1. Avant la puberté .....	216
3.2. À la puberté .....	216
3.3. Après la puberté.....	217

## Module 4

### Unité foëto-placentaire

## Chapitre 1 Développement du placenta..... 221

1. Formation du placenta diffus au cours du 1 <sup>er</sup> mois du développement...	221
1.1. L'implantation : période avilleuse .....	221
1.2. La formation des villosités choriales : période villeuse .....	226
1.3. La circulation embryonnaire à la fin du premier mois .....	229

2.	Évolution au cours des 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> mois : formation du disque placentaire ...	230
2.1.	Formation de la décidue et des caduques .....	230
2.2.	Évolution des annexes et formation du cordon ombilical.....	231
2.3.	Constitution du disque placentaire.....	234
3.	Évolution du placenta au-delà du 3 <sup>e</sup> mois.....	236
3.1.	La plaque chorale.....	236
3.2.	Les villosités.....	236
3.3.	La plaque basale.....	238

## **Chapitre 2** La fonction endocrine du placenta ..... 239

1.	Hormones polypeptidiques placentaires.....	239
1.1.	L'hCG.....	239
1.2.	L'hCS ou hPL .....	241
1.3.	GH placentaire (pGH).....	241
1.4.	Autres hormones peptidiques.....	241
1.5.	Hormones stéroïdes .....	242
2.	Autres facteurs .....	243

## **Chapitre 3** Examen anatomopathologique d'un placenta ..... 245

1.	Examen macroscopique.....	246
1.1.	Examen du sac membranaire.....	246
1.2.	La configuration du placenta .....	249
1.3.	Examen du cordon ombilical.....	251
1.4.	Poids du placenta.....	253
1.5.	Observation de la plaque chorale.....	254
1.6.	L'examen de la plaque basale .....	255
1.7.	Examen du parenchyme .....	256
1.8.	Cas particulier : les annexes des grossesses multiples .....	258
2.	Examen histologique.....	260

## **Chapitre 4** La circulation placentaire ..... 263

	Introduction.....	263
1.	La circulation maternelle.....	264
2.	La circulation fœtale.....	265
3.	La « barrière » placentaire .....	266

<b>Chapitre 5 Les échanges fœto-placentaires</b> .....	271
1. La fonction d'échange du placenta.....	271
1.1. Anatomie fonctionnelle du placenta.....	272
1.2. Mécanismes des échanges placentaires .....	273
2. Les échanges gazeux.....	274
2.1. Le transfert d'oxygène de la mère au fœtus .....	274
2.2. Facteurs influençant les échanges gazeux .....	276
3. Les apports de nutriments au fœtus.....	277
3.1. Glucides .....	277
3.2. Protides .....	277
3.3. Lipides.....	277
3.4. Eau, électrolytes, oligo-éléments, vitamines .....	278
4. L'épuration des déchets du métabolisme foetal.....	278
5. Le rôle de barrière protectrice du placenta .....	278
5.1. Médicaments et toxiques.....	278
5.2. Bactéries et parasites .....	278
5.3. Virus.....	279
<b>Chapitre 6 La physiologie du liquide amniotique</b> .....	281
1. Définition .....	281
2. Sécrétion .....	281
2.1. Avant 20 SA (semaines d'aménorrhée).....	281
2.2. Après 20 SA.....	282
3. Résorption .....	282
3.1. Déglutition fœtale.....	282
3.2. Voie transmembranaire.....	283
3.3. Voie intra-membranaire.....	283
4. Volume de liquide amniotique.....	283
5. Régulation.....	284
6. Composition.....	284
6.1. Éléments minéraux .....	284
6.2. Acides aminés .....	284
6.3. Éléments biochimiques.....	284
6.4. Enzymes.....	285
6.5. Phospholipides.....	285
6.6. Protéines .....	285

6.7. Hormones.....	286
6.8. Cytologie.....	286
7. Études quantitatives.....	286
8. Rôles.....	287
8.1. Antibactérien.....	287
8.2. Mécanique.....	287
8.3. Environnemental.....	287

## **Chapitre 7 Grossesse et immunité.....** 289

### Introduction.....

 289

1. L'interface foeto-maternelle.....	290
1.1. Mise en place du placenta : la placentation.....	290
1.2. Trophoblaste.....	291
1.3. Les membranes fœtales.....	292
1.4. Cellules déciduales.....	293
1.5. Cellules fœtales circulantes.....	293
2. Acteurs du système immunitaire.....	294
2.1. Cellules <i>Natural Killer</i> (NK).....	294
2.2. Macrophages.....	295
2.3. Lymphocytes.....	295
2.4. Cellules dendritiques.....	297
2.5. Système du complément.....	297
3. Mécanisme d'adaptation et d'évasion immunitaire.....	298
3.1. Adaptation de l'immunité innée.....	298
3.2. Impact de l'immunité adaptative : rôle des lymphocytes.....	299
3.3. Rôle de la décidualisation.....	300
3.4. Mécanismes spécifiques au niveau du placenta.....	300
4. Réaction envers les agents pathogènes.....	301
4.1. Cytomégalovirus (CMV).....	301
4.2. <i>Listeria monocytogenes</i> (Lm).....	301

## **Chapitre 8 La physiologie du fœtus : développement pulmonaire, surfactant pulmonaire, hémodynamique fœtale, croissance fœtale.....** 305

### Introduction.....

 305

1. Le développement pulmonaire.....	305
1.1. Les étapes du développement pulmonaire.....	306



1.2. Facteurs régulant le développement alvéolaire .....	307
2. Le surfactant pulmonaire .....	310
2.1. Composition.....	310
2.2. Rôle.....	310
2.3. Régulation.....	311
2.4. Déficit en surfactant pulmonaire .....	311
3. L'hémodynamique fœtale.....	311
3.1. Description de la circulation fœtale.....	312
3.2. Régulation de la circulation fœtale .....	313
4. La croissance fœtale .....	313
4.1. Apports maternels en substrats énergétiques.....	314
4.2. Insulinosécrétion fœtale .....	314
4.3. Facteurs de croissance fœtoplacentaires .....	315
4.4. Facteurs génétiques .....	316
5. Points clés .....	316
5.1. Développement pulmonaire .....	316
5.2. Surfactant pulmonaire .....	317
5.3. Hémodynamique fœtale.....	317
5.4. Croissance fœtale.....	317

## **Chapitre 9 Grossesses gémeillaires** .....

1. Épidémiologie .....	319
2. Mécanismes : jumeaux monozygotes/dizygotes .....	320
2.1. Rappel embryologique.....	320
2.2. Jumeaux monozygotes (« vrais jumeaux ») .....	321
2.3. Jumeaux dizygotes (« faux jumeaux »).....	321
2.4. Détermination de la zygotité à la naissance.....	321
3. Placentation.....	322
3.1. Placentation monochoriale.....	322
3.2. Placentation dichoriale (et diamniotique).....	323
3.3. Le diagnostic de chorionicité.....	323
4. Physiologie maternelle, complications maternelles.....	324
5. Complications périnatales.....	325
5.1. Croissance fœtale, restriction de croissance fœtale .....	325
5.2. Augmentation de la prématurité .....	325

5.3. Le développement à plus long terme .....	326
5.4. Complications périnatales selon la chorionicité .....	326
6. Suivi prénatal et lieu d'accouchement .....	327
<b>Chapitre 10 Suivi de la grossesse</b> .....	329
1. Les examens médicaux .....	329
1.1. Le recueil des données anamnestiques .....	330
1.2. L'examen clinique.....	330
1.3. Les examens paracliniques .....	330
2. La préparation à la naissance et à la parentalité .....	331
Conclusion .....	331
<b>Chapitre 11 L'accouchement normal</b> .....	333
1. Définitions.....	333
2. Déroulement de l'accouchement en présentation céphalique .....	335
2.1. 1 <sup>re</sup> phase : phénomènes dynamiques : effacement et dilatation du col utérin.....	336
2.2. 2 <sup>e</sup> phase : phénomènes mécaniques : parcours du fœtus dans l'excavation pelvienne et expulsion hors des voies génitales ...	337
2.3. 3 <sup>e</sup> phase : la délivrance .....	338
3. L'accueil du nouveau-né normal à terme.....	339