

PROGRAMME COMMUN DES CONCOURS D'INTERNAT ET DE RESIDANAT



Réalisé par :

Sara Ben Addou Idrissi

Salma Lamsyah

Imad Daoudi

Encadré par : Professeur Belahsen Mohammed Faouzi

Faculté de médecine et de pharmacie de Fès

2018-2019

PREFACE

Nous sommes très heureux de pouvoir enfin offrir cette production, à nos amis et chers confrères souhaitant décrocher les concours d'internat et de résidanat.

Cet ouvrage a été rédigé à partir d'une centaine de références, chaque question a fait l'objet de plusieurs lectures et synthèses pour enfin être rédigée sous forme d'un résumé avec un maximum d'informations et un minimum de lignes pouvant alors être écrit en 30 minutes environs.

Les références utilisées étaient nombreuses, citons :

- Les dernières recommandations internationales des différentes spécialités.
- Des livres :
 - Les ECNs (COLLÈGES Elsevier Masson, collections KB, collections MedLine...).
 - Livres d'anatomie : Anatomie clinique, Kamina ; Grays Anatomy ; Atlas d'anatomie
 - Livres de physiologie et de biologie : Anatomie et physiologie humaine, Physiologie humaine de Sherwood, Atlas de physiologie.
- Des sites WEB (campus.cerimes.fr, uptodate.com, bestpractice.bmj.com, sites des sociétés savantes françaises : sfar.org, sfendocrino.org, cuen.fr, ...).
- Des thèses de médecine.
- Quelques cours faits à l'amphithéâtre durant nos années d'études.

Ainsi, nous tenons à préciser que ce recueil ne représente qu'une base modeste pour la préparation du concours et qui n'est en aucun cas parfaite ou complète. Ce travail, bien entendu nécessite encore des révisions et qui feront l'objet d'éditions prochaines.

La publication en ce moment vient en réponse à la demande de nombreux étudiants voulant commencer la préparation des prochains concours. Nous prions alors, nos lecteurs de bien vouloir prêter attention aux éventuelles erreurs d'une part, et aux potentielles modifications concernant les différentes conduites à tenir et prises en charge et qui ne cessent d'évoluer en médecine. Ainsi, la vérification en continu des dernières recommandations s'avère judicieuse pour les candidats cherchant l'excellence.

Nous tenons à remercier notre cher **Professeur, Docteur BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI** pour ses excellents conseils et son soutien pendant l'ensemble du processus.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à tous les professeurs qui ont accepté de réviser notre travail et qui nous ont d'ailleurs, beaucoup encouragés :

- Professeur MY HASSANE FARIH
- Professeur KANJAA NABIL
- Professeur HIDA MOUSTAPHA
- Professeur EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE
- Professeur BANANI ABDELAZIZ
- Professeur CHAKOUR KHALID
- Professeur AKOUDAD HAFID
- Professeur SQALLI HOUSSAINI TARIK
- Professeur EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED
- Professeur MELLAS SOUFIANE
- Professeur EL KOUACHE MUSTAPHA
- Professeur EL OUAHABI HANAN
- Professeur BOUARHROUM ABDELLATIF
- Professeur BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS
- Professeur El ABKARI MOHAMMED
- Professeur AMRANI HASSANI MONCEF
- Professeur MELLAS NAWFEL
- Professeur KHATOUF MOHAMMED
- Professeur ARIFI SAMIA
- Professeur OUSADDEN ABDELMALEK
- Professeur AALOUANE RACHID
- Professeur MAHMOUDI ABDELHALIM
- Professeur BOUABDALLAH YOUSSEF
- Professeur AFIFI MY ABDERRAHMANE
- Professeur CHATER LAMIAE
- Professeur BEN MANSOUR NAJIB
- Professeur RIDAL MOHAMMED
- Professeur KAMAL DOUNIA
- Professeur BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB
- Professeur EL BIAZE MOHAMMED
- Professeur SERRAJ MOUNIA
- Professeur AMARA BOUCHRA
- Professeur EL MRINI ABDELMAJID
- Professeur CHTAOU NAIMA
- Professeur EL MIDAOUI AOUATEF
- Professeur BOUKATTA BRAHIM
- Professeur KHAMMAR ZINEB
- Professeur BERRADY RHIZLANE
- Professeur HARZY TAOUFIK
- Professeur OUFKIR AYAT ALLAH

Remerciements spéciaux à notre Doyen, **Monsieur IBRAHIMI SIDI ADIL**. Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

À mes collègues des différentes promotions : merci également pour vos encouragements et vos mots de bienveillance. Votre soutien à certains moments difficiles a été très enrichissant.

Remerciement sincère à nos parents : vos sages conseils et votre affection nous ont, comme toujours, plus que guidé.

Enfin, nous espérons, amis lecteurs, que ce modeste recueil vous procurera autant de plaisir que nous en avons éprouvé à le constituer amoureusement.

Et sachez que :

« La seule chose qui se dresse entre vous et votre rêve, c'est la volonté d'essayer et la conviction qu'il est réellement possible » Joel Brown.

Sara Ben Addou Idrissi

Salma Lamsyah

Imad Daoudi

BIOLOGIE

Programme commun d'internat et de résidanat

- 1) Régulation du débit cardiaque
- 2) Automatismes, excitabilité et conduction cardiaque
- 3) Circulation coronaire.
- 4) Régulation de la pression artérielle sanguine
- 5) La mécanique ventilatoire
- 6) La ventilation alvéolaire
- 7) Le transport d'oxygène
- 8) Rôle du poumon dans l'équilibre acide base
- 9) La thermorégulation
- 10) Facteurs de régulation de l'hémopoèse
- 11) Les systèmes de groupe érythrocytaires.
- 12) Biosynthèse et rôle physiologique de l'hémoglobine
- 13) Hémostase primaire : physiologie, exploration
- 14) Coagulation : physiologie, exploration
- 15) Fibrinolyse : physiologie, exploration.
- 16) Hémolyse : physiologie, exploration.
- 17) La barrière hémato encéphalique
- 18) Le métabolisme cérébral.
- 19) Physiologie de l'axe hypothalamo - hypophysaire.
- 20) Physiologie de la médullo-surrénale
- 21) Physiologie de la cortico-surrénale
- 22) Physiologie rénale : filtration glomérulaire
- 23) Physiologie rénale : fonction tubulaire
- 24) Physiologie rénale : rôle du rein dans l'équilibre acide-base.
- 25) La cétogenèse.
- 26) Régulation de la glycémie
- 27) Métabolisme du cholestérol
- 28) L'absorption intestinale
- 29) la fonction exocrine du pancréas
- 30) La bile : synthèse et rôle physiologique
- 31) Régulation des compartiments hydriques
- 32) Régulation du sodium et du potassium
- 33) Régulation du calcium
- 34) Rôle physiologique des Neuromédiateurs.
- 35) Le caryotype humain et ses anomalies.
- 36) Immunité cellulaire.
- 37) Immunité humorale.
- 38) Les immunoglobulines : structure et fonction.
- 39) Les étapes de l'inflammation et les médiateurs de l'inflammation
- 40) Mécanismes de transport membranaire.
- 41) La cancérogenèse
- 42) Facteurs cancérigènes
- 43) Oncogènes et gènes suppresseurs : fonction et rôle dans la genèse tumorale
- 44) L'angiogenèse tumorale
- 45) La dissémination cancéreuse
- 46) La cellule cancéreuse : propriétés et morphologie
- 47) Le stroma tumoral
- 48) Le cycle cellulaire
- 49) La régulation de la prolifération cellulaire
- 50) La synthèse des protéines
- 51) L'ADN : structure et fonction
- 52) ARN : expression génétique
- 53) Les mécanismes d'adhésions cellulaires
- 54) Le cycle menstruel : physiologie et régulation.
- 55) Mécanisme de l'athérosclérose.
- 56) L'ostéogenèse.
- 57) Système de complément : activation, régulation.
- 58) Mécanismes de l'auto-immunité.
- 59) Le complexe majeur d'histocompatibilité : caractéristiques et propriétés, CMH et maladies
- 60) La technique de PCR : principe, variantes et principales applications
- 61) Méthodes de diagnostic en virologie : Directes et indirectes
- 62) Vaccination chez l'enfant : principes, indications, contre-indications, calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant au Maroc.
- 63) Amylose
- 64) Surcharges en fer

Programme actualisé 2018

Q : 01 – REGULATION DU DEBIT CARDIAQUE

PLAN :

INTRODUCTION
CONTROLE VES
REGULATION FC
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Débit cardiaque (Q_c) : volume de sang éjecté par chaque ventricule /unité de temps = Fréquence cardiaque \times Volume d'éjection systolique (en l/min), la régulation passe par ces 2 facteurs.

- Valeur normale moyenne = 5l/min. **Doit être rapportée à la surface corporelle.**

- Q_c doit être suffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme, d'où l'importance de sa régulation.

CONTROLE DU VES : volume éjecté par le ventricule à chaque battement, estimé à 80ml = VTD (volume télédiastolique) – VTS (volume télésystolique). **Fraction d'éjection** = $(VES/VTD) \times 100$.

A-Intrinsèque :

Précharge : tension développée par le myocarde en télé-diastole. (voir cours PA)

Loi de Frank-Starling : VTD \uparrow l'étirement des fibres. Plus les fibres sont étirées plus la contraction est forte.

- Le VTD dépend de la pression de remplissage, elle-même fonction du retour veineux (volémie), durée de la diastole, compliance des ventricules et état des valves auriculo-ventriculaires.

- Tout ce qui accroît le volume ou la vitesse du retour veineux notamment la diminution de FC ou l'exercice physique (favorise le retour veineux) augmente le VTD.

Post-charge : ensemble des facteurs qui s'opposent à l'éjection ventriculaire : pression aortique systolique elle-même fonction des propriétés élastiques de l'aorte et résistances périphériques, donc la force de contraction du ventricule \uparrow quand la pression aortique \uparrow afin d'éjecter le même VES.

B-Extrinsèque

Contractilité (inotropisme) : force et vitesse de contraction. Indépendante de l'étirement musculaire et du VTD. Une augmentation de la contractilité est une conséquence directe de la concentration en Ca^{++} .

- **Substances inotropes(+)** :

Stimulations sympathique : noradrénaline agit sur les récepteurs myocardiques β_1 adrénergiques $\rightarrow \uparrow$ AMPc $\rightarrow \uparrow$ entrée du Ca^{++} dans le sarcoplasme $\rightarrow \uparrow$ contractilité et \downarrow du temps d'éjection $\rightarrow \uparrow$ VES.

Substances sympathomimétiques : adrénaline, isuprel, dopamine. Glucosides cardiotoniques : digitaliques (digoxine).
Ions Ca^{++} , glucagon, thyroxine.

- **Inotropes(-)** :

Stimulation parasympathique : acétylcholine. Hyperkaliémie, hypoxie, acidose, hypercapnie. Antagonistes du calcium.

REGULATION DE FC : en moyenne 60-100 b/min. Tachycardie >100 , bradycardie <60 . FC maximale théorique = $220 - \text{âge}$.

Les variations de la FC se font au dépens de la diastole. La TC augmente la FC jusqu'à un seuil où elle raccourcit tellement la diastole qu'elle réduit le remplissage diminuant ainsi VES et DC.

A-Nerveuse : La FC est déterminée par le nœud sinusal, dépend d'un équilibre entre deux tonus permanents. Dans les conditions normales, les 2 systèmes sont stimulés avec une prédominance parasympathique (frein vagal).

1-Sympathique cardioaccélérateur : noradrénaline agit sur les récepteurs $\beta_1 \rightarrow \uparrow$ perméabilité intracellulaire du Na^+ au niveau du tissu nodal \rightarrow accélération de l'apparition du potentiel d'action (par \uparrow de la pente de dépolarisation spontanée) $\rightarrow \uparrow$ FC.

La stimulation augmente aussi la contractilité, conduction cardiaque et accélère le relâchement cardiaque en favorisant le déplacement de Ca^{++} , VTS diminue, VES ne diminue donc pas comme ce serait le cas s'il ne se produisait qu'une augmentation de la FC.

2-Parasympathique cardiomodérateur : agit par l'Acétylcholine $\rightarrow \uparrow$ la perméabilité des cellules nodales au $K^+ \rightarrow \uparrow$ sortie du $K^+ \rightarrow$ hyperpolarisation membranaire $\rightarrow \downarrow$ pente de dépolarisation \rightarrow retard d'apparition du PA $\rightarrow \downarrow$ FC.

Commande sympathique et parasympathique :

1-Réflexe :

Barorécepteurs+++ : dans l'épaisseur de la paroi artérielle, croise aortique et bifurcation carotidienne, renseignent les centres régulateurs sur la PA : toute augmentation de PAS renforce le tonus parasympathique et inhibe le sympathique : ↓ FC et VD, et l'inverse en cas d'hypotension.

Chémorécepteurs (glomus carotidien). ↓ pH–PaO₂ ou ↑ PaCO₂ → ↑ FC.

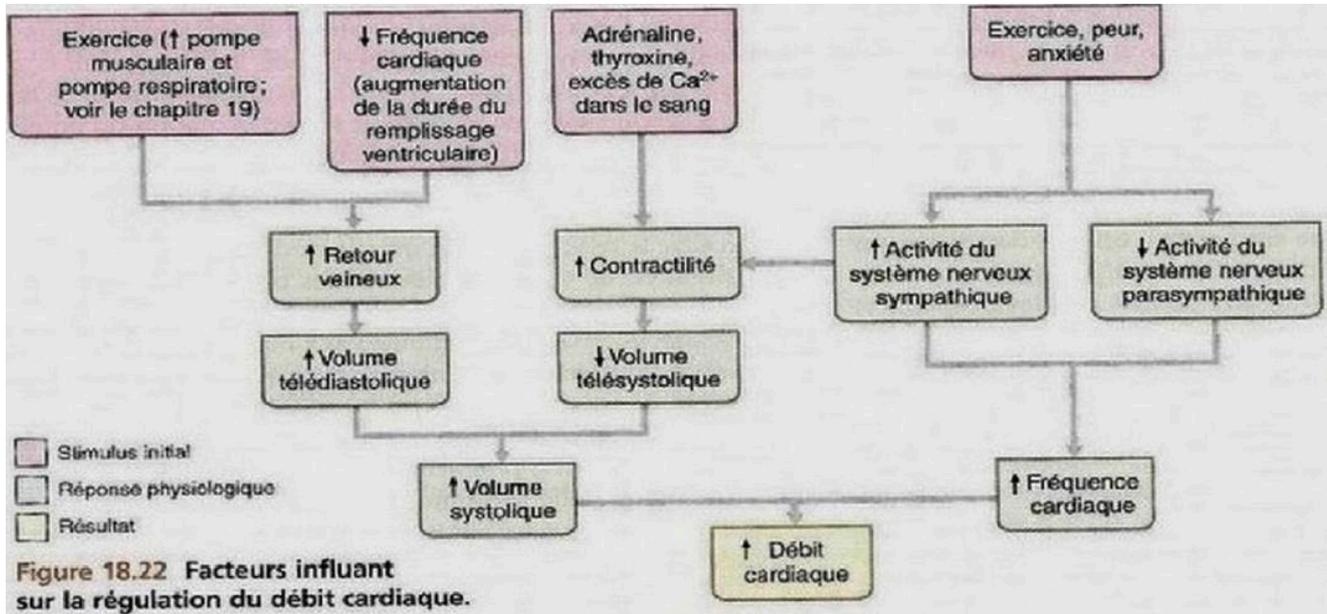
2-Corticale : ce qui explique les variations de FC, au cours de l'émotion, l'anxiété : ↑ , douleur : ↓ FC.

B-Chimique :

- Catécholamines : Adrénaline et noradrénaline → ↑ FC et l'inotropisme.

- Thyroxine : ↑ FC lente mais plus durable.

- Ions : Les variations (intracellulaire / interstitiel) peuvent entraîner des dysfonctionnements de la pompe cardiaque.



CONCLUSION :

- Au repos, l'action frénatrice permanente du parasympathique maintien le Qc à sa valeur de base.

- A l'effort, mise en jeu du système sympatho-adrénergique. Qc ↑ par effet chronotrope, dromotrope et inotrope (+).

- La différence entre Qc au repos et à l'effort = réserve cardiaque.

- Lorsque l'efficacité de la pompe cardiaque est affaiblie et la circulation n'arrive plus à répondre aux besoins des tissus, une **insuffisance cardiaque** survient.

Q : 02 – AUTOMATISME, EXCITABILITE, ET CONDUCTION CARDIAQUE

PLAN :

INTRODUCTION
AUTOMATISME
EXCITABILITE
CONDUCTION
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Le cœur trouve en lui-même sa propre source d'activité automatique et rythmique, assuré par un système électrique particulier : tissu nodal (innervation intrinsèque).
- Le système nerveux végétatif n'intervient qu'à titre de régulateur surajouté qui fait varier le rythme et adapter à chaque instant le travail cardiaque aux besoins de l'organisme.

AUTOMATISME :

- Due à l'instabilité du potentiel de repos des cellules de conduction auto-rythmiques, pouvant générer un potentiel d'action spontanément, contrairement aux cellules contractiles. En rapport avec un phénomène de perméabilité membranaire aux ions.

- Le tissu nodal possède un centre d'automatisme au niveau du nœud sino-auriculaire qui immédiatement après avoir atteint son potentiel de repos (-70mV) et sans stimulation externe, amorce une dépolarisation diastolique lente = pacemaker due à l'ouverture des canaux Na^+ et la fermeture des canaux K^+ , ce qui élève progressivement le potentiel vers le seuil d'excitation (-40mV) au-delà duquel la dépolarisation se déclenche par l'entrée de Ca^{++} =>PA. La repolarisation résulte de l'inactivation des canaux Ca^{++} et l'ouverture des canaux K^+ =>sortie de K^+ et retour au son voltage le plus négatif.

- La vitesse avec laquelle le potentiel membranaire rejoint le seuil de décharge détermine la FC :

- Pente de dépolarisation spontanée forte →dépolarisation plus rapide.
- Pente lente →dépolarisation moins rapide.

Cette pente peut être modifiée sous l'influence de (effort, stress, médicament)

- abaissée par le parasympathique →bradycardie.
- accélérée par le sympathique →tachycardie.

Chaque cellule nodale a un rythme propre :

- NS 120-140 pulsations/min réduit à 70 sous l'effet freinateur permanent du SNP.
- NAV 30-40
- Faisceau de His 20-30

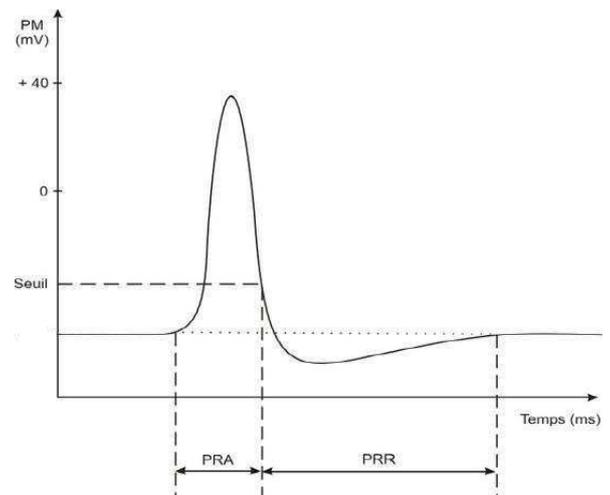
De ce fait le NS entraîne le reste du cœur à sa fréquence (la plus rapide) =**pacemaker**. La dépolarisation issue du NS parvient au NAV puis au reste du tissu nodal avant que celui-ci n'ait pu produire son PA =suppression par entraînement rapide.

L'automatisme des zones situées en dessous du NS peut s'exprimer quand elles sont séparées du pacemaker.

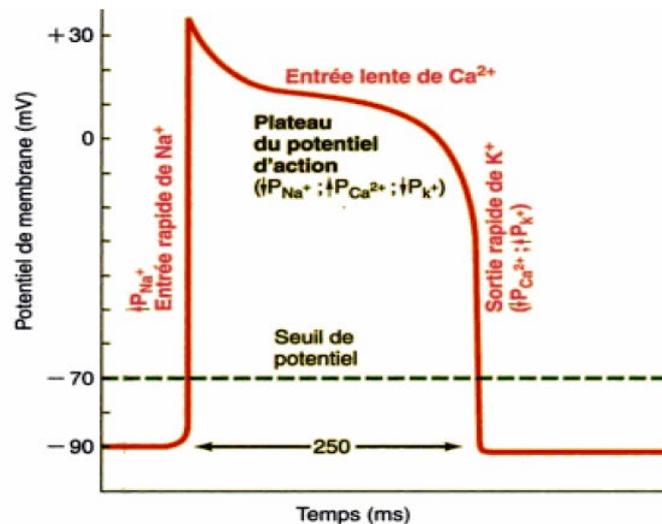
EXCITABILITE :

- Propriété de répondre à un stimulus physiologiquement électrique par un PA. L'intensité du stimulus doit atteindre le seuil d'excitabilité.

- Dès que le potentiel diastolique maximal atteint le seuil critique => dépolarisation brutale due à l'entrée massive de Na^+ , la membrane devient hyperpolarisée : +20mV, puis survient une repolarisation brève et rapide due à l'arrêt du courant sodique rapide, ensuite plateau très particulier au myocarde maintenu par un courant lent de Ca^{++} entrant qui joue un rôle majeur dans le couplage excitation-contraction, enfin repolarisation terminale par sortie potassique retardée. Ensuite le potentiel de repos est rétablie par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

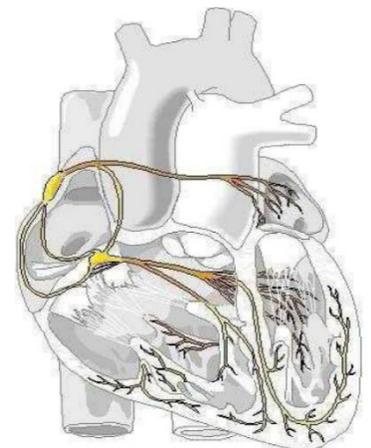


- La réponse au stimulus dépend de la période pendant laquelle se trouve la cellule myocardique qui ne peut être excitable de façon permanente. Non stimulée = **période réfractaire absolue**, excitée mais de façon anormale = **période réfractaire relative**.



CONDUCTION :

- Propriété de la cellule myocardique à propager la dépolarisation de proche en proche, grâce à la présence de jonctions intercellulaires électriques. La vitesse de conduction est variable, plus rapide au tissu nodal qu'au myocyte non spécifique.
- Toute excitation d'une cellule ventriculaire entraîne l'excitation complète des deux ventricules, de même pour les oreillettes => loi du tout ou rien.
- Le système de conduction du cœur est composé de cellules cardiaques non contractiles = cardionectrices => produisent les PA et les propagent.
- L'excitation du cœur naît au niveau du NSA, se propage pour dépolariser les oreillettes, puis l'impulsion converge vers le NAV, ce passage est relativement lent (conduction décrémente) pour donner au ventricule le temps d'achever son remplissage et aux oreillettes le temps de se dépolariser complètement. L'impulsion ensuite emprunte le faisceau de His, ses deux branches droite et gauche, et le réseau de Purkinje à conduction rapide à toutes les parties des ventricules.
- Le trajet de la dépolarisation parcourt le cœur de façon unidirectionnelle en raison de la réfraction = effet Domino.



CONCLUSION :

- Le cœur est autonome mais l'innervation sympathique et parasympathique est nécessaire à l'adaptation de sa fonction.
- Les caractéristiques suivantes peuvent être modifiées :
 - Sympathique : chronotrope+, dromotrope+, ionotrope+, bathmotrope+.
 - Parasympathique : effet négatif.

Q : 03 – CIRCULATION CORONAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

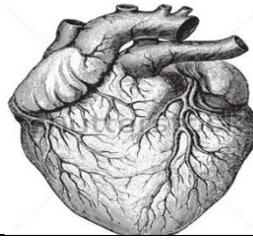
RAPPEL ANATOMIQUE

CARACTERISTIQUES

METABOLISME MYOCARDIQUE

REGULATION DU DEBIT CORONAIRE

CONCLUSION



INTRODUCTION :

Circulation nourricière du cœur, première circulation régionale, fournit la totalité du sang qui irrigue le myocarde.

- Particulière car elle irrigue un organe en perpétuel mouvement
- Systématisée.
- Variable dans le temps et l'espace
- Adaptée au métabolisme myocardique
- Influencée par des facteurs mécaniques, nerveux et hormonaux.

RAPPEL ANATOMIQUE:

- Tronc commun : donne l'artère interventriculaire antérieure et la circonflexe.
- Coronaire droite : branches rétroventriculaires et artère interventriculaire postérieure.

Les coronaires cheminent en sous-épicaire, donnent des artères intramyocardiques qui constituent un réseau sous-endocardique.

CARACTERISTIQUES :

- Cœur = seul organe où la perfusion diminue lors de la systole, s'effectue essentiellement en diastole car :
 - Les coronaires situés en intramural sont écrasés pendant la systole.
 - La valve aortique ouverte est appliquée sur l'orifice des coronaires pendant l'éjection ventriculaire.
- Les parties sous-épicaïres du myocarde sont moins exposées aux contraintes de compression contrairement aux sous-endocardiques, l'intérêt est d'assurer un certain débit pendant tout le cycle cardiaque.
- La circulation coronaire a une extraction d'O₂ maximale -> l'augmentation de consommation d'O₂ du myocarde ne peut se faire qu'en augmentant le débit coronaire.
- Le cœur a une réserve en O₂ faible, compensé par la capacité d'adaptation du débit coronaire aux besoins en O₂.

Réserve coronaire : capacité du réseau coronaire à se dilater et à augmenter ainsi son flux.

METABOLISME MYOCARDIQUE :

- Nécessite l'O₂ et utilise les AG permettant la production de 130ATP par molécule d'AG.
- La balance énergétique du myocarde correspond à un équilibre entre consommation myocardique et débit coronaire.
- La consommation myocardique augmente par élévation de pré-charge, post-charge, inotropisme ou FC. Les apports d'énergie au myocarde dépendent essentiellement du débit coronaire qui dépend de l'état de l'arbre artériel coronaire.

REGULATION DU DEBIT CORONAIRE:

A-Physique ou mécanique :

1-Pression de perfusion :

La pression aortique générée par le VG = facteur le plus important. Toute variation de cette pression s'accompagne d'une variation dans le même sens du débit coronaire.

2-L'autorégulation :

La circulation coronaire ne contribue pas à l'homéostasie de la pression artérielle. Entre 50 et 150mmHg de PA, la perfusion coronaire ne change pas. Quand la pression de perfusion coronaire augmente ou diminue, le débit tout d'abord suit mais la résistance se modifie et le débit retrouve sa valeur initiale.

3-Tension intramyocardique :

La contraction ventriculaire, par effet de compression est responsable de variations cycliques du débit coronaire :
Contraction isovolumétrique ventriculaire : débit ↓ brutalement. Reprend quand la pression aortique augmente.
Augmente au début de la relaxation isométrique. Maximal en protodiastole avec l'effondrement des résistances coronaires puis diminue lentement avec la pression diastolique aortique.

4-Fréquence cardiaque :

Toute variation de la FC se fait au-dépend de la diastole :

- Tachycardie : le débit est gêné par l'allongement du temps pendant lequel le cœur se trouve en systole, compensé par la vasodilatation des coronaires, induite par l'augmentation du métabolisme cardiaque.
- Bradycardie : l'inverse.

B-Nerveuse et neuro-hormonale :

Les coronaires contiennent des récepteurs : β adrénergiques : VD et α adrénergiques : VC.

- L'activation des nerfs adrénergiques (ou injection d'adrénaline) ou la chute de pression sanguine systémique : VD.
- Quand les effets inotropes et chronotropes sont bloqués (par β bloquants) \rightarrow VC.

\rightarrow Le rôle physiologique des récepteurs n'est pas établi, il est probable que le contrôle des artères coronaires est un phénomène local et non nerveux.

- L'angiotensine augmente la résistance coronaire et diminuent le débit.

C-Métabolique :

La circulation coronaire se caractérise par un parallélisme entre niveau du métabolisme myocardique et débit coronaire.

- Essentiellement sous la dépendance de l'adénosine puissante vasodilatatrice, et de l'acidose.
- Libération d'ions H^+ lors d'une acidose lactique : effet vasodilatateur.
- Diminution de $PaCO_2 \rightarrow$ dégradation de l'ATP en adénosine qui diffuse hors de la cellule jusqu'aux artérioles \rightarrow VD.

CONCLUSION :

- Sténose : angor se manifestant souvent par une douleur thoracique réversible.
- Occlusion coronaire : IDM.
- Spasme coronaire : contraction musculaire de la paroi de l'artère coronaire \rightarrow rétrécissement dynamique de l'artère \rightarrow angor cédant grâce aux vasodilatateurs (trinitrine).

Q : 03 – CIRCULATION CORONAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

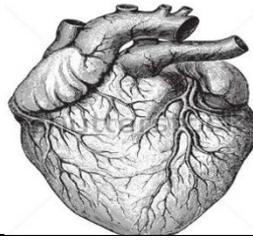
RAPPEL ANATOMIQUE

CARACTERISTIQUES

METABOLISME MYOCARDIQUE

REGULATION DU DEBIT CORONAIRE

CONCLUSION



INTRODUCTION :

Circulation nourricière du cœur, première circulation régionale, fournit la totalité du sang qui irrigue le myocarde.

- Particulière car elle irrigue un organe en perpétuel mouvement
- Systématisée.
- Variable dans le temps et l'espace
- Adaptée au métabolisme myocardique
- Influencée par des facteurs mécaniques, nerveux et hormonaux.

RAPPEL ANATOMIQUE:

- Tronc commun : donne l'artère interventriculaire antérieure et la circonflexe.
- Coronaire droite : branches rétroventriculaires et artère interventriculaire postérieure.

Les coronaires cheminent en sous-épicaire, donnent des artères intramyocardiques qui constituent un réseau sous-endocardiaire.

CARACTERISTIQUES :

- Cœur = seul organe où la perfusion diminue lors de la systole, s'effectue essentiellement en diastole car :
 - Les coronaires situés en intramural sont écrasés pendant la systole.
 - La valve aortique ouverte est appliquée sur l'orifice des coronaires pendant l'éjection ventriculaire.
- Les parties sous-épicaire du myocarde sont moins exposées aux contraintes de compression contrairement aux sous-endocardiennes, l'intérêt est d'assurer un certain débit pendant tout le cycle cardiaque.
- La circulation coronaire a une extraction d'O₂ maximale -> l'augmentation de consommation d'O₂ du myocarde ne peut se faire qu'en augmentant le débit coronaire.
- Le cœur a une réserve en O₂ faible, compensé par la capacité d'adaptation du débit coronaire aux besoins en O₂.

Réserve coronaire : capacité du réseau coronaire à se dilater et à augmenter ainsi son flux.

METABOLISME MYOCARDIQUE :

- Nécessite l'O₂ et utilise les AG permettant la production de 130ATP par molécule d'AG.
- La balance énergétique du myocarde correspond à un équilibre entre consommation myocardique et débit coronaire.
- La consommation myocardique augmente par élévation de pré-charge, post-charge, inotropisme ou FC. Les apports d'énergie au myocarde dépendent essentiellement du débit coronaire qui dépend de l'état de l'arbre artériel coronaire.

REGULATION DU DEBIT CORONAIRE:

A-Physique ou mécanique :

1-Pression de perfusion :

La pression aortique générée par le VG = facteur le plus important. Toute variation de cette pression s'accompagne d'une variation dans le même sens du débit coronaire.

2-L'auto-régulation :

La circulation coronaire ne contribue pas à l'homéostasie de la pression artérielle. Entre 50 et 150mmHg de PA, la perfusion coronaire ne change pas. Quand la pression de perfusion coronaire augmente ou diminue, le débit tout d'abord suit mais la résistance se modifie et le débit retrouve sa valeur initiale.

3-Tension intramyocardique :

La contraction ventriculaire, par effet de compression est responsable de variations cycliques du débit coronaire :
Contraction isovolumétrique ventriculaire : débit ↓ brutalement. Reprend quand la pression aortique augmente.
Augmente au début de la relaxation isométrique. Maximal en protodiastole avec l'effondrement des résistances coronaires puis diminue lentement avec la pression diastolique aortique.

4-Fréquence cardiaque :

Toute variation de la FC se fait au-dépend de la diastole :

- Tachycardie : le débit est gêné par l'allongement du temps pendant lequel le cœur se trouve en systole, compensé par la vasodilatation des coronaires, induite par l'augmentation du métabolisme cardiaque.
- Bradycardie : l'inverse.

B-Nerveuse et neuro-hormonale :

Les coronaires contiennent des récepteurs : β adrénergiques : VD et α adrénergiques : VC.

- L'activation des nerfs adrénergiques (ou injection d'adrénaline) ou la chute de pression sanguine systémique : VD.
- Quand les effets inotropes et chronotropes sont bloqués (par β bloquants) \rightarrow VC.

\rightarrow Le rôle physiologique des récepteurs n'est pas établi, il est probable que le contrôle des artères coronaires est un phénomène local et non nerveux.

- L'angiotensine augmente la résistance coronaire et diminuent le débit.

C-Métabolique :

La circulation coronaire se caractérise par un parallélisme entre niveau du métabolisme myocardique et débit coronaire.

- Essentiellement sous la dépendance de l'adénosine puissante vasodilatatrice, et de l'acidose.
- Libération d'ions H^+ lors d'une acidose lactique : effet vasodilatateur.
- Diminution de $PaCO_2 \rightarrow$ dégradation de l'ATP en adénosine qui diffuse hors de la cellule jusqu'aux artérioles \rightarrow VD.

CONCLUSION :

- Sténose : angor se manifestant souvent par une douleur thoracique réversible.
- Occlusion coronaire : IDM.
- Spasme coronaire : contraction musculaire de la paroi de l'artère coronaire \rightarrow rétrécissement dynamique de l'artère \rightarrow angor cédant grâce aux vasodilatateurs (trinitrine).

Q 4 : – LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE SANGUINE

PLAN :

INTRODUCTION

DETERMINANTS DE PA

REGULATION A COURT TERME : NERVEUSE

REGULATION A MOYEN ET A LONG TERME : HORMONALE

REGULATION LOCALE DE VASOMOTRICITE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- **Pression artérielle (PA)** = constante fondamentale ayant une **régulation très précise, cardiaque et neuro-hormonale**, afin de permettre une perfusion efficace des différents tissus.
- Correspond à la pression qui règne dans le système artériel durant un cycle cardiaque : **force exercée par le sang éjecté sur la paroi artérielle.**
- La connaissance de la régulation de PA permet une bonne compréhension de la physiopathologie et le traitement de l'HTA et des états de choc.

DETERMINANTS DE PA :

PA dépend de : $\Delta P = PAM = DC \text{ (débit cardiaque)} \times RVS \text{ (résistances vasculaires systémiques)}$

A- DC : volume du sang éjecté par le ventricule par unité de temps ($\approx 5l/min$)

$$DC = VES \text{ (volume d'éjection systolique)} \times FC \text{ (fréquence cardiaque)}$$

1. VES : $VES = VTD - VTS$, dépend de

- **Pré-charge :** facteurs favorisant le remplissage du ventricule (**loi de Starling** : $VTD \uparrow$)
 - Retour veineux :** dépend essentiellement de volémie (régulée par rein SRAA), et tonus veineux (régulé par SNS).
 - Etat des valves auriculo-ventriculaires.**
 - Compliance ventriculaire.**
- **Inotropisme :** contractilité ventriculaire, augmenté par SNS.
- **Post-charge :** facteurs s'opposant à l'éjection ventriculaire, représentée par **RVS+++**, **l'état de valve aortique et volémie.**

2. FC : dépend de l'activité du tissu nodal, normale : 60-100battements/min.

Tachycardie $FC > 100 \text{ battements/min}$ et *bradycardie* $FC < 60 \text{ battements/min}$.

Equilibrée par deux tonus : cardio-accélérateur sympathique, cardio-modérateur parasympathique dominant dans les conditions normales.

B- RVS :

Selon **loi de Poiseuille**

$$R = 8 \mu L / \pi \cdot r^4$$

Longueur (L) (constante).

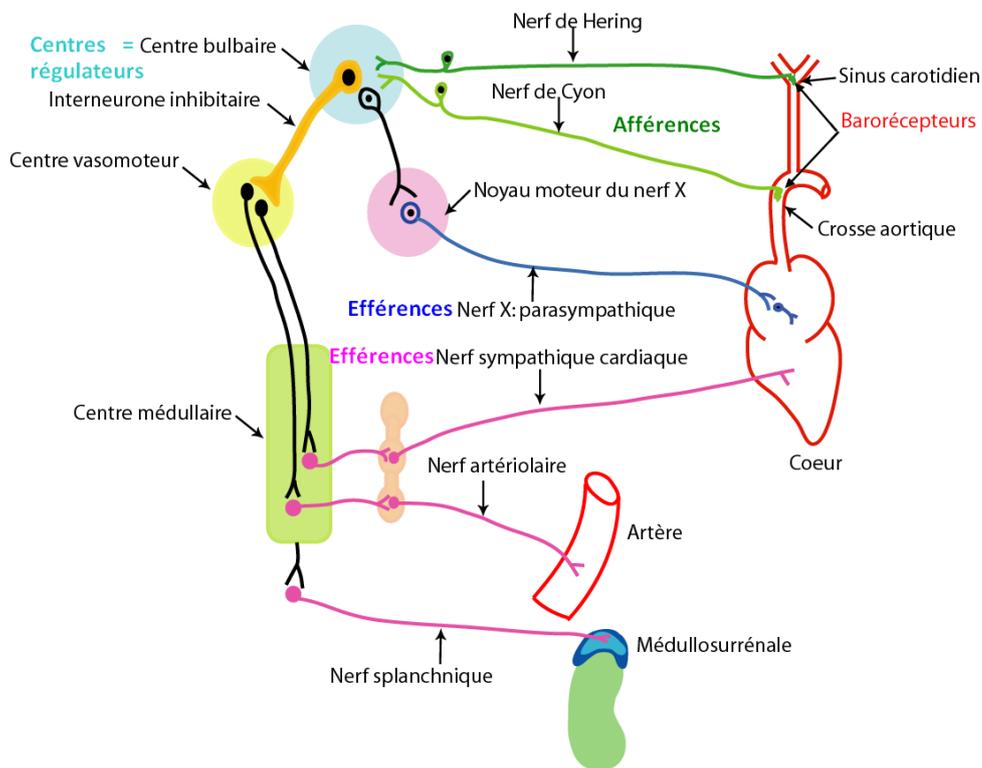
Viscosité (μ) : varie dans certaines pathologies (polyglobulie : viscosité augmente \rightarrow HTA possible).

Rayon (r)+++ : principal facteur (puissance 4). **Dépend de vasomotricité :** vasoconstriction ($r \downarrow \rightarrow PA \uparrow$) et vasodilatation ($r \uparrow \rightarrow PA \downarrow$).

REGULATION A COURT TERME : NERVEUSE

- Par système nerveux autonome, action rapide.
- Régule DC en agissant sur **FC et VES**, et **RVS (vasomotricité)**.
- Régulation se fait par des **arcs réflexes déclenchés par des barorécepteurs.**

A- Arc réflexe :



B- Schéma de régulation :

PA diminué → barorécepteurs stimulés → **tonus sympathique renforcé**, parasympathique inhibé → **tachycardie** (chronotrope+), **inotropisme** ↑ (inotrope+), **vasoconstriction** → PA ↑.

Augmentation de PAS → barorécepteurs stimulés → **tonus parasympathique renforcé**, sympathique inhibé → **bradycardie**, **vasodilatation** → PA ↓.

- Les barorécepteurs répondent aux **variations tensionnelles transitoires** (ex. position couchée à la position debout) *Ils sont inefficaces face aux variations prolongées (ex. l'HTA).*

C- Autres réflexes :

Déclenchés par les chimiorécepteurs : sensibles à l'hypoxie, l'hypercapnie, pH ↓ → PA ↑.

Oculo-cardiaque : pression sur les yeux → mécanorécepteurs stimulés → tonus vagal ↑ → PA ↓.

Auriculaire (Bainbridge) : augmentation du retour veineux → volorécepteurs d'OD stimulés → FC ↑ → PA ↑

Centres cérébraux supérieurs (cortex et l'hypothalamus) peuvent agir sur les centres régulateurs (ex. PA ↑ si stress, émotions...).

RÉGULATION HORMONALE A MOYEN ET A LONG TERME :

A- Catécholamines (adrénaline, noradrénaline) : sécrétées par médullosurrénale en réponse à l'hypoTA, renforcent tonus sympathique : vasoconstricteurs, FC ↑ → PA ↑.

Hypersécrétion des catécholamines responsable d'HTA secondaire (phéochromocytome, neuroblastome).

B- Système rénine—angiotensine—aldostérone (SRAA) :

- Déclenché par l'**appareil juxta-glomérulaire** libérant la **rénine** si : baisse volémie.

baisse débit urinaire et/ou concentration NaCl macula densa.

stimulation par SNS. Enzyme de conversion
 - Angiotensinogène $\xrightarrow[\text{foie}]{\text{rénine}}$ angiotensine I $\xrightarrow[\text{poumon}]{\text{conversion}}$ angiotensine II.

- Angiotensine II :

Puissant vasoconstricteur (régulation moyen terme).

Stimule sécrétion d'aldostérone.

- **Aldostérone** : augmente réabsorption de Na⁺ et par conséquent l'eau dans tube contourné distal → **volémie** ↑ → pré-charge ↑ → VES ↑ → DC ↑ → **PA** ↑ (régulation long terme).

Hyperaldostéronisme → *risque d'hypervolémie et d'HTA secondaire (adénome de Conn).*

C- ADH : sécrétée par neurohypophyse en réponse à l'hyperosmolarité et l'hypovolémie → **réabsorption d'eau** dans tube collecteur, **vasoconstriction** à forte dose.

D- Peptide atrial natriurétique (PAN) :

Sécrété par myocytes auriculaires si distension par augmentation VEC.

Antagoniste du SRAA : **vasodilatateur, diurétique, natriurétique** -> volémie↓ -> PA↓.

E- Prostaglandines (PG) : vasodilatatrices et natriurétique -> PA↓.

F- Régulation locale de la vasomotricité : rôle de l'endothélium vasculaire qui sécrète :

- L'endothéline : puissant vasoconstricteur.

- Monoxyde d'azote (NO) : vasodilatateur.

REGULATION LOCALE DE LA VASOMOTRICITE :

Permet **d'adapter le débit de perfusion aux besoins** de l'organe, **par l'intermédiaire de :**

A- Facteurs chimiques : rôle de l'endothélium vasculaire qui sécrète

Monoxyde d'azote : vasodilatateurs, sécrétion si activité métabolique augmentée -> débit de perfusion↑

Endothéline : vasoconstricteurs, si activité métabolique diminué.

B- Facteurs physiques :

Température locale : chaleur -> vasodilatation, froid -> vasoconstriction.

Réponse myogénique : réponse des fibres musculaires lisses de paroi vasculaire **à l'étirement :**

PAM↑ -> fibres se contractent, inversement si PAM↓. But = maintenir débit de perfusion constant.

CONCLUSION :

La connaissance de régulation de PA à de nombreuses applications physiopathologiques et thérapeutiques de **l'hypertension artérielle, pathologie extrêmement fréquente en pratique clinique.**

Q 5 : – MECANIQUE VENTILATOIRE

PLAN :

INTRODUCTION

SUPPORTS ANATOMIQUES

CYCLE RESPIRATOIRE

RESISTANCES

CONTRÔLE DE LA MECANIQUE VENTILATOIRE

PARAMETRES MESURABLES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- **Respiration** = processus vital se déroulant en **4 étapes** :

Ventilation pulmonaire mobilisée par mécanique ventilatoire.

Echanges gazeux alvéolo-capillaires.

Transport d'oxygène.

Echange avec capillaires.

- **Ventilation pulmonaire** permet les échanges de gaz entre l'air ambiant et les alvéoles.

- **Mécanique ventilatoire** = ensemble des **forces** mobilisant le poumon et paroi thoracique, et des **résistances** qui s'y opposent, afin d'assurer la ventilation.

SUPPORTS ANATOMIQUES :

A- Muscles inspiratoires : inspiration = phénomène actif

Diaphragme :

Muscle inspiratoire principal. Se contracte, s'abaisse et s'aplatit => élargissement des diamètres cranio-caudal, antéro-postérieur et transverse.

Muscles accessoires : muscles intercostaux externes, scalènes, sterno-cléido-mastoïdien... => **interviennent en situation pathologique.**

B- Muscles expiratoires :

- L'expiration = phénomène passif.

- **Accessoirement, les muscles abdominaux et intercostaux internes interviennent en situation pathologique.**

C- Poumons : assurent les échanges gazeux grâce aux alvéoles.

D- Plèvre : transmet les mouvements du thorax au poumon, **ses deux feuillets délimitent une cavité virtuelle à pression négative responsable de la solidarité thoraco-pulmonaire.**

E- Conduits aériens (trachée, bronches) : conduction du flux aériens.

CYCLE RESPIRATOIRE :

- **Succession d'inspirations et d'expirations**, assurant les échanges gazeux entre l'air ambiant et alvéoles par la création d'un **gradient de pression** entre alvéoles-atmosphère selon **la loi de Boyle ($P \times V = \text{constante}$)** : les mouvements respiratoires modifient le volume créant ainsi des changements de pression intra-alvéolaire responsable de déplacement d'air (**$P+$ -> $P-$**).

- **Trois pressions fondamentales** :

Pression atmosphérique (**P_{atm}**)

Pression alvéolaire (**P_A**)

Pression pleurale (**P_{pl}**).

	Inspiration	Expiration
Phénomène	Actif	Passif (grâce à l'élasticité thoracique et tension des liquides recouvrant bronches et alvéoles)
Muscles inspiratoires	Contraction	Relaxation
Volume thoracique	↑	↓
P_{pl}	↓	↑
Volume pulmonaire	↑	↓
P_A	↓	↑
Débit aérien	Atmosphère --> alvéole	Alvéole --> atmosphère

RESISTANCES : pour assurer MV, les muscles respiratoires doivent lutter contre des forces opposées aux déplacements du thorax et poumon

A- Résistances statiques :

Tension superficielle : exercée par le liquide recouvrant les alvéoles, tend à collaber les alvéoles. Or la présence de **surfactant** réduit cette tension empêchant l'affaissement des alvéoles -> *déficit en surfactant chez prématuré (maladie de membranes hyalines) se manifeste par un syndrome de détresse respiratoire néonatale.*

Compliance thoraco-pulmonaire : *capacité de distension du poumon et du thorax, plus elle est élevée, plus le thorax s'étire. Dépend de 2 composantes :*

Pulmonaire dépend des fibres élastiques et collagènes (*diminuée si fibrose*).

Paroi thoracique : *diminuée en cas de scoliose, paralysie des muscles intercostaux...*

B- Résistances dynamiques : Résistances des voies aériennes (RVA)

- Par frottement entre l'air et la surface des conduits aériens.

- A l'état normal, les RVA ne retentissent pas sur les débits aériens. Mais dans certaines pathologies (asthme, BPCO), la réduction supplémentaire des diamètres des conduits aériens entraîne une augmentation des résistances.

Il existe des médicaments à effet bronchodilatateur (beta-stimulants...) diminuant les RVA, utilisés pour soulager une crise d'asthme par exemple. D'autres à effet secondaire bronchoconstricteur (beta-bloquants...) augmentant les RVA, peuvent déclencher ou aggraver une crise d'asthme.

CONTRÔLE DE LA MV :

- Assuré par des centres respiratoires situés dans TC.

- Les centres respiratoires sont influencés par des facteurs :

Chimiques : chémorécepteurs carotidiens et centraux sensibles aux variations de PaO₂ et PaCO₂ (PaO₂↓ ou PaCO₂↑ → Hyperventilation).

Mécaniques : mécanorécepteurs pulmonaires et pharyngés sensibles à l'étirement, modulent la fin de l'inspiration et maintiennent le calibre pharyngé.

Comportementaux : cortex et système limbique.

PARAMÈTRES MESURABLES EN MV :

A- Volumes mobilisables : spirométrie

Volume courant (Vt).

Volume de réserve inspiratoire (VRI).

Volume de réserve expiratoire (VRE).

B- Volume non mobilisable : Volume résiduel (VR) (pléthysmographie).

C- Capacités respiratoires :

Capacité vitale (CV) VT+VRI+VRE.

Capacité inspiratoire Vt+VRI.

Capacité expiratoire Vt+VRE.

Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) VR+VRE.

Capacité pulmonaire totale (CPT) CV+VR.

D- Débits pulmonaires :

- Ventilation minute (Vm) : volume d'air mobilisé pendant une minute (FRxVt).

- Volume expiratoire maximum Seconde (VEMS) : volume d'air mobilisé pendant la 1^{ère} seconde d'expiration forcée.

→ Rapport de TIFFENEAU = VEMS/CVF (**capacité vitale forcée**)

- Courbe débit-volume : Débit expiratoire de pointe (DEP) : volume d'air mobilisé en moins de 120 ms de l'expiration forcée.

- L'étude des paramètres de la ventilation pulmonaire permet de définir **les troubles ventilatoires** :

Trouble ventilatoire obstructif :

Asthme, BPCO

- VEMS↓
 - CVF normal
 - Tiffeneau <0.70
- Confirmé par spirométrie

Trouble ventilatoire restrictif :

- VEMS↓
- CVF↓
- Tiffeneau normal

Orienté par la spirométrie

=> A confirmer par pléthysmographie.

Trouble ventilatoire mixte :

- VEMS↓↓
- CVF↓
- Tiffeneau <0.70

Orienté par la spirométrie

=> A confirmer par pléthysmographie.

CONCLUSION :

- Ventilation = 1^{ère} étape de respiration, elle renouvelle l'air des alvéoles.
- Soumise à une régulation précise par les centres respiratoires du TC.
- Les troubles de ventilation (hyper- ou hypoventilation) accompagnent de nombreuses pathologies (maladies pleuropulmonaires, traumatisme crânio-rachidien...) et peuvent avoir des conséquences graves (hypoxémie, hypercapnie, acidose...).

Q 6 : – LA VENTILATION ALVEOLAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

ESPACE MORT

VENTILATION ALVEOLAIRE

DISTRIBUTION REGIONALE DE VENTILATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Respiration = processus vital se déroulant en 4 étapes :

Ventilation pulmonaire mobilisée par mécanique ventilatoire.

Echanges gazeux alvéolo-capillaires (diffusion).

Transport d'oxygène (circulation).

Echange avec capillaires (respiration interne).

- But de ventilation pulmonaire = renouveler l'air dans les alvéoles.

- Cependant seule une fraction de ventilation pulmonaire parvient aux alvéoles et participe aux échanges gazeux avec le sang = **ventilation alvéolaire (VA)**.

- Le reste d'air est situé dans un espace où ne se font pas d'échanges : **espace mort**.

ESPACE MORT :

Espace mort anatomique : volume d'air compris dans l'arbre trachéo-bronchique : entre fosses nasales et bronchioles terminales, ≈150ml.

Espace mort alvéolaire :

- Air contenu dans les alvéoles ventilés mais mal perfusés.

- Négligeable chez sujet normal, augmente en pathologies (*embolie pulmonaire...*).

Espace mort physiologique (VD) : l'espace mort anatomique + alvéolaire, L'espace mort alvéolaire négligeable à l'état normal : $VD \approx$ l'espace mort anatomique.

Rôle d'espace mort :

Permet passage d'air inspiré vers alvéoles.

Purification, humidification et réchauffement d'air.

VENTILATION ALVÉOLAIRE :

A- Définition :

- Ventilation minute = $FR \cdot VT$ (FR fréquence respiratoire, VT volume total), mais tout l'air ne participe pas aux échanges gazeux (espace mort physiologique) :

→ **Ventilation alvéolaire = ventilation minute diminuée de celle d'espace mort physiologique :**

$$VA = FR \times (VT - VD) = 2,5 \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2 \text{ S.C}$$

- D'autant plus importante que VT grand et FR basse (respiration lente et profonde)

FR élevée → volume courant diminue → VA diminue (respiration rapide et superficielle).

B- Estimation :

VA se définit par rapport à $PaCO_2$

$$VA = (VCO_2 / PaCO_2) \times K$$

VCO_2 = Débit CO_2 expiré (ml/min)

$PaCO_2$: pression artérielle en CO_2 .

K(constante) = 0,863.

C- Rapport entre VA et $PaCO_2$:

$PaCO_2$ reflète directement l'adéquation de VA par rapport à la production métabolique de CO_2 :

$VA \uparrow$ (hyperventilation) → $PaCO_2 \downarrow$: hypocapnie.

$VA \downarrow$ (hypoventilation) → $PaCO_2 \uparrow$: hypercapnie.

→ **Valeur de capnie ($PaCO_2$) permet d'évaluer niveau de VA.**

DISTRIBUTION REGIONALE DE VENTILATION :

A- VA :

- Sommets plus ventilés que bases des poumons.
- Explorée par scintigraphie de ventilation.

B- Perfusion pulmonaire (Q) :

- Assurer par débit pulmonaire et se distribue par effet de pesanteur : bases plus perfusées que sommets.
- Explorée par scintigraphie de perfusion et l'angiographie pulmonaire.

C- Rapport VA/Q :

- Hétérogénéité de distribution perfusion/ventilation.

- **Sommets** : alvéoles plus ventilées que perfusées, VA/Q peut atteindre 3 : **effet espace mort**.

- **Bases** : alvéoles plus perfusées que ventilées, VA/Q = 0.6 : **effet shunt**.

- Selon **pression alvéolaire (PA)**, **pression artérielle (Pa)** et **pression veineuse (Pv)**,

on divise poumon en 3 zones : **zones de West**

Zone 1 : absence débit sanguin (capillaire collabé)

$P_A > P_a > P_v$

N'existe pas chez sujet sain

Peut s'observer si hypovolémie ou ventilation en pression positive

Zone 2 : débit intermittent ou faible (capillaire partiellement collabé)

$P_a > P_A > P_v$

Débit dépend $P_a - P_A$

Sommets en position debout/assise.

Zone 3 : débit maximal et continu

$P_a > P_v > P_A$

Débit dépend $P_a - P_v$

Bases.

- *En pathologie :*

Plus d'effet espace mort : augmentation de VA/Q (embolie pulmonaire...).

Plus d'effet shunt : diminution de VA/Q (BPCO, atélectasie...).

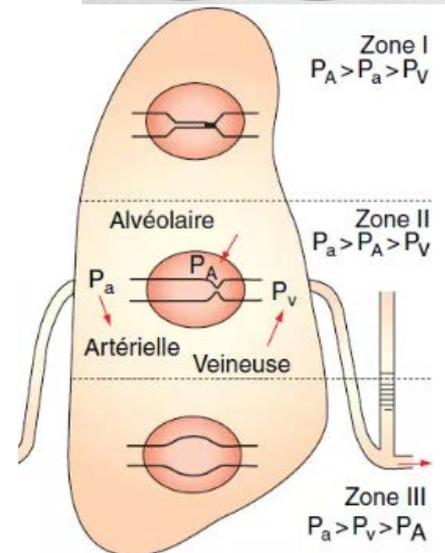
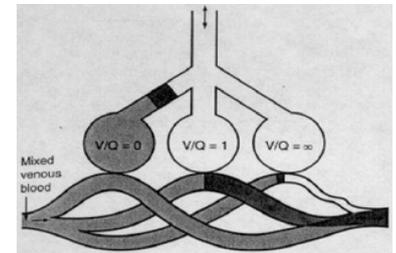
CONCLUSION :

- VA meilleur indice de ventilation pulmonaire, c'est la seule efficace dans les échanges alvéolo-capillaires.
- Explorée par EFR, scintigraphie.
- Peut être perturbée = **troubles de ventilation**

Hyperventilation secondaire aux drogues stimulantes (aspirine), anémie, altitude... → **hypocapnie**.

Hypoventilation secondaire **aux étiologies des insuffisances respiratoires chroniques (BPCO, obésité, scoliose...)** → **hypercapnie**.

- Intérêt thérapeutique : **ventilation mécanique** permet de suppléer ventilation du patient.



Q 7 : – LE TRANSPORT D'OXYGENE

PLAN :

INTRODUCTION

FORMES DE TRANSPORT

FACTEURS DE TRANSPORT

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'oxygène pénètre au niveau des poumons, traverse barrière alvéolo-capillaire et passe dans le sang pour être transporté **sous 2 formes (dissoute et combinée à l'hémoglobine)**, jusqu'aux cellules qui l'utilisent pour fabrication d'énergie par **métabolisme aérobie**.

- **Transport artériel en O₂ (TaO₂)** correspond à la quantité d'oxygène mise chaque minute à la disposition des tissus par le sang artériel, et dépend du

Débit cardiaque (DC).

Contenu artériel en oxygène (CaO₂) = quantité d'O₂ transportée par l'hémoglobine + quantité d'O₂ dissoute.

$$\text{TaO}_2 = \text{DC} \times \text{CaO}_2 = \text{Dc} \times (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2 + 0,003 \times \text{PaO}_2)$$

- Connaissance des mécanismes de transport d'oxygène est importante vue la fréquence des insuffisances respiratoires aiguë et chronique et pour une bonne interprétation de la gazométrie.

FORMES DE TRANSPORT :

A- Dissoute :

- Obéit à loi d'Henry : $C = d \times \text{PO}_2 \approx 0,3\text{ml}/100\text{ml}$ (d coefficient de solubilité).

- **Faible** (3% de quantité transportée), mais **forme de passage obligatoire** pour les échanges.

B- Combinée à l'hémoglobine (Hb) :

- Forme principale de transport (97%).

- L'O₂ se lie **réversiblement** à l'Hb = l'**oxyhémoglobine**.

- Hb : pigment respiratoire présent **dans GR** -> **chaque hémoglobine peut fixer 0 à 4 molécules d'O₂**.

FACTEURS DE TRANSPORT :

$$\text{TaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2 + 0,003 \times \text{PaO}_2) \times \text{Dc}$$

A- Hémoglobine :

1- Affinité à l'Hb :

O₂ : élevée, dépend essentiellement de la **PO₂**.

CO₂ : moins élevée, dépend essentiellement de **PCO₂ et degré d'oxygénation d'Hb**.

Autres molécules : CO+++ (affinité 200x supérieure à celle de l'oxygène).

2- Paramètres évaluant l'affinité d'Hb à l'oxygène :

Pouvoir oxyphorique d'Hb : 1g d'Hb lie 1,34ml d'O₂. Diminué chez les fumeurs à cause du CO.

Capacité en O₂ : quantité d'O₂ maximale que peut contenir 100mL du sang artériel : **20,4ml d'O₂/100ml** (pour PaO₂ = 100 mmHg).

Contenu en O₂ : volume d'O₂ effectivement contenu dans 100mL du sang : 19,8 ml d'O₂/100ml (à cause du shunt physiologique).

Saturation en O₂ (SaO₂)+++ : rapport entre **contenu et capacité en O₂**

SaO₂ = concentration en Hb oxygénée/concentration totale d'Hb.

Au repos, dans conditions normales (PO₂=100mmHg) SaO₂=98%.

Pathologique si <93%.

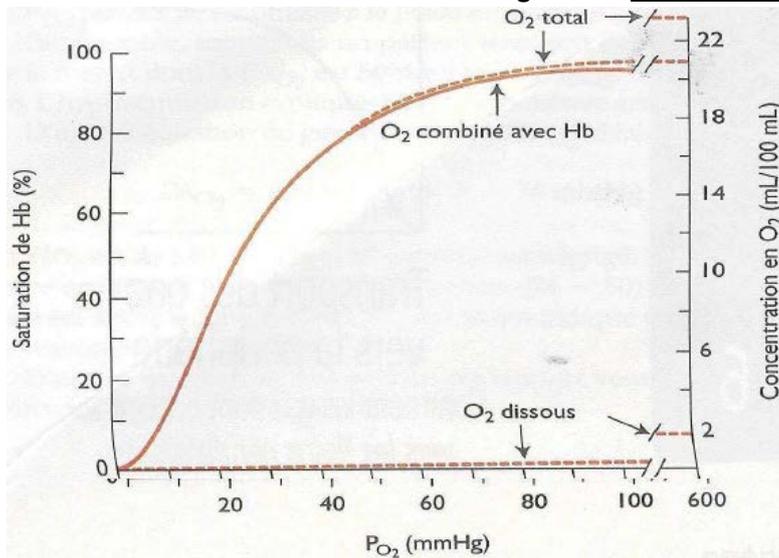
Peut être mesurée par l'oxymétrie de pouls.

Si anémie, SaO₂ n'est pas modifiée car capacité et contenu en O₂ diminuent de la même façon.

3- Facteurs influençant l'affinité de l'Hb à l'oxygène :

Pression partielle de l'O₂ (PO₂) : (normal entre 73-100 mmHg).

Relation entre SaO₂ et PO₂ décrit **courbe sigmoïde : Courbe de dissociation d'Hb de Barcroft (3 zones)**



PO₂ entre 60-100mmHg (plateau de la courbe) :
SaO₂ est maximale => situation des capillaires pulmonaires (effet Bohr).

PO₂<60mmHg (segment abrupt de la courbe) :
SaO₂ diminue rapidement avec la PO₂ => situation des capillaires systémiques (effet Haldane).

P50+++ : PO₂ correspondant à une SaO₂ 50%, permet d'objectiver et d'analyser l'affinité de l'Hb pour l'oxygène : sa valeur augmente quand l'affinité d'Hb pour l'O₂ ↓ (et inversement).

Autres facteurs : l'augmentation de la température, H⁺ (pH ↓), PCO₂ et concentration en 2-3 diphosphoglycérate (DPG) diminuent l'affinité de l'Hb pour l'oxygène => libération accrue d'O₂ (situation dans capillaires tissulaires).

4- Applications pratiques :

Gazométrie artérielle+++ : permet d'évaluer la fonction respiratoire et acidobasique

Paramètres	Valeur normale
PaO ₂	73-100mmHg
PaCO ₂	35-45mmHg
SaO ₂	95-100%
pH	7,38-7,42
Bicarbonates	22-28mmol/l

L'interprétation des pressions doit TOUJOURS TENIR COMPTE DU TAUX D'Hb+++++

P50 : peu utilisée en pratique.

B- Autres facteurs de transport :

1. Débit cardiaque : VESxFC (VES dépend de la précharge, contractilité, postcharge).

2. Membrane alvéolocapillaire :

Structure : film liquidien alvéolaire, bras d'un pneumocyte, cellule endothéliale, membranes basales fusionnées entre l'épithélium alvéolaire et l'endothélium.

Rôle : permet la diffusion alvéolo-capillaire = passage des gaz de l'alvéole->capillaire pulmonaire et inversement.

Application : mesure de la capacité de diffusion pulmonaire (DLCO) => intérêt dans diagnostic et surveillance des atteintes parenchymateuses interstitielles (fibrose).

CONCLUSION :

Toute diminution d'apport d'oxygène aux tissus = **hypoxie**, causes multiples :

Baisse d'HbO₂ (anémie, intoxication au CO).

Altération d'utilisation d'O₂ (intoxication au cyanure).

Ralentissement circulatoire (insuffisance cardiaque).

Origine respiratoire (altération de membrane alvéolo-capillaire (fibrose), altération de ventilation, inhalation d'air pauvre en O₂).

Q : 8 - LE RÔLE DU POU MON DANS L'EQUILIBRE ACIDE BASE

PLAN :

INTRODUCTION

BILAN DES IONS H⁺

RÔLE DU POU MON DANS L'EAB

RÔLE DU POU MON DANS DESORDRES ACIDO-BASIQUES D'ORIGINE METABOLIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'équilibre acido-basique (EAB) = ensemble des processus maintenant concentration d'ions H⁺ du milieu interne constante.

- Concentration H⁺ très faible dans plasma et exprimée sous forme logarithmique inverse : pH.

- pH artériel normal entre 7,38-7,42.

pH = pK + log[Base]/[Acide] (équation d'Henderson-Hasselbach+++).

- Pour **maintenir l'EAB l'organisme fait appel à :**

Systèmes tampons intra- et extracellulaires : action immédiate (système HCO₃⁻/H₂CO₃ +++).

Poumons : action en quelques minutes, ventilation.

Reins : action lente quelques heures à quelques jours, efficace, réabsorption de bicarbonate et sécrétion d'H⁺.

Foie : moins important, cycle uréogénèse (acidifiant), synthèse glutamine (alcalinisant).

- Equilibre essentiel pour **l'homéostasie du milieu interne.**

BILAN DES IONS H⁺ :

A- Acides :

Entrées :

- **Acides volatiles :** dioxyde de carbone (CO₂) issu du métabolisme cellulaire (20000mmol/jr), **éliminé directement par respiration.**

- **Acides non volatiles :**

Acides fixes issus du métabolisme des protéines (acide sulfurique, phosphorique).

Acides organiques issus d'oxydation incomplète en anaérobie des glucides (acide lactique, acide acétoacétique)

-> (60-80mmol/jr), tamponnée puis **éliminée par rein.**

Sorties :

Pulmonaires CO₂.

Rénales H⁺ libres ou combinés (acidité titrable, ammoniacales).

B- Bases : apports alimentaires et métaboliques limités.

➔ **L'essentiel de l'EAB repose sur l'élimination de l'excès d'acides.**

RÔLE DU POU MON DANS L'EAB :

- Agit plus lentement que tampons chimiques mais capacité plus importante.

- **Elimine CO₂ et le remplace par l'O₂.**

- CO₂ se lie à l'hémoglobine, et est converti en HCO₃⁻ pour son transport dans plasma, selon réaction :



(Si pas d'élimination de CO₂ -> réaction bascule vers la droite avec ↑ [H⁺] = acidose).

- **Des chémorécepteurs centraux et périphériques sont sensibles aux variations de PaCO₂ et adaptent ventilation pour maintenir pH normal.**

- **Augmentation CO₂ (hypercapnie)** stimule chémorécepteurs centraux, **Ou Augmentation [H⁺]** d'origine

métabolique stimule chémorécepteurs périphériques -> stimulent centres respiratoires TC --> hyperventilation -->

élimination CO₂ -> réaction bascule vers la gauche et donc ↓ [H⁺].

➔ **Rôle de la ventilation :**

Eliminer l'excès de CO₂ produit par tamponnement d'une ↑ [H⁺] par système HCO₃⁻/H₂CO₃.

Adapter PaCO₂ aux variations des [HCO₃⁻] pour maintenir constant rapport [HCO₃⁻]/α.PaCO₂.

⇨ **Tout ce qui gêne fonctionnement du système respiratoire perturbe l'EAB :**

*Hypoventilation **aigue** -> rétention CO₂ -> acidose respiratoire.*

Hyperventilation -> excès d'élimination CO₂ -> alcalose respiratoire.

RÔLE DU POUMON DANS DESORDRES ACIDO-BASIQUES D'ORIGINE METABOLIQUE :

A- Acidose métabolique :

- L'accumulation d'acides fixes **consomme HCO_3^- avec chute pH :**

Stimulation centres respiratoires -> **l'hyperventilation** -> **élimination CO_2** -> **baisse PaCO_2 .**

- La baisse de PaCO_2 peut ramener pH à une valeur normale = acidose compensée. Si pH reste bas = acidose décompensée.

B- Alcalose métabolique :

- **HCO_3^- augmente avec élévation pH :**

Stimulation centres respiratoire -> **hypoventilation** -> **pas d'élimination CO_2** -> **augmentation PaCO_2 .**

- Cette augmentation est **transitoire**, car l'hypoxie entraînée par l'hypoventilation, stimule centres respiratoires -> hyperventilation -> diminution PaCO_2 -> **l'alcalose métabolique n'est jamais entièrement compensée.**

CONCLUSION :

- Poumon joue un rôle important dans régulation à court terme de l'équilibre acido-basique par l'adaptation de ventilation au pH.

- Bilan acidobasique = **gazométrie artérielle et réserve alcaline :**

> **Identifier l'origine :** métabolique (anomalies d' HCO_3^-) ou respiratoire (anomalies PCO_2).

> **Evaluer réponse compensatrice :** hyper- ou hypoventilation compensatrice, génération ou diminution compensatrice d' HCO_3^- par rein.

Q 09 : – THERMOREGULATION

PLAN :

INTRODUCTION

MECANISMES D'ECHANGE DE LA CHALEUR

ROLE DE L'HYPOTHALAMUS

MECANISMES DE LA THERMOGENESE

LES MECANISMES DE THERMOLYSE

APERCU SUR LES TROUBLES THERMIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-L'Homme est homéotherme, la thermorégulation est le mécanisme qui lui permet de conserver une température constante malgré les variations (36.8+/- 0.4). Elle est le résultat d'un équilibre entre la thermogénèse et la thermolyse.

- La température d'un individu en bonne santé varie environ 1°C en 24h, minimum le matin et maximum en fin d'après-midi ou en début de soirée.

- Thermorégulation : indispensable pour les activités physiologiques notamment enzymatiques. Elle se fait par voie nerveuse végétative. L'hypothalamus est le centre thermorégulateur.

- Température centrale constante ≠ température de surface fluctuante.

MECANISMES D'ECHANGE DE CHALEUR (Entre la peau et l'environnement).

A-Rayonnement : Perte de chaleur sous forme d'ondes infra-rouges par différence thermique, le corps plus chaud diffuse sa chaleur vers l'extérieur plus frais. Le corps peut aussi capter la chaleur par les rayonnements (soleil).

B- Conduction et convection :

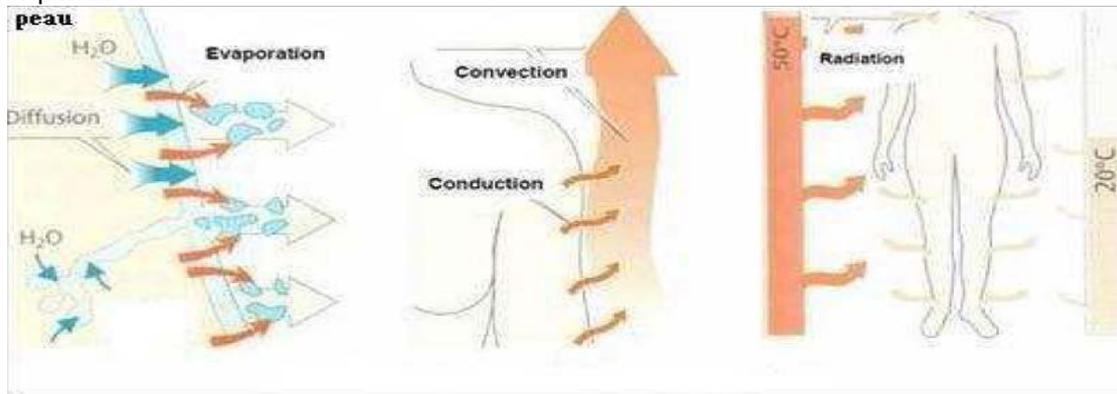
****Conduction** : transfert de chaleur entre des objets en contact direct.

****Convection** : transfert de chaleur de la surface du corps à l'air ambiant si la température est < à celle du corps (ventilation naturelle).

C- Evaporation de l'eau : Cutanée (sudation) ou respiratoire.

L'évaporation cutanée (2 modalités) :

- Perspiration : insensible, presque constante, n'est pas sujette aux mécanismes régulateurs.
- Transpiration : sensible, mise en jeu lorsque la température corporelle augmente, s'effectue par les glandes sudoripares.

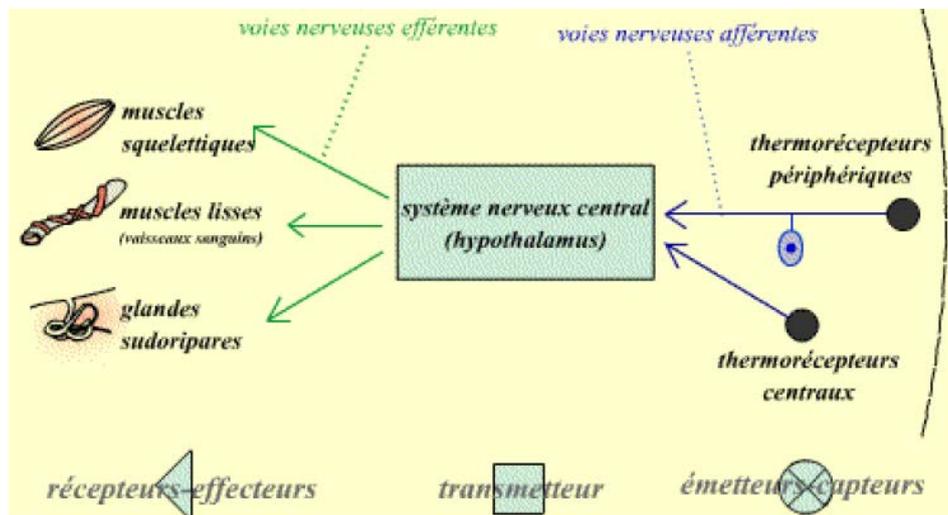


ROLE DE L'HYPOTHALAMUS :

- Les centres thermorégulateurs :

- Centre de thermolyse (partie antérieure de l'hypothalamus).
- Centre de thermogénèse (partie postérieure de l'hypothalamus).

- L'hypothalamus reçoit les influx afférents des thermorécepteurs périphériques et centraux (sensibles à la température du sang). Par son rôle de thermostat il réagit à ces influx par des mécanismes réflexes de thermogénèse ou thermolyse par l'intermédiaire de voies nerveuses ou hormonales, qui agissent sur des effecteurs autonomes.



MECANISMES DE THERMOGENESE :

Lorsque la température ambiante est froide, le centre de thermogénèse est activé pour augmenter ou maintenir la température centrale.

A-Vasoconstriction des vaisseaux sanguins cutanés : réflexe

B-Augmentation de la vitesse du métabolisme :

Froid → stimulation du SN sympathique et libération d'adrénaline et noradrénaline (médullo-surrénale), augmentant la vitesse du métabolisme.

C-Frissons : Activation des centres de régulation du tonus et stimulation alternative des mécanorécepteurs → contraction musculaire involontaire correspondant à des tremblements convulsifs transitoires (l'activité musculaire produit de la chaleur).

D-Libération de thyroxine T4 : (surtout chez les enfants)

E- Modifications comportementales :

Vêtements chauds, boire liquides chauds, se placer dans un environnement chaud, changement de posture pour réduire la surface exposée, augmenter activité musculaire volontaire.

MECANISMES DE THERMOLYSE :

Quand la température centrale augmente, il se produit simultanément : inhibition du centre de thermogénèse et activation du centre de thermolyse qui déclenche les réactions suivantes.

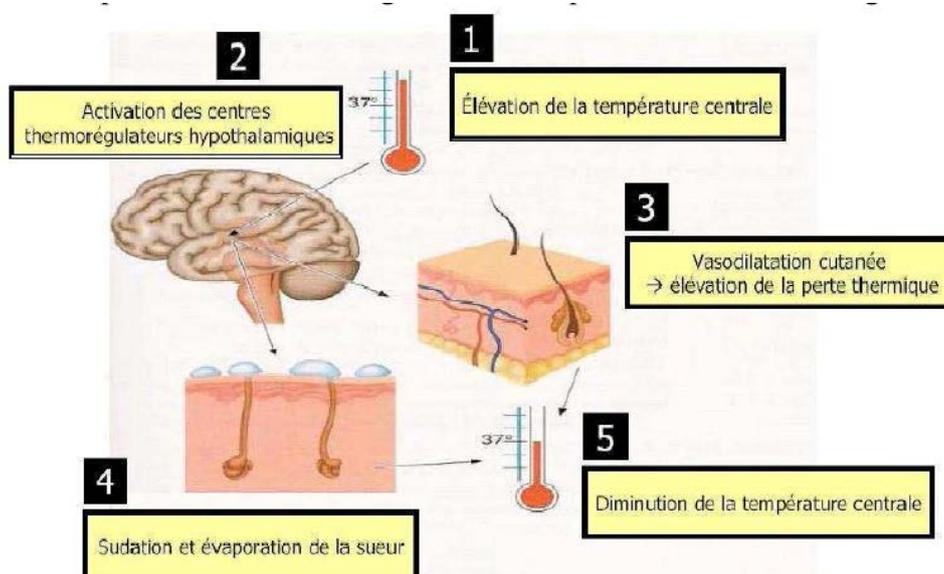
A-Vasodilatation artérielle cutanée : perte de chaleur par rayonnement, conduction, convection....

B-Augmentation de la transpiration (si nécessaire) :

Les glandes sudoripares stimulées par les neurofibres du sympathique excrètent la sueur en grandes quantités, débarrassant ainsi le corps de son excès de chaleur. Ce mécanisme devient inefficace si l'air est très humide.

C- Modifications comportementales :

Endroit frais, vêtements larges (diminuer l'humidité) et claires (réfléchir l'énergie radiante), réduire l'activité.



APERCU SUR LES TROUBLES THERMIQUES :

- L'hypothermie
- Fièvre
- L'hyperthermie
- Coup de chaleur

CONCLUSION :

- L'hypothalamus : rôle majeur.
- La thermorégulation est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur.
- L'augmentation de température corporelle accélère les réactions enzymatiques mais au-delà de la limite naturelle, elle dénature les protéines et altère l'activité des neurones.
- L'hypothermie est utilisée au cours des interventions à cœur ouvert.

Q 10 : – FACTEUR DE REGULATION DE L'HEMATOPOÏÈSE

PLAN :

- INTRODUCTION
- COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOÏÈSE
- FACTEURS DE REGULATION
- CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'**hématopoïèse** = ensemble des **mécanismes assurant la production continue et régulée des cellules sanguines**

Erythropoïèse : production des GR.

Granulopoïèse : production des GB.

Thrombopoïèse : production des plaquettes.

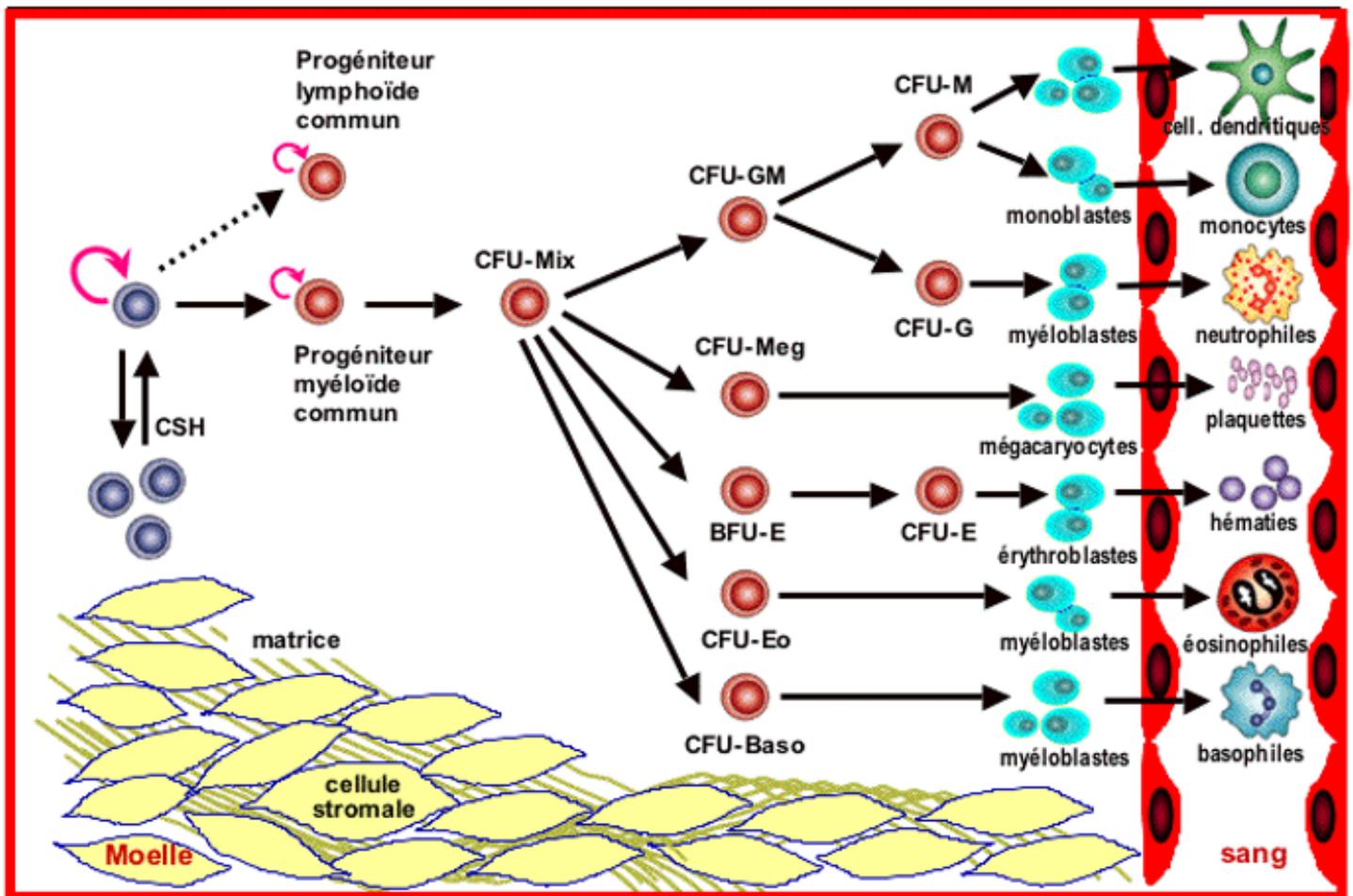
- Commence pendant la vie intra-utérine, s'effectue au début, au niveau du tissu conjonctif embryonnaire puis hépatique et splénique, ensuite devient médullaire à partir du 4^{ème} mois.

- Assurée par les **cellules souches hématopoïétiques**.

- **Contrôlée par des facteurs de régulation cellulaires et humoraux** (stimulateurs ou inhibiteurs).

- L'étude des facteurs de régulation est capitale pour la compréhension du déroulement de l'hématopoïèse, et a de nombreuses implications thérapeutiques dans les hémopathies bénignes et malignes.

COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOÏÈSE :



C. Souches	Progéniteurs	Précurseurs	Cellules matures
Auto-renouvellement Non identifiables morphologiquement	Sans autorenouvellement Non identifiables morphologiquement	Morphologiquement identifiables	

FACTEURS DE RÉGULATION : 3

A- Microenvironnement médullaire :

Offre aux cellules souches les **conditions anatomiques et intercellulaires** nécessaires pour assurer l'hématopoïèse

Stroma médullaire : formé de fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes. **Sécrètent la matrice extracellulaire et facteurs de croissance.**

Matrice extracellulaire : permet l'**adhésion des cellules hématopoïétiques** (collagène+++), **réservoir important en facteurs de croissance.**

B- Oligoéléments et vitamines :

- Certains **agissent sur l'ensemble** des lignées : **vitamine B12 et l'acide folique** nécessaires à la synthèse d'ADN et donc division cellulaire.

*Déficit entraîne des anomalies de formation intéressant toutes les lignées, surtout érythroblastique : anémie macrocytaire avec MO riche en mégaloblastes = **anémie mégaloblastique.***

- **D'autres spécifiques de lignées** : **fer** indispensable à l'érythropoïèse pour **synthèse d'hémoglobine.**
*Carence en fer donne anémie hypochrome microcytaire : **anémie ferriprive.***

C- Facteurs de croissance :

- Seul l'EPO qui est synthétisé essentiellement par le rein, le reste est **synthétisés par différences cellules** : endothéliales, fibroblastes, monocytes/macrophages, lymphocytes.

- Ils reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques.

- **3 types de facteurs** selon leur lieu d'action au cours d'hématopoïèse :

1- Facteurs de promotion :

- Principalement l'**IL1, l'IL4, l'IL6 et SCF.**

- Augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire.

- Sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance.

2- Facteurs multipotents :

- Principalement l'**IL 3** et **GM-CSF.**

- Agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion.

- Permettent la survie, prolifération et différenciation des cellules souches.

3- Facteurs restreints :

Agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire et maturation des précurseurs

Ligné érythroïde : EPO (érythropoïétine)

Spécifique de la lignée érythroïde

Synthétisée par le **rein** (90%), 10% foie.

Action sur les BFU-E tardives et CFU-E (différenciation et prolifération), perte de l'EPO-dépendance au stade d'érythroblaste basophile.

Régulé par les besoins tissulaires en oxygène : synthèse augmentée par l'hypoxie tissulaire (altitude, insuffisance respiratoire, hyperthyroïdie, ...) et diminue par l'hyperoxygénation, transfusion massive et l'hypothyroïdie.

Insuffisance rénale chronique** : déficit en EPO -> **anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire.

Excès de sécrétion d'EPO** (tumeur rénale, phéochromocytome, ...) => **polyglobulie secondaire.

Lignée mégacaryocytaire :

- **TPO (thrombopoïétine) :**

Stimule thrombopoïèse

Synthétisé principalement par foie +/- rein.

Agit depuis les progéniteurs mégacaryocytaires jusqu'au compartiment de maturation plaquettaire.

Insuffisance hépatique** -> diminution de TPO -> **thrombopénie.

- **IL6.**

Lignée granuleuse et monocyttaire :

GM-CSF : permet croissance et différenciation vers les granulocytes et monocytes.

G-CSF : permet différenciation vers les neutrophiles

M-CSF différenciation vers les monocytes

IL5 : différenciation vers les éosinophiles.

IL4 : différenciation vers les basophiles.

4- Facteurs d'inhibition : plusieurs, produits essentiellement par lymphocytes T suppresseurs

Erythropoïèse : TNF+++ -> *impliquée dans l'anémie inflammatoire.*

Granulopoïèse : IFN, TNF α , TGF β , MIP1 α -> *peuvent induire une neutropénie.*

CONCLUSION :

- Régulation complexe, doit assurer un équilibre physiologique entre production/élimination des cellules du sang.
- Connaissance des facteurs de régulation est importante et **a nombreuses applications thérapeutiques : exemple**

Cancérologie : **G-CSF et GM-CSF** potentialisent l'action de chimiothérapie et stimulent l'hématopoïèse normale.

Anémie : supplémentation en fer,

Vitamine B12 ou folate

EPO (l'insuffisant rénal, patients sous chimiothérapie...)

Q : 11 – SYSTEMES DE GROUPES ERYTHROCYTAIRES

PLAN :

INTRODUCTION

ABO

RHESUS

APPARENTES A RH

APPLICATION CLINIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

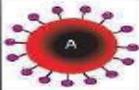
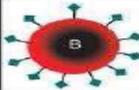
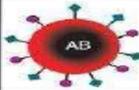
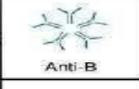
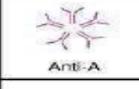
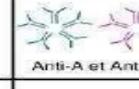
- Groupes sanguins, ou phénotypes érythrocytaires = antigènes membranaires de l'érythrocyte, dont l'expression est déterminée par une série de systèmes génétiques.

- Diverses catégories d'antigènes érythrocytaires représentent une vingtaine de groupes sanguins dont les principaux sont les systèmes ABO et Rhésus.

ABO : Expression ubiquitaire.

A-Caractéristiques :

Se définit à la fois par **les antigènes érythrocytaires** (A et B) et **les anticorps naturels** (anti-A et anti-B) toujours présents quand l'antigène correspondant est absent.

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

B-Aspect génétique :

L'expression phénotypique des Ag est sous la dépendance de 2 gènes :

Gène H du système Hh : permet la fixation du fucose sur un mucopolysaccharide de base formant ainsi l'Ag H.

2^{ème} gène avec trois allèles A, B, O : les gènes A et B sont codominants, O est récessif.

- Les sujets qui ont l'allèle A transforment l'Ag H en Ag A.

- B : Ag H en Ag B.

- L'allèle O est non fonctionnel, aucune enzyme active n'est produite.

4 phénotypes et 6 génotypes :

Phénotype	Génotype
A	AA – AO
B	BB – BO
O	OO
AB	AB

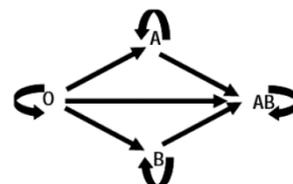
C-Anticorps anti-A et anti-B :

- Naturels et réguliers, les individus du groupe A produisent des anti-B, B → anti-A, O → anti-A et anti-B, AB → pas d'anticorps.

- Ce sont des IgM agglutinants, ne traversant pas le placenta, à l'occasion de stimulations antigéniques variées apparaissent d'autres anticorps acquis : IgG hémolytants et traversent le placenta.

D-Lois de compatibilité ABO : doivent être respectées dans la transfusion :

Groupe	Globules transfusés
O (donneur universel)	O
A	A, O
B	B, O
AB (receveur universel)	A, B, AB, O



E-Détermination du groupe sanguin :

Deux échantillons de sang veineux :

- Epreuve globulaire de Beth Vincent : détermination des Ag par des sérums tests.
- Epreuve sérique de Simonin : détermination des Ac par des GR tests.

Toute discordance entre les 2 épreuves annule la détermination.

RHESUS : restreint à la lignée érythrocytaire.

A-Antigènes :

Spécifiques des GR et les plus immunogènes après le système ABO.

Les principaux sont D, C, c, E, e

- L'antigène D : le plus immunogène, sa présence : rhésus+, son absence : rhésus-.
- Les autres : C, c / E, e sont antithétiques (tout hématie C- est c+ et inversement, idem pour E et e)

B-Anticorps :

Irréguliers, non naturels, acquis à la suite d'une allo-immunisation d'un Rh(-), ce sont des IgG hémolysants et traversent la barrière foeto-placentaires.

Il est important de respecter la compatibilité pour les 5 antigènes Rhésus dans les transfusions de GR, spécialement chez les femmes jeunes, les polytransfusés.

C-Groupage rhésus : recherche de l'antigène D par les sérums anti-D

SYSTEMES APPARENTES A RH :

- KELL : le plus immunogène après le Rhésus.
- Duffy, Kidd : peu utilisés, sauf chez le polytransfusé (β thalassémie), et la femme jeune.

APPLICATION CLINIQUE :

A-Transfusion :

- Généralement iso-groupe, iso-Rh. Mais la règle est de ne pas transfuser des hématies porteuses d'un Ag correspondant à un Ac présent dans le plasma du receveur.
- Devant une urgence on transfuse par O-.

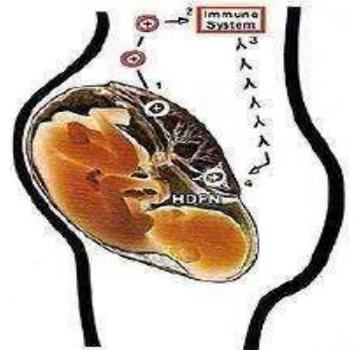
B-Incompatibilité foeto-maternelle :

- Liée au système Rh le plus souvent à cause de l'AgD, rarement à ABO.
- Due au passage des GR fœtaux Rh+ dans le sang de la mère Rh- (le père étant obligatoirement Rh+) à la fin de la grossesse ou au cours de l'accouchement. La première grossesse se passe sans problèmes. La mère s'immunise et synthétise des IgG antiD. Au cours d'une grossesse ultérieure : passage des IgG à travers le placenta => anémie hémolytique néonatale avec risque d'ictère nucléaire.

C-Transplantation : Ag ABO : ubiquitaires et très immunogènes, le respect de la compatibilité ABO s'impose afin d'éviter le rejet.

CONCLUSION :

- Les antigènes des groupes sanguins, loin de se limiter aux seuls GR, sont distribués à la surface de la plupart des cellules de l'organisme.
- Leurs implications sont multiples : transfusion, transplantation et en hématologie (notamment la prévention de la MHNN).



Q : 12 – BIOSYNTHESE ET ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINE

PLAN :

INTRODUCTION
BIOSYNTHESE
ROLE
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Pigment respiratoire fixant réversiblement l'oxygène. Constituant essentiel du GR. Assure les échanges gazeux au niveau des tissus et des poumons.
- Valeurs normales : homme 13g/dl, femme 12g/dl, enfant 11g/dl.
- Fœtus et nouveau-né : l'Hb fœtale est majoritaire, remplacée autour de la 1^{ère} année de vie par l'HbA.
- La fréquence de ses anomalies, l'importance de sa fonction donne l'intérêt capital à son étude.

BIOSYNTHESE :

- Chromoprotéine avec : partie protéique (globine) + partie non protéique (hème).
- Sa biosynthèse commence au stade du pro-érythroblaste et s'achève à celui du réticulocyte.

A-Globine :

1-Structure : 4 chaînes ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) polypeptidiques identiques 2 à 2. Chaque chaîne porte une molécule d'hème. Chez l'adulte, les Hb sont formées de 2 chaînes α couplées à :

- 2 β HbA : 98-99% de l'Hb adulte.
- 2 δ HbA2 : 1-2% de l'Hb adulte.
- 2 γ HbF : traces.

2-Synthèse :

Structure primaire : succession d'AA dans un ordre déterminé génétiquement.

Secondaire : spiralisation et formation de ponts hydrogènes.

Tertiaire : liaisons physicochimiques => structure globulaire ménageant une cavité où se loge l'hème.

Quaternaire : Réunion de 4 monomères pour former la globine. Les 2 dimères constitués de chaînes différentes sont unis par des liaisons faibles permettant des mouvements internes lors de l'oxygénation pour modifier l'affinité. Les chaînes d'un même dimère ont des liaisons plus fortes assurant la stabilité. Au centre de la molécule existe une cavité où se loge le 2,3DPG qui règle l'affinité.

3-Régulation :

- Synthèse sous le contrôle de gènes régulateurs.
- Induite par l'hème, et donc le déficit en fer (donc en hème) entraîne l'arrêt de sa biosynthèse.

B-Hème :

1-Structure : protoporphyrine III contenant un atome de fer. Comprend 4 noyaux pyrrol à sommet azote, 8 chaînes latérales : méthyl, vinyl ou acide propionique. Fer au centre fixé sur 4 azotes des noyaux.

2-Synthèse : indépendante de celle de la globine.

1^{ère} étape : intra-mitochondriale, réaction entre **glycine** et **succinyl coenzyme A** : production d'**acide delta aminolévulinique**, en présence de l'ALA synthétase et vitamine B6.

2^{ème} : extra-mitochondriale, 2 molécules d'ALA => **porphobilinogène** (en présence d'ALA déshydrase).

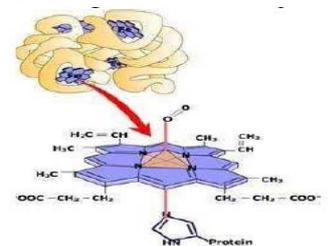
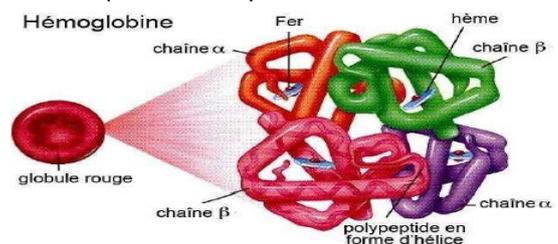
3^{ème} : 4 PBG => l'**uroporphyrinogène**, sera décarboxylé en **copro-porphyrinogène**.

4^{ème} : CPG décarboxylé et oxydé => **proto-porphyrinogène III** deshydrogéné en **protoporphyrine III**. Celle-ci fixe dans les mitochondries un atome de fer ferreux pour aboutir à l'**hème**, réaction catalysé par l'hème synthétase.

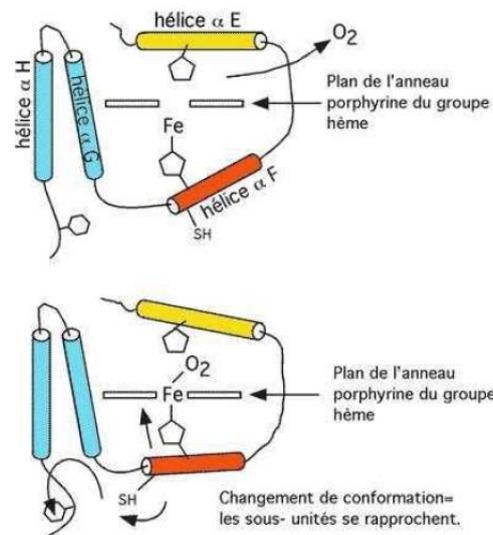
3-Régulation :

- +++ ALA synthétase.
- L'érythropoïétine stimule la synthèse.
- Si la synthèse des chaînes de globine diminue la production de l'hème augmente, ce qui freine sa synthèse.

C-Hème + Globine = l'Hb :



La structure tertiaire de chaque chaîne de globine ménage un repli superficiel = poche de l'hème. L'arrimage se fait d'une part par les liaisons avec les chaînes latérales de l'hème et la globine, d'autre part par le fer qui dispose de 2 valences libres l'une le fixe sur la globine à l'histidine et l'autre sur l'hème, fixe une molécule d'O₂ et par son intermédiaire assure un arrimage sur l'histidine de la globine. Cette association forme une sous-unité. L'association de 4 sous-unités = tétramère d'Hb.



ROLE :

A-Transport d'O₂ : Lors du passage des GR dans les capillaires pulmonaires, l'Hb fixe l'O₂ et le transporte dans les tissus périphériques. Chaque molécule d'Hb fixe 4 molécules d'O₂ sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine.

L'O₂ circule sous forme majoritairement liée à l'Hb et ne passe à l'état dissous que lors des phénomènes d'échange.

B-Transport de CO₂ : Après avoir lâché l'O₂ dans les tissus, l'Hb fixe CO₂ = carbhémoglobine et le transporte vers les poumons où il est libéré puis rejeté dans l'air expiré.

C-Tampon : captation d'ions H⁺ par les sites spécifiques de la globine.

- **L'effet BOHR :** libération d'H⁺ lors de l'oxygénation de l'Hb, alors que la forme réduite capte H⁺ pour reconstituer les ponts salins.

CONCLUSION :

Synthèse d'hémoglobine : intéressante pour la compréhension des hémoglobinopathies (qualitatives dont l'exemple type est la drépanocytose et quantitatives : thalassémies) = maladies génétiques sans TTT curatif pour le moment, les travaux de recherche visent à développer la thérapie génique.

Q : 13 – HEMOSTASE PRIMAIRE : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATIONS

PLAN :

INTRODUCTION

FACTEURS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

MECANISME

EXPLORATION

CONCLUSION

INTRODUCTION

- Hémostase : Ensemble de processus ayant pour rôle la prévention et l'arrêt des hémorragies dans le système vasculaire, le maintien de la fluidité du sang et des propriétés des vaisseaux.

- 3 temps successifs et liés :

- Hémostase primaire.
- Coagulation.
- Fibrinolyse.

- L'hémostase primaire : interactions complexes entre paroi vasculaire, plaquettes et protéines plasmatiques, aboutissant à la formation d'un thrombus blanc = clou plaquettaire.

FACTEURS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

A-Paroi vasculaire :

1-Intima : comporte :

- L'endothélium : tunique la plus interne, thromborésistant, synthétise le facteur de Willebrand qui reste ancré au sous-endothélium pour permettre l'adhésion plaquettaire.

- Sous endothélium : hautement thrombogène.

2-Média : intermédiaire, cellules musculaires lisses responsables de vasomotricité.

3-Adventice : externe, fibres nerveuses de vasomotricité.

B-Plaquettes :

- Petites cellules sanguines, anucléées, dérivent des mégacaryocytes, leur durée de vie est d'environ 10 jours.

- Contractiles, ayant une activité sécrétoire (cytoplasme rempli de granules).

- Fonctions : nombreuses notamment dans la coagulation et l'hémostase.

- Constituants les plus importants de la membrane plaquettaire : glycoprotéine de la membrane (GPIb) récepteur du (vWF), et (GPIIb-IIIa) récepteur du fibrinogène qui permet l'agrégation des plaquettes entre elles.

C-Facteur de Willebrand :

Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, et l'agrégation plaquettaire.

D-Fibrinogène : Glycoprotéine d'origine hépatique, permet l'agrégation plaquettaire.

MECANISME :

A-Temps vasculaire :

- Vasoconstriction réflexe, qui va rétrécir la brèche vasculaire et réduire le débit sanguin.

B-Temps plaquettaire :

1-Adhésion plaquettaire au sous endothélium :

- Mise à nu du sous endothélium. Les plaquettes adhèrent au collagène du sous endothélium par l'intermédiaire de la liaison vWF-GPIb.

2-Changement de forme :

- Deviennent sphériques, émettent des pseudopodes.

3-Sécrétion plaquettaire :

- Trois types de granules (denses, alpha et lysosomiaux) libèrent leur contenu, parmi ces substances libérées, certaines sont agrégantes : ADP, adrénaline, noradrénaline et vont provoquer l'activation d'autres plaquettes.

4-Agrégation plaquettaire :

- Par l'intermédiaire de la liaison fibrinogène- GPIIbIIIa qui établit un pont entre les plaquettes.

➔ premier thrombus fragile et réversible. La coagulation la rendra irréversible par transformation du fibrinogène en fibrine insoluble.

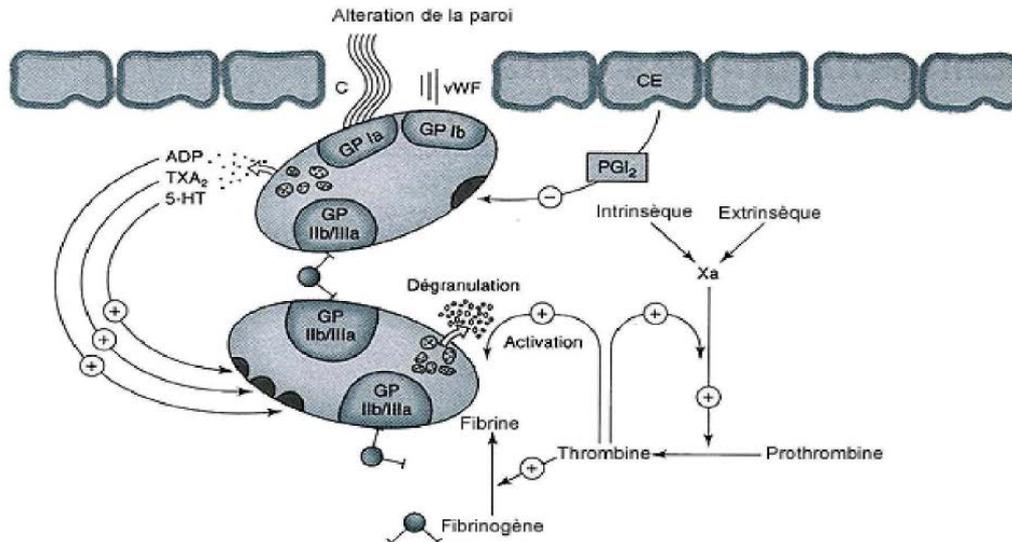
5-Clou plaquettaire :

- Les plaquettes agrégées meurent très rapidement : les membranes fusionnent et les éléments du cytoplasme sont libérés.

- La thrombasténine protéine contractile des plaquettes se contracte en tirant sur les fibres de fibrines du caillot, qui se resserre et les berges de la lésion se rapprochent.

6-Métabolisme des prostaglandines :

L'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires puis transformé en thromboxane A2 sous l'action de la thromboxane synthétase. TX A2 possède son récepteur sur la plaquette et il a une propriété proagrégante et vasoconstrictrice.



EXPLORATION :

A-Temps de saignement :

- Temps nécessaire à l'arrêt de saignement d'une plaie capillaire.

1-Test d'Ivry : normalement <10min, incision de l'avant-bras par vaccinostyle, de dimensions constantes et pression constante (40mmHg).

2-Test d'Ivry 3 points : <5min, 3 incisions punctiformes de l'avant-bras.

3-Technique de Duke : au niveau du lobule de l'oreille, VN : <5min

B-Numération plaquettaire : VN : 150.000 à 450.000/mm³.

- Indispensable devant un TS allongé.

- Si normale, on pratiquera les autres tests.

C-2^{ème} intention :

1-Résistance capillaire : par capillaro-dynamomètre, on recherche une fragilité capillaire.

2-Etude du facteur de Willebrand : par agrégation des plaquettes en présence de la Ristocétine (ATB) ou son dosage par méthode immunologique.

3-Etude qualitative :

Fonction plaquettaire :

- L'adhésion : difficile à explorer in vitro.

- L'agrégation : par l'agrégomètre mesurant la densité optique plasmatique pendant l'agrégation.

Durée de vie plaquettaire : par marquage isotopique.

Ultrastructure plaquettaire (étude des granules) : microscopie électronique.

Autres :

Glycoprotéines plaquettares, marqueurs de l'activation plaquettaire in vivo, métabolisme de l'acide arachidonique, rétraction du caillot : renseigne sur la thrombasténine.

4-Dosage du fibrinogène : VN : 2-4g/l

CONCLUSION :

- La connaissance des caractéristiques de l'hémostase présente un intérêt particulier du fait de leur application pour le diagnostic d'un syndrome hémorragique et le bilan de thromboses veineuses récidivantes.

- Maladies de l'hémostase primaire : thrombopathie, thrombopénie, maladie de Willebrand => Hémorragie.

- Utilisation de l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire.

Q : 14 – COAGULATION : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATIONS

PLAN :

INTRODUCTION

FACTEURS DE LA COAGULATION

MECANISME

CONTROLE

EXPLORATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Hémostase : processus ayant pour rôle la prévention et l'arrêt des hémorragies dans le système vasculaire, le maintien de la fluidité du sang et des propriétés des vaisseaux.

- 3 temps successifs et liés :

- Hémostase primaire.
- Coagulation.
- Fibrinolyse.

- Coagulation = chaîne de réactions enzymatiques en cascade par laquelle le sang fluide circulant se transforme en une masse insoluble et immobile = caillot = thrombus rouge.

FACTEURS DE COAGULATION :

Nomenclature :

- I : fibrinogène, II : prothrombine, III : facteur tissulaire, IV : ions Ca^{++} , V : proaccéléline, VII : proconvertine, VIII : facteur anti-hémophilique A, IX : facteur anti-hémophilique B, X : facteur Stuart, XI : facteur Rosenthal (PTA), XII : facteur Hageman, XIII : facteur stabilisant de la fibrine (FSF), PK : Prékallocrine = facteur Fletcher, KHPM : kininogène de haut PM.

- Accompagnés d'un -a- lorsqu'ils sont activés.

MECANISME :

A-Déclenchement de coagulation = activation du X:

- La coagulation résulte de la transformation sous l'effet de la thrombine, du fibrinogène soluble, en fibrine insoluble, qui enserre dans ses mailles plasma et éléments figurés du sang.

1-Voie extrinsèque, exogène, tissulaire rapide :

- Lors d'une lésion vasculaire, la thromboplastine libérée par les tissus lésés, active VII, en présence d'ions Ca^{++} : → VIIa

- Le facteur tissulaire (FT) s'associe au facteur VII pour activer rapidement le X.

2-Voie intrinsèque, endogène, longue :

- L'exposition de collagène sous-endothélial est capable d'activer le système contact

- Le KHPM permet le clivage de la PK en kallikreine.

- kallikreine active XII.

- XIIa active XI.

- XIa active IX.

- IXa se fixe sur les phospholipides de la membrane plaquettaire, par l'intermédiaire du calcium et forme un complexe avec son cofacteur VIIIa, avec le Ca^{++} et le FP3. Ce complexe active X. Cette activation n'étant rapide qu'en présence de facteur VIIIa.

B-Thrombinoformation = voie commune :

- Xa fixé sur la surface plaquettaire (FP3) par l'intermédiaire du Ca^{++} , active le Va et forme un complexe prothrombinase avec lui : II → thrombine (IIa).

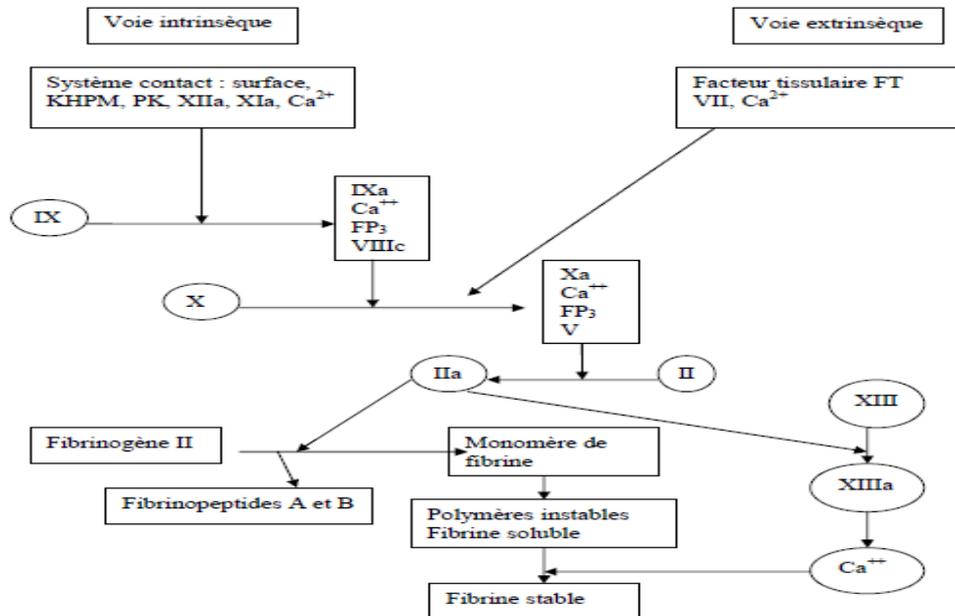
- V est également activé par la thrombine formée, ce qui amplifie le phénomène.

C-Fibrinoformation :

- La thrombine agit sur le fibrinogène et permet de libérer des monomères de fibrines qui s'accolent entre eux → formation du caillot.

- XIIIa vient stabiliser le caillot de fibrine en rendant insoluble le polymère de fibrine. L'activation du XIII est accélérée par la thrombine et la fibrine.

- XIIIa établit des liens entre les monomères de fibrine, et entre la fibrine et un inhibiteur de la plasmine.



CONTROLE :

L'extension à distance de la coagulation est prévenue par effet de dilution des enzymes, dû au **flux sanguin**, et des propriétés antithrombotiques de **l'endothélium sain**.

L'antithrombine III cofacteur de l'héparine, inhibe toutes les sérines protéases à l'exception du VIIa.

Protéine C : inhibiteur des cofacteurs.

L'inhibition de la voie tissulaire : TFPI

EXPLORATION :

A-En première intention :

1-**Temps de Céphaline Kaolin** : voie endogène. Le temps de coagulation du plasma en présence d'une céphaline (équivalent de PF₃) et d'un activateur de la phase contact : Kaolin et du Ca⁺⁺

- Normalement 30 à 40s mais c'est surtout l'écart avec le témoin qui doit être <10s

2-**Temps de quick** : voie exogène. Temps de coagulation du plasma en présence de Ca⁺⁺ et de facteurs tissulaires

- Exprimé en taux de prothrombine en % dont la normale est 70% à 100%

- Explore II, V, VII, X.

- INR : TQ malade / TQ témoin =1.

3-**Taux de fibrinogène** : taux normal est 2 à 4 g/l.

4-**Temps de thrombine** : explore la fibrino-transformation.

B-En seconde intention :

1-**Tests spécialisés** : dosage séparé des facteurs de la coagulation.

3-**Recherche d'un déficit en facteur XIII** : FSF

4-**Dosage des inhibiteurs physiologiques.**

5-**Recherche d'un inhibiteur acquis** (exp. Lupus)

CONCLUSION :

- Une hémorragie peut être due à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation)

- Une thrombose peut être due à une activation excessive de la coagulation favorisée par un déficit des inhibiteurs.

Q : 15 – FIBRINOLYSE : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATIONS

PLAN :

INTRODUCTION

FACTEURS DE FIBRINOLYSE

MECANISME

EXPLORATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'hémostase comprend 3 temps successifs et liés : hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse.
- Fibrinolyse = processus physiologique complexe de dissolution des caillots sanguins par la plasmine. Elle clôture la coagulation sanguine afin de reperméabiliser les vaisseaux réparés et empêcher la formation de thrombose.

FACTEURS DE FIBRINOLYSE :

Plasminogène : pro-enzyme synthétisée par le foie. Sous l'influence d'activateurs, se transforme en plasmine = enzyme protéolytique capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation. Le plasminogène porte des sites LBS (lysine binding sites) qui permettent sa fixation sur la fibrine.

Activateur tissulaire du plasminogène (tPA) : Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales, libéré en petites quantités à l'état normal complexé avec son inhibiteur spécifique le PAI, en grandes quantités après sollicitation. Possède une extrémité d'interaction avec la fibrine et une extrémité catalytique.

Urokinase :

- Pro-urokinase = glycoprotéine qui est le zymogène de l'urokinase, retrouvée dans le sang.
- Urokinase = puissant activateur du plasminogène, présent dans les urines et synthétisé par les cellules rénales.
- Cet activateur a une action locale (dans les voies urinaires).

Facteur Hageman (XII) : Rôle encore mal connu, la phase contact de la coagulation pourrait intervenir dans l'exaltation de la fibrinolyse physiologique.

Thrombine : rôle dans l'activation du plasminogène.

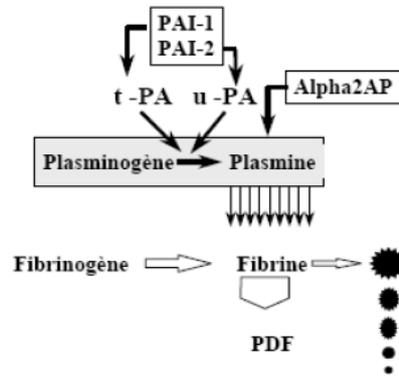
Inhibiteurs : La plasmine est inhibée par l'alpha 2 antiplasmine (accumulée au niveau du caillot, éviterait une lyse prématurée) et l'alpha 2 macroglobuline. Le tPA et l'UK sont inhibés par le PAI-1 et le PAI-2 respectivement (présent essentiellement chez la femme enceinte).

Autres : C1 inhibiteur et glycoprotéine riche en histidine.

Monocytes et cellules endothéliales d'une part synthétisent des facteurs activateurs ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI), et d'autre part portent à la surface lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs.

MECANISME :

- En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif, le t-PA lié à son inhibiteur a peu d'action sur le plasminogène.
- Dès que se forme des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA qui active le plasminogène en plasmine et la pro-urokinase est également activée en urokinase.
- Le plasminogène est incorporé durant la polymérisation de fibrine et interagit avec le t-PA → plasmine (uniquement au niveau du caillot), celle-ci sert à dégrader la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes (PDF), certains sont spécifiques de la fibrine : **D-dimères**.
- Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines, expriment à leur surface le récepteur à l'urokinase et participent à la destruction de fibrine.
- Une lyse prématurée du caillot est prévenue par l'incorporation d'inhibiteurs dans le caillot.
- La fibrinolyse est un phénomène localisé au niveau du caillot. Ceci est dû à la grande affinité du plasminogène et ses activateurs pour la fibrine et à la présence des inhibiteurs de la plasmine et des activateurs du plasminogène libérés du thrombus sont aussitôt neutralisés.



EXPLORATION :

A-Tests globaux :

- Temps de lyse du caillot des euglobines (TLE) : 3 à 6h (largement utilisé). Permet d'apprécier le degré de fibrinolyse en étudiant le temps de dissolution du caillot en absence des inhibiteurs de la fibrinolyse. Si ↓ : hyperfibrinolyse par présence d'excès d'activateurs de plasminogène.
- Temps de lyse du caillot de sang total : 36 à 72 h (n'est plus utilisé).

B-Tests analytiques :

- Dosage fonctionnel.
- Dosage immunologique.
 - Du plasminogène sanguin
 - Des activateurs de fibrinolyse
 - Des inhibiteurs de fibrinolyse

C-Tests indirects :

- Dosage du fibrinogène.
- Dosage des PDF (non spécifique).
- Dosage des D-dimères (produit de dégradation de la fibrine stable) : utilisé dans le diagnostic d'exclusion de thrombose veineuse.
- Dosage des complexes solubles.

CONCLUSION :

- Le processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutit à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire et empêcher son extension = équilibre permanent.
- Une hémorragie peut être due soit à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs)
- Théoriquement les hypofibrinolyse peuvent être aussi responsables de thrombose.

Q : 16 – HEMOLYSE PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION

PLAN :

INTRODUCTION

MECANISMES

HEMOLYSE PATHOLOGIQUE

EXPLORATIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

L'hémolyse : phénomène irréversible par lequel les GR sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobinique, compensée immédiatement par la moelle osseuse.

Phénomène qui touche les hématies à la fin de leur vie dont la durée moyenne = 120 jours.

A l'état normal, la majorité des GR sont détruits essentiellement dans les macrophages de la moelle osseuse, le reste dans la rate et le foie.

MECANISMES :

Vieillessement :

- Biochimique : diminution du contenu enzymatique, des lipides membranaires, ralentissement métabolique, phénomènes oxydatifs.

- Morphologique : sphérocité par réduction de la surface membranaire et/ou hyperhydratation, modification de la membrane facilitant la fixation d'immunoglobulines.

- Plastique : diminution de la déformabilité et stagnation dans les capillaires.

Erythropoïèse inefficace physiologique.

A-Intratissulaire+++ :

- **Stroma** décomposé dans le cytoplasme des macrophages.

- **Globine** dégradée en acides aminés.

- **Partie héminique** dégradée par l'hème-oxygénase, elle ouvre le cycle tétrapyrrolique et libère le fer qui sera récupéré par l'organisme : 2/3 passent dans la circulation, se lie à la transferrine pour être réutilisé pour l'érythropoïèse, 1/3 stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

- L'ouverture du cycle tétrapyrrolique produit la biliverdine réduite en BNC. Rejetée dans le plasma puis transportée par l'albumine aux hépatocytes où elle subit une glycuco-conjugaison qui la transforme en BC.

Lors de certaines hémolyses pathologiques les capacités de transport de l'albumine sont dépassées. La BNC peut traverser la barrière hémato-méningée et léser les NGC.

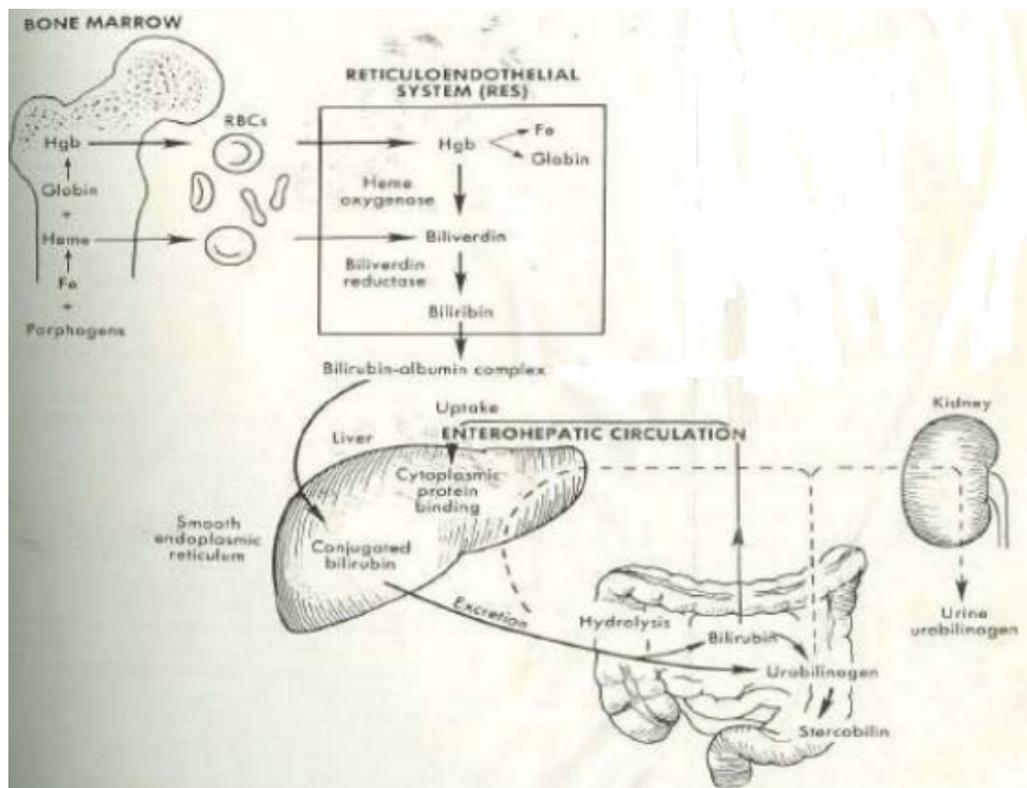
- BC est excrétée dans les canaux biliaires puis transformée dans l'intestin par les bactéries intestinales en urobilinogène qui peut suivre 3 voies :

- +++ se transformer stercobiline, éliminée dans les selles.
- Cycle entéro-hépatique.
- Se transformer en urobiline qui passe dans les urines.

B-Intravasculaire :

- Faible partie. L'hémoglobine est libérée dans le plasma où se complexe avec l'haptoglobine. Ce complexe est capté par l'hépatocyte où l'hémoglobine sera dégradée.

- Si capacité de fixation de l'haptoglobine débordée, l'hémoglobine en excès reste libre et traverse le filtre glomérulaire après dissociation en deux dimères, réabsorbée par les cellules du tubule rénal qui la catabolisent et se chargent de dépôts de fer. Une hémosidérinurie apparaît lorsque les cellules desquament dans les urines. Si la réabsorption tubulaire est dépassée =>hémoglobinurie.



HEMOLYSE PATHOLOGIQUE : Destruction précoce et exagérée des GR circulants.

A-Etiologies :

1-Anomalie intrinsèque corpusculaire : (essentiellement congénitales)

- Membrane : maladie de Minkowski-Chauffard, sensibilité membranaire au complément.
- Hémoglobine : hémoglobinopathie : drépanocytose ou thalassémie.
- Déficit enzymatique en : G6PD, pyruvate Kinase.

2-Anomalie extrinsèque extracorporelle :

Infectieuse (paludisme), immunologique, toxique, mécanique (prothèse valvulaire), thermique, chimique.

B-Mécanismes :

1- Extravasculaire (chronique) :

Catabolisme des voies normales mais exagéré (GR vieux et jeunes) :

- ↑ BNC (ictère hémolytique) + ↑ fer sérique
- Selles foncées (stercocilinogène) + urines foncées (↑ urobiline)

2- Intravasculaire (aiguë) :

Idem extravasculaire avec :

- Hémoglobinémie plasmatique
- Hémoglobinurie
- ↓ Haptoglobine sérique

EXPLORATIONS :

A-Affirmer l'hyperhémolyse :

1-Méthodes indirectes :

- NFS : Anémie normochrome normochrome ou macrocytaire régénérative.
- Signes d'hypercatabolisme de l'Hb : ↑ (BNC, Fer sérique, LDH), ↓ haptoglobine (plus sensible).
- BNC = 1 à 10 mg/l ou 2 à 17 umol/l, BC = 0 à 2 mg/l ou 0 à 3 umol/l

2-Méthodes directes :

- Mesure de durée de vie des GR par marquage isotopique au chrome 51.

T50 = temps de demi-disparition de radioactivité normal (30±3jours).

Raccourcissement => hémolyse exagérée.

- Cette mesure est couplée au comptage externe de la radioactivité qui permet de localiser le lieu de destruction, dans les hémolyses pathologiques, il est important de démontrer la séquestration splénique exclusive avant la splénectomie

B-Rechercher l'étiologie :

- Frottis sanguin.
- Etude de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.
- Dosage des enzymes globulaires.
- Electrophorèse de l'Hb et étude de sa stabilité.
- Coombs direct et indirect.
- Epreuve de l'auto-hémolyse in vitro
- Autres : hémocultures, goutte épaisse.

CONCLUSION :

L'hémolyse est un phénomène physiologique qui devient pathologique quand il survient sur un GR jeune, les étiologies en sont multiples. L'étude de l'hémolyse permet de comprendre les anémies hémolytiques et d'étiqueter les étiologies.

Q 17 :- LA BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE

PLAN :

DEFINITION

HISTOLOGIE

MODES DE SELECTIVITE

BHE ET TRAITEMENT

CONCLUSION

DEFINITION :

- La BHE est une barrière anatomique et physiologique, ensemble des structures séparant le compartiment liquidien sanguin de l'encéphale des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central.

- liquide extracellulaire du tissu cérébral
- liquide cébrospinal (LCS).

• Deux interfaces :

- interface sang/tissu cérébral (barrière hematocerebrale)
- interface sang-LCS au niveau des plexus choroïdes et des méninges

- Elle isole ainsi le système nerveux central du reste de l'organisme et lui permet d'avoir un milieu spécifique, différent du milieu intérieur de l'organisme.

- Altération dans de multiples situations pathologiques: injection intravasculaire d'un produit de contraste hydrosoluble (iode ou paramagnétique) permet de révéler la rupture de la BHE.

HISTOLOGIE :

Cette barrière est principalement composée de 3 éléments :

- l'endothélium des capillaires : les capillaires cérébraux ont une structure particulière, elles sont liées par des jonctions serrées (**zonulaoccludens**) ayant une résistance électrique très élevée qui empêche la diffusion des molécules même de petite taille comme les ions.

- La restriction et la sélectivité des échanges entre le sang et le tissu nerveux dépendent effectivement des particularités de l'endothélium des capillaires

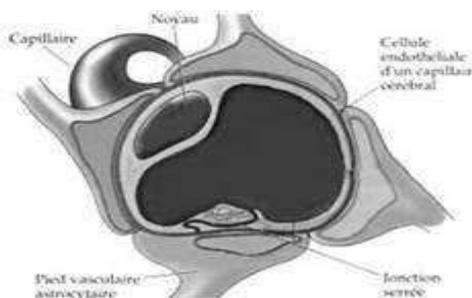
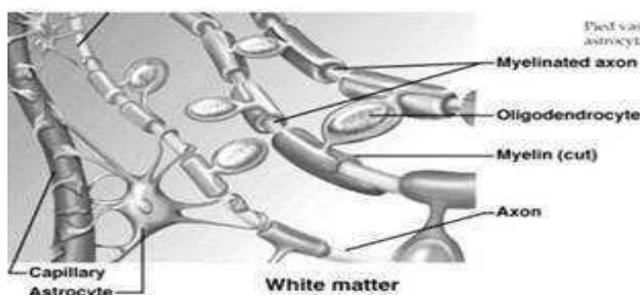
- la lame basale : Les cellules épithéliales sont entourées par une couche protéique, la lame basale. Epaisse de 40 à 50 nm, donc visible seulement au microscope électronique.

- les pieds astrocytaires : isolent les synapses du compartiment vasculaire. Ce sont des expansions de cellules gliales présentes dans le SNC : les astrocytes.

Cette barrière existe dans la quasi-totalité du SNC, si cette barrière n'existait pas, les synapses arrivent directement au contact des capillaires et les neurotransmetteurs sont déversés directement au niveau des capillaires. On retrouve ceci au niveau de l'hypothalamus.

La barrière hémato-encéphalique

Constitution: cellule endothéliale vasculaire et astrocyte



Rôles:

Isole des neurones de la circulation sanguine et filtre le passage des molécules entre le sang et le SN

MODES DE SELECTIVITE :

- Les **grosses molécules** ne passent pas la BHE, alors que les **petites molécules** très liposolubles (barbituriques et alcool) la franchissent.

- Les **transporteurs membranaires** assurent la sélectivité de la BHE.

- C'est ainsi que sont captés préférentiellement dans le sang et transportés vers le tissu nerveux, différents peptides, des acides aminés et le glucose.

- Un **transporteur membranaire, le GLUT1**, est nécessaire pour faire passer le **glucose** du sang dans le cerveau.

- Plusieurs **autres molécules** (le fer, la leptine,...) sont transportées grâce à leurs **récepteurs membranaires**.

- À l'inverse, d'autres transporteurs membranaires (appelées MRP, pour *multidrugresistanceproteins*) préservent le tissu nerveux de certaines molécules à potentialité toxique.

- La pgp170, codée par le gène *MDR1*, et principalement localisée dans la membrane de la face abluminale des cellules endothéliales, assure le rejet dans le milieu sanguin de toute une gamme de molécules hydrophobes et, à ce titre, est considérée actuellement comme un des éléments clés de la barrière sang-cerveau vis-à-vis de différentes substances pouvant avoir une action neurotoxique.

IMPLICATION THERAPEUTIQUE :

A-Traitement des infections du SN (méningites) : recourir à des médicaments liposolubles capables d'atteindre le cerveau

B- Médicaments psychotropes : liposolubles et rejoignent leur cible.

C-Traitement anti cancéreux : action faible de la chimiothérapie sur les tumeurs cérébrales par rapport aux autres sites.

CONCLUSION :

-BHE= protège le cerveau contre les variations de concentration d'ions et neurotransmetteurs ou neuro hormones dans le sang

- Elle maintient constant l'environnement des neurones du SNC.

- Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux sont caractérisées par des jonctions serrées

- BHE n'est pas perméable à l'état normal, sauf dans la région des organes circumventriculaires

-La diffusion libre d'une substance à travers la BHE dépend de sa liposolubilité.

- Implications cliniques : il y a des médicaments qui la traversent et d'autres non.

- Se rompt dans certaines situations pathologiques.

Q 18 : - LE METABOLISME CEREBRAL

PLAN :

DEFINITION

REGULATION DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL

LE METABOLISME CEREBRAL ET LE BESOIN EN O2

CONCLUSION

INTRODUCTION :

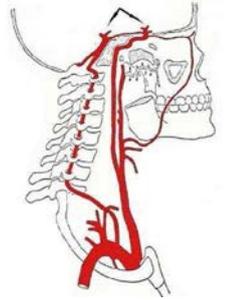
- La dépolarisation neuronale physiologique : perturbe l'homéostasie cellulaire et consomme l'ATP.

-Le métabolisme cérébral dépend exclusivement du glucose et de l'O₂ apportés par la circulation cérébrale (4 vaisseaux constituant le **polygone de willis**).

-Grandes variations interrégionales.

-Besoins énergétiques globaux élevés

- Fragile équilibre entre l'utilisation de l'ATP et sa resynthèse par les voies anaboliques.



DEBIT SANGUIN CEREBRAL :

-Circulation locale est adaptée aux besoins métaboliques du tissu.

-Le DSC dépend de la consommation d'oxygène du tissu cérébral : $DSC = \frac{VO_2}{(CaO_2 - CvO_2)}$

*VO₂ : consommation d'oxygène

*CaO₂ : contenu en oxygène du sang artériel afférent

*CvO₂ : contenu en oxygène du sang veineux efférent.

-Le DSC doit apporter suffisamment d'oxygène pour satisfaire VO₂.

-Le cerveau supporte mal l'anoxie. L'interruption du DSC pendant quelques minutes d'ischémie =>dégâts cérébraux souvent irréversibles.

- Déterminants du DSC :

-Pression de perfusion efficace : différence entre la PA et la pression veineuse

-Résistance vasculaire cérébrale : force opposée à l'écoulement de sang à travers les vaisseaux cérébraux.

- Régulation du DSC :

1-Régulation nerveuse :modeste.

2-Régulation métabolique : NO/CO₂/K⁺/Adénosine.

Le débit cortical varie en fonction de l'activité de la zone irriguée :

-Libération de NO : par l'augmentation du métabolisme local entraine une vasodilatation corticale.

-Pression partielle du gaz carbonique, PCO₂

-Concentration de K⁺ et d'adénosine intervient également dans la vasomotricité cérébrale.

3- l'autorégulation : phénomènes d'origine myogénique essentiellement, maintiennent le DSC stable malgré de larges variations de PA.

-Quand la pression de perfusion cérébrale (PPC) varie entre 60 et 160 :

*Une baisse de la PA → vasodilatation → DSC à son niveau initial.

*HTA → vasoconstriction empêchant l'augmentation du DSC.

-Quand PPC < 60 mmHg ou PA > 160 mmHg :

Pour une : *PA < 60 mmHg → l'autorégulation est dépassée, le débit diminue → syncope.

*PA > 160 mmHg → capacités de vasoconstriction dépassées → œdème cérébral.

METABOLISME CEREBRAL ET BESOINS EN O2 :

Certaines substances consommées : O₂, glucose, Ac. Glutamique.

Certaines substances produites : Gaz carbonique, glutamine.

A-Consommation d'oxygène :

Le cerveau consomme 20% de la consommation d'oxygène totale, au repos.

La consommation d'oxygène n'est pas homogène, et diffère d'une région du cerveau à l'autre.

Cortex cérébral > Noyaux gris centraux > cervelet > thalamus > TC > bulbe > moelle épinière.

B-Consommation de glucose :

1-glucose : 1^{ère} source d'énergie

-L'insuline n'est pas indispensable à l'utilisation du glucose.

-Le cerveau contient une quantité de glycogène qui sera épuisée en deux minutes quand l'irrigation sanguine est complètement supprimée.

-les régions corticales sont les plus sensibles à l'hypoglycémie et l'hypoglycémie infralétale peut entraîner des lésions corticales irréversibles.

- Le glucose peut être utilisé

.**En milieu aérobie** (avec production de CO₂ et d'H₂O) =>1mole de glucose=38moles d'ATP.

.**En milieu anaérobie** (accumulation d'acide lactique) =>1mole de glucose=2moles d'ATP seulement.

2-autres sources d'énergie :

-Dans les conditions normales, jusqu'à 30% du glucose prélevé de la circulation est convertie en acides aminés, protéines et lipides.

-En cas de privation alimentaire prolongée, en cas de convulsions ou autre situation précaires, d'autres substances sont utilisées comme source d'énergie : acides aminés...

C- Moyens d'exploration :

- Actuellement, plusieurs méthodes d'exploration du métabolisme cérébral existent (IRM fonctionnelle, PET, SPECT...) et permettent une meilleure compréhension de la physiopathologie et une thérapeutique appropriée (tumeurs cérébrales...)

CONCLUSION :

- Glucose et oxygène : indispensables à la survie de la cellule cérébrale.

- Le cerveau est l'une des parties du corps dont l'activité métabolique est la plus intense. Le métabolisme dépend essentiellement de la fourniture d'énergie par la combustion aérobie du glucose.

Q 19 : – PHYSIOLOGIE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

PLAN :

HYPOTHALAMUS

HYPOPHYSE

CONCLUSION

I-L'HYPOTHALAMUS :

- Situé entre le cortex et les circuits neuronaux sous-corticaux d'une part, et l'hypophyse d'autre part, l'hypothalamus est un véritable carrefour endocrinien.
- Il synthétise des neurohormones qui sont délivrées aux cellules de l'antéhypophyse grâce aux capillaires du système porte hypothalamo-antéhypophysaire, et qui peuvent stimuler ou freiner les sécrétions antéhypophysaires. Il sécrète aussi l'ADH et l'ocytocine.

A-Les hormones hypothalamiques stimulantes :

1-GnRH (gonadolibérine) :

- Sécrétée dans l'éminence médiane par bouffées épisodiques, elle déclenche une sécrétion rapide et maximale de LH, suivie de FSH par pics circadiques.
- Régulation : horloge hypothalamique et hormones sexuelles chez la femme (β -oestradiol).
 - . Freinée par la PRL, dopamine, et les endorphines
 - . Stimulée par la noradrénaline.

2-GH-RH (somatocrine) :

- Permet la libération de GH. Elle détermine les pics de GH.
- Régulation :
 - . Hypoglycémie et sommeil profond la stimulent.
 - . Feed-back avec la GH.

3-TRH (thyrolibérine) :

- Agit sur : TSH, sécrétion de PRL et hormones gonadotropes (FSH et LH).
- Régulation : feedback négatif des HT et par la température extérieure

4-PRH : libération de PRL.

5-CRH :

- Entraîne la sécrétion d'ACTH, qui induit la production du cortisol (corticosurrénale).
- Régulation : feedback négatif par le cortisol.

B-Les neuro-hormones inhibitrices :

1-SRIF (somatostatine) :

- Inhibe la libération de GH (pas la biosynthèse ou stockage).
- Inhibe la réponse de la TSH à la TRH
- Diminue la sécrétion de CRF

2-PIF (dopamine) : facteur inhibiteur de la PRL.

3-MIF : bloque la libération de MSH

II-L'HYPOPHYSE (glande pituitaire)

- Glande endocrine située dans la selle turcique. Elle est formée par deux lobes, l'un est formé de tissu glandulaire et l'autre de tissu nerveux

Hormone	Libération	Organes cibles et effets	Conséquences d'une hyposécrétion (\downarrow) et d'une hypersécrétion (\uparrow)
Hormones adénohypophysaires			
Hormone de croissance ou somatotrophine (GH)	Stimulée : libération de GH-RH Rétro-inhibition : GH et les IGF (somatomédines), l'hyperglycémie,...	- Foie, muscle, os, cartilage et autres tissus - Effets stimulants sur la croissance sont reliés indirectement à l'action des IGF.	\downarrow Nanisme hypophysaire chez l'enfant \uparrow gigantisme chez l'enfant, acromégalie chez l'adulte

Thyréotrophine (TSH)	Stimulée : TRH Rétro-inhibition : hormones thyroïdiennes ainsi que par GH-IH.	Glande thyroïde	↓Crétinisme chez l'enfant, myxœdème chez l'adulte. ↑Hyperthyroïdie
Corticotrophine (ACTH)	Stimulée : CRH Rétro-inhibition : glucocorticoïdes	Cortex surrénal	↓rare ↑maladie de Cushing
Hormone folliculostimulante (FSH)	Stimulée : Gn-RH Rétro-inhibition : inhibine	Ovaires et testicules	↓absence de maturation sexuelle ↑aucun effet
Hormone lutéinisante (LH)	Stimulée par Gn-RH Rétro-inhibition : œstrogènes et progestérone chez la femme et la testostérone chez l'homme.		
Prolactine (PRL)	Stimulée : diminution de la PIH (dopamine). Rétro-inhibition : PIH	Tissu sécréteur des seins (production du lait)	↓Insufisance de sécrétion chez l'allaitante. ↑Galactorrhée, aménorrhée chez la femme, impuissance chez l'homme
Hormones neurohypophysaires (produites par les neurones hypothalamiques et emmagasinées dans la neurohypophyse)			
Ocytocine	Stimulée : influx provenant des neurones hypothalamiques (en réaction à la dilatation de l'utérus et du col et à la succion du lait). Inhibée : absence des stimuli nerveux appropriés	Utérus (contractions utérines, déclenche le travail) Seins (éjection du lait)	Inconnus
ADH	Stimulée : influx provenant des neurones hypothalamiques (réaction à l'augmentation de l'osmolarité sanguine ou diminution du volume sanguin). Inhibée : hydratation adéquate, alcool	Reins (réabsorption de l'eau par les tubules rénaux).	↓Diabète insipide ↑Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH

CONCLUSION :

-L'axe hypothalamo-hypophysaire est une structure nerveuse qui intervient dans la régulation des glandes endocrines, dans la croissance, le métabolisme, la lactation et le bilan hydrique.

-Son altération à l'occasion de tumeurs ou autres causes est à l'origine de perturbations sévères de l'équilibre et de l'harmonie de l'organisme.

Q20 : – PHYSIOLOGIE DE LA MEDULLOSURRENALE

PLAN :

INTRODUCTION

METABOLISME DES CATÉCHOLAMINES

EFFETS PHYSIOLOGIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- La médullosurrénale : glande endocrine constituée de cellules chromaffines qui ont la capacité de synthétiser, de stocker et de libérer les catécholamines (l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **dopamine**).

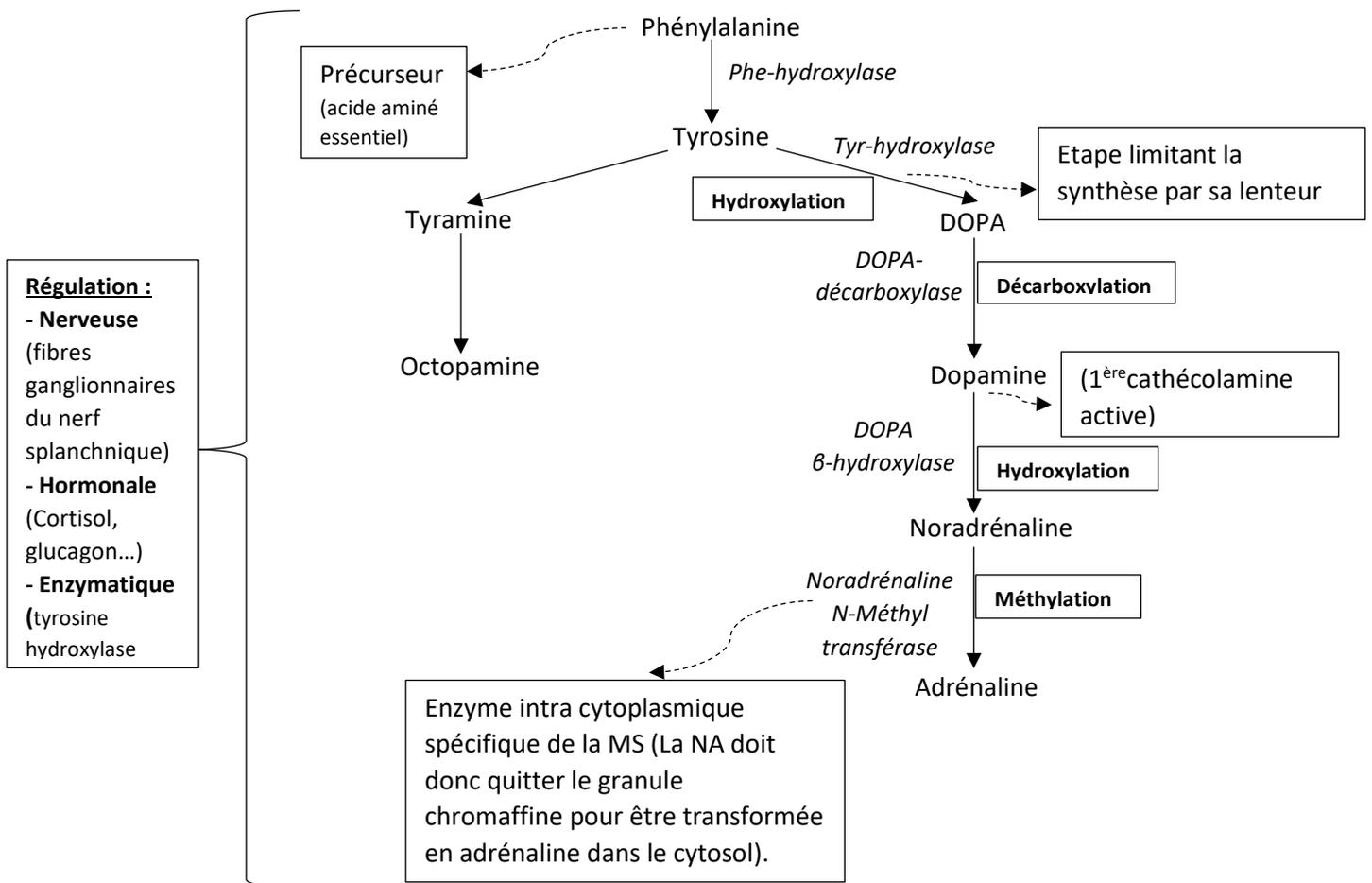
- La médullosurrénale joue un rôle fondamental par les catécholamines dans :

- +La réponse immédiate aux agressions (stress+++)
- +Régulation des constantes physiologiques : PA, glycémie, T°
- +Adaptation du débit cardiaque lors de l'exercice musculaire.

METABOLISME DES CATECHOLAMINES :

-Alors que la noradrénaline est le médiateur exclusif sécrété au niveau des terminaisons nerveuses du système sympathique, c'est l'adrénaline qui est l'hormone sécrétée majoritairement par la surrénale.

A-Biosynthèse et régulation+++++++ :



B-Stockage : dans les granules ou vésicules sécrétoires des cellules chromaffines

C-Libération : dans le milieu extracellulaire par exocytose

-Stimulée par la libération d'acétylcholine par les fibres pré ganglionnaires qui innervent la médullosurrénale.

D-Catécholamines circulantes :

En grande partie sous forme libre et à de faibles concentrations dans les circonstances physiologiques.

Demi-vie courte.

E-Catabolisme :

-La majorité des CA, subit une dégradation au niveau du foie, mais également dans la surrénale.

Elle est sous la dépendance de 2 enzymes qui interviennent successivement : la catéchol-o-méthyl transférase (**COMT**) et la monoamine oxydase (**MAO**) :

- + La dopamine est transformée par la MAO en **acide homovanilique (HVA)** retrouvé dans les urines.
 - + La COMT transforme l'A et NA en métanéphrine et normétanéphrine, conjugués à l'acide glucuronique et éliminés dans les urines.
 - + La MAO transforme l'A et NA en **acide 3-4-dihydroxymandélique** puis la COMT transforme ce métabolite en **acide vanylmandélique (VMA)**, éliminé dans les urines.
- Le VMA représente 60 à 80% des catabolites urinaires, le bloc normétanéphrine-métanéphrine 20 à 30%, tandis que les catécholamines non modifiés sont minoritaires dans les urines.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES :

A-Les récepteurs :

- Présence de récepteurs adrénergiques au niveau des organes cibles.
- Spécificité des récepteurs d'organes et d'hormones++++

Type de récepteur	Localisation	Effet
Bêta 1	- Cœur ; tissu adipeux	- Augmente la force +fréquence cardiaques - lipolyse
Bêta 2	- Reins ; bronches ; foie ; vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques et autres organes cibles du sympathique	- Sécrétion de rénine ; glycogénolyse - relâchement des muscles lisses dans les vaisseaux ; l'intestin ; bronches ; tractus urinaire et myomètre
Alpha1	- vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères à l'exception du cœur	- Vasoconstriction des vaisseaux sanguins et contraction des sphincters des viscères
Alpha 2	- Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	- Inhibition de libération de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques

B-Effets sur différents organes :

-Cœur et vaisseaux : (effet $\beta 1$)

- Effet chronotrope+
- Effet inotrope-
- ↑ retour veineux
- ↑ RVS, mais en réalité : vasodilatation dans les territoires actifs (muscle, coronaire) et vasoconstriction dans les territoires inactifs (splanchnique, rénal, cutané)

-Muscles lisses :

- Bronches** : dilatation (effet $\beta 2$)
- Viscères** : contraction ou relaxation, selon la prédominance α (contraction) ou $\beta 2$ (relaxation)
- Mydriase** : par contraction des muscles dilatateurs de la pupille (Effet α)

-Muscles striés : ↑tonus

-**Les glandes** : inhibition des sécrétions nasales, salivaire et pancréatique, à l'exception de la sécrétion sudorale

-**SNC** : ↑réaction d'éveil et de vigilance

C- Action métabolique : essentiellement le fait des **récepteurs Bêta**

-**Glucides** : ↑glycémie

- Glycogénolyse musculaire > hépatique, donc peu d'effet sur la glycémie.
- Inhibition d'insulino sécrétion.

-**Lipides** : lipolyse.

-**Electrolytes** : hyperkaliémie.

-Régulation thermique :

-thermogenèse= Accroissement du métabolisme →↑calorigenèse

-Vasoconstriction cutanée→↓déperdition thermique

CONCLUSION :

- Les catécholamines ont un rôle majeur dans la physiologie du système cardiovasculaire et du métabolisme glucidolipidique.

-La biochimie clinique s'intéresse principalement au diagnostic des tumeurs sécrétantes des CA, bénignes (phéochromocytome) et malignes (neuroblastome)

- L'utilisation thérapeutique de l'adrénaline a rendu énormément de bénéfices notamment pour les patients en état de choc.

Q21 : – PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE

PLAN :

INTRODUCTION

METABOLISME DES CORTICOSTEROIDES

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CORTICOSTEROIDES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-Chez l'adulte, le cortex représente 90% du volume glandulaire de la glande surrénale, se divise en 3 zones :

- **Glomérulée** : externe, synthétise les **minéralocorticoïdes** (aldostérone).
- **Fasciculée** : moyenne, synthétise les **glucocorticoïdes** (cortisol).
- **Réticulée** : interne, synthétise les **androgènes** surrénaliens (déhydroépiandrostérone).

METABOLISME DES CORTICOSTEROIDES :

A-Biosynthèse :

- Cholestérol : précurseur commun des stéroïdes.
- Deux 1^{ère} étapes communes : transformation du cholestérol en $\Delta 5$ **prégnénolone** puis en **progésterone**.

B-Transport et régulation :

1-Glucocorticoïdes :

- Essentiellement lié à une protéine de transport : **Transcortine, albumine**.
- Libre (forme active). Filtré, il se retrouve dans les urines : **cortisol libre urinaire**.
- **Régulation** : nerveuse, hormonale, Autorégulation par rétrocontrôle.

2-Minéralocorticoïdes (aldostérone)

- Faiblement liée aux protéines plasmatiques
- **Régulation** : système rénine angiotensine+++, ACTH, kaliémie.

3-Androgènes :

- Essentiellement liés à l'albumine.
- Régulation : ACTH

C-Catabolisme et élimination :

- Catabolisme : **hépatique** (réactions de réduction).
- Leurs catabolites sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique, puis **éliminés dans les urines**.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CORTICOSTEROIDES :

A-Glucocorticoïdes (cortisol)

1-Actions métaboliques :

- Métabolisme des glucides : **hyperglycémiant** en agissant à deux niveaux :
 - Stimule la néoglucogenèse hépatique.
 - Réduit la consommation périphérique du glucose (action antagoniste à l'insuline).
- Métabolisme des protides : **protéolytique** (stimule le catabolisme et inhibe la synthèse).
- Métabolisme des lipides : **lipolytique**
 - Diminue la lipogenèse et favorise la libération des AGL à partir du tissu adipeux.
 - Au niveau du plasma : hyperlipémie et hypercholestérolémie.
 - redistribution anormale des graisses (face, cou et tronc).
- Métabolisme hydro-électrolytique :
 - A faible dose : accroît la filtration glomérulaire et l'excrétion de Na dans les urines.
 - A forte dose : rétention de Na, excrétion de K⁺, et réabsorption majorée des HCO₃⁻.
- Métabolisme calcique et os (bilan calcique négatif) :
 - ↓ Absorption intestinale du Ca⁺⁺ (effet antagoniste à Vit D).
 - ↑ Calciurie (↑ résorption osseuse et inhibition de la réabsorption tubulaire du Ca).

2-Actions tissulaires :

-Action anti-inflammatoire et anti-immunitaire : s'oppose à tous les mécanismes impliqués dans l'inflammation et inhibe les manifestations de l'HSR, (thérapeutique+++).

- Tissu sanguin :

- ↑ nombre des GR, plaquettes (hypercoagulabilité et risque embolique), et PNN.

- ↓ lymphocyte et PNE.
- Système cardiovasculaire :
 - Potentialise l'action vasoconstrictrice et ionotrope des catécholamines (↑PSA)
 - Action sur les récepteurs de l'aldostérone → rétention hydrosodée (↑PSA)
 - ↑ force de contraction du myocarde
- Estomac : ↑ production HCl et ↓ PG → prédisposition aux ulcères.
- SNC : ↑ Excitabilité.
- Sur l'oeil : ↑ Tonus oculaire (risque cataracte et de glaucome en cas d'utilisation de corticoïdes oculaires).
- Sur l'os :
- Ostéolyse par diminution de la trame protéique
- Ostéoporose par diminution de la minéralisation

B-Minéralocorticoïdes (aldostérone)

- Sur le rein : régulation du bilan sodé.
 - .Accroît la réabsorption du sodium dans les tubes distaux et collecteurs, par échange avec des ions K⁺ et H⁺.
 - .Excès d'aldostérone=> hypokaliémie et ↑ acidité urinaire.
- Actions extrarénales : réabsorption du Na⁺ au niveau du colon, des glandes salivaires et cutanées.
 - Augmente le tonus vasculaire.

C-Androgènes surrénaliens

- Chez l'homme : effets masculinisant minimes.
- Chez la femme :
 - Entretiennent la libido
 - Action sur le développement de la pilosité ambo-sexuelles.

CONCLUSION :

- Les corticosurrénales peuvent être la cible de certaines pathologies conduisant soit à une carence soit un excès en hormones corticosurrénales.
- Ainsi, l'étude de la physiologie de la corticosurrénale un intérêt important, pour la compréhension des manifestations clinico-biologiques des dysfonctionnements de cette glande (hyper ou hypocortisolismes, hyperaldostéronisme, déficits enzymatiques) et aussi des effets indésirables secondaires à l'utilisation des corticoïdes.

Q 22 : – LA FILTRATION GLOMERULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

RAPPEL ANATOMIQUE

CARACTERISTIQUES D'ULTRAFILTRAT GLOMERULAIRE

DETERMINANTS

MESURE DFG

REGULATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'élaboration d'urine passe par 3 processus : filtration glomérulaire puis réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire.

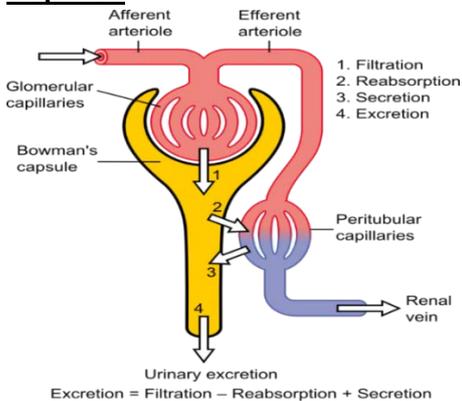
- **Filtration glomérulaire (FG)** = première étape de formation d'urine, processus par lequel l'eau et solutés dissouts dans plasma passent des capillaires glomérulaires vers l'espace urinaire à travers **barrière de FG** pour former **filtrat glomérulaire ou urine primitive**.

- Régulation intrinsèque et extrinsèque.

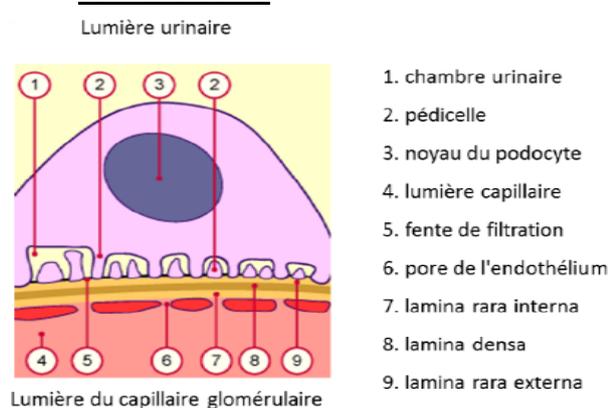
- Evaluée en pratique clinique par **clairance**.

RAPPEL ANATOMIQUE :

Néphron



Barrière de FG



CARACTERISTIQUES D'ULTRAFILTRAT GLOMERULAIRE :

Contient tous contenants du plasma avec concentration anions non protéiques > plasma et inversement pour cations (équilibre Gibbs-Donnan).

Dépourvu en éléments figurés du sang, protéines (sauf petites -> réabsorption tubulaire), concentration diminuée en substances liées aux protéines (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺).

DETERMINANTS DE FG :

Nature des molécules :

Poids et taille.

Charge électrique

→ Molécule diffuse plus si chargée positivement, faible poids (<70PM), petite taille

→ Pas de filtration d'anions protéiques (**albumine** chargée négativement et PM 70KD).

Débit de FG (DFG) : volume plasma filtré/rein/unité de temps

2 facteurs déterminant (loi de Starling) :

$$\text{DFG} = \text{Coefficient de filtration (Kf)} \times \text{Pression efficace de filtration (Pef)}$$

DFG normal **120ml/min (180L/24h)**.

Kf : = S.K

S surface de FG fonctionnelle totale.

K coefficient de perméabilité hydraulique (très élevé au niveau du capillaire glomérulaire).

Pef : résulte de différence des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (π) entre capillaire glomérulaire (CG) et compartiment tubulaire (U).

$$\text{Pef} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_U) - (\pi_{CG} - \pi_U)$$

P_{CG} pousse l'eau et solutés hors du sang, s'oppose à 2 forces

P_U liquides contenus dans chambre glomérulaire.

π_{CG} protéines dans sang.

π_U nulle (car concentration protéique du fluide tubulaire minime).

La FG est passive (gradient de pression) et toujours **unidirectionnelle**.

MESURE DFG :

Par mesure de clairance d'une substance filtrée par le glomérule, mais qui n'est ni réabsorbée, ni métabolisée, ni sécrétée (créatinine, inuline...)

$$C = U_x \cdot V / P_x$$

U_x concentration urinaire de substance (mg/L)

V volume urinaire (ml/min).

P_x concentration plasmatique de substance (mg/L)

Mesure difficile en pratique → **DFG souvent estimé**.

Formules d'estimation plusieurs : **Cockcroft et Gault, MDRD...**

Cockcroft et Gault la plus utilisée :

$$\frac{(140 - \text{âge}(\text{an})) \times \text{poids}(\text{kg}) \times K}{8,84 \times \text{créatininémie}(\text{mg/l})}$$

$K=1,04$ (femme) et $K=1,23$ (homme).

Pas réalisable chez enfant (formule Schwartz), sujet âgé, obèse, grossesse, cirrhose, IRA, dénutrition ou amyotrophie importante, amputé.

Intérêt diagnostique et stadification de MRC.

RÉGULATION FG :

A- Régulation intrinsèque :

- Réponse propre fibres musculaire d'AA et AE.

- Maintien DSR et DFG constants quand PAM entre 80-180mmHg

$PA \uparrow \Rightarrow$ vasoconstriction.

$PA \downarrow \Rightarrow$ vasodilatation.

2 mécanismes :

Réflexe local myogénique : contraction FML en réponse à l'étirement.

Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire : variations de $[NaCl]$ dans fluide tubulaire → modification sécrétion de rénine (->AglI) → modification tonus d'AA :

$PA \uparrow \rightarrow DSR \uparrow \rightarrow DFG \uparrow \rightarrow \uparrow [NaCl]$ tubule distal -> vasoconstriction d'AA.

$PA \downarrow \rightarrow$ vasodilatation d'AA.

B- Régulation extrinsèque : si variation extrême de PAM (<80mmHg ou >180mmHg)

1- Nerveuse (SNS)

Augmentation résistances prédominants sur AE → diminution DSR avec maintien DFG (fraction filtrée augmente).

Mécanismes : direct, indirect (stimulation production rénine(->AglI))

2- Hormonale :

SRA : libération **rénine** (stimulée par SNS, macula densa et/ou baisse importante PA) → cascade aboutit à **AglI**

→ **vasoconstricteur** (surtout AE) -> **↓DSR et maintien DFG**.

→ augmentation volémie par réabsorption Na^+ (aldostérone+++) et rétention d'eau (ADH) → augmentation PA.

Autres facteurs :

Prostaglandines E_2 vasodilatation AA et AE -> \uparrow DSR et DFG.

Facteur atrial natriurétique vasodilatation d'AA et vasoconstriction d'AE -> \uparrow DFG.

Bradykinine et l'oxyde nitrique vasodilatation AA et AE -> \uparrow DFG.

Endothéline vasoconstricteur surtout AE.

CONCLUSION :

- FG = reflet de fonction rénale → intérêt de surveillance de filtration pour dépister l'IR.

- Régulation locale et générale précise → explique certaines situations pathologiques et mode d'action des produits pharmacologiques.

- Estimation DFG par clairance → apprécie sévérité ou l'évolution d'une maladie rénale.

Q 23 : – LA FONCTION TUBULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

RAPPEL ANATOMIQUE

STRUCTURE EPITHELIALE TUBULAIRE

REABSORPTION TUBULAIRE

SECRETION TUBULAIRE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'élaboration d'urine passe par 3 processus : filtration glomérulaire puis réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire.

- Tubule **élabore l'urine définitive** par :

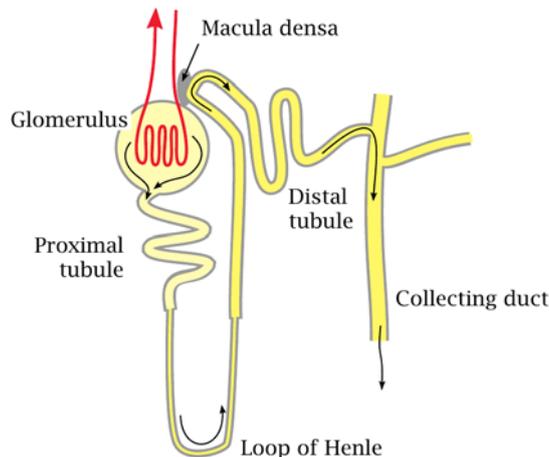
Réabsorption : récupérer l'eau, nutriments et électrolytes pour maintenir concentrations plasmatiques normales. Réabsorption importante et non régulée dans parties proximales # réabsorption régulée dans parties distales.

Sécrétion : passage de substance surtout exogène (sang -> lumière tubulaire).

- Rôle important dans maintien d'**homéostasie hydro-électrolytique et l'équilibre acido-basique**.

- Connaissance de physiologie du tubule rénal permet d'expliquer mécanismes des maladies tubulo-interstitielles et mode d'action des diurétiques.

RAPPEL ANATOMIQUE :



STRUCTURE EPITHELIALE TUBULAIRE :

Cellules épithéliales tubulaires polarisées : pôle apical en contact avec l'urine et pôle basolatéral en rapport avec milieu intérieur -> assurent **transports vectoriels** (d'un côté -> côté opposé).

2 modes de transport :

Transport trans-cellulaire à travers cellule.

Transport para-cellulaire : entre les cellules à travers jonctions serrées (transport passif).

Transports se font grâce aux gradients chimiques ou électriques (pompe **Na⁺ -K⁺ ATPase+++**).

REABSORPTION TUBULAIRE :

TUBULE CONTOURNE PROXIMAL (TCP) site principal

Mécanisme : par fonctionnement **pompe Na⁺-K⁺-ATPase** au niveau de membrane basale

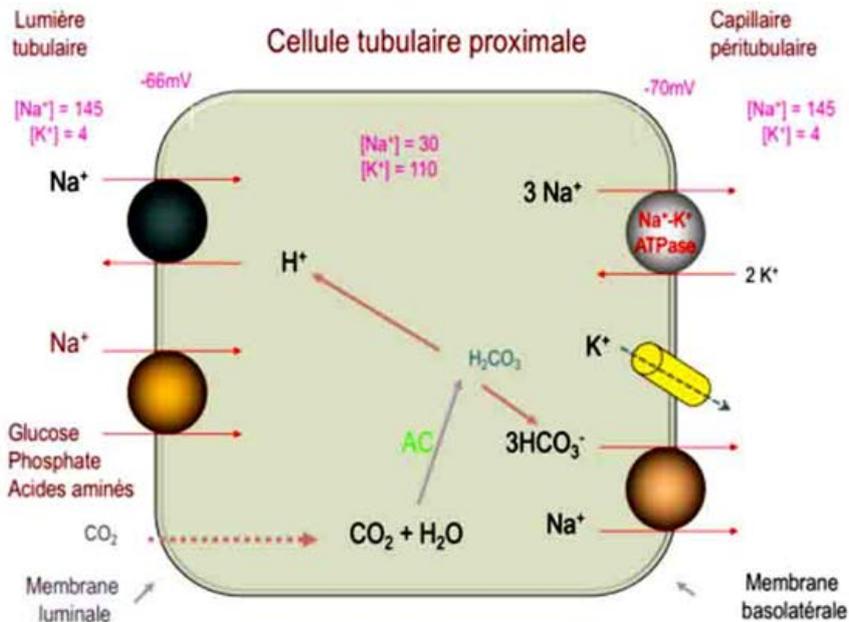


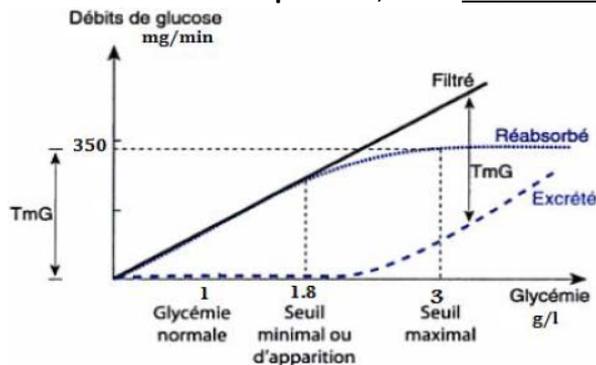
Figure 3 : Mécanismes de transport dans le tube contourné proximal

1- Na+ (60–70% de Na+ filtré)

2- Eau (60–70%) réabsorption hydrosodée iso-osmotique.

3- Glucose (99%)

Entrée apicale par **co-transport actif secondaire Na+-dépendant**, selon mécanisme à Tm



Glycosurie à partir 1,8g/l de glycémie.

Glycémie ≥ 3 g/l débit devient maximal (350mg/min) = **transfert maximal de glucose (TmG)**.

Au-delà de TmG, tout glucose filtré est excrété.

4- Bicarbonates (80%) membrane apicale imperméable aux bicarbonates

5- Acides aminés (99%)

6- Phosphates inorganiques

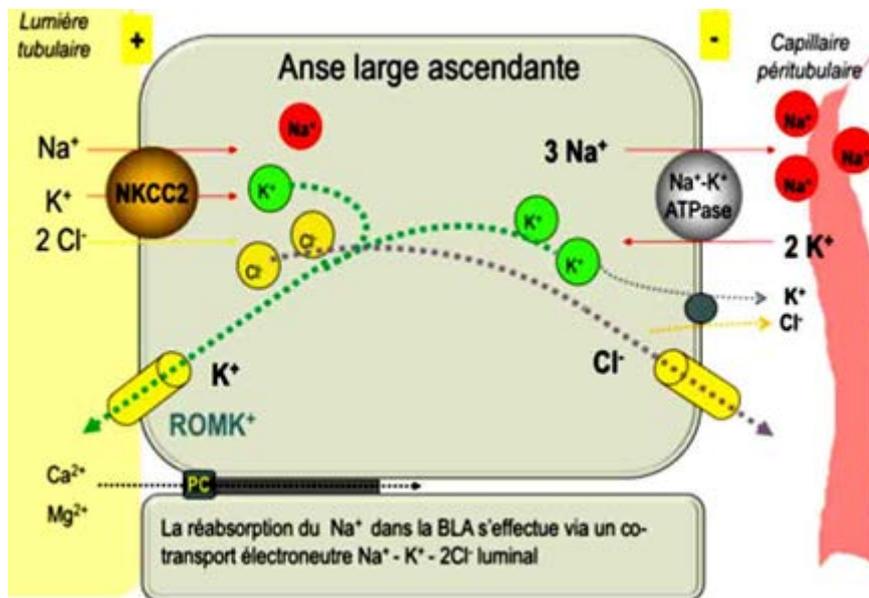
7- Protéines : par endocytose.

Clinique : baisse de réabsorption -> excrétion urinaire anormalement élevée de molécules, l'atteinte tubulaire peut être :

. Isolée et spécifique d'un soluté : glycosurie (diabète sucré).

. Globale : maladies tubulo-interstitielles (Fanconi...)

ANSE DE HENLE



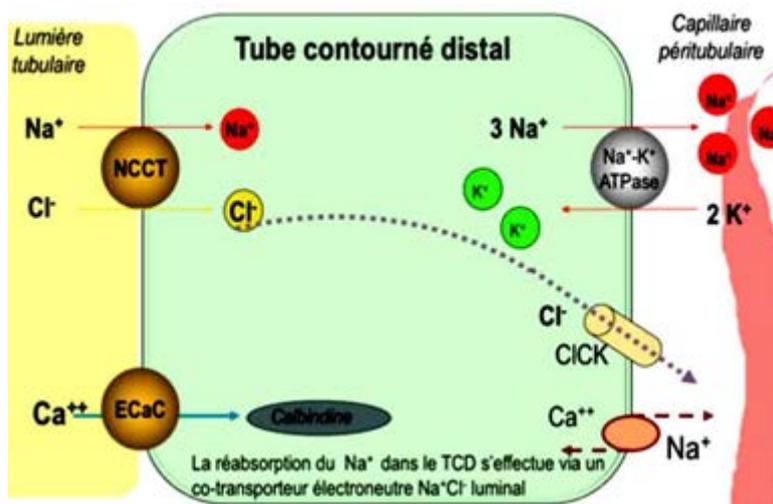
Branche descendante augmente l'osmolarité d'urine réabsorption passive d'eau avec imperméabilité aux solutés.

Branche ascendante diminue l'osmolarité d'urine imperméable à l'eau avec réabsorption Na^+ .

-> Co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ est inhibé par diurétiques de l'anse (furosémide).

► **Mécanismes à contre-courant** : phénomènes de concentration-dilution -> établissement gradient osmotique cortico-papillaire (GOCP), nécessaire à réabsorption d' H_2O ADH-dépendante dans canal collecteur.

TUBE CONTOURNE DISTAL



Imperméable à l'eau et perméable aux solutés => dilution.

Réabsorption Na^+ (co-transporteur NaCl inhibé par diurétiques thiazidiques).

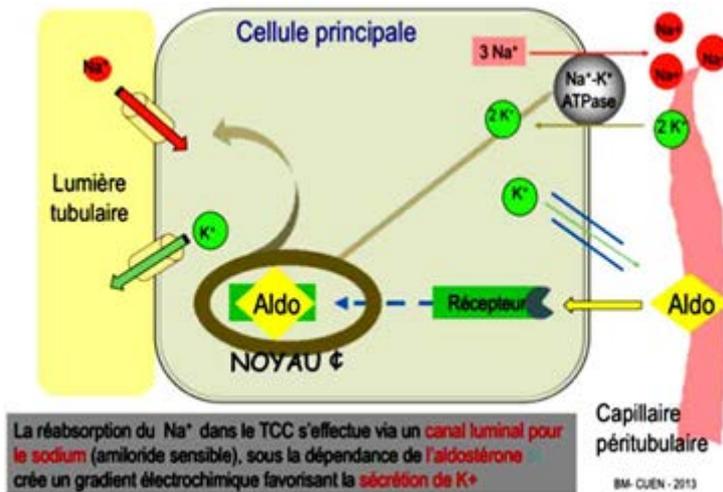
Ca^{++} réabsorbé par voie trans-cellulaire par canal épithélial (ECaC) stimulé par PTH.

CANAL COLLECTEUR :

- Réabsorption régulée permettant un ajustement final d'urine sous dépendance **hormonale+++** (ADH, ALDOSTERONE)

2 types de cellules :

Cellules principales :



Réabsorption régulée de Na⁺ (5%) canal sodique (ENaC) *stimulé par l'aldostérone et inhibé par l'amiloride.*

Sécrétion K⁺

Réabsorption d'eau possible par **ADH** qui induit aquaporines (AQP2) au niveau de membrane apicale. La sécrétion d'ADH modulée selon l'état d'hydratation intra-cellulaire ↑ si DIC et ↓ si HIC

-> Mutation récepteurs d'ADH ou aquaporines => diabète insipide néphrogénique.

Cellules intercalaires :

α sécrétion d'H⁺ et réabsorption bicarbonates.

β sécrétion bicarbonates.

SECRETION TUBULAIRE :

Elimination des substances nuisibles (médicaments, K⁺ en excès)

Et régulation pH par sécrétion d'H⁺ et d'ammoniac

2 types

Active

Concerne des **anions** ou **cations organiques** et **substances exogènes**.

Plusieurs systèmes de transport, certaines substances sont sécrétées par mécanisme à seuil et à T_m : produits iodés, ATB...

Passive intéresse principalement

Bases faibles (ammoniaque...), acides faibles (acide carbonique...).

Potassium : tube collecteur et TCD par aldostérone.

CONCLUSION :

- Maintien d'homéostasie se fait principalement grâce aux réabsorptions et sécrétions tubulaires.

- TCP réabsorbe 70% d'eau et Na⁺ filtrés.

- AH joue rôle important dans mécanismes de concentration-dilution d'urine.

- TCD et canal collecteur réabsorbent l'eau-Na⁺ et sécrètent K⁺-H⁺ sous l'influence d'ADH et d'aldostérone, en fonction d'état d'hydratation.

Q 24 : – RÔLE DU REIN DANS L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

PLAN :

INTRODUCTION

BILAN DES IONS H⁺

RÔLE DU REIN DANS L'EAB

REPOSE RENALE AUX DESORDRES ACIDO-BASQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'équilibre acido-basique (EAB) = ensemble des processus maintenant concentration d'ions H⁺ du milieu interne constante.

- Concentration H⁺ très faible dans plasma et exprimée sous forme logarithmique inverse : pH.

- pH artériel normal entre 7,38-7,42.

pH = pK + log[Base]/[Acide] (équation d'Henderson-Hasselbach+++).

- Pour **maintenir l'EAB l'organisme fait appel à :**

Systèmes tampons intra- et extracellulaires : action immédiate (système HCO₃⁻/H₂CO₃ +++).

Poumons : action en quelques minutes, ventilation.

Reins : action lente quelques heures à quelques jours, efficace, réabsorption de bicarbonate et sécrétion d'H⁺.

Foie : moins important, cycle uréogénèse (acidifiant), synthèse glutamine (alcalinisant).

- Equilibre essentiel pour **l'homéostasie du milieu interne.**

BILAN DES IONS H⁺ :

A- Acides :

Entrées :

- **Acides volatiles :** dioxyde de carbone (CO₂) issu du métabolisme cellulaire (20000mmol/jr), **éliminé directement par respiration.**

- Acides non volatiles :

Acides fixes issus du métabolisme des protéines (acide sulfurique, phosphorique).

Acides organiques issus d'oxydation incomplète en anaérobie des glucides (acide lactique, acide acétoacétique)

-> (60–80mmol/jr), tamponnée puis **éliminée par rein.**

Sorties :

Pulmonaires CO₂.

Rénales H⁺ libres ou combinés (acidité titrable, ammoniacales).

B- Bases : apports alimentaires et métaboliques limités.

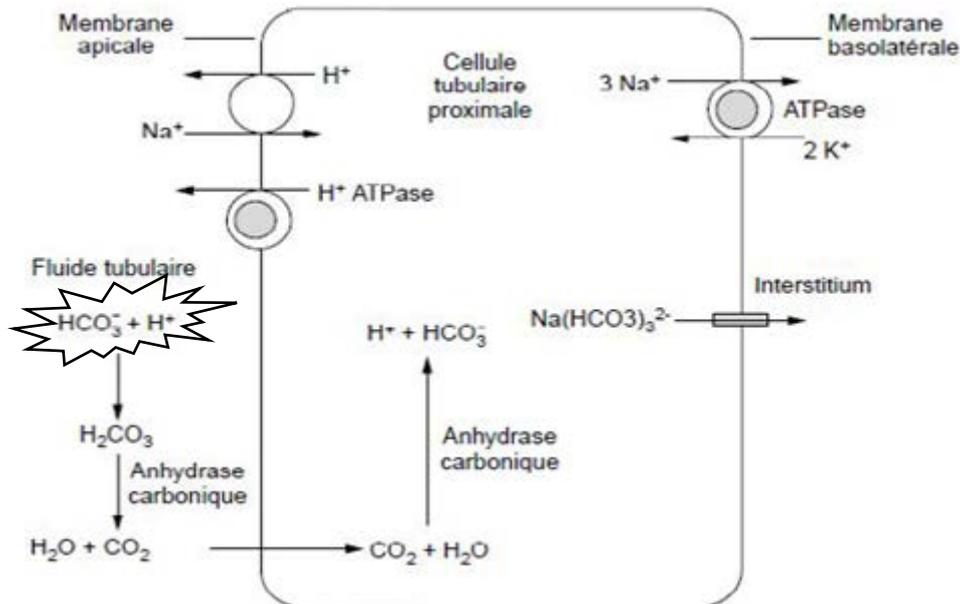
➔ **L'essentiel de l'EAB repose sur l'élimination de l'excès d'acides.**

RÔLE DU REIN DANS L'EAB :

A- Réabsorption bicarbonates :

1- Mécanisme :

- Principalement dans **tube contourné proximal.**



2- Facteurs influençant : réabsorption d' HCO_3^- **phénomène saturable** : taux maximal de réabsorption d' HCO_3^- (T_m), T_m/DFG détermine valeur de bicarbonatémie :

► **Augmentation T_m/DFG (bicarbonatémie augmente) si**

- Déshydratation extracellulaire (alcalose de contraction).
- Augmentation PCO_2 (compensation d'acidose respiratoire).
- Hypokaliémie.
- Hypercalcémie, hyperphosphorémie.
- Hypochlorémie (déficit en Cl^- compensé par HCO_3^-).

► **Diminution du T_m/DFG si**

- HEC
- Baisse PCO_2 (compensation d'alcalose respiratoire).
- Hyperkaliémie.
- Hypocalcémie.
- Acétazolamide (inhibition d'anhydrase carbonique)

B- Excrétion H^+ :

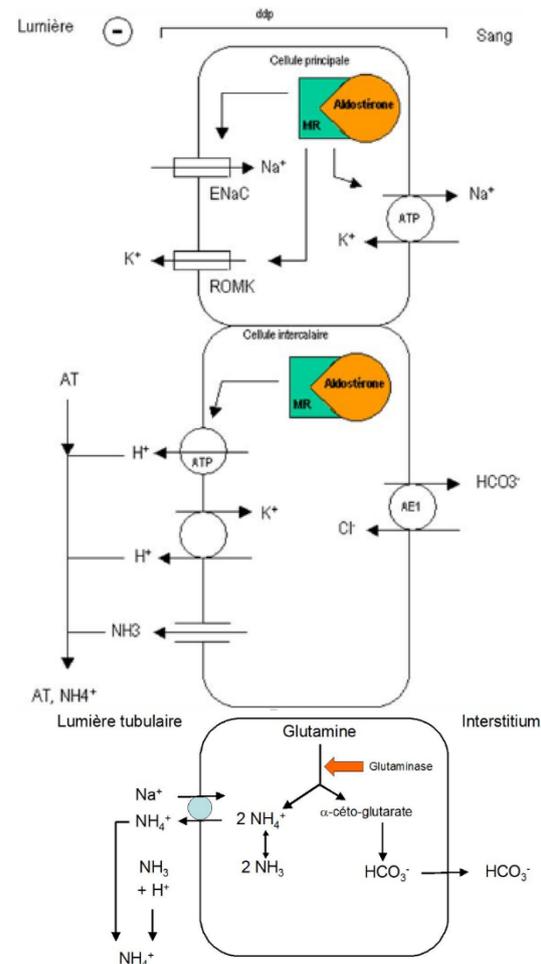
1- H^+ libre :

- **Cellule intercalaire (type A) canal collecteur.**
- Dépend de **réabsorption Na^+ et aldostérone**
- Augmente par hyperaldostéronisme ou diminution PCO_2 (par compensation respiratoire d'acidose).
- Diminue par l'hypoaldostéronisme ou augmentation PCO_2 .

2- Acidité titrable (1/3 de charge acide) : prise en charge d' H^+ par **sels d'acide faible**. Peu adaptable pour charge acide importante, et dépend de présence du **système tampon phosphate urinaire** provenant d'alimentation.

3- Ions ammonium (2/3 de charge acide) : prise en charge d' H^+ par NH_3 . NH_4^+ est produit du métabolisme de glutamine hépatique dans cellule tubulaire proximale, puis sécrété au niveau du canal collecteur sous 2 formes :

- . NH_3 : diffuse librement.
- . NH_4^+ : contre-transporteur $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$.
- Excrétion **régulée** (augmente si acidose extra-rénale par activation glutaminase).



NB : sécrétion des HCO_3^- possible si alcalose mais pas importante, se fait par cellules intercalaires type B canal collecteur.

REPONSE RENALE AUX DESORDRES ACIDO-BASIQUES :

Désordre d'origine respiratoire : anomalies primitives de PCO₂

- **Acidose respiratoire** : si **hypoventilation** (maladies respiratoires...) → **augmentation PCO₂** → réponse rénale **par génération compensatrice de HCO₃⁻** afin de tamponner l'H⁺ en excès.

- **Alcalose respiratoire** : si **hyperventilation** (stress, douleur...) → **baisse PCO₂** → réponse rénale **par diminution de compensation en HCO₃⁻**.

Charge acide exogène : baisse du pH sanguin, baisse bicarbonatémie (consommation) et baisse PCO₂ (compensation respiratoire) → réponse rénale par stimulation de **sécrétion d'H⁺**, l'augmentation modérée d'**acidité titrable**, augmentation majeure d'**NH₄⁺**.

CONCLUSION :

- Reins = principaux organes responsables d'EAB, agissent lentement mais sûrement pour corriger déséquilibre.

- Bilan acidobasique = **gazométrie artérielle et réserve alcaline** :

> **Identifier l'origine** : métabolique (anomalies d'HCO₃⁻) ou respiratoire (anomalies PCO₂).

> **Evaluer réponse compensatrice** : hyper- ou hypoventilation compensatrice, génération ou diminution compensatrice d'HCO₃⁻ par rein.

Q 25 : – LA CETOGENESE

PLAN :

INTRODUCTION

MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES

REGULATION DE LA CETOGENESE

EXPLORATION

HYPERCETOGENESES (cétoses)

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Voie catabolique des acides gras se déroulant exclusivement dans les mitochondries du foie, aboutit à la **formation de 3 corps cétoniques (CC)** : l'acétoacétate, acétone, β -hydroxybutyrate.

- Processus métabolique normal utilisé essentiellement lorsque **le glucose ne peut satisfaire les besoins**. Et ce n'est qu'en cas de déficit insulinaire que l'hyperproduction des CC **conduit à l'acidocétose**.

- L'étude de cétogenèse est importante pour la compréhension de la physiopathologie des hypercétogenèses notamment l'**acidocétose diabétique (ACD)**, complication aiguë grave du diabète sucré pouvant être mortel.

MÉTABOLISME DES CC :

A- Source des CC :

- Normalement l'acétyl-CoA formé lors de la β -oxydation des acides gras dans les mitochondries des hépatocytes, entre dans la voie du métabolisme oxydatif (cycle de Krebs), mais cette voie exige une concentration suffisante d'oxaloacétate.

- La synthèse d'oxaloacétate se fait à partir du glucose, lorsque **le glucose manque** (jeûne prolongé, DID non équilibré...), **il n'y a pas assez d'oxaloacétate pour la lipolyse**.

- Dans ce cas, les acétyl-CoA seront les substrats d'une **voie métabolique de dérivation : cétogenèse**.

- **Se déroule dans le foie**, aboutit aux CC. Donc c'est une énergie alternative, **utilisée en cas de diminution du taux de glucose** due à un jeûne prolongé ou un diabète insulino-dépendant non équilibré.

B- Synthèse des CC : 3 réactions

2 acétyl-CoA \rightarrow l'acétoacétyl-CoA

Acétoacétyl-CoA + 1 acétyl-CoA \rightarrow β -hydroxy- β -méthylglutaryl-CoA.

Ce dernier se clive en **acéto-acétate** qui passe dans le sang inchangé ou après avoir été transformé en β -hydroxybutyrate ou acétone.

C- Devenir des CC :

1. Utilisation :

- A des fins énergétiques.

- **Muscles+++**, myocarde, cerveau, foie.

- **Mécanisme** : CC pénètre librement dans la cellule librement, clivé en acétyl-CoA pour entrer dans cycle de Krebs.

2. Elimination :

Acétone : éliminée par les poumons \rightarrow *donne odeur de l'haleine de pommes pourries caractéristique lors d'une DAC.*

Acéto-acétate et β -hydroxybutyrate : éliminés dans les urines \rightarrow *définissent la cétonurie.*

\rightarrow *Si l'élimination n'est pas suffisante - > l'excès conduit à une **acidose sévère** pouvant mener au **coma acidocétosique (URGENCE)**.*

RÉGULATION DE CÉTOGENÈSE :

A- Facteurs favorisants :

- Jeûne glucidique.

- **Hormones lipolytiques** : adrénaline, cortisol, glucagon, thyroxine, hormones hypophysaires (GH, ACTH, LPH).

B- Facteurs anticétogènes :

- **Glucose** : Stimule la réestérification des AGL en triglycérides qui seront stockés.

Inhibe la sécrétion d'hormones lipolytiques.

- **Insuline** : \uparrow captation cellulaire du glucose et sa dégradation dans le foie.

\uparrow liposynthèse, \downarrow lipolyse.

EXPLORATION :

A- Dans le sang :

Dosage : méthodes colorimétriques (ou chimiques), **enzymatique+++**.

Valeurs : **non diabétique** <30mg/l, **Diabétique non équilibré** >900mg/l.

NB : Toujours mesurer la glycémie et pH pour faire différencier entre une ACD et un jeûne prolongé.

B- Dans les urines : par les **bandelettes urinaires** -> **cétonurie** : signe d'alarme d'une ACD.

C- Dans l'air expiré : peut être détecté par la **chromatographie en phase gazeuse**.

HYPERCÉTOGÉNÈSES (cétoses) :

A- Physiologiques : Alimentation riche en graisse et pauvre en glucides

Jeûne glucidique.

B- Pathologiques :

Causes :

- **Insulinopénie (DT1)** : diminution du glucose, augmentation de lipolyse -> **ACD**.

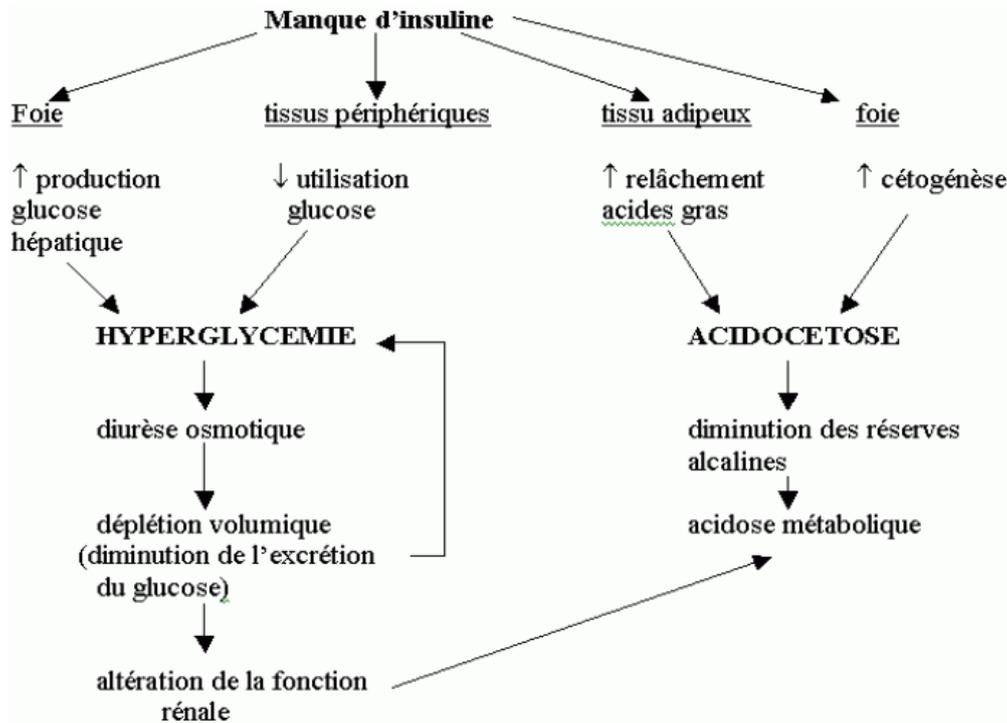
- **Hypercétonémie sans carence insulinaire** : glycosurie rénale, vomissements acétonémiques de l'enfant.

Conséquences :

Acidose métabolique (les CC sont des acides)

Hyponatrémie, déshydratation aigüe, hypokaliémie : l'élimination des CC est accompagnée d'une perte de Na⁺ et K⁺.

Hyperuricémie : par inhibition d'élimination d'acide urique.



CONCLUSION :

- La cétogénèse est une issue normale du catabolisme lipidique, à partir d'acétyl-CoA excédentaires, bien que peu intense à l'état normal.

- **L'ACD** est grave et nécessite une PEC en urgence car risque de complications mortelles (DHA, hyponatrémie, hypokaliémie...).

Q26 : – REGULATION DE LA GLYCEMIE

PLAN :

INTRODUCTION

PHYSIOLOGIE

EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES DES HYPO ET HYPERGLYCEMIES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Glucose : substrat énergétique essentiel.
- Sources : glucides alimentaires et production endogène (principalement hépatique), par glycogénolyse et néoglucogénèse.
- La **glycémie**, dépend du glucose entrant dans la circulation, et de celui utilisé. Elle est soumise à une régulation physiologique étroite. Chez un sujet normal, à jeun, entre 0.80 et 1.10 g/l.
- Normalement le glucose filtré est réabsorbé par le rein mais au-delà de 1.8g/l, apparait une glycosurie.

Intérêt :

- Physiologique : importance des glucides dans le métabolisme énergétique de la cellule (cellules nerveuses+)
- Pathologique : fréquence du diabète sucré
- Biochimique : dépister le diabète au stade infra-clinique

PHYSIOLOGIE :

A-Régulation hormonale de la glycémie :

1-L'insuline : Polypeptide sécrété par les cellules β de Langerhans du pancréas, en réponse à l'augmentation de la glycémie. Elle est synthétisée sous forme d'une prohormone (pro-insuline). Celle-ci est clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et peptide C.

	Effets stimulants	Effets inhibiteurs
Sur le métabolisme des glucides	<p>Captation du glucose : au niveau du <u>TA</u> et du <u>muscle strié</u> squelettique par transport actif</p> <p>glycogénèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> *foie : glucose alimentaire à travers le système porte, enzyme clé : <i>glycogène synthétase</i> *muscle : \nearrow sa captation du glucose et stimule la glycogène-synthétase <p>Glycolyse : Glucose transformé en pyruvate=>ATP</p>	<p>Glycogénolyse : aboutit à la dégradation du glycogène dans le foie et le muscle grâce à l'activation de phosphorylases. L'insuline inactive ces phosphorylases.</p> <p>Gluconéogénèse : l'insuline inhibe l'action néoglucogénique du glucagon dans l'<u>hépatocyte</u>.</p> <p>Dans le <u>muscle</u> et le <u>TA</u>, elle diminue la quantité du substrat en inhibant la libération des AA du muscle et du glycérol du TA.</p> <p>A long terme, diminue l'action de :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Glucose 6-phosphatase . Fructose 16-diphosphatase . Phosphoénolpyruvate
Sur le métabolisme des lipides	<p>lipogénèse : dans le foie et le TA</p>	<p>Lipolyse</p> <p>Cétogénèse</p>
Sur le métabolisme des protéines	<p>Effet anabolisant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -\nearrowcaptation des AA dans la cellule musculaire et l'hépatocyte -\nearrowdirecte de la synthèse des protéines -\searrowprotéolyse 	
Sur le métabolisme hydro électrolytique	<p>Stimule la captation intracellulaire de potassium (traitement des hyperkaliémies).</p>	

2-Glucagon

- Polypeptide, sécrété par les cellules α de Langerhans du pancréas, sa sécrétion diminue sous l'influence l'augmentation de la glycémie.
- Stimule la glycogénolyse hépatique par activation de la glycogène-phosphorylase, la néoglucogénèse, la lipolyse et la cétogénèse.

3-Autres hormones de contre-régulation :

- L'adrénaline, hormone hyperglycémisante du stress.
- GH augmente la glycogénolyse hépatique, et la lipolyse.
- Cortisol augmente la néoglucogenèse et la synthèse de glycogène au niveau du foie, et la protéolyse (muscle). Elle diminue l'utilisation du glucose au niveau du foie, muscle et tissu adipeux (TA).

B-Schéma global de la régulation glycémique :

1-Après repas :

- Sécrétion d'insuline.
- Rapport Insuline/Glucagon élevé, l'insuline inhibe la glycogénolyse et la glucogenèse.

2-A distance :

- Rapport insuline/glucagon diminué,
- Augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de l'utilisation tissulaire du glucose.

3-En cas de jeûne prolongé :

- Les hormones hyperglycémisantes stimulent la glycogénolyse et la néoglucogenèse aminée. Le glucose est orienté vers le cerveau, et le reste de l'organisme utilise les acides gras libres et les corps cétoniques.
- Après plusieurs semaines de jeûne : glucogenèse rénale et le cerveau devient capable d'utiliser les CC.

METHODES D'EXPLORATION :

-GAJ

-Glycosurie

-Glycémie postprandiale

-HbA1C : Reflète la glycémie pendant les 3 mois précédant le dosage (évaluer l'équilibre glycémique).

-Fructosamine+++

-Dosage des hormones : insuline, peptide C et glucagon.

CONCLUSION :

- L'alimentation fournit à l'organisme l'énergie essentiellement représentée par le glucose, qui n'est pas entièrement dépensé, mais en partie stocké pour être disponible en inter-prandial.
- Rôle important de l'insuline+++

Q 27 : – METABOLISME DU CHOLESTEROL

PLAN :

INTRODUCTION
SOURCE ET ANABOLISME
TRANSPORT
CATABOLISME
REGULATION DU METABOLISME
VALEURS NORMALES DANS LA SANG
ASPECTS CLINIQUES
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Le cholestérol est indispensable à la vie humaine : **un des constituants essentiels des membranes cellulaires** et **précurseur de tous les stéroïdes** : corticoïdes, hormones sexuelles, vitamine D et sels biliaires.
- L'importance de l'étude de son métabolisme est liée à la fréquence des hypercholestérolémies et à leur retentissement sur la paroi artérielle (athérosclérose), constituant ainsi un facteur de risque cardiovasculaire modifiable.

SOURCE ET ANABOLISME :

A- Source :

15% provient de l'alimentation.

85% synthétisé par le foie, l'intestin et la peau : **synthèse endogène**.

B- Synthèse du cholestérol en 5 étapes :

A partir de **3 molécules d'acétyl-CoA**.

Première étape = étape clé car régule la vitesse de biosynthèse.

TRANSPORT :

A- Formes de transport :

Insoluble dans le sang => nécessite des transporteurs = **lipoprotéines++++** :

1- **Chylomicrons** : transportent les lipides de l'intestin vers le foie.

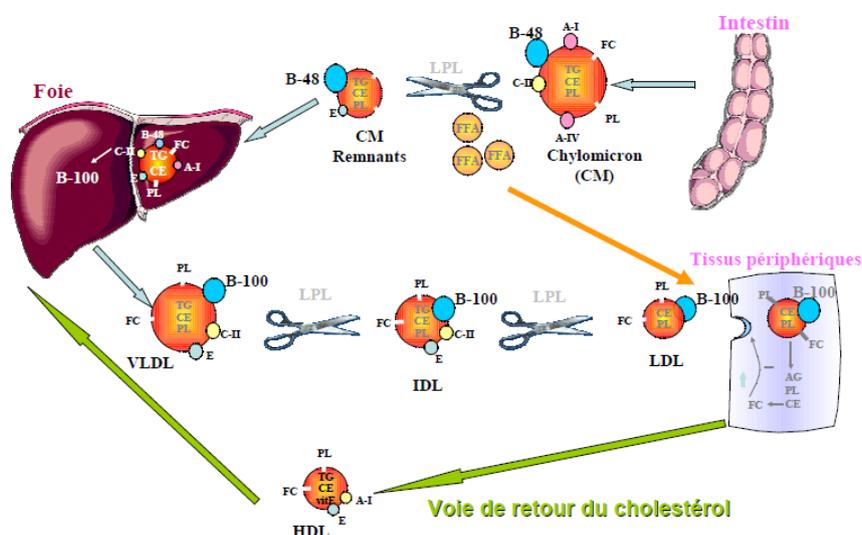
2- **Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)**

Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Lipoprotéines à basse densité (LDL)

→ Transportent le cholestérol du foie vers les cellules de l'organisme.

3- **Lipoprotéines à haute densité (HDL)** : déchargent les artères et les tissus extra-hépatiques du cholestérol, et le ramènent vers le foie où il est dégradé en acides biliaires, composant de la bile.



B- Transport entre les tissus :

1- Intestin :

- **Absorption** du cholestérol alimentaire et biliaire.

- **Synthèse endogène** du cholestérol.
- **Incorporation** du cholestérol dans les **chylomicrons**.

2- Foie :

- **Récupération** du cholestérol provenant de l'intestin (chylomicrons) et tissus périphériques (HDL).
- **Synthèse endogène du cholestérol et sels biliaires**.
- **Synthèse des lipoprotéines :**
 - . VLDL transportent le cholestérol dans le plasma et subissent l'action de la **lipoprotéine lipase** pour former les IDL, qui seront transformés en LDL, ces derniers transportent le cholestérol vers les tissus extra-hépatiques.
 - . HDL.

3- Tissus périphériques (tissu adipeux+++):

- **Récupération du cholestérol (LDL)**.
- **Utilisation ou stockage**.
- **Renvoi vers le foie du cholestérol en excès (HDL)**.

CATABOLISME :

- **Dégradé dans le foie en acides biliaires (AB) par 7- α -hydroxylase**.
- AB sécrétés dans la bile puis excrétés dans le tube digestif pour être **éliminés dans les selles** ou **réabsorbés et recyclés au foie (cycle entéro-hépatique)**.

REGULATION DU METABOLISME :

A- Régulation de l'absorption du cholestérol alimentaire : plus on mange de cholestérol et moins notre corps en absorbe.

B- Régulation de la synthèse endogène du cholestérol : l'activité de l'HMG-CoA réductase (enzyme catalysant la 1^{ère} étape de synthèse) est diminuée lorsque l'apport alimentaire est élevé ou par des médicaments de la famille des statines.

C- Régulation du taux de cholestérol de la cellule :

Quand le cholestérol libre est en excès dans la cellule :

- Inhibition de production des récepteurs LDLR -> réduit le flux entrant de cholestérol.
- Inhibition de HMG-coA réductase -> empêche synthèse du cholestérol.
- Stimulation d'acyl-transférase -> estérification et stockage du cholestérol.

D- Influence hormonale sur la cholestérolémie :

- **Hormones thyroïdiennes :** accélèrent la synthèse mais surtout le catabolisme : baisse de cholestérolémie.
- **Œstrogènes :** baisse de cholestérolémie.
- **Androgènes :** effet hypercholestérolémiant.

La femmes en période d'activité génitale a moins de risque d'accidents cardiovasculaires que l'homme et la femme ménopausée.

VALEURS NORMALES DANS LA SANG :

- Taux normal du cholestérol total **1,80-2g/l**, si **>2g/L => augmentation du risque d'athérosclérose**.
- Il est souhaitable d'avoir un **taux élevé d'HDL-cholestérol (>0,35g/l)** (« bon cholestérol »).
- **LDL-cholestérol doit être $\leq 1,30g/l$** (« mauvais cholestérol »), **des concentrations élevées sont néfastes** car entraînent la formation de dépôts de cholestérol (**athérosclérose**) sur les parois artérielles.

ASPECTS CLINIQUES :

- Rôle dans genèse d'athérosclérose => risque d'AVC, maladies coronaires et vasculaires périphériques.
- Le cholestérol est un constituant majeur dans les lithiases biliaires.

CONCLUSION :

- Cholestérol = constituant essentiel de la membrane cellulaire et précurseur de tous les stéroïdes.
- Mais un taux élevé du cholestérol participe à la genèse d'athérosclérose, processus responsable des maladies cardiovasculaires -> d'où l'importance de prévention primaire en maintenant un taux bas en LDL-cholestérol et cholestérol total avec augmentation d'HDL-cholestérol.

Q 28 : – L'ABSORPTION INTESTINALE

PLAN :

INTRODUCTION

SITES D'ABSORPTION

MECANISMES D'ABSORPTION

ABSORPTION EAU ET D'ELECTROLYTES

GLUCIDES

PROTEINES

LIPIDES

VITAMINES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'intestin grêle = site d'absorption.

- L'intestin grêle permet l'assimilation dans sang des nutriments **par deux mécanismes étroitement liés :**

Digestion mécanique (mastication, déglutition...) et chimique (sucs gastrique, pancréatique, biliaire), simplifie bol alimentaire pour permettre son absorption.

Absorption passage des nutriments, à travers l'épithélium intestinal pour se retrouver dans sang ou lymphe.

- Fonction indispensable assurant l'apport nutritif nécessaire au fonctionnement des cellules -> *atteinte dans plusieurs pathologies (maladie cœliaque...) et se manifeste par syndrome de malabsorption (diarrhée chronique, amaigrissement...).*

SITES D'ABSORPTION :

- Duodénum+++, jéjunum+++, iléon.

- **Surface énorme** ($\approx 200\text{m}^2$) grâce au **système d'amplification de surface**, fait de **valvules conniventes** (plis muqueux et sous-muqueux) recouverte de **villosités** (replis muqueux séparés par cryptes et revêtus d'épithélium constitué d'entérocytes), recouvertes de **microvillosités** (bordures en brosse au pôle apical d'entérocytes et recouvertes de glycocalyx jouant rôle de filtre).

L'insuffisance intestinale : complication des résections larges d'intestin grêle.

MECANISMES D'ABSORPTION :

Voie paracellulaire : Na^+ éliminé activement dans l'espace intercellulaire, créant gradient osmotique permettant passage d'eau à travers jonctions serrées.

Voie transcellulaire : à travers membranes apicales et basolatérale d'entérocytes

- **En masse :** endocytose.

- **Forme moléculaire :**

Diffusion passive : passage selon gradient de concentration sans dépense d'énergie.

Diffusion facilitée : passage selon gradient de concentration à l'aide d'un transporteur.

Transport actif : passage contre gradient de concentration, consomme l'énergie.

ABSORPTION D'EAU ET D'ELECTROLYTES :

Eau :

- Exogène (boissons, aliments) et endogène (sucs digestifs).

- Mouvement d'eau passif suivant mouvements Na^+ . Bidirectionnel :

Lumière intestinale -> l'intestin=**flux entrant**.

Inverse=**flux sortant**.

→ Différence entre deux flux = **flux net**, >0 chez sujet normal, s'inverse si diarrhée.

Electrolytes :

Na^+

- Intestin grêle et côlon.

- Diffusion au pôle luminal et transport actif (pompe $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$) au pôle basal.

Choléra inhibe transport actif Na^+ .

K^+ , Cl^- suivent Na^+ .

HCO_3^- absorbés activement dans jéjunum.

Ca²⁺

- Duodénum
- Voie transcellulaire augmentée par vitamine D, intercellulaire indépendant de vitD.
Corticoïdes diminuent l'absorption Ca²⁺.

Fer : duodénum, active sous forme ferreux (Fe²⁺), augmentée par HCl et vitC.

Intérêt de supplémentation vitC+fer pour traitement d'anémie ferriprive.

C- Régulation :

Hormones :

VIP : sécrétion d'eau et d'électrolytes -> **diarrhée hydroélectrique dans vipomes** (tumeurs neuroendocrines).

Gastrine...

Sels biliaires diminuent flux entrant.

Agents laxatifs augmentent l'excrétion d'eau (diarrhée).

GLUCIDES :

- **Duodénum et jéjunum** après hydrolisation en monosaccharides.
- **Glucose et galactose** : co-transport avec Na⁺.
- > *Utilisés dans SRO pour favoriser l'absorption Na⁺.*
- **Fructose** : transport facilité.

PROTÉINES :

- Exogène (aliments) et endogènes (sucs, desquamation, fuite plasmatique).
- Après digestion intraluminale et membranaire (glycocalyx) :

Acides aminés (AA) : transporteur Na⁺-dépendant (actif).

Dipeptides et tripeptides : transporteur Na⁺-dépendant (actif) puis hydrolyse intra-cytoplasmique en AA.

- Absorption efficace (faible quantité éliminée dans selles, *si quantité élevée = créatorrhée*).

LIPIDES :

- triglycérides (98%), duodénum et jéjunum.
- Solubilisation par micelles de sels biliaires.

Phase membranaire : éclatement des micelles et absorption par diffusion passive.

Phase cellulaire : AG à longue chaîne + glycérol resynthétisent TG -> s'incorpore dans chylomicrons pour se drainer vers lymphé.

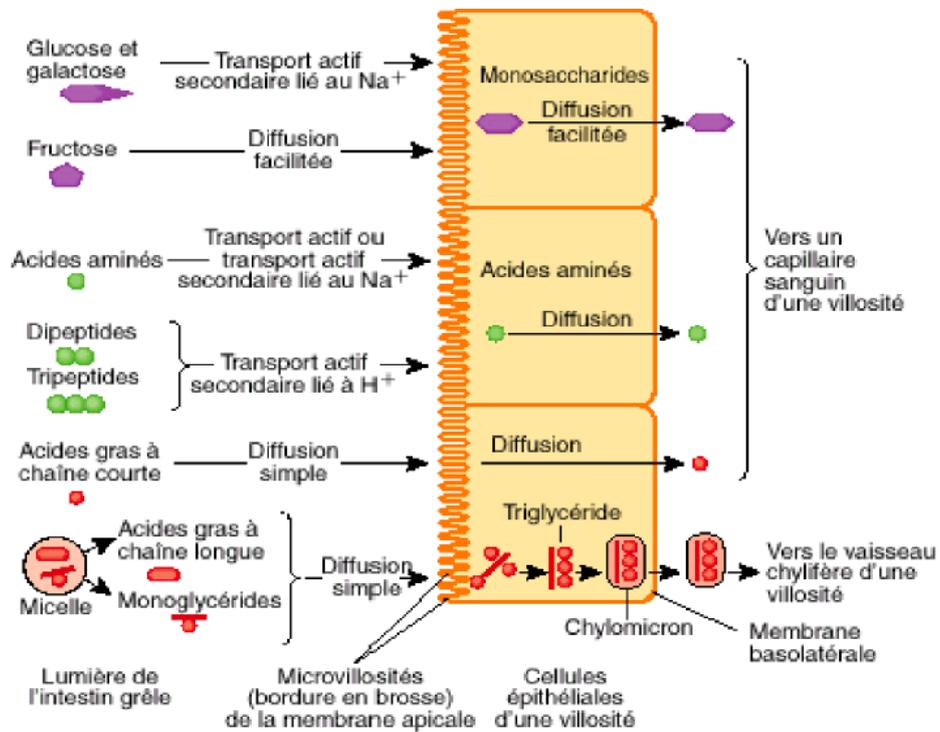
AG à courte chaîne sont drainés dans veine porte puis foie.

-> *Si pas de bile (cholestase) -> lipides non absorbés et éliminés dans selles (stéatorrhée).*

VITAMINES :

Liposolubles (ADEK) : idem lipides.

Hydrosolubles (B,C) : passive, sauf B12 nécessite facteur intrinsèque (synthétisé par cellules pariétales gastriques).



(a) Mécanismes par lesquels les nutriments traversent les cellules épithéliales des villosités

CONCLUSION :

- L'absorption nécessite une digestion normale.
- Essentiellement duodénum et jéjunum.
- Son importance explique gravité des résections du grêle et syndrome de malabsorption accompagnant divers pathologies (maladie cœliaque+++...).

Q : 29 – FONCTION EXOCRINE DU PANCREAS

PLAN :

INTRODUCTION

PROPRIETES ET COMPOSITION DU SUC PANCREATIQUE

REGULATION DE LA SECRETION PANCREATIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Pancréas : organe digestif annexe jouant un rôle important dans la digestion par l'intermédiaire du suc pancréatique.
- La fonction exocrine du pancréas est la sécrétion dans le duodénum des enzymes pancréatiques et d'hydro-électrolytes.
- La suppression de cette fonction : désordres de digestion et d'absorption intestinale.

PROPRIETES ET COMPOSITION DU SUC PANCREATIQUE :

A- Propriétés physiques :

- Le pancréas produit chaque jour environ 1500 ml de suc pancréatique.
- Liquide incolore, filant, neutre ou légèrement alcalin, avec 2 composantes : hydro-électrolytiques et enzymatique. Il s'écoule par le conduit pancréatique situé au centre de l'organe, qui fusionne avec le cholédoque juste avant le duodénum. Un conduit pancréatique accessoire se déverse directement dans le duodénum.

B- Propriétés chimiques :

1- Sécrétion hydroélectrolytiques (98% d'eau) :

- Par les cellules épithéliales canalaire.
- La concentration en cations (Na^+ , K^+) : voisine de celle du plasma.
- La sécrétion des ions bicarbonates : rendent le suc alcalin et permettent de neutraliser l'acidité gastrique : milieu optimal pour l'activité des enzymes intestinales et pancréatiques.
- La concentration en Ca^{2+} varie en sens inverse du débit sécrétoire, sa sécrétion est liée à celle des enzymes jouant un rôle dans leur activation.

2- Sécrétion enzymatique :

- Par les cellules acineuses.
- Certaines enzymes sont sécrétées sous forme active (lipase) d'autres sous forme inactive (zymogènes) secondairement activés dans le duodénum sous influence d'entérokinase, cette enzyme active sélectivement la trypsinogène en trypsine qui va activer un certain nombre d'enzymes pancréatiques.
- Ce système d'activation associé à l'existence d'un inhibiteur trypsique de KAZAL forme un mécanisme empêchant l'autodigestion pancréatique (en cas d'activation intracellulaire de la trypsine).

Protéases :

- La trypsine active d'autres protéases pancréatiques :
 - Procarbopeptidase activée en carboxypeptidase.
 - Chymotrypsinogène en chymotrypsine.
 - Proélastase en élastase.
 - Prékallikrine en kallikrine.

Glycolytiques :

- Amylase : sécrétée sous forme active, permet le clivage d'amidon.
- Maltase : libère le glucose par hydrolisation du maltose et des dextrines.

Lipolytiques :

- Lipases : sécrétées sous forme active, dont l'action est favorisée par les sels biliaires et la colipase, hydrolyse des triglycérides.
- Phospholipases : activée à partir de la pro-phospholipase par la trypsine, hydrolyse les phospholipides.
- Colipase : activée à partir de la procolipase par la trypsine, facilite l'action de lipase.

Nucléases :

- Produites sous forme actives, dégradent les acides nucléiques (non spécifiques à la sécrétion pancréatique).

REGULATION DE LA SECRETION PANCREATIQUE :

A- Hormonale :

1- Peptides stimulant la sécrétion :

- Sécrétine : libérée en réponse à la présence d'HCl dans l'intestin.
- Cholécystokinine(CCK) : libérée en réponse à l'arrivée des protéines et des graisses (relâche également le muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique). La CCK potentialise l'effet de la sécrétine.
- VIP : stimule la sécrétion hydro-bicarbonatée.
- Gastrine : stimule la sécrétion enzymatique.

2- Peptides inhibant la sécrétion :

- Somatostatine : inhibe la libération de la sécrétine et la sécrétion enzymatique.
- Glucagon.

B- Nerveuse : (Peu d'importance)

- Sympathique : stimule la sécrétion pancréatique par le nerf vague, avec une phase céphalique (réflexe à la nourriture), phase gastrique (réflexe à la distension de l'estomac : libération de gastrine), et phase intestinale (L'acidification du duodénum conduit à la libération de la sécrétine et VIP, et la présence d'acides gras et d'acides aminés → libération de CCK)
- Parasympathique : le plexus solaire et mésentérique supérieur: inhibiteur.

CONCLUSION :

- L'étude de la fonction exocrine du pancréas permet la compréhension de la physiopathologie de certaines maladies :
 - Diarrhées chroniques avec maldigestion, malabsorption et malnutrition.
 - Pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique.
 - Cancer du pancréas exocrine : diminution du volume sécrétoire.

Q : 30 – BILE SYNTHÈSE ET RÔLE PHYSIOLOGIQUE

PLAN :

INTRODUCTION

SYNTHÈSE DE LA BILE

ROLE PHYSIOLOGIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Foie = glande complexe qui joue un rôle important dans la détoxification, la sécrétion et l'excrétion de la bile.

- Bile = sécrétion exocrine du foie, sécrétée en continu, puis stockée dans la vésicule biliaire.

SYNTHÈSE :

A- Composition de la bile : liquide clair jaune-verdâtre, fluide, pH neutre ou légèrement alcalin, son débit peut atteindre 1 l/jour.

1- Electrolytes :

- Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺.

- Cl⁻, HCO₃⁻.

2- Substances organiques :

Bilirubine : pigment biliaire, produit de dégradation de l'hème, transportée par l'albumine vers les hépatocytes, glucuro-conjuguée puis sécrétée dans la bile, transformée au niveau de l'intestin en urobiline, et en stercobiline.

- Aucune action physiologique (déchet de l'organisme, dont l'accumulation provoque l'ictère).

Lipides :

Sels biliaires (SB) : sels de Na et K dérivés des acides biliaires (AB).

• AB I : cholique et chémodésoxycholiques, synthétisés dans les hépatocytes à partir du cholestérol. Conjugués en 2 acides aminés (glycine et taurine) puis excrétés dans la bile.

• AB II : désoxycholique, lithocholique et 7-oxolithocholique. Les AB I sont réabsorbés au niveau de l'intestin (85 %). Le reste sera dé-conjugué par les bactéries intestinales en AB II. Une partie va être absorbée passivement et rejoint le foie où elle est reconjuguée (**=cycle entéro-hépatique**), ce qui n'est pas absorbé sera éliminé par les selles.

• AB III : sulfolithocholique et ursodésoxycholique, faible fraction, synthétisés à partir des AB II par le foie et les bactéries coliques.

Phospholipides et cholestérol : solubles dans la bile grâce à la formation de micelles avec les SB.

Les produits du catabolisme : des éléments endogènes, et exogènes.

B- Sécrétion = cholérèse : L'hépatocyte rejette les constituants de la bile dans les canaux biliaires.

- La sécrétion est continue. Elle nécessite un transfert de l'eau depuis les espaces interstitiels et l'hépatocyte aux voies biliaires (par phénomène osmotique). 3 mécanismes de cholérèse :

1. Sécrétion canaliculaire dépendante des SB : par la pression osmotique créée par la forte concentration intracaniculaire en SB.

2. Sécrétion canaliculaire indépendante des SB : liée à un transfert actif du sodium.

3. Sécrétion ductulaire et canalaire : stimulée par la sécrétine qui augmente le débit d'H₂O.

C- Excrétion : discontinue.

1-Formation de la bile vésiculaire : à partir de la bile hépatique par phénomène de concentration et sécrétion du mucus et des glycoprotéines par l'épithélium vésiculaire.

2-Remplissage et vidange de la VB :

- Remplissage passif, en période inter digestive. Dû surtout à la résistance du sphincter d'Oddi (par le nerf splanchnique).

- Vidange active déclenché par l'arrivée des aliments dans le duodénum. Contraction de la VB et relaxation du sphincter d'Oddi (par la CCK, gastrine, et nerf vague).

ROLE PHYSIOLOGIQUE :

A- Détoxication :

L'hépatocyte solubilise les substances nuisibles pour le corps (endogènes et exogènes), pour les excréter dans la bile après de nombreuses transformations.

B- Digestion :

- Les SB dispersent les lipides dans l'eau et forment des micelles qui facilitent le passage des lipides par les entérocytes.

- L'absence de bile entraîne une malabsorption des lipides et un déficit en vitamines A, D, E, K et en cholestérol.

C- Autres rôles des sels biliaires :

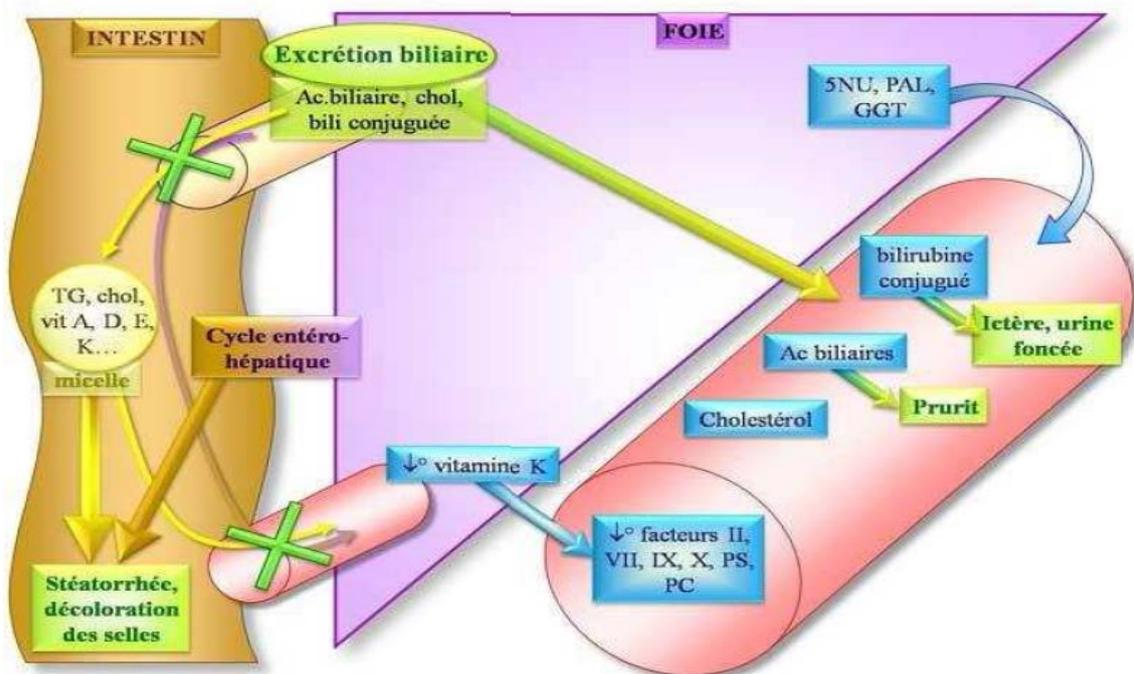
- Élimination du cholestérol.

- Maintiennent en solution les lipides dans la bile en formant des micelles (diminue la lithogénèse).

- Sécrétion biliaire.

- Inhibent la réabsorption d'eau et des électrolytes dans le colon et conditionnent l'hydratation des selles.

Physiopathologie de la cholestase



CONCLUSION :

- La bile joue un rôle très important dans l'élimination de certaines substances notamment la bilirubine et dans la digestion des lipides, et chaque déficit d'excrétion entraîne : ictère, stéatorrhée, et troubles hémorragiques.

Q 31 : – REGULATION DES COMPARTIMENTS HYDRIQUES

PLAN :

INTRODUCTION

BILAN HYDRIQUE

ÉCHANGE D'EAU

RÔLE DU REIN DANS BILAN HYDRIQUE

REGULATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'eau représente 60% du poids corporel homme et 55% femme.

- **2 compartiments**

Compartiment extracellulaire : 1/3 d'eau totale, 2 secteurs **plasmatique** et **interstitiel**.

Compartiment intracellulaire : 2/3.

- Balances hydriques et sodées sont au centre **d'homéostasie hydro-électrolytique**.

- **Régulation** reposent essentiellement sur **rein**.

- Connaissance de la régulation des compartiments hydriques est capitale pour comprendre troubles de répartition hydrique (œdèmes, déshydratation...) et a de nombreuses implications thérapeutiques.

BILAN HYDRIQUE :

Entrées

Exogènes régulés (soif) eau de boissons.

Endogènes obligatoires métabolisme protides, glucides, lipides.

Sorties :

Pertes extra-rénales : cutanées, respiratoires, digestives.

Pertes rénales : régulation+++.

ÉCHANGE D'EAU :

A- Entre secteur plasmatique et interstitiel

A travers **parois des capillaires** par **filtration (loi de Starling)** :

$$\text{Filtration} = K_x(\text{PHE} - \text{POE})$$

K coefficient de filtration : dépend de surface d'échange et perméabilité hydraulique du capillaire.

PHE pression hydrostatique efficace : différence entre pression hydrostatique capillaire (PHC) et interstitielle (PHI)

$$\text{PHE} = \text{PHC} - \text{PHI}$$

POE pression oncotique efficace : différence entre pression oncotique capillaire (POC) et interstitielle (POI)

$$\text{POE} = \text{POC} - \text{POI}$$

--> *Accumulation d'eau dans l'interstitium = œdèmes* : ↓POE ou ↑PHE.

B- Entre secteur intracellulaire et extracellulaire

- Diffuse librement à travers **membrane cellulaire** selon **loi d'osmose** : compartiment **à faible concentration** d'osmoles → **forte concentration**.

- A l'état physiologique, osmolalité EC = osmolalité IC.

- Toute **modification d'osmolalité EC** entraîne mouvements d'eau :

Hors cellules si osmolalité plasmatique augmente = **DIC**.

Vers cellules si osmolalité plasmatique diminue = **HIC**.

RÔLE DU REIN DANS BILAN HYDRIQUE :

Adaptation sorties rénales aux entrées d'eau => bilan nul+++.

Du TCP à TCD :

- Réabsorption quasi-totalité d'eau et NaCl filtré.

- Etablissement **gradient osmotique cortico-papillaire**.

→ Délivrance d'urine hypotonique au canal collecteur.

Canal collecteur :

- Réabsorption d'eau régulée+++

- 2 conditions :

Différence de concentration osmolaire entre tubule et interstitium (amplifiée par gradient cortico-papillaire).
Epithélium perméable à l'eau -> **fonction d'ADH+++**.

RÉGULATION :

A- Facteurs contrôlant :

Osmolarité plasmatique+++

Pression artérielle

Volémie

→ contrôlent bilan d'eau **en régulant :**

Entrées d'eau par **soif**.

Sorties d'eau par **ADH** (hormone antidiurétique).

- Priorité = **maintenir l'osmolarité plasmatique**

Osmolarité plasmatique efficace OPE = $Nax2 + glycémie$ (285mOsmol/Kg d'eau).

B- Stimulus osmotique (hyperosmolalité) : stimulation sécrétion d'ADH puis stimulation de soif

ADH

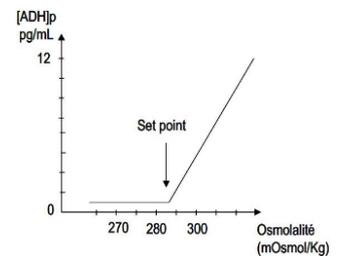
Osmorécepteurs centraux à proximité noyaux supra-optiques d'hypothalamus, sensibles aux variations de volume cellulaire par variations d'OPE, transmettent signal au neurohypophyse -> **sécrétion d'ADH à partir 280mOsm/Kg d'eau** (relation linéaire entre sécrétion d'ADH et l'osmolalité).

2 effets :

Antidiurétique : réabsorption d'eau dans canal collecteur par fixation sur récepteurs du pôle baso-latéral -> transduction signal -> insertion dans membrane apicale d'aquaporines (AQP-2) -> réabsorption d'eau.

. **Vasoconstricteur** à forte dose.

Soif : osmorécepteurs différents de ceux stimulant l'ADH, aire pré-optique latérale d'hypothalamus, seuil de stimulation >290mOsm/Kg d'eau.



C- Stimulus non osmotique : Baisse volémie (+10%) et/ou PA

- Puissants stimulants de sécrétion d'ADH.

- Voies indépendantes de l'osmoréception :

Barorécepteurs : crosse aortique et sinus carotidien.

Valorécepteurs : oreillette droite et vaisseaux pulmonaires.

- Sécrétion d'ADH exponentielle (pas linéaire).

NB : différentes hormones (angiotensinell+++...) stimulent également sécrétion d'ADH.

D- Intervention mécanismes régulateurs :

Restriction hydrique (déshydratation) :

Hyperosmolalité plasmatique → sécrétion d'ADH → réabsorption d'eau → urine hypertonique.
→ DIC → soif.

Hypovolémie → activation SRAA

Aldostérone → réabsorption Na+.

ADH (hypovolémie >10% + angiotensinell) → réabsorption d'eau.

Surcharge hydrique (hyperhydratation) :

- Sécrétion d'ADH minimale, absente → collecteurs imperméables à l'eau → urine hypotonique.

- Pas de soif.

CONCLUSION :

- Régulation assurée essentiellement par rein.

- Priorité = maintien d'osmolarité plasmatique (par ADH et soif).

SNS :

↓ décharge des barorécepteurs si hypoTA ou hypovolémie.
Effet synergique au SRAA (active SRAA + action directe sur tubules).

Autres :

Cortisol : rétention hydrosodée si concentration élevée (*Cushing* -> œdèmes, HTA).

Œstrogènes : rétention hydrosodée si concentration élevée (-> *attention contraception œstroprogestatives chez femme hypertendue*).

2- Diminution réabsorption :

Peptide atrial natriurétique (PAN) :

Sécrété par myocytes auriculaires si distension par augmentation VEC.
Antagoniste du SRAA (vasodilatateur, diurétique, natriurétique).

Prostaglandines : vasodilatatrices, natriurétique.

Monoxyde d'azote : vasodilatateur, diurétique, natriurétique.

C- Mise en jeu des systèmes de régulation :

Hypovolémie -> stimulation SRAA+++ , SNS -> natriurèse↓ -> volémie rétablie

Hypervolémie -> sécrétion PAN+++ , prostaglandines, NO -> natriurèse↑ -> volémie rétablie.

REGULATION DE NATREMIE :

- Natrémie = proportion relative de Na⁺ et d'eau dans plasma et non quantité de Na⁺.

- Régulation en rapport avec capital hydrique, sous dépendance **lois d'osmose et d'ADH :**

Hyponatrémie (vraie) -> hypoosmolalité plasmatique -> HIC, pas sécrétion d'ADH -> urine hypotonique et rétablissement natrémie.

Hypernatrémie -> hyperosmolalité plasmatique -> DIC et sécrétion d'ADH -> réabsorption d'eau -> urine hypertonique et rétablissement natrémie.

CONCLUSION :

- Régulation du sodium = **centre d'homéostasie hydro-électrolytique.**

- Sa connaissance permet de **comprendre et de distinguer entre :**

Déshydratation et l'hyperhydratation extracellulaires pures : conséquences de perturbation du bilan sodé et donc perturbation de la volémie : perte iso-osmotique d'eau et de sodium dans la DEC et rétention iso-osmotique d'eau et de sodium dans HEC.

Déshydratation et l'hyperhydratation intracellulaires : conséquences de perturbation de la natrémie et donc perturbation de l'osmolalité plasmatique : perte nette d'eau supérieure à celle de sodium (hypernatrémie) dans la DIC et perte de sodium supérieur à celle de d'eau (hyponatrémie) dans HIC.

- Implication dans de **nombreuses pathologies** (HTA, pathologies tubulaires...) et dans **plusieurs thérapeutiques** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques...).

REGULATION POTASSIUM

BILAN POTASSIUM :

Entrées : alimentaires 2-4g/j.

Distribution : absorption intestinale -> stockage intracellulaire+++

Souffrance cellulaire (rhabdomyolyse...) -> hyperkaliémie par transfert extracellulaire.

Sorties :

Rénales+++ : 90-95mmol/j.

Extra-rénales : non régulées

Fécales (importante si diarrhées ou vomissements).

Sueurs minimes.

RÉGULATION :

A- Balance interne : régulation extra-rénale

Rapide à court terme, transferts entre compartiments intra- et extracellulaire par pompe Na⁺-K⁺-ATPase sous l'influence

Facteurs hormonaux :

Insuline, agonistes β2-adrénergiques (adrénaline) : stimulent pompe Na⁺-K⁺-ATPase -> passage intracellulaire K⁺.

Glucocorticoïdes, agonistes α_2 -adrénergiques : inhibent pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ -> passage extracellulaire K^+ .

Facteurs non hormonaux :

Acidose métabolique : transfert extracellulaire K^+ contre H^+ .

Alcalose : transfert intracellulaire K^+ contre H^+ .

B- Balance externe : régulation rénale (à long terme)

- 90% K^+ filtré est réabsorbé entre TCP-TCD (réabsorption non régulée).

- Régulation au niveau du tubule collecteur

Cellules principales : sécrétion potassium avec réabsorption Na^+

Facteurs stimulant sécrétion : hyperkaliémie, aldostérone, alcalose métabolique.

Facteurs inhibant : hypokaliémie, diminution d'aldostérone, acidose métabolique.

Cellules intercalaires : réabsorption potassium et H^+ . L'acidose métabolique stimule réabsorption.

-> **Diurétiques de l'anse** bloque cotransport $\text{Na} - \text{K} - 2\text{Cl}$ -> diminution réabsorption potassium et augmentation échanges $\text{Na} - \text{K}$ dans tubule collecteur -> hypokaliémie.

-> **Diurétiques épargneurs de potassium** ou **hypoaldostéronisme** -> diminution échanges $\text{Na} - \text{K}$ -> d'hyperkaliémie.

-> **Hyperaldostéronisme** -> hypokaliémie.

C- Mise en jeu des systèmes de régulation :

Augmentation apports potassiques : passage potassium en intracellulaire (en quelques minutes) puis excrétion dans urines en quelques heures → bilan normalisé en 24h.

Diminution apports potassiques : ajustement d'excrétion urinaire pas importante → risque d'hypokaliémie.

CONCLUSION :

- Kaliémie est un mauvais reflet du capital potassique car le secteur extracellulaire est pauvre en K^+ , néanmoins, elle **doit varier dans des marges étroites car risque de troubles neuromusculaires et cardiaques+++** pouvant être mortels : *devant toute hyperkaliémie ($> 5 \text{ mmol/l}$) ou hypokaliémie ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) => ECG s'impose.*

- La régulation du potassium repose sur un **mécanisme rapide (transfert potassique entre compartiments IC et EC)** et **mécanisme long assuré par le rein**.

- Sa connaissance est fondamentale en pathologie pour comprendre et traiter les dyskaliémies.

Q 33 : – REGULATION DU CALCIUM

PLAN :

INTRODUCTION

BILAN CALCIQUE

REPARTITION DU CALCIUM

VARIABLE REGULEE

REGULATION DE CALCEMIE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Electrolyte le plus abondant dans l'organisme.
- Joue rôle essentiel dans composition du squelette osseux.
- En dehors d'os, rôle important dans l'excitabilité neuro-musculaire++, coagulation, l'activité enzymatique, physiologie membranaire et cellulaires.
- Métabolisme étroitement lié au phosphate.
- Régulation par mécanismes hormonaux.
- Dyscalcémies peuvent engager pronostic vital+++ (tétanie (hypocalcémie), troubles de rythme cardiaque).

BILAN CALCIQUE :

Entrée : apports alimentaires recommandés 800-1000mg/j, 30-35% absorbés, activement par voie transcellulaire par **1,25dihydroxyvitamine D**, passivement par voie paracellulaire.

Sorties :

Digestives : 400-500mg/jr.

Cutanée : minime.

Rénale : 99% calcium filtré est réabsorbé, calciurie 150–200mg/jr.

→ En situation normale, bilan calcique nul (entrées = sorties).

C- Variations capital calcique :

Enfant, adolescent : croissant.

Adulte sain : constant.

Femmes postménopauses, sujets âgés : décroissant (-> *risque d'ostéoporose*).

RÉPARTITION CALCIUM :

L'organisme contient **1 kg de calcium**

- 99% l'os, cartilage, dents, sous forme d'hydroxyapatite : réservoir dynamique+++
 - 1% tissus mous et liquides extracellulaires :
 - 10g **intracellulaire**
 - 1g **extracellulaire calcémie 90–105mg/l (2,2–2,6mmol/l)**
- Ultrafiltrable (libre) ionisé** (55%) ou **complexé** à des anions (5%).
Liés aux protéines (40%) albumine++ ou globuline.

VARIABLE REGULEE : concentration calcium ionisé+++ = fraction biologiquement active.

Anomalies de concentration de protéines sériques (hypo-, hyperprotidémie) et/ou **anomalies acido-basiques entraînent des dissociations** entre concentrations calcium total et celles calcium ionisé

→ Intérêt de **calcémie corrigée**

calcémie corrigée(mmol/l) = calcémie mesurée(mmol/l) – [(albuminémie (g/l) – 40)*0.025]

RÉGULATION :

A- Facteurs de régulation :

Hormonaux :

Parathormone (PTH) :

- Glandes parathyroïdes : cellules par récepteur du calcium (CaSR), détectent et réagissent à concentration de calcium

Calcémie basse => augmentation de sécrétion PTH.

Elévation => effet opposé.

- PTH agit sur os, rein, intestin pour augmenter calcémie (**hormone hypercalcémiant**).

Calcitriol (vitamine D active) :

Origine :

Endogène : transformation déhydrocholestérol en vitamine D3 au niveau de peau sous l'effet UV.

Alimentaire : 2 formes (D2 et D3).

Conversion :

Foie par 25-hydroxylase en calcidiol (25hydroxy-vitamine D).

Puis tubule rénal par α -hydroxylase en **calcitriol** (1,25dihydroxy-vitamine D) : **métabolite actif, synthèse stimulée par PTH et hypocalcémie.**

Effets hypercalcémiants augmentation d'absorption intestinale calcium.

-> *Carence vitamine D donne rachitisme (l'enfant), ostéomalacie (l'adulte). L'excès donne néphrocalcinose, lithiases.*

Calcitonine :

Cellules C thyroïdiennes.

Hormone hypocalcémiant.

Déterminants non hormonaux :

Etat acide-base : acidose métabolique diminue réabsorption tubulaire rénale calcium => \uparrow calciurie (alcalose métabolique : effet opposé).

Volume extracellulaire : VEC diminué augmente réabsorption tubulaire, et inversement.

Calcémie : cellules d'AH expriment CaSR, actif => diminue réabsorption

Mutations inactivatrices CaSR => hypercalcémie familiale bénigne.

Mutations activatrices CaSR => hypocalcémie hypercalciurique familiale.

B- Mise en jeu mécanismes régulateurs :

Diminution calcémie : sécrétion PTH

\uparrow résorption osseuse (ostéoclastes) -> mobilisation calcium osseux.

\uparrow réabsorption tubulaire calcium et \downarrow réabsorption phosphore -> *prévenir dépôts de sels phosphocalciques.*

\uparrow synthèse de calcitriol => \uparrow d'absorption intestinale calcium.

Augmentation calcémie :

Diminution PTH

Augmentation calcitonine

\downarrow résorption osseuse et favorise formation d'os.

\uparrow phosphaturie et calciurie.

Inhibition de conversion calcidiol en calcitriol.

C- Autres hormones :

Cortisol \uparrow l'excrétion rénale, \downarrow l'absorption intestinale, \uparrow résorption osseuse (-> *ostéoporose cortisonique*).

Androgènes et œstrogènes formation d'os, synthèse vitamine D (-> *traitement préventif d'ostéoporose*).

Hormones thyroïdiennes formation d'os, si excès \uparrow l'excrétion rénale, \downarrow l'absorption intestinale, \uparrow résorption osseuse.

GH \uparrow excrétion rénale mais \uparrow l'absorption intestinale, formation d'os.

CONCLUSION :

- Dyscalcémies peuvent se voir dans nombreuse pathologies, hypocalcémie (IRC, hypoparathyroïdies...) ou hypercalcémie (myélome, hyperparathyroïdies...).

- Connaissance des mécanismes régulateurs indispensable pour compréhension de pathogénie de ces affections, et a de nombreuses implications thérapeutiques.

- Dyscalcémies peuvent engager pronostic vital+++ => diagnostic et surveillance par dosage calcémie corrigée+++.

Q34 : -ROLE PHYSIOLOGIQUE DES NEUROMEDIATEURS

PLAN :

INTRODUCTION

CRITERES D'IDENTIFICATION D'UN MEDIEUR

CLASSIFICATION

ACTION DES MEDIEURS

PRINCIPES DE NEUROTRANSMISSION CHIMIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-**Neuromédiateur** (neurotransmetteur) : substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse, qui assure la transmission des messages entre les neurones ou entre un neurone et une autre variété de cellules de l'organisme (muscles, glandes).

CRITERES D'IDENTIFICATION D'UN MEDIEUR++ :

-**critère anatomique** : être contenue dans les terminaisons pré-synaptiques.

-**critère biochimique** : disponibilité d'enzymes de synthèse et de mécanismes d'inactivation

-**critère physiologique** : être libérée dans l'espace synaptique par l'arrivée d'un PA.

-**critère pharmacologique** : son application reproduit l'effet de la stimulation nerveuse, avec possibilité de développer des agonistes et des antagonistes pour ses récepteurs.

CLASSIFICATION DES NEUROTRANSMETTEURS :

A-Acétylcholine :

-Biosynthèse : Dans l'axone, à partir de la choline et de l'Acétyl-CoA en présence d'une enzyme : choline-acétyl transférase

=> **Choline + Acétyl-CoA → acétylcholine + CoA.**

-Dégradé par l'acétylcholinestérase

B-Amines biogènes : Noradrénaline, Dopamine, Sérotonine, Histamine.

C-Aminoacides :

-Excitateurs (Glutamate et Aspartate)

-Inhibiteurs (GABA (encéphale) et Glycine (ME))

D-Neuropeptides : Opioïdes

ACTION DES MEDIEURS:

I-Dans les mécanismes de commande: jonction neurone-organe effecteur.

A-Jonction neuromusculaire : motoneurone- α , et fibre musculaire squelettique

ACh : médiateur de la plaque motrice (PM).

Effet *nicotinique* (toujours stimulant).

B-Système neuro-végétatif :

*ACh : libéré par tous les axones **préganglionnaires** du sympathique et du parasympathique ainsi que par tous les axones **postganglionnaires** parasympathiques.

*Nad : libérée par les axones postganglionnaires sympathiques.

-2 types de récepteurs:

*Cholinergiques :

· Nicotiniques : neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques et cellules de la médullosurrénale et PM. Toujours stimulants.

· Muscariniques : tous les organes cibles du parasympathique et quelques cibles du sympathique.

Effet stimulant (œil, intestin, salive, bronches).

Ou inhibant (cœur, vaisseaux, sphincters).

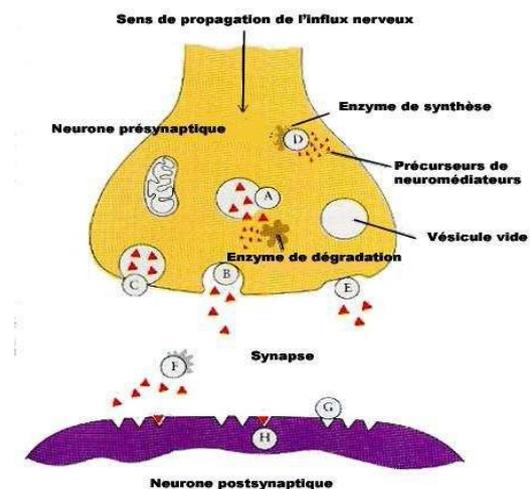
*Adrénergiques :

Alpha : α_2 : modulation de la Nad par les terminaisons adrénergiques.

α_1 : Activation, constriction des vx sanguins des viscères (sauf cœur) et des sphincters.

Béta : β_1 : excitation (augmente la FC, la contractilité et lipolyse).

β_2 : effets surtout inhibiteurs (sauf stimulation de sécrétion de rénine).



II-Dans les mécanismes de «transmission» : (neurone-neurone)

A-Ganglions du SNV : Axones pré-ganglionnaires du sympathique ou parasympathique

Le médiateur chimique est l'ACh qui agit sur les récepteurs nicotiques= effet stimulant.

B-SNC :

L'ACh: NGC et certains neurones de l'encéphale.

Nad : tronc cérébral (TC), système limbique, certaines aires du cortex.

=> sensation de bien-être, les amphétamines favorisent sa libération, et la cocaïne empêche son retrait de la synapse.

Dopamine : locus Niger et hypothalamus.

=> sensation de bien-être

Sérotonine : TC, hypothalamus, système limbique, épiphyse, cervelet, ME.

=> sommeil et régulation de l'humeur.

Histamine : hypothalamus

GABA : inhibiteur en général (BZD augmente ses effets).

Cellule de Purkinje de cervelet, ME

=> inhibition pré-synaptique (synapse axo-axonale).

Glycine : ME et rétine

Glutamate

Endorphines, Enképhalines : Agissent comme des opiacés ou des euphorisants naturels et diminuent la douleur en inhibant la substance-P

Substance-P : Excitatrice, neurotransmetteur des messages nociceptifs.

Somatostatine : hypothalamus, pancréas. Inhibe la libération de G.H.

Cholecystokinine : Cortex, intestins, pourrait être associé aux comportements alimentaires.

PRINCIPES DE NEUROTRANSMISSION CHIMIQUE :

A-Médiateurs chimiques inotropes : Acétylcholine, Noradrénaline et GABA ouvrent les canaux ioniques et provoquent des réponses rapides dans les cellules post-synaptiques.

B-Médiateurs chimiques métabotropes : amines biogènes, peptides.

- Leur liaison au récepteur active l'Adényl-cyclase (catalyse la conversion de l'ATP en AMPc).

- L'AMPc : second messenger, active divers enzymes.

* Certaines modifient la perméabilité membranaire => effets inotropes.

* D'autres activent certains gènes => synthèse de protéines dans la cellule cible.

CONCLUSION :

- Application pharmacologique dans plusieurs domaines :

* Traitement des psychoses (neuroleptiques).

* Maladie de Parkinson (dopamine).

* Anesthésiologie (curarisants)

* Myasthénie (néostigmine= anticholinestérasique).

* Guerre (utilisation péjorative des anticholinestérasiques).

Q : 35 – CARYOTYPE HUMAIN ET SES ANOMALIES

PLAN :

INTRODUCTION

PRINCIPE ET TECHNIQUE

DESCRIPTION

PRINCIPALES ANOMALIES

INDICATIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Caryotype : représentation obtenue par microphotographie de l'aspect morphologique des chromosomes d'une cellule en métaphase ainsi que leur classification. Sans analyse des gènes.
- Le stock chromosomique est caractéristique de l'espèce, ensemble de N chromosomes (=23) tous différents, constituant le lot de base du caryotype (lot haploïde).
- Chromosome = élément situé dans le noyau des cellules eucaryotes, porteur d'information génétique. N'est visible que lors de la division cellulaire.

PRINCIPE ET TECHNIQUE :

A- Obtention des cellules en division : Lymphocytes sanguins sont les plus utilisés, on peut aussi utiliser les cellules amniotiques, trophoblastiques, germinales en division, hématopoïétiques, fibroblastes, et toute cellule à haut indice mitotique.

B- Modalités techniques :

- Recueil du sang sur héparine, incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture (lectine à fort pouvoir mitogène).
- Blocage des cellules en métaphase par la colchicine.
- Choc hypotonique : dispersion des chromosomes.
- Fixation (mélange méthanol/acide acétique).
- Etalement sur lame et coloration Giemsa : permettant de classer les chromosomes en fonction de leur taille et indice centromérique.
- Observation au microscope optique.
- Les meilleures mitoses sont photographiées et les chromosomes découpés et classés par paires.

Méthodes classiques de marquage : alternance des bandes transversales, dont la séquence est spécifique de chaque partie. Les plus utilisées sont les bandes G et R.

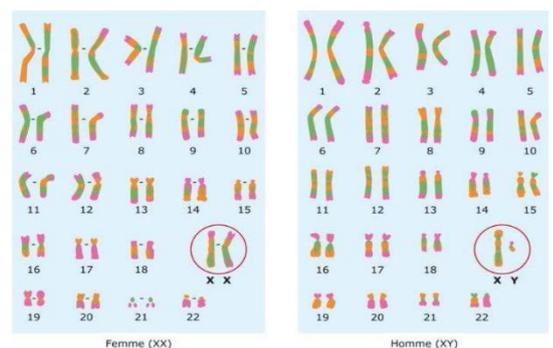
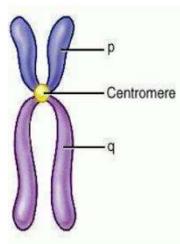
Ces techniques permettent d'identifier chaque paire chromosomique.

DESCRIPTION DU CARYOTYPE HUMAIN NORMAL :

- 46 chromosomes, euploïde : 22 paires d'autosomes, une paire de gonosomes.

- Masculin : 46,XY
- Féminin : 46,XX

- En métaphase, chromosomes = 2 chromatides sœurs, réunies par le centromère. Définissant : bras court p, et long q. Les extrémités distales = télomères.



Critères de classement :

L'indice centromérique = $p/(p+q)$:

- Chromosomes métacentriques ($IC = \frac{1}{2}$) : centromère au milieu.
- Acrocentriques ($IC = 0$) : centromère terminal.
- Submétacentriques ($0 < IC < \frac{1}{2}$) : centromère intermédiaire.

On classe les chromosomes en sept groupes par ordre de taille décroissante.

PRINCIPALES ANOMALIES :

A- De nombre : toutes les cellules sont diploïdes, sauf les gamètes : haploïdes.

- Polyploïdie : plus de deux copies de chromosomes, par des anomalies de fécondation. Souvent létales.

Triploïde : la plus fréquente, tétraploïde, pentaploïde ...

- Aneuploïdies : perte d'un chromosome (monosomie) ou chromosomes surnuméraires, les plus fréquentes sont :

- Trisomies : chromosome en 3 exemplaires, nombre total = 47.

Exp : autosomiques : Tri 21, 13, 18 – gonosomiques : 47, XXY (klinfilter).

=> Anomalie de disjonction lors de la méiose.

- Monosomies : l'absence d'un chromosome, nombre total = 45

Exp : Gonosomiques : Turner : 45, X0. Seule monosomie viable.

B- De structure : cassures chromosomiques suivies ou non de recollements anormaux.

- Equilibrées : sans conséquences phénotypiques mais gamètes déséquilibrés possibles.

- Déséquilibrées : le contraire.

1- Cassure :

Une seule :

- Délétion terminale : perte d'un segment acentrique.
- Isochromosome : chromosome à 2 bras identiques (fréquente sur X). Il résulte d'une division horizontale du chromosome.

Deux :

- Délétion interstitielle : 2 cassures sur un même chromosome avec perte du segment intermédiaire.
- Chromosome en anneau : 2 cassures sur les 2 bras et fusion circulaire des 2 extrémités avec perte des 2 fragments télomériques.
- Inversion : 2 cassures sur un même chromosome avec inversion du segment intermédiaire.

2- Délétion : perte du matériel chromosomique.

3- Translocation : transfert d'un fragment du chromosome sur un autre.

- Réciproque : échange entre 2 chromosomes.

- Robertsonienne : fusion de 2 chromosomes par leurs centromères.

4- Autres : duplication (d'un segment ou du chromosome entier), fragilité ou instabilité chromosomique.

INDICATIONS :

Chez l'enfant : Phénotype évocateur d'un syndrome chromosomique courant, polymalformations, ambiguïté sexuelle, retard mental, troubles du développement sexuel et de croissance.

Chez l'adulte : ATCD d'anomalie chromosomique, de mort foetale ou de malformations récurrentes, maladie abortive, aménorrhée, anomalie du spermogramme, procréation médicalement assistée.

CONCLUSION :

- L'étude des chromosomes a permis de résoudre une partie des maladies génétiques et d'élucider les mécanismes d'oncogenèse.

- Caryotype = l'exemple du progrès biologique accompli chez l'homme à des fins d'applications cliniques.

Q36 : – IMMUNITE CELLULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

PRESENTATION ET RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE

ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

PHASE EFFECTRICE DE LA REPOSE CELLULAIRE

EXPLORATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-L'immunité cellulaire comprend les réactions d'élimination des cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaire (virus, certaines bactéries ou parasites), des cellules cancéreuses et des cellules allogéniques issues d'une greffe ainsi que les réactions d'HSR.

- La plupart des RI impliquent une coopération cellulaire.

- RI à médiation cellulaire : rejet d'allogreffe, et réaction d'HSR/ex

- Réponse des LT contre les antigènes microbiens associés aux cellules : série d'étapes consécutives

PRESENTATION ET RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE:

A-Présentation de l'antigène : après ingestion et dégradation d'Ag, l'Ag va être exprimé sous forme de motifs très immunogéniques à la surface des cellules présentatrices de l'Ag (CPA) :

-Lymphocytes B, monocytes, macrophages

-Cellules dendritiques folliculaires (ganglion, rate)

-Cellules de Langerhans,

-Cellules endothéliales et épithéliales

B-Reconnaissance de l'Ag

-Les LT ne se lient pas à l'Ag libre et ne le reconnaissent qu'en association avec les protéines du CMH.

→LTCD8+ reconnaissent l'Ag en association avec les produits de classe I du CMH (surface de toutes les cellules nucléées).

→LTCD4 reconnaissent l'Ag en association avec les produits de classe II du CMH (surface des lymphocytes B, macrophages, monocytes et LT activés).

-Cette reconnaissance se fait par l'intermédiaire du TCR (récepteur spécifique pour l'Ag).

ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE : nécessite

- **Peptide antigénique présenté par les molécules CMH.**

- **Signal de costimulation :** la rencontre entre CMH II de la CPA activée et le

LTCD4+ naïf dans l'organe lymphoïde secondaire conduit à l'expression par le LTCD4+:

*CD28 capable d'interagir avec B7

*CD40L interagit avec la molécule CD40 exprimée sur la CPA.

- **Signaux portés par les cytokines :**

L'IL1 (glycoprotéine synthétisée par CPA) :

Agit comme cofacteur de stimulation pour LT.

Induit la sécrétion du l'IL2 par les LT-CD4 activés.

Active LB

Effet pyrogène=fièvre

L'IL2 synthétisée par les LT activés

-Met en place un cycle de rétroactivation permettant la prolifération des LT activées.

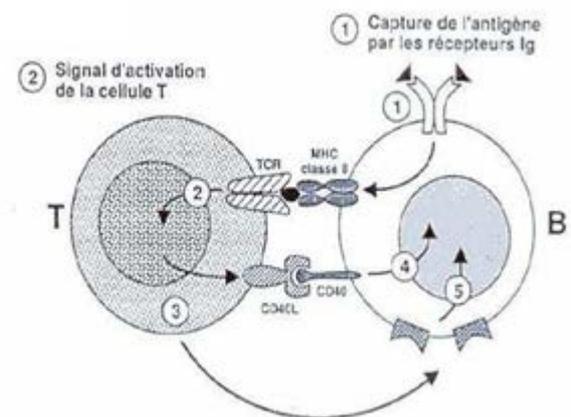
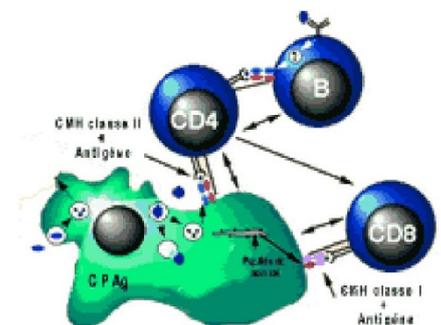
-Stimule la différenciation en LT cytotoxiques, helper, ou suppresseurs spécifiques de l'Ag.

-Agit sur la prolifération des LB et la croissance et l'activité des NK.

-induction de production d'autres cytokines : IL, interféron- γ , facteurs de croissance,...

-Certains descendants du clone deviennent cellules mémoires.

PHASE EFFECTRICE DE LA REPOSE CELLULAIRE :



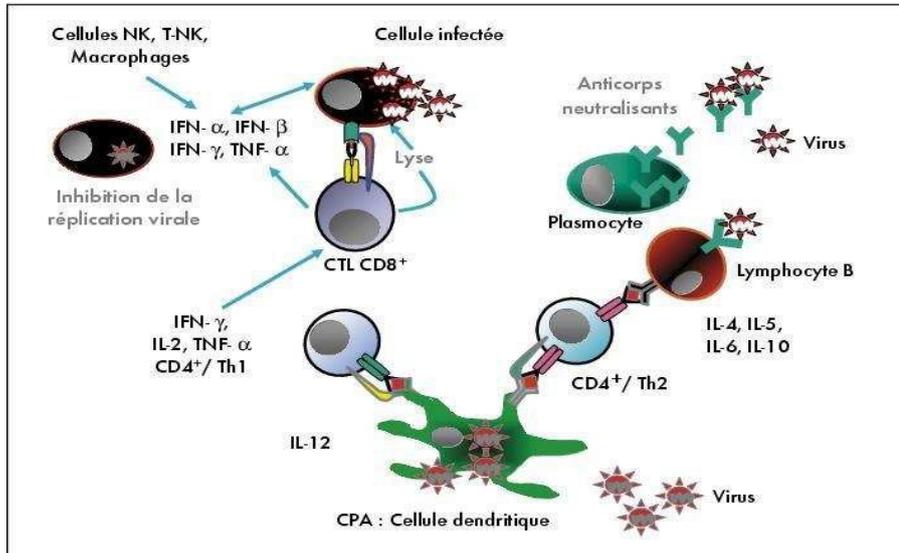
A-LT-CD4+ =T auxiliaires :

- Assurent la sécrétion de cytokines et la régulation de la RI (fonction amplificatrice) suite à l'interaction entre CPA et TCD4+ naïfs, qui seront différenciés en Th2 (produisant des interleukines 4, 5, 6, 10) ou en Th1 (produisent l'IL 2 et l'IFN gamma) :

-Th2 =>immunité humorale.

-Th1 =>induisent des RI à médiation cellulaires.

-Rôle central dans l'HSR (pathogènes intracellulaires).



B-LT-CD8+ :

-l'IL2 induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des LT cytotoxiques.

-LTCD8+ se lie aux cellules exprimant à leurs surfaces l'Ag-CHM1, puis libération de perforine (lyse des cellules portant l'Ag).

C-LT supresseurs (CD8+) :

- Interviennent dans la régulation de la RI vis-à-vis l'Ag en libérant les lymphokines qui inhibent l'activité des LB et LT.

- Diminuer et arrêter la RI lorsque l'Ag est inactivé et détruit.

- Prévention des réactions auto-immunes.

D-LT mémoires : réponse rapide et efficace lors d'un second contact avec le même antigène.

E-Cytotoxicité indépendante des LT cytotoxiques : RI non spécifiques

-Cytotoxicité des cellules NK indépendante des Ac ou dépendante des Ac (ADCC)

-cellules LAK (lymphokine activated killer)

EXPLORATION :

-NFS.

-Etude des populations et sous-populations des LT

-L'analyse des sous-populations lymphocytaires se fait à l'aide d'Ac monoclonaux spécifiques qui déterminent les CD des Ag de surface.

-IDR à la tuberculine : (+) contact antérieur avec l'Ag (infection ou vaccination).

(-) absence de contact ou anergie (sarcoïdose)

CONCLUSION :

- Les LT sont les cellules de l'immunité cellulaire, la branche du système immunitaire adaptatif qui lutte contre les germes intracellulaires, cellules tumorales...

-Les LT sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et de la mémoire immunologique, agissent en sécrétant des cytokines.

-le déficit en immunité cellulaire : Déficit immunitaire combiné sévère(DICS) vu le rôle central que joue l'immunité cellulaire dans la RI.

Q37 : – IMMUNITE HUMORALE

PLAN :

INTRODUCTION

DIFFERENTIATION ET MATURATION DES CELLULES B

RECONNAISSANCE DE L'AG

SELECTION CLONALE ET PRESENTATION DES

MEMOIRE IMMUNITAIRE

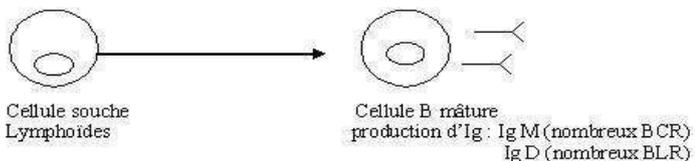
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Les anticorps assurent l'immunité humorale (IH) qui constitue la branche du système immunitaire adaptatif dont la fonction est de neutraliser et d'éliminer les microbes extracellulaires et les toxines microbiennes.
- Joue un rôle plus important que l'immunité cellulaire dans les défenses contre les microbes possédant des capsules riches en polysaccharides et en lipides, et contre les toxines polysaccharidiques et lipidiques.
- Déficit de l'IH : infections récurrentes, respiratoires et intestinales, cancers et auto-immunité.

DIFFERENTIATION ET MATURATION DES CELLULES B :

- Formation, à partir d'une cellule souche hématopoïétique CD34+, à des cellules B naïves IgM+,IgG+
- A lieu dans l'organe lymphoïde primaire (MO). 4 stades de différenciation :
Pro-B (progéniteursB)→Pré-B (précurseursB)→B-immature→B-Mature
- Chaque stade de différenciation du LB est marqué par une étape de réarrangement au hasard des gènes des immunoglobulines, en absence de tout contact avec l'antigène.
- La phase finale de différenciation consiste en la tolérance B centrale =>apoptose ou inactivation des cellules ayant une forte affinité pour les antigènes du soi.
- La cellule B mature naïve, circule ensuite en permanence entre les différents organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de l'Ag spécifique, et présente le récepteur BCR (IgM+et IgD+)
- Si rencontre avec l'Ag spécifique faite =>2^{ème}étape du développement dépendante de l'Ag.
- Les cellules B matures de la MO migrent vers les organes lymphoïdes périphériques (gg, rate, MALT), où au contact de l'Ag se développent en plasmocytes et en LB mémoires.
- LB, différenciés dans la MO, sont identifiés par les Ac antiCD19 ou CD20.



RECONNAISSANCE DE L'AG :

A-Facteurs déterminants l'immunogénicité des Ag :

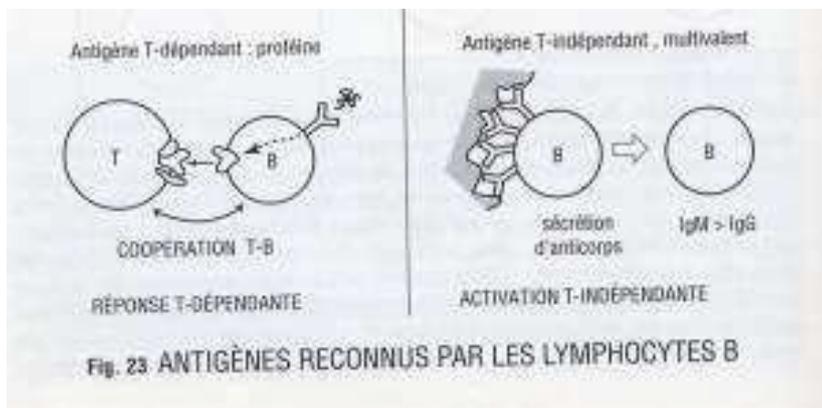
- Degré de similitude phylogénétique avec les Ag de l'hôte
- Nature et propriétés physico-chimiques
- voies et doses d'administration
- Association d'Ag
- Adjuvants

B-Antigènes T-dépendants et T-indépendants :

Ag T-dépendants : +fréquents, induisent une reconnaissance mixte (LB et LT), il existe ainsi deux signaux d'activation faisant intervenir des déterminants antigéniques distincts :

Le 1^{er} résulte de la fixation de l'Ag sur le récepteur (Ig de membrane des LB).

Le 2^{ème} par des cytokines provenant des cellules Th2, qui reconnaissent l'Ag présenté par les CPA associé aux CMH-I et par l'intermédiaire des récepteurs à l'Ag (TCR).



Ag T-indépendants : activent les LB sans l'aide des LT (polysaccharides, lipides et autres antigènes non protéiques)

C-présentation de l'Ag aux lymphocytes spécifiques :

-L'Ag est drainé par les vaisseaux lymphatiques aux ganglions locorégionaux, soit libre soit véhiculé par des CPA.

-Dans les ganglions, l'Ag se dirige vers des zones différentes pour stimuler des populations lymphocytaires différentes :

Cortex superficiel : séquestration de l'Ag et persistance du stimulus=>développement de mémoire immunitaire.

Cortex profond : présentation par les macrophages aux lymphocytes.

-La présentation de l'Ag est soumise à la restriction (CMH-II).

SELECTION CLONALE ET PRESENTATION DES LB :

A-L'expression clonale des LB :

Le contact d'une cellule B avec Ag spécifique induit une sélection clonale (prolifération de LB identiques ayant les mêmes récepteurs)

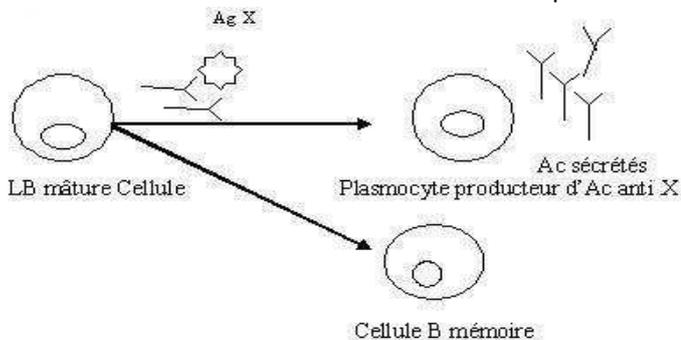
B-Différentiation des LB :

-Différentiation en plasmocytes : synthétisent et sécrètent les Ac puis meurent par apoptose après quelques jours.

*Les Ac sécrétés sont des IgM puis des IgG, IgA, IgE... après commutation isotypique. Ils se lient avec l'Ag (liaison forte, spécifique, irréversible, formant un complexe immun).

*Cette liaison AC-AG facilite l'élimination de l'Ag.

-LB mémoires=>réaction humorale anamnétique vis-à-vis du même Ag.



MEMOIRE IMMUNITAIRE :

A-Réponse primaire : (à la suite d'une 1^{ère} stimulation antigénique)

-Le développement de la RI nécessite un temps de latence d'une dizaine de jours.

-Production d'IgM prédominante.

-Faibles quantités d'IgG produites.

B-Réponse secondaire : RI vis-à-vis d'un Ag avec lequel l'organisme a déjà été en contact caractérisée par:

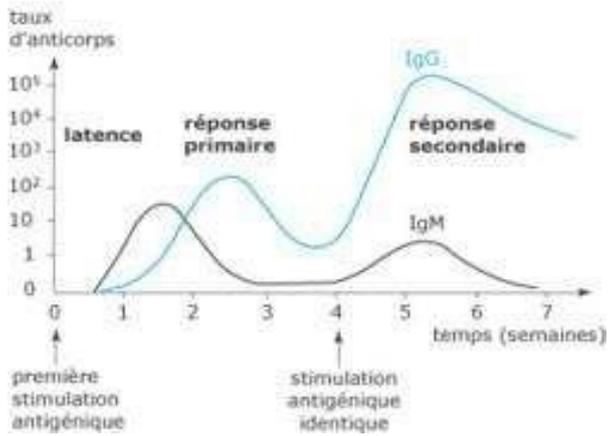
Temps de latence +court.

Montée des titres d'Ac plus importante d'isotype IgG.

Décroissance plus lente

Augmentation de l'affinité.

Production d'anticorps lors des réponses primaires et secondaires



CONCLUSION :

-L'RH est une composante essentielle de la RI, impliquant les Ac, et permettant l'élimination des pathogènes et Ag extracellulaires (bactéries, virus, toxines).

- Principalement T dépendante.

-Implication pratique : 1/sérothérapie=apport passif d'Ac → protection immédiate (ex : SAT)

2/vaccination=apport d'Ag → RI secondaire +mémoire

3/sérodiagnostic des infections=détection, par Ac connus des Ag du sérum

Q38 : – LES IMMUNOGLOBULINES : STRUCTURE ET FONCTION

PLAN :

INTRODUCTION

STRUCTURE GÉNÉRALE DES IMMUNOGLOBULINES :

A-Structure de base

B-Structures particulières des immunoglobulines

FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

A-Reconnaissance de l'Ag

B-Fixation et activation du complément

C-Propriétés cytophylitiques

D-La neutralisation

E-Agglutination et précipitation

EXPLORATIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-Les immunoglobulines (Ig) ou Ac sont des glycoprotéines, capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique (épitope).

-Sécrétées par les plasmocytes, elles sont présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions.

-Elles sont les médiateurs de l'immunité humorale,

-Les immunoglobulines sont divisées en 5 classes : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE, par ordre de concentration sérique décroissant.

-Le déficit de l'immunité humorale constitue 75% des déficits primaires et il est responsable d'infections récidivantes respiratoires et intestinales et dans certains cas, des cancers et auto-immunité.

STRUCTURE GÉNÉRALE DES IMMUNOGLOBULINES :

Structure de base : structure de base en Y

Avec 2 chaînes lourdes H et 2 légères L liées par des ponts disulfures

- **Chaînes L** : Kappa (κ) ou Lambda (λ) (jamais ensembles), une partie constante CL et une partie variable VL

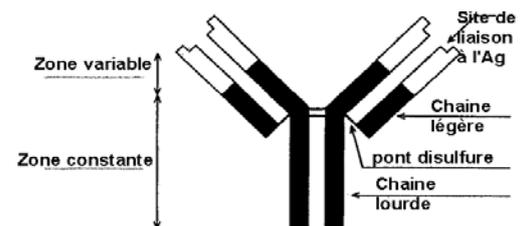
- **Chaînes H** : définissent 5 classes γ (IgG), α (IgA), ϵ (IgE), δ (IgD) et μ (IgM), une partie constante et une partie variable VH

Les Ig sont des glycoprotéines. Sur le plan fonctionnel, elles sont constituées de 2 fragments Fab identiques (site de fixation de l'Ag) et un fragment Fc.

- Hétérogénéité des Ig :

+ IgG et sous classes (IgG1, IgG2, IgG3)

+ Certaines Ig sont constituées de plus d'un monomère (IgA dimérique, IgM pentamérique)



FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES :

Ils assurent plusieurs fonctions dans le déroulement de la réaction immunitaire :

A- Reconnaissance de l'Ag : C'est la principale fonction d'une Ig

- Cette fonction est assurée le fragment Fab (site paratope), « hypervariable »

- Les Ac exercent leur effet après fixation sur les cellules cibles.

B- Activation du complément :

Les Ig activent le complément à la surface des cellules cibles conduisant à la formation du CAM.

C- Propriétés opsonisantes :

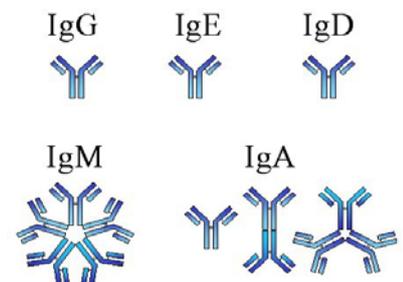
- Le fragment Fc présente également des sites de fixation de nombreuses cellules immunitaires : macrophage, PNN, lymphocytes et mastocytes...

- Les Ig en reliant l'Ag ou la cellule aux PNN et macrophages ou monocytes jouent le rôle d'opsonines (facilitent la phagocytose).

D- La neutralisation : L'Ig peut bloquer des sites spécifiques sur les exotoxines bactériennes et les virus. Ce qui les empêche d'endommager les cellules normales de l'organisme = neutralisation.

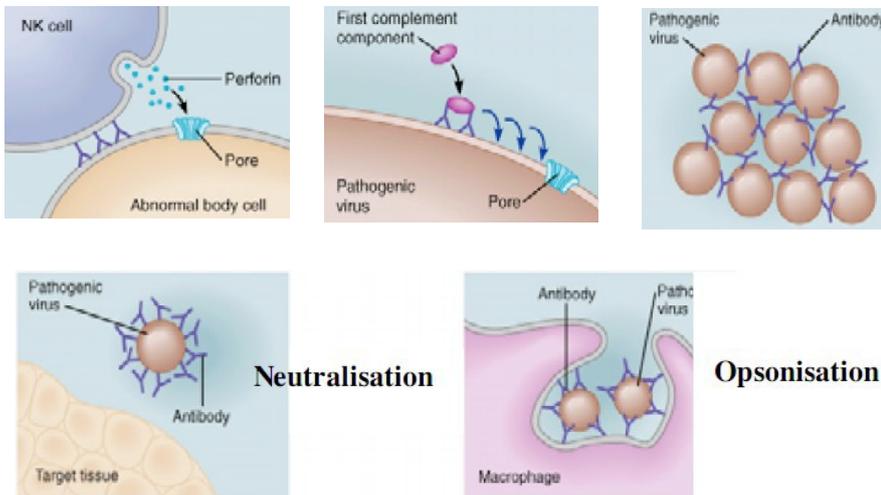
E- Agglutination et précipitation :

- Agglutination : lorsque plusieurs cellules étrangères, en l'occurrence, sont réunies par des Ig, formant un amas.



- Précipitation : lorsqu'il s'agit de molécules solubles réunies, pour former de grands complexes immuns.
- Permet de faciliter la phagocytose de ces bactéries ou molécules d'Ag précipités.

La neutralisation, l'agglutination et la précipitation découlent de la fonction de fixation et de connaissance des Ac et donc du fragment Fab.



EXPLORATIONS :

- Dosage pondéral **quantitatif** par les méthodes : Mancini ou néphélométrie.
- Dosage **qualitatif** par immunoelectrophorese ou immunofixation

CONCLUSION :

o Diagnostic et thérapeutique : les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés dans :

- Le diagnostic in vitro : grossesse, microorg, taux sanguin de médicaments, Ag HLA, Ag tumoraux...
- Le diagnostic in vivo : par la localisation d'Ag tumoraux par imagerie monoclonale.
- Traitement de certains cancers par des anticorps contre les Ag de la tumeur (anti HER dans le cancer du sein...)
- Traitement des lymphomes par l'Ac monoclonal antiCD20 (lymphocytes B)

o Pathologique : déficits immunitaires congénitaux et acquis, maladies AI, syndrome immunoprolifératifs (kahler).

Q : 39 - LES ETAPES DE L'INFLAMMATION ET LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION

PLAN :

INTRODUCTION

ETAPES DE LA REACTION CHIMIQUE

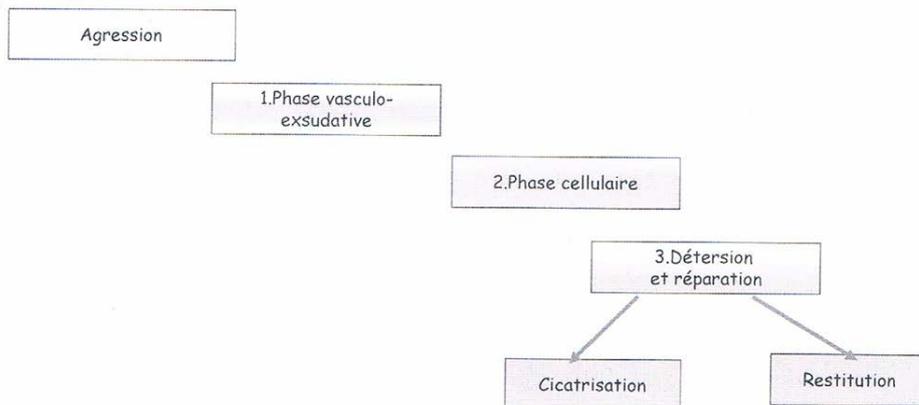
LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'inflammation est une réponse d'un tissu conjonctif vascularisé à une agression d'un agent pathogène=> signes généraux (fièvre, AEG), signes biologiques (sd inflammatoire), signes locaux (douleur, chaleur, œdème, rougeur).
- But : éliminer l'agent pathogène + réparation lésions tissulaires.
- Acteurs de la réaction inflammatoire : MEC + cellules (endothéliales, véhiculées par le sang, cellule du tissu conjonctif) + médiateurs chimiques (Histamine vasoactive, sérotonine, prostaglandine, cytokine...)

ETAPES DE LA REACTION CHIMIQUE :



1) Réaction vasculo-exsudative :

- Congestion active :

Déclenchée par les médiateurs d'origine plasmatique (compléments) et cellulaire+ nerf vasomoteur. Vasodilatation artériolaire et capillaire + turgescence endothéliale + augmentation de perméabilité capillaire=> ralentissement du courant circulatoire.

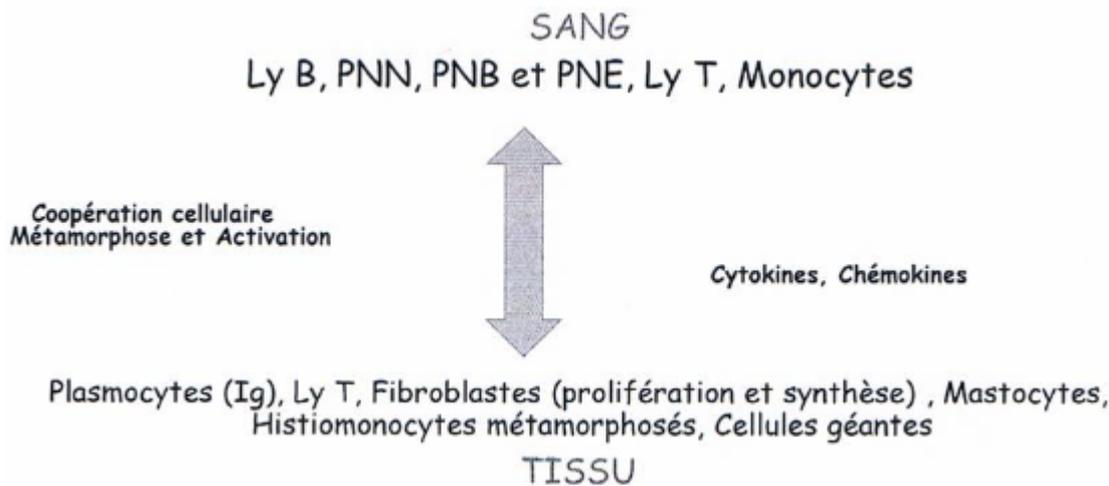
- Exsudation (œdème inflammatoire) :

- * Clinique : gonflement puis douleur
- * Histologie : aspect pale, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.
- * Buts : Dilution de l'agent pathogène et ses toxines + limitation du foyer par des fibrines en attente des PNN + favoriser la diapédèse en ralentissant la circulation (hémococoncentration+++).

- **Diapédèse** : passage trans-endothélial des PNN, macrophages et lymphocytes du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel.

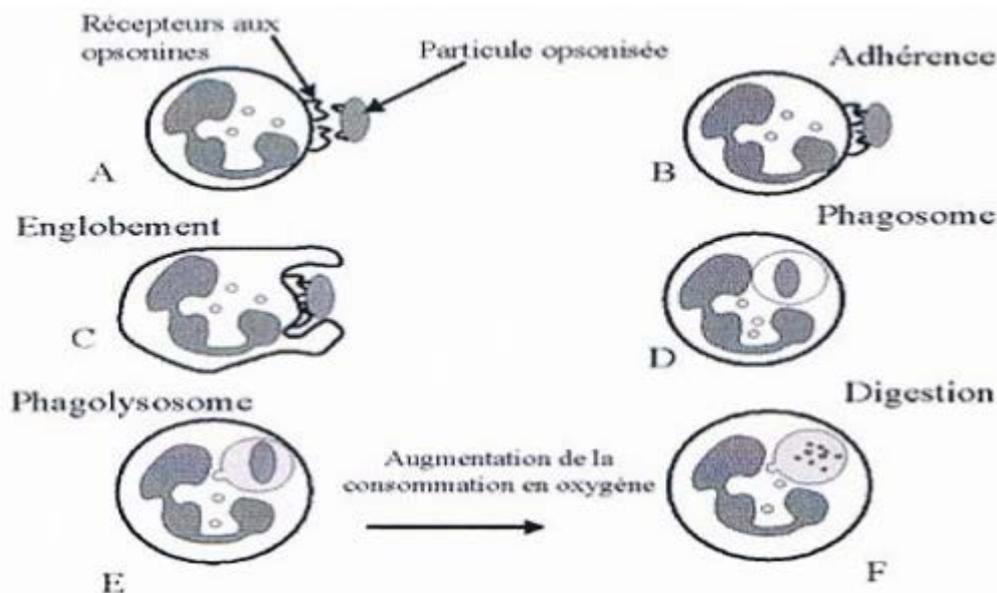
- * Margination à proximité de la paroi endothéliale
- * Adhérence (molécules d'adhérence)
- * Passage trans-endothélial par émission de pseudopode avec dégradation de la membrane basale.

2) Réaction cellulaire : caractérisée par l'arrivée des cellules de l'immunité naturelle => formation de Granulome inflammatoire avec coopération cellulaire/médiateurs (du sang et du tissu conjonctif)



- La phagocytose :

- * Incorporation par une cellule de substances étrangères qui seront ensuite digérées par des enzymes.
- * 2 types : microphagocytose (destruction des particules de petite taille par PNN) et macrophagocytose (macrophage et histiocyte)
- * Mécanisme : migration (chimiotactisme) => ingestion => digestion



- **Immunité non adaptative** : mee des lymphocytes NK et qlq LT et LB dans le site de l'inflammation
- **Intervention des lymphocytes** : LT (immunité cellulaire) et LB (immunité humorale) dans les organes lymphoïdes
- **Rôles de Granulome** :
 - * Déterision par les phagocytes (PNN et macrophages)
 - * Développer une réaction immunitaire LB et LT
 - * Secréter médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, phagocytose, défense immunitaire.

3)Phase de réparation :

- **Déterision** : élimination du matériel qui comble le foyer inflammatoire (débris tissulaire, produit de nécrose, liquide d'œdème)
 - * Obligatoire avant cicatrisation
 - * Macrophagique (tissu nécrosé et certains agents pathogènes (microorganisme ou CE)
 - * 2 types : déterision interne (lymphatique et macrophagique) et déterision externe : chirurgicale et spontanée (liquéfaction du matériel nécrosé puis élimination par fistulisation à la peau ou dans conduit naturel)
- **Cicatrisation et réparation** : aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.
- Etape de réparation tissulaire :**

1. Bourgeon charnu :

*Prend progressivement la place du granulome inflammatoire et va remplacer les tissus détruits au cours de l'inflammation.

*Constitué de Leucocytes du granulome, fibroblastes, myofibroblastes, et néo-vaisseaux sanguines.

*Au début, composé de MEC lâche puis s'enrichit en fibres collagènes de type I, s'appauvrit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes, et diminue de volume grâce à l'action contractile de myofibroblastes.

*Evolue progressivement soit vers une cicatrice soit vers la reconstitution d'un tissu conjonctif identique au tissu préexistant à l'inflammation.

*Morphologie de Bourgeon charnu :

*Couche fibrineuse : PNN altéré

*Couche granulomateuse : PN + histiocytes

*Zone de fibrillogénèse (formation du collagène et rétraction de la plaie)

*Zone de transition

*Zone de raccordement (amarrage du tissu normal)

2. Anomalie cicatrisation : Bourgeon charnu hyperplasique, cicatrice chéloïde

3. Régénération épithéliale :

Au niveau d'un revêtement, l'épithélium régénère, depuis la périphérie jusqu'au centre de la perte tissulaire, dès lors que celle-ci est comblée par le bourgeon charnu.

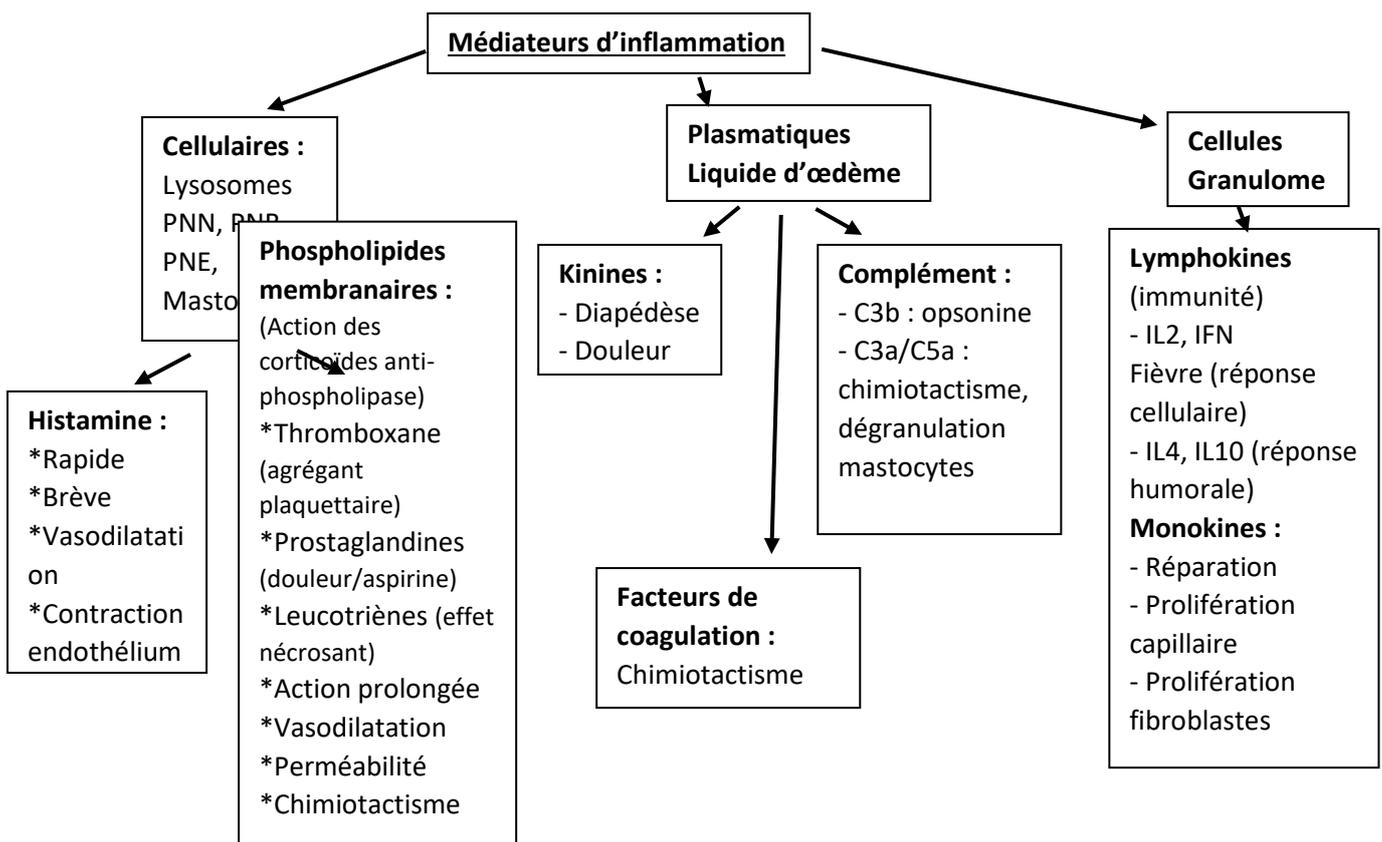
Au niveau d'un parenchyme (foie, glandes exocrines, rein...), la qualité de régénération épithéliale dépend essentiellement de l'importance de la destruction initiale du tissu (surtout l'intensité de destruction de la trame conjonctive de soutien)

Exemple des hépatites :

**Dans les hépatites virales aiguës communes, la trame conjonctive de soutien des hépatocytes reste intacte et la régénération hépatocytaire à partir d'hépatocytes non nécrosés, guidée par cette trame conjonctive, aboutit à la formation de nouvelles travées hépatocytaire normales et sans cicatrice

**Dans les hépatites virales aiguës graves, la destruction hépatocytaire et conjonctive initiale est importante et la régénération hépatocytaire aboutit à des travées hépatiques épaissies et désorganisées, associées à des territoires de cicatrice

LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION :



CONCLUSION :

L'étude de l'inflammation est essentielle pour comprendre mécanismes et manifestations clinico-biologiques de nombreuses pathologies (infections, maladies de système, allergies...) et a plusieurs implications thérapeutiques (AINS, corticoïdes, antihistaminiques...)

Q 40 : – MÉCANISMES DE TRANSPORT MEMBRANAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

SELECTIVITE DE MEMBRANE PLASMIQUE

TRANSPORT PASSIF

TRANSPORT ACTIF

TRANSPORTS VESICULAIRES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Les échanges moléculaires, à travers membrane plasmique ou entre les différents compartiments cellulaires (mitochondrie...), sont nécessaires à la vie cellulaire.

- Se font par différents systèmes de transport, permettant à la cellule de récupérer des nutriments, d'échanger des ions et d'éliminer des déchets.

- Selon besoins énergétiques, on distingue : transports passifs et actifs.

- Un autre type de transport = transport vésiculaire, concerne les grosses molécules.

SELECTIVITE DE MEMBRANE PLASMIQUE :

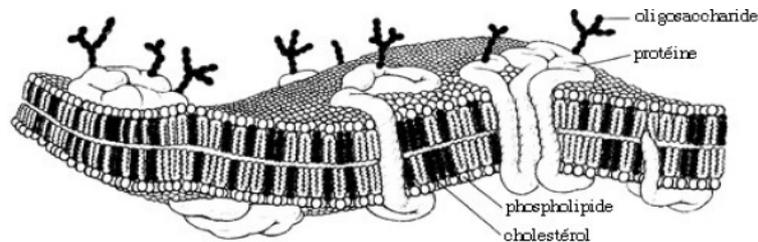
Bicouche phospholipidique comportant des protéines, glycoprotéines et cholestérol.

Sélective :

Perméable pour molécules hydrophobes (O₂, CO₂...) et petites molécules non chargées (urée, glycérol...).

Imperméable pour les grosses molécules (glucose...) et ions (Na⁺, K⁺...).

Or, ces composants sont utiles et doivent pénétrer → rôle des systèmes de transport.



TRANSPORT PASSIF :

Selon gradient électrochimique, sans consommation d'énergie.

2 types :

A- Diffusion simple :

- Sans intervention de protéines.

- Concerne gaz (O₂, CO₂...) et molécules lipophiles (hormones stéroïdes...).

- Vitesse proportionnelle à la différence de concentration et température, inversement proportionnelle à la taille de molécule.

B- Diffusion facilitée :

- Par transporteur membranaire uniport, caractérisé par :

Spécificité : transporter une molécule ou molécules homologues (GLUT : glucose, galactose...).

Compétition (glucose, galactose pour GLUT).

Saturabilité : quand tous les transporteurs sont saturés, la vitesse est maximale.

2 types :

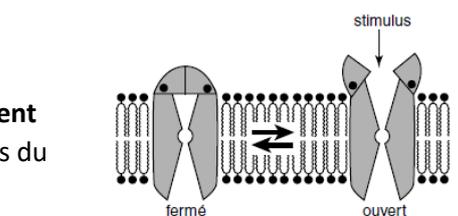
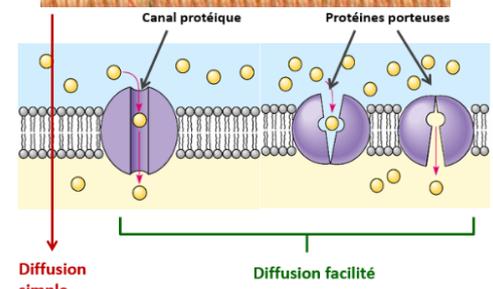
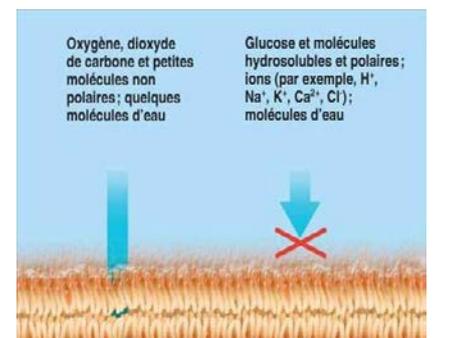
Canaux :

- Concerne l'eau (aquaporines) et électrolytes (canaux ioniques).

- Dépend du gradient électrochimique et diamètre du pore.

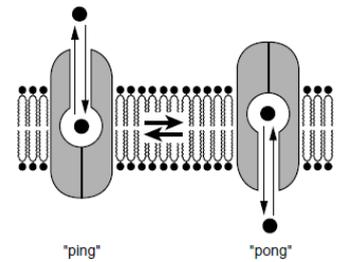
- Ouverture par fixation d'un ligand (neurotransmetteur, protéine...), changement dans potentiel membranaire ou déplacements mécaniques (mécanorécepteurs du vestibule d'oreille interne).

- Canaux de fuite du K⁺ : les plus répandus, toujours ouverts, interviennent dans maintien du potentiel membranaire.



Perméase :

- Ouverte d'un côté et fermée de l'autre.
 - Liaison entre le composé transporté et perméase entraîne un **changement de conformation** de cette dernière avec passage du soluté de l'autre côté.
 - Transport **réversible (dans les 2 sens) = ping-pong**.
- Ex. **perméase de glucose (GLUT)**.



TRANSPORT ACTIF :

Contre gradient électrochimique, nécessite de l'énergie.

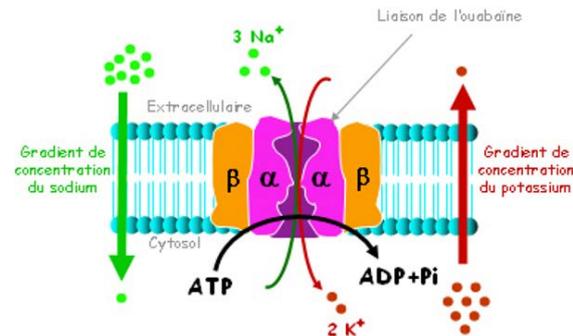
2 types :

A- Transport actif primaire (pompes) :

Transport contre le gradient par hydrolyse d'ATP (=pompe ATPase), 2 types :

Transport d'ions minéraux :

- **Pompe Na⁺/K⁺ ATPase** : chasser 3Na⁺ et rentrer 2K⁺ : **pompe électrogénique** (crée différence de potentiel membranaire) et rend Na⁺ extracellulaire et K⁺ intracellulaire.
- **Pompe Ca⁺⁺ ATPase** : assure sortie du Ca⁺⁺ vers milieu extracellulaire pour maintenir une faible concentration intracellulaire.
- **Pompe H⁺ ATPase** : fait rentrer H⁺ dans les lysosomes pour l'acidification.



Pompe à molécules organiques :

- Appartiennent à la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette).
- Localisées dans les cellules rénales, intestinales et hépatiques -> participent à la **détoxification**.

Leur surexpression dans les cellules cancéreuses pose un grave problème, car chassent les drogues de chimiothérapie.

B- Transport actif secondaire (co-transporteurs) :

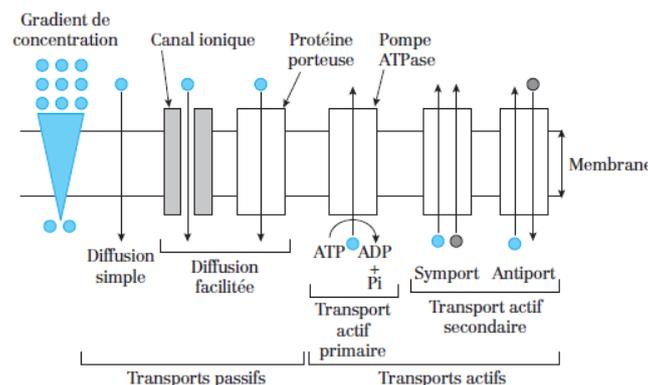
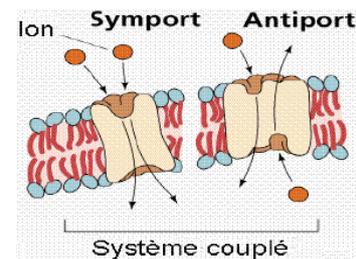
Transportent 2 molécules : une transportée dans le sens de son gradient de concentration, l'autre contre son gradient, la 1^{ère} fournit de l'énergie pour la 2^{ème}.

2 types :

Symport : transporte 2 molécules dans le même sens.

Antiport : transporte 2 molécules dans sens opposé.

Ex. Co-transporteurs utilisant gradient de Na⁺ : absorption intestinale du glucose par symport Glucose/Na⁺...



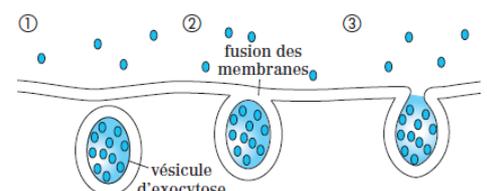
TRANSPORT VESICULAIRE :

Concerne les **molécules de grande taille** qui ne peuvent pas franchir membrane cellulaire.

A- Exocytose :

Formation de **vésicules** qui **fusionnent** avec la membrane et déversent leur contenu (déchets, hormones...) **dans milieu extracellulaire**.

Fusion nécessite **reconnaissance vésicule/membrane** par l'intermédiaire de complexes protéiques (v/t SNARE).



B- Endocytose :

Absorption par la cellule **des particules ou solutés** en les englobant dans des vésicules **par invagination de membrane plasmique**.

Endocytose par récepteurs : nécessitant des **récepteurs membranaires spécifiques** d'une molécule. Complexe molécule/récepteur forme l'endosome précoce (ex. LDL-cholestérol).

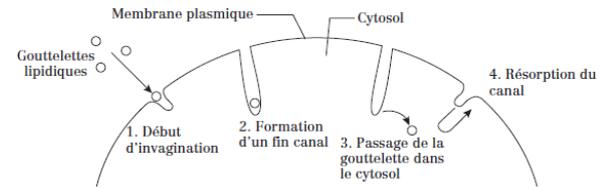
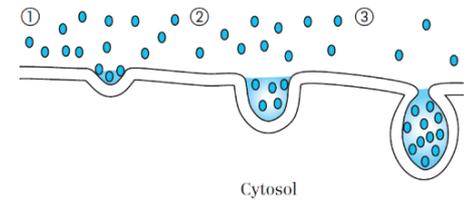
Phagocytose : **particules de grande taille (bactéries, débris cellulaires)**, par des phagocytes (macrophages, PNN).

Pinocytose : **molécules en suspension** (ex. gouttelettes lipidiques), surtout par cellules rénales et intestinales.

CONCLUSION :

- Les mécanismes de transport membranaire contribuent au **maintien de la composition du milieu intracellulaire** nécessaire au bon fonctionnement.

- Connaissance de ces mécanismes essentielle pour comprendre **plusieurs processus physiologiques** (fonction tubulaire, échanges alvéolo-capillaires...) et **physiopathologiques** (mucoviscidose, épilepsies...). Plusieurs **implications thérapeutiques** (chimiothérapie, ATB, digitaliques...).



Q 41 : – CANCEROGENESE

PLAN :

INTRODUCTION

BASES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE

GENES IMPLIQUÉS DANS LA CARCINOGENESE

ETAPES DE LA CARCINOGENESE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- La cancérogenèse ou carcinogenèse = suite des **événements biologiques** qui mènent au cancer.
- Au niveau cellulaire, les tumeurs sont causées par des **mutations génétiques consécutives** par plusieurs étapes durant plusieurs années : **processus multi-étapes**.
- **Plusieurs facteurs (endogènes et exogènes)** interviennent dans le développement des cancers.

BASES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE :

A- Facteurs incriminés dans le développement d'un cancer :

1. **Agents initiateurs** : induisent une lésion définitive irréversible de l'ADN (ex. mutation, cassure)

Carcinogènes chimiques :

- Hydrocarbures polycycliques : pétrole, tabac ++++ (poumon, vessie)
- Amines aromatiques : colorants, industrie du caoutchouc, teinture, diluants (foie, vessie)
- Arsenic, aflatoxine B1 (mutations p53 ; CHC), nitrosamines (cancer estomac)...

Carcinogènes physiques :

- Radiations ionisantes (mutations et cassures chromosomiques) : leucémies, lymphomes, sarcomes...
- Ultra-violet (cassures d'ADN) : cancers cutanés

Virus oncogènes : EBV (lymphome de Burkitt, kc cavum), HPV (kc col), HBV et HVC (CHC), HTLV1 (leucémies, LMNH).

Facteurs génétiques : prédisposition génétique (familles à cancers), tumeurs héréditaires (rétinoblastome), lésions précancéreuses héréditaires (polypose familiale, xeroderma pigmentosum...)

2. **Agents promoteurs** : favorisent la prolifération clonale des cellules initiées, sans induire des lésions d'ADN (état pré-néoplasique)
 - Hormones : œstrogènes (cancer du sein).
 - Nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques).
 - Schistosomiase (cancer de la vessie).

B- Caractères généraux des carcinogènes :

- Délai d'action variable
- Durée d'action variable
- Action synergique de plusieurs facteurs (ex. cancer du col : HPV est le facteur principal mais il y'a d'autres cofacteurs : tabac, contraception...)

GENES IMPLIQUÉS DANS LA CARCINOGENÈSE :

A- Proto-oncogènes :

- Stimulent la croissance cellulaire et dont la mutation (en oncogène) est à l'origine de tumeurs (prolifération excessive des cellules).
- L'altération d'un seul allèle est suffisante pour avoir l'effet cancérigène.
- Ex. RET, HER2 (kc sein), N-MYC.

B- Gènes suppresseurs :

- Inhibent la croissance cellulaire et favorisent l'apoptose.
- Altération des 2 allèles nécessaire pour l'inactivation et l'effet cancérigène.

1. **Gènes régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose (Gate keepers) :**

- P53 **est inactive**, si agression cellulaire (hypoxie/ex) avec lésion d'ADN => activation et 2 types d'action :
Arrêt du cycle cellulaire jusqu'à réparation.
Si réparation impossible => apoptose.
- **La régulation de la p53 ne se fait pas seulement par activation/inhibition mais aussi par le contrôle du taux de p53 en contrôlant le niveau de dégradation (modulé par l'interaction avec MDM2) et de synthèse.**
MDM2 : protéine retrouvée mutée dans >80% des cancers.

2. **Gènes de maintien de l'intégrité du génome (Care takers) :**

- Différents systèmes de réparation
- Ex : MMR (cancer colon), BRCA1/BRCA2 (cancer du sein), PARP (cancer du sein et ovaire)

C- Mécanismes moléculaires de l'altération des gènes : mutations ponctuelles, délétions, amplification génique (kc sein et HER2), remaniement chromosomique (LMC et t(9,22)), mécanismes épigénétiques (hypo- et hyperméthylation).

ETAPES DE LA CARCINOGENESE :

A- Initiation : un ou plusieurs facteurs initiateurs modifient le génome (mutation, cassures...).

B- Promotion : un ou plusieurs facteurs promoteurs provoquent la prolifération clonale des cellules initiées.

C- Progression : de nouvelles altérations génétiques apparaissent (activation d'oncogènes, perte de gènes suppresseurs...) provoquant la formation de sous-clones de cellules cancéreuses.

D- Métastases : apparition de foyers tumoraux secondaires à distance du foyer primitif sans continuité avec celui-ci. Secondaires à des altérations génétiques donnant aux cellules cancéreuses de nouvelles propriétés invasives (modifications des molécules d'adhérence (cadhérines...), échappement au système immunitaire, angiogenèse...)

CONCLUSION :

- Cancérogenèse : processus multi-étapes faisant intervenir de nombreux facteurs exogènes et endogènes.

- L'étude de la cancérogenèse et ses mécanismes a ouvert la voie pour :

Prévention (limiter l'exposition aux facteurs cancérogènes...).

Méthodes de dépistage permettant diagnostic précoce (recherche d'une prédisposition génétique...)

Prévoyance du pronostic (amplification de proto-oncogène = mauvais pronostic).

Ciblage thérapeutique et traitement personnalisé

Q : 42 – LES FACTEURS CANCERIGENES

PLAN :

INTRODUCTION

ETAPES DE CANCEROGENESE

FACTEURS EXOGÈNES

FACTEURS ENDOGÈNES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

-Cancer : maladie résultant d'altérations successives d'ADN cellulaire. Anomalies d'origine génétique ou épigénétique et transmissibles aux cellules filles.

-Les facteurs cancérigènes sont des FDR qui accroissent la probabilité chez une personne d'être atteint d'un certain type de cancer.

-Sous l'effet des facteurs cancérigènes, le génome humain subit constamment des lésions entraînant l'activation des proto-oncogènes pour devenir des oncogènes et/ou l'inhibition des gènes suppresseurs

-Selon l'OMS, 30% de mortalité évitable due au cancer si modification des principaux FDR.

ETAPES DE CANCEROGENESE (3 étapes) :

Initiation: apparition de cellules qui se transforment et qui possèdent des capacités cancéreuses

La mutation dans un ou plusieurs gènes cellulaires contrôlant les voies de régulation de la cellule (irréversible) - l'altération d'ADN doit être héréditaire.

Promotion: prolifération anormale. Croissance sélective de la cellule initiée et sa progéniture par l'exposition continue à un agent promoteur.

Ex : essentiellement endogènes (génétiques, immunologiques, hormonaux, nutritionnels)

Progression: résulte de l'évolution continue des chromosomes instables, c'est à dire des mutations ultérieures émanant de l'instabilité génétique pendant la phase de promotion. Elle génère d'autres degrés d'indépendance, d'invasion, et de métastases

FACTEURS EXOGÈNES : facteurs initiateurs.

A-Facteurs viraux et bactériens :

- **Helicobacter pylori** : bactérie favorisant le cancer gastrique par la gastrite qu'elle induit.

-**Virus à ADN** :

HPV :cancer du col utérin.

VHB : hépatocarcinome.

EBV : lymphome de Burkitt.

-**Rétrovirus** : HIV=>Sarcome de Kaposi, HTLV1=>lymphomes.

-**Mécanismes d'oncogénèse virale**, le virus agit par

*Modification de la séquence d'un gène=>production d'une oncoprotéine.

*Insertion d'un gène viral dans le proto-oncogène ou près de lui entraînant son activation.

*Le gène cellulaire est soumis à des activateurs et promoteurs puissants dans le génome viral produit en surplus ou dans des conditions inappropriées.

B-Facteurs physiques :

Rayonnement UV : cancers cutanés.

Radiations ionisantes naturelles (cosmiques, sol...) ou artificielles (expositions professionnelles ou thérapeutiques, retombées radioactives)=>leucémies, lymphomes, sarcomes...(Hiroshima)

C-Facteurs chimiques :

Tabac=>cancer du poumon

Amiante=>mésothélium pleural

Arsenic=>cancer cutané

Amines aromatiques=>cancer de vessie.

D-Facteurs traumatiques : cancer cutané sur cicatrice de brûlure.

FACTEURS ENDOGÈNES : souvent promoteurs, parfois initiateurs.

A-Facteurs génétiques :

L'ADN de cellules peut être anormal et être susceptible à développer des cancers soit par transmission familiale soit par mutation interne

-**Cancer du sein et des ovaires** : gènes BRCA1 et BRCA2 situés sur les chromosome 17 et 13 respectivement.

-**Cancer du côlon** :

- . Polypose adénomateuse familiale(PAF)=>altération du gène APC (bras long du chromosome 5).
- . Syndrome de Lynch=>altérations du génome touchant les chromosomes 2,3 et 7.

-Cancers de l'enfant

Neuroblastome : tumeur très maligne se développant à partir de la glande surrénale essentiellement.

Néphroblastome : anomalies chromosomiques du chromosome 11 essentiellement

Sarcome de l'enfant

***Rhabdomyosarcome** : mutations internes (translocation du chromosome 2 vers le chromosome 13)

***Rétinoblastome** : mutation du gène Rb1 entraîne le rétinoblastome si elle touche deux allèles.

B-Facteurs immunitaires :

-Due à l'absence de reconnaissance de la cellule maligne par le système immunitaire par :

- *Immunodépression
- *Antigénicité faible des cellules tumorales
- *Sous-expression du CMH
- *Certains cancérigènes.

-Impliqués surtout dans dissémination du cancer.

C-Facteurs endocriniens et hormonaux : stimulines et hormones périphériques.

Ex :

- *Cancer de prostate/androgènes
- *Cancer de thyroïde/hyperthyroïdisme prolongé IIaire à une hypothyroïdie.
- *Cancer du sein/hyperoestrogénie.

-A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène, cancer vulvaire/ex.

D-Facteurs nutritionnels :

-Certains aliments ont un rôle protecteur : soja dans cancer du sein, tomate...

-D'autre à l'inverse : sel et cancer gastrique.

-Malnutrition diminue l'immunité

-L'alcool entraîne une irritation muqueuse (cancer du larynx et œsophage), une malnutrition et une hypovitaminose

CARATERES GENERAUX DES FACTEURS CARCINOGENES :

-**Délai d'action** : très lent (cancer scrotum chez les ramoneurs :27ans) parfois très bref.

-**Durée d'action** : brève mais si exposition continue, risque+++

-Intrication de plusieurs facteurs (immunité...)

→ *Conditions de carcinogénèse : temps et répétition.*

CONCLUSION :

-Sujet d'actualité, préoccupation mondiale et forte mortalité du cancer.

-Quel que soit le facteur cancérigène, une partie des éléments nécessaires à l'apparition et à la prolifération d'un cancer se trouve dans nos propres gènes.

-La compréhension de l'oncogénèse est capitale :

- *Prévention
- *Porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques (thérapie génique/ex).

Q 43 : – ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS

PLAN :

INTRODUCTION

ONCOGENES

GÈNES SUPPRESEURS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Sous l'effet des facteurs cancérigènes, le génome humain subit constamment des lésions entraînant l'activation des proto-oncogènes pour devenir des oncogènes et/ou l'inhibition des gènes suppresseurs
- La cellule s'engage alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques au développement d'un cancer

ONCOGENES :

Définition :

- Proto-oncogène: Gène impliqué dans le contrôle de la division cellulaire et dont la mutation (en oncogène) est à l'origine de tumeurs (prolifération excessive des cellules).
- L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale
- ex : RET, HER2, N-MYC

Mécanismes d'activation des proto-oncogènes :

A-Mutation ponctuelle : dans une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'oncoprotéine.

- Les mutations faux-sens (famille RAS/ex) entraînant la substitution d'un aa par un autre=>activation des proto-oncogènes en oncogènes.

B-Amplification génique : nombre de copies du proto-oncogène sont fortement augmentées provoquant la surexpression de l'oncoprotéine.

EXP HER2 CANCER DU SEIN++++

C-L'insertion virale :

Un virus s'insère dans ou à proximité d'un proto-oncogène activant son expression ou formant une protéine hybride
Exp=VHB dans l'hépatocarcinome, EBV UCNT ET HPV

D-Remaniement chromosomique :

-Délétions aboutissent à une perte de fonction et peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

-Translocation et formation de gène hybride par fusion de deux régions codants exp :

LMC : Chromosome philadelphie=>translocation entre ch 9 et ch 22=>t(9,22).

Fusion entre : proto oncogène c-abl du 9 et le gène Ber du ch.22.

Formation du gène chimère bcr-c-abl=oncogène.

Lymphome de Burkitt=>translocation du proto-oncogène c-myc, t(8, 14), (8,22)

E-Conséquences :

Stimulation de prolifération.

Augmentation de synthèse du : facteur de croissance FC (PDGF...), récepteur du FC, protéines transductrices et facteur de transcription.

GÈNES SUPPRESEURS :

A-Fonction des gènes suppresseurs :

Régulent de façon négative le cycle cellulaire et positive l'apoptose, leur altération peut contribuer au processus tumorigène.

Action cellulaire récessive =altération des 2 allèles nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

-ex :P53, APC

1-Gènes régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose (gate keepers) :

La P53 est inactive*, si un stress atteint la cellule (hypoxie/ex) avec lésion d'ADN=> 2 voies :

+cycle cellulaire s'arrête jusqu'à réparation.

+système de réparation dépassé=>apoptose.

*NB: la régulation de la p53 se fait seulement par activation/inhibition mais aussi passe par le contrôle du taux de p53 en contrôlant le niveau de dégradation modulé par l'interaction avec ubiquitine ligase (MDM2) et de synthèse Mdm2 : Protéine retrouvée mutée dans>80% des cancers

2-Gènes de maintien de l'intégrité du génome (care takers) :

Différents systèmes de réparation

-Ex : MMR (cancer colon), BRCA1/BRCA2 (cancer du sein) PARP (cancer du sein et ovaire)

B-Mode d'action : principalement en phase G1/S

- Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F

- Les protéines de la famille E2F qui contrôlent l'expression des gènes indispensables à la phase S de synthèse d'ADN, et existent sous deux formes:

*Forme libre active.

*Forme complexée à la protéine RB, inactive qui ne devient libre qu'après la phosphorylation de RB

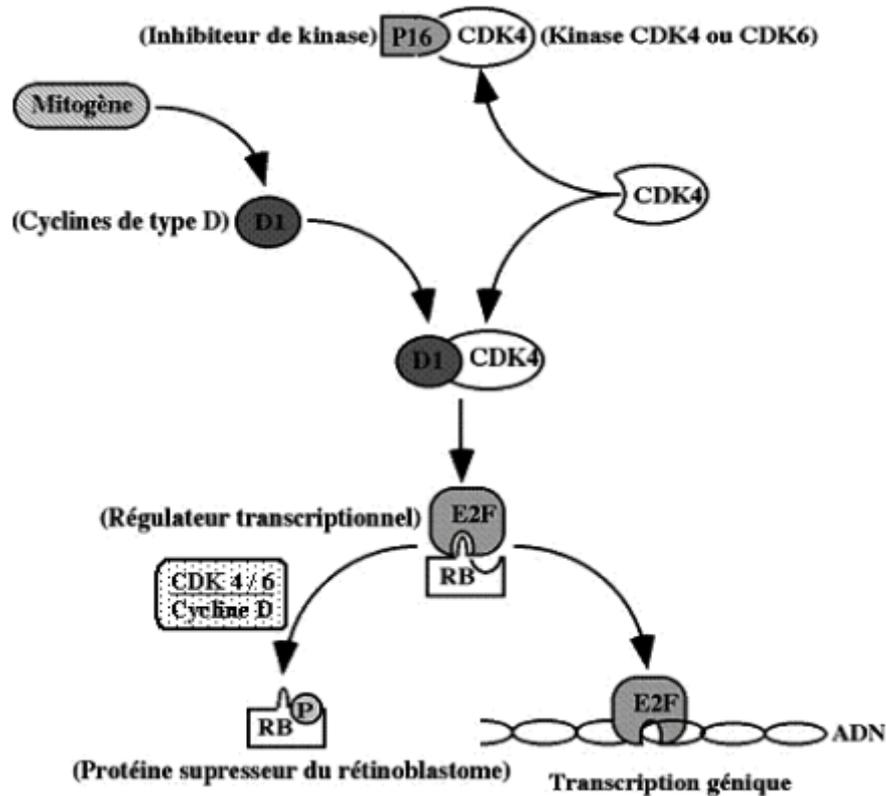
- La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexe protéique cyclines/CDK composé de

-unité régulatrice (cyclines).

-unité catalytique (kinases dépendants de cyclines ou CDK).

- Complexes cyclines/CDK eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (P16, P15, P21, P57...), agissent en se fixant sur CDK empêchant la constitution du complexe actif.

- Le gène P21, inhibiteur universel de CDK est régulé par protéine P53 au niveau transcriptionnel.



C-Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur :

Il peut s'agir de mutation, de délétions, d'insertion, d'anomalie de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs P53 (tm solides), P16 (mélanoïdisme familial), et RB (rétinoblastome) est la voie la plus fréquemment altérée dans les KC.

- **Les délétions** entraînent la perte du gène suppresseur.

Exp : p53 localisé en 17p.

D-Conséquences : effets perdus

- Freinage de la prolifération (RB1).

- Sauvegarde du génome. Exp : p53, HNPCC : kc familial colique del5.5

CONCLUSION :

La découverte et la compréhension du mode d'action de ces 2 gènes a ouvert la voie pour :

Prévention (limiter l'exposition au carcinogène...).

Méthodes de dépistage permettant diagnostic précoce.

Prévoyance du PC (amplification de proto-oncogène=mauvais pc/ex).

Ciblage thérapeutique et traitement personnalisé

Q 44 : – ANGIOGENÈSE TUMORALE

PLAN :

INTRODUCTION

SWITCH ANGIOGÉNIQUE

FONCTIONS DES FACTEURS PRO-ANGIOGÉNIQUES

ETAPES DE L'ANGIOGENÈSE TUMORALE

CARACTERISTIQUES DES CAPILLAIRES NEOFORMÉS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'angiogenèse tumorale = formation de nouveaux vaisseaux depuis un réseau vasculaire préexistant, destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur.
- Les mécanismes de l'angiogenèse ressemblent à ceux de la vasculogenèse, lymphangiogenèse et neurogenèse. Cependant, l'angiogenèse tumorale est caractérisée par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques et une perméabilité vasculaire accrue.
- L'étude de l'angiogenèse tumorale a permis de développer les thérapies anti-angiogéniques des cancers.

SWITCH ANGIOGENIQUE :

- Etape la plus importante.
- Rupture de l'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques (FPA) et anti-angiogéniques (FAA), par deux voies :
 - Sécrétion en excès par la tumeur des FPA : VEGF +++ / VEGF-R ++, PDGF / PDGF-R, FGF / FGF-R.
 - Perte des FAA (thrombospondine).
- La sécrétion des FPA est induite par l'hypoxie (qui est plus importante au centre de la tumeur).
- Le déséquilibre de ce rapport va aboutir à la prolifération des cellules vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels.

FONCTIONS DES FACTEURS PRO-ANGIOGENIQUES : participent dans toutes les étapes de l'angiogenèse et permettent :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Activation des cellules endothéliales (CE)
- Augmentation de la prolifération des CE
- Augmentation de la survie (anti-apoptose)
- Activation de l'invasion et de la migration cellulaire
- Recrutement des CE (progénitrices)

ETAPES DE L'ANGIOGENESE TUMORALE :

A- Initiation (switch angiogénique) (cf. supra)

B- Activation d'une cellule endothéliale « pionnière » :

Lorsqu'un vaisseau sanguin est soumis à un stimulus angiogénique, toutes les cellules endothéliales ne se mettent pas simultanément en mouvement pour migrer en direction de la source de facteur angiogène. On observe une réponse très hiérarchisée avec une cellule pionnière (tip-cell) qui s'active et migre.

C- Migration et prolifération :

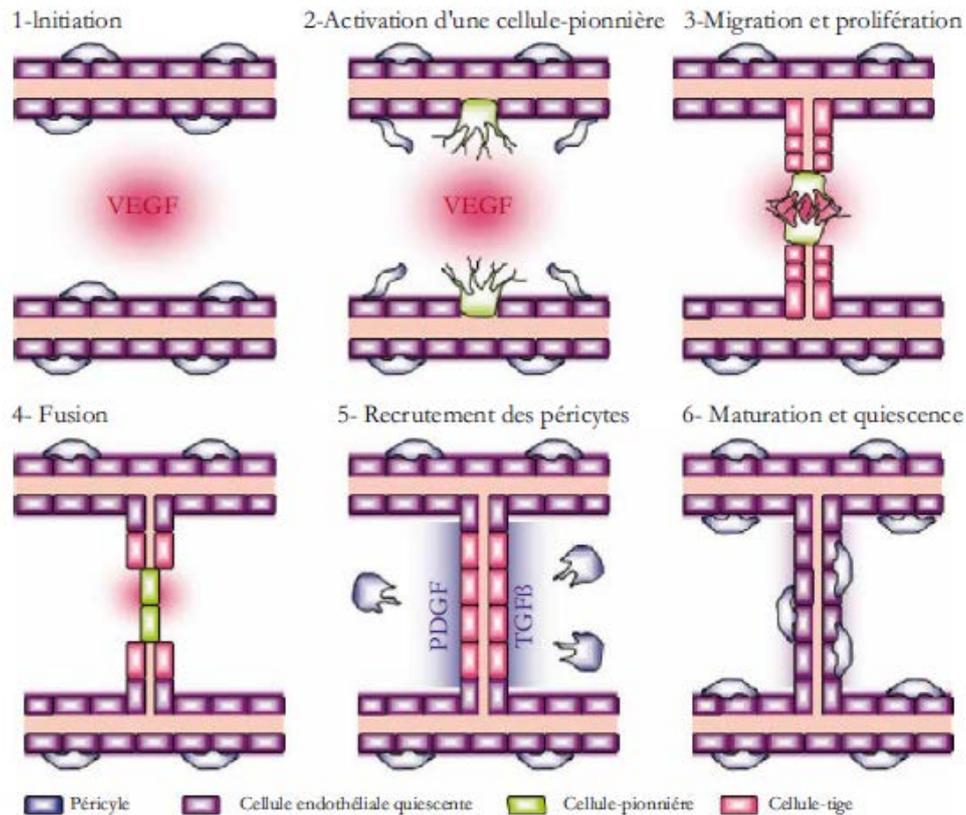
Migration : migre dans la matrice extracellulaire entourant le vaisseau, émet des filopodes pour « palper » l'environnement, s'accrocher aux protéines matricielles et se tracter dans le stroma.

Prolifération : la cellule située en deuxième position dans le bourgeon endothélial, appelée cellule tige (stalk-cell) se divise en réponse au VEGF, permettant ainsi l'allongement progressif de ce bourgeon.

D- Fusion : lorsque deux bourgeons vasculaires se rencontrent (deux cellules pionnières), ils établissent une jonction conduisant à la formation d'une nouvelle anastomose microvasculaire.

E- Recrutement des péricytes : les cellules endothéliales sécrètent des facteurs de maturation (PDGF-B, TGFβ) qui recrutent des progéniteurs mésenchymateux, induisent leur différenciation en péricytes et stimulent la synthèse d'une matrice extracellulaire autour du néovaisseau.

F- Maturation et quiescence : une fois couvert par des péricytes, le néovaisseau est stabilisé et entre en quiescence (action d'angiopoïétine-1).



CARACTERISTIQUES DES CAPILLAIRES NEOFORMÉS :

A- Macroscopiques :

- Vascolarisation plus dense et riche en périphérie de la tumeur qu'au centre.
- Vaisseaux tortueux, de calibre irrégulier, de propriétés hydrodynamiques mauvaises, irrégulièrement anastomosés avec présence de shunts artério-veineux.

B- Microscopiques :

- Architecture anarchique
- Arborisation irrégulière
- Cellules endothéliales parfois fenêtrées
- Membrane basale incomplète ou dissociée
- Péricytes rares ou absentes
- Absence des sphincters pré-capillaires
- ⇒ Réseau capillaire autonome

CONCLUSION :

- Angiogenèse : étape essentielle dans le développement des tumeurs.
- L'étude de l'angiogenèse tumorale a ouvert la voie pour :
 - Prévoyance du pronostic (l'angiogenèse est un facteur pronostique dans certains cancers : kc rein+++)
 - Thérapies anti-angiogéniques +++ (anti-VEGF...) qui a allongé significativement la survie des patients atteints de cancers coliques, mammaires, rénaux et pulmonaires.

Q 45 : – LA DISSEMINATION CANCEREUSE

PLAN :

INTRODUCTION

DISSEMINATION METASTATIQUE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Dissémination cancéreuse (=métastase) : apparition de foyers tumoraux secondaires à distance du foyer primitif et sans continuité avec celui-ci.
- Autonome, indépendante de la tumeur primitive.
- 1/10000 : cellules qui arrivent à la destination finale.

DISSEMINATION METASTATIQUE

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives.

A- Les différentes étapes de la dissémination métastatique :

1-Détachement cellulaire et invasion de la MEC

- Adhésion et cohésion faible
- Mobilité de type amiboïde des cellules cancéreuses

2-Intravasation

- Passage dans le courant sanguin ou lymphatique.
- Se fait soit au sein de la tumeur dans les petits vaisseaux induits par l'angiogenèse, soit en périphérie de la tumeur dans les petits vaisseaux lymphatiques.
- Synthèse des protéases : membrane basale vasculaire.
- Survie dans la circulation :
 - .Survie aux agressions mécaniques et immunitaires (LT, NK)
 - .S'agréger (emboles néoplasiques)
 - .Pas de prolifération.

3-Extravasation

- Adhésion à la cellule endothéliale
- Rétraction des cellules endothéliales
- Destruction membrane basale vasculaire.
- Sortie du vaisseau (protubérance tentaculaire)
- Implantation (clone résistant)

4-Invasion d'un nouveau territoire

- Phénomène actif complexe par lequel les cellules tumorales qui ont quitté la circulation sanguine envahissent les tissus.
- Ecosystème favorable indispensable à leur survie et à leur prolifération (molécules d'adhésion, facteurs de croissance, échappement à la RI anti-tumorale, néovascularisation)

B-Mécanismes de sélection cellulaire

La fréquence des métastases et leur délai d'apparition varient selon les individus et le type de prolifération.

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer ces différences.

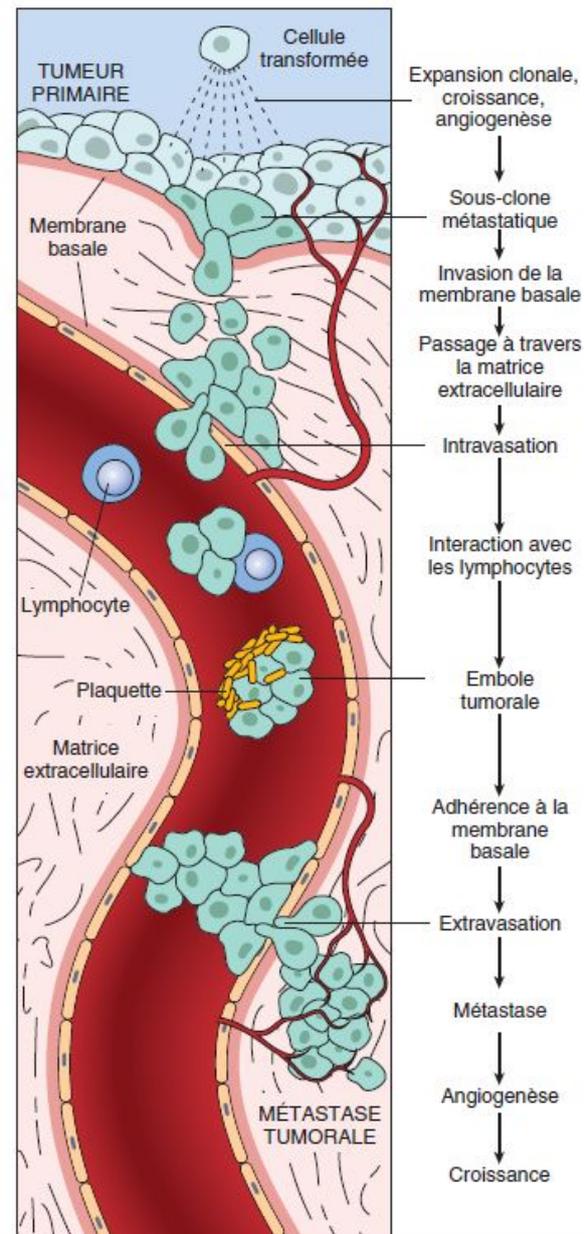
1-Mécanismes génétiques

La capacité d'une tumeur à faire des métastases est un caractère secondairement acquis par mutation et/ou réarrangement chromosomique.

2-Mécanismes immunologiques

Les défenses cellulaires anti-tumorales sont assurées essentiellement par : LT CD8, NK, diminution de l'expression des molécules de classe I du CMH

C-Mécanismes moléculaires :MPP :



Cadhérines : Les cellules épithéliales comme les cellules endothéliales normales sont intimement jointives entre autres à l'E-cadhérine qui joue un rôle fondamental anti-métastatique.

Des mutations, des pertes d'expression ou des altérations des partenaires intracytoplasmiques peuvent entraîner la perte de cette fonction adhésive.

Intégrines : Le récepteur qui est l'intégrine $\alpha_{11}\beta_3$ joue un rôle important dans l'adhésion des cellules néoplasiques aux microvaisseaux.

UPA/PAI-1 : rôle important dans les métastases en interférant avec les propriétés adhésives de la vitronectine, ce qui facilite la migration des cellules tumorales.

D-L'angiogenèse : processus régulé par une balance entre des molécules favorisant l'angiogenèse appelés pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF...) et des molécules la limitant appelés anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine...).

Cible thérapeutique dans certains cancers.

E-Voies de migration :

A partir de la tumeur initiale, des cellules cancéreuses disséminent dans tout l'organisme par différentes voies selon la localisation primaire :

-Voie lymphatique : de proche en proche à partir du 1^{er} relais ganglionnaire, vers le canal thoracique, jusqu'à la VCS

-Voie hématogène :

***Veine porte** : pour les cancers digestifs, les cellules circulent par le tronc porte vers le foie puis la VCI

***Veine cave** : pour toutes les tumeurs, les cellules circulent par la VC puis le cœur droit et les poumons, et possiblement vers le système artériel.

***Voie artérielle** : pour les cancers du poumon, les cellules circulent par les veines pulmonaires, le cœur gauche puis vers le cerveau, les surrénales, le foie et les os.

-Voie péritonéale : cancers digestifs et ovaires

-Voie pleurale : cancers du poumon

-Voie périnerveuse : cancer de prostate/ex.

F-Caractères de la métastase :

1-Lieu d'implantation :

- **Siège du cancer primitif** : 4 types de dissémination métastatique (type pulmonaire, hépatique, cave ou porte)

- **Nature des organes filtres** (poumon, foie #ovaire, os)

- **Nature du cancer initial** (affinité pour telle voie ou tel organe)

2-Délai d'apparition :

- Métastase précoce

- Métastase synchrone

- Métastase tardive

3-Aspect de la métastase :

- **Macroscopique** : la couleur peut orienter

- **Microscopique** :

. La métastase s'approche de la tumeur mère

. Problème des tumeurs malignes indifférenciées, intérêt de l'IHC.

. Malgré tout, 20% des cas : cancer primitif inconnu.

CONCLUSION :

La progression tumorale dépend du pouvoir prolifératif et du pouvoir métastasiant. Après une phase locale, les métastases font toute la gravité de la maladie cancéreuse.

Elles vont souvent de pair avec la résistance au traitement.

Q 46 : – LA CELLULE CANCÉREUSE : PROPRIÉTÉS ET MORPHOLOGIE

PLAN :

INTRODUCTION

PROPRIÉTÉS

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- La cellule cancéreuse se caractérise par un échappement aux mécanismes de régulation cellulaire, par des anomalies morphologiques, fonctionnelles et génétiques plus ou moins marquées.
- Sous l'effet des facteurs cancérogènes, le génome humain subit constamment des lésions entraînant l'activation des proto-oncogènes pour devenir des oncogènes et/ou l'inhibition des gènes suppresseurs
- La cellule s'engage alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques au développement d'un cancer

PROPRIÉTÉS DE LA CELLULE CANCÉREUSE :

A-Modification du comportement des cellules cancéreuses en culture :

- Perte de l'adhésivité
- Perte de l'inhibition de contact
- Agressivité des cellules cancéreuses vis-à-vis des cellules normales
- Caractère éternel

B-Modifications des signaux régulateurs intercellulaires :

1-Perte des capacités de la régulation intercellulaire :

Cette régulation est assurée par des signaux appelés Chalone qui sont des substances solubles qui agissent localement comme des inhibiteurs spécifiques de la réplication.

2-Acquisition de nouveaux facteurs de croissance :

- Ce sont des facteurs autocrates produits par les cellules cancéreuses et stimulent leur division :

***TGF α** : facteur de croissance transformant α

***TGF β** : facteur de croissance transformant β .

***PDGF** : peptides liés au facteur de croissance plaquettaire.

***Bombésine**

- Il y a aussi des facteurs de croissance "négatifs" qui inhiberaient les mitoses et contrôlent l'action des premiers
- Déséquilibre entre ces 2 systèmes=>croissance tumorale.

C-Modifications fonctionnelles des cellules cancéreuses :

1-Conservation des fonctions normales : Les sécrétions exocrines et endocrines habituelles de la cellule normale correspondante peuvent disparaître ou au contraire persister en quantité normale.

Ex :Sécrétion de mucus dans les adénocarcinomes.

2-Acquisition de nouvelles fonctions : synthèse de certaines substances= marqueurs tumoraux :

- Molécules normales de type embryonnaire :

- L'Ag carcino embryonnaire (ACE) : Tm du tube digestif et des glandes endocrines.

- L'alpha foetoprotéine (AFP) : carcinome hépatocellulaire et les Tm à cellules germinales (ovaire, testicule)

- Substances polypeptidiques à propriétés hormonales : Sécrétées de façon ectopique par diverses Tm cancéreuses, Souvent responsables de Sd paranéoplasiques

Ex: ACTH, parathormone, calcitonine, prolactine...

- Sécrétions enzymatiques : substances produites normalement par certaines cellules adultes mais apparaissent en grande quantité dans diverses Tm dérivées de ces cellules.

Ex : phosphatases acides du carcinome de prostate.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES :

A-Caractères nucléo cytoplasmiques :

- Augmentation du rapport nucléo cytoplasmique : signifie que le noyau occupe la plus grande partie du volume cellulaire.

- Anisocytose=irrégularité de taille des cellules avec gigantisme cellulaire.

- Anisocaryose=irrégularité de taille des noyaux des cellules.
- Irrégularité des noyaux, noyaux monstrueux polyploïdes.
- Répartition inégale de chromatine.
- Nucléoles volumineux, parfois multiples.

B-Modification de membrane cellulaire :

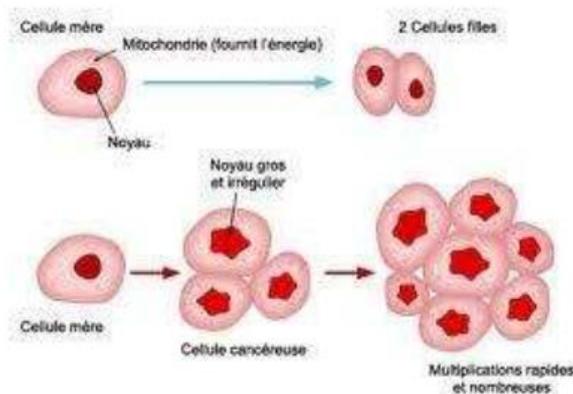
- Cette membrane est hérissée de microvillosités anormales et polymorphes. Le glycocalyx est densifié, ce qui témoignerait des altérations de l'agencement des glycoprotéines membranaires. Les zones de jonction sont également altérées
- Des modifications des caractères antigéniques des constituants membranaires, sont susceptibles d'induire des réactions de défense de la part des macrophages, des lymphocytes cytotoxiques, des cellules nerveux et des lymphocytes B avec sécrétion d'anticorps.

C-Anomalies des mitoses :

- Mitoses plus nombreuses que dans tissu normal.
- Mitoses anormales caractérisées par:
 - Répartition inégale du matériel chromosomique.
 - Multipolarité →indicateur de l'aneuploïdie des cellules cancéreuses.
- Mort cellulaire au cours de mitose= mitonécrose

D-Anomalies chromosomiques des cellules cancéreuses :

- **Quantitatives** : nombre de chromosomes des cellules cancéreuses varie considérablement contrairement à celui des cellules des tumeurs bénignes dont le nombre est proche de 46.
- **Qualitatives** :
 - Délétion =perte d'une partie d'un chromosome.
 - Translocation=transfert d'un fragment d'un chromosome sur un autre.



CONCLUSION :

- Les modifications morphologiques et les propriétés des cellules cancéreuses sont à la base du diagnostic des cancers, mais elles permettent d'en déduire l'origine si la cellule cancéreuse est différenciée.
- Les marqueurs tumoraux sécrétés par certaines cellules cancéreuses permettent :
 - Dépistage d'un risque de transformation néoplasique chez des sujets exposés.
 - Faire une classification fonctionnelle des tumeurs.
 - Surveillance des maladies traitées.
- L'étude des cancers est un sujet d'actualité, les recherches dans ce domaine sont en plein essors afin de résoudre ce problème qui préoccupe le monde entier.

Q47 : – LE STROMA TUMORAL

PLAN :

INTRODUCTION

GENÈSE DU STROMA

STROMA CONSTITUÉ

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Tissu cancéreux= cellule cancéreuse+ stroma
- Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire normal provenant de l'hôte, ayant un rôle de nutrition et de soutien indispensable à la croissance tumorale.
- Il est surtout développé dans les tumeurs malignes épithéliales, et constitué comme tout tissu conjonctif de :
 - Fibroblastes sécrétant les glycoprotéines et myofibroblastes
 - Cellules inflammatoires et immunocompétentes.
 - Matrice extra cellulaire.
 - Néo vaisseaux

GENÈSE DU STROMA :

Les cellules cancéreuses vont induire deux sortes de phénomènes :

A- La néovascularisation par poussée vasculaire :

A- Aspects morphologiques :

- Le système circulatoire propre à la tumeur se développe en même temps qu'elle.
- Il est branché sur un ou plusieurs pédicules artério- veineux normaux.
- Les vaisseaux sont de type capillaire et ne sont pas hiérarchisés.
- La paroi des capillaires dilatés, très fragile, peut se rompre réalisant des hémorragies intratumorales.
- La vascularisation tumorale est caractérisée par un effet shunt qui explique le peu d'efficacité des chimiothérapies locales par perfusion (une grande partie du sang artériel étant directement dérivé vers les veinules de drainage sans jamais attendre le tissu tumoral).

B- Mode de constitution de la vascularisation tumorale :

- La néovascularisation est liée à un facteur angiogène (TAF), secrété par les cellules tumorales, qui stimule les mitoses des cellules endothéliales des capillaires normaux des tissus voisins de la tumeur.
- Les mitoses des cellules endothéliales aboutissent à des poussés vasculaires qui convergent vers la tumeur aboutissant à une circulation sanguine intratumorale nécessaire à la croissance tumorale.
- La nécrose tumorale ou la nécrobiose aseptique est la conséquence morphologique d'un défaut de vascularisation. Cette nécrose peut se produire soit au centre d'un massif épithélial dont la taille excède les capacités de diffusion de l'oxygène, soit du centre d'une tumeur dont la vascularisation a été obstruée.
- Certaines tumeurs malignes, telles le mélanome, semblent capables de croître en l'absence d'une telle néovascularisation, le sang cheminant dans des pseudo-vaisseaux bordés de cellules tumorales.

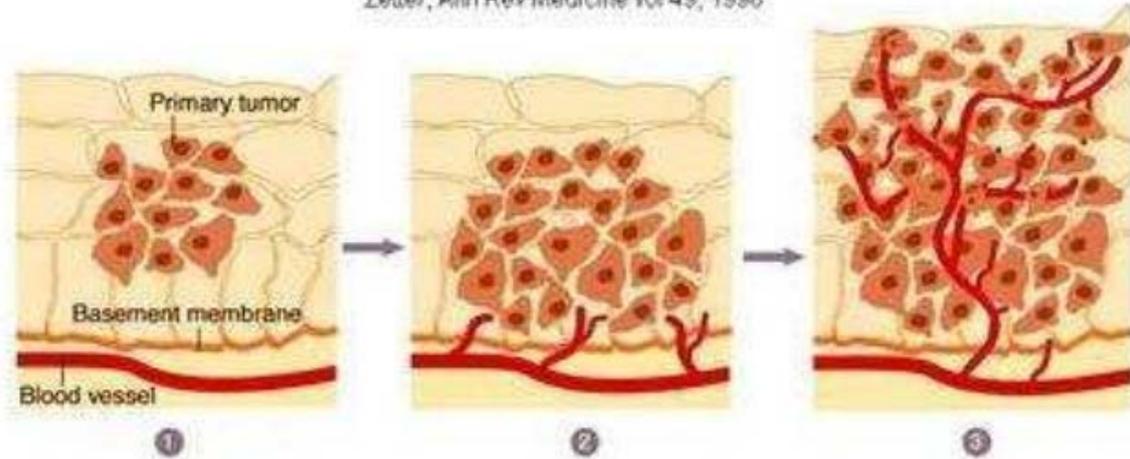
B- Réaction inflammatoire et immunitaire :

- Ce phénomène réactionnel à la présence de cellule cancéreuse est appelé : stroma réaction.
- C'est l'hôte qui exprime une réaction locale au contact de la tumeur :

En périphérie de la tumeur apparait un afflux de lymphocytes, d'histiocytes, macrophages cytotoxiques en relation avec la présence d'interféron, parfois une réaction inflammatoire est déclenchée et aboutit à une congestion active avec œdème et afflux de polynucléaires.
- Puis, tout comme au cours de la cicatrisation, les fibroblastes activés construisent un tissu conjonctif riche en collagène, le stroma est alors constitué.

Angiogenesis and tumor growth

Zetter, Ann Rev Medicine vol 49, 1996



STROMA CONSTITUÉ :

Le stroma des cancers est d'aspect varié.

Il est parfois responsable de l'aspect macroscopique du cancer (ex : aspect rétractile du cancer du sein)...

Il permet la sous-classification de certains cancers (ex : maladie de Hodgkin).

Les différents types de stroma peuvent ainsi être définis:

A- Selon l'abondance de la matrice extracellulaire :

Stroma grêle (cancers endocriniens, sarcomes)

Stroma abondant, fibreux (squirrhe du cancer du sein. maladie de Hodgkin)

B- Selon les modifications de la matrice extracellulaire :

- Le stroma peut être siège de calcifications ou de dépôts anormaux :

Stroma élastique (cancer du sein)

Amyloïde (cancers endocriniens)

Métaplasique (osseux)

Hyalin

C- Selon la réaction inflammatoire/ immunocompétente :

Stroma riche en polynucléaires éosinophiles

Stroma lymphoïde (ex: carcinome médullaire du sein): meilleur pronostic

Stroma histiocytaire, granulomateux épithélioïde et géantocellulaire (ex : séminome testiculaire)

CONCLUSION :

La bonne connaissance du tissu cancéreux avec ces deux constituants, tissu tumoral et stroma, permet :

Le diagnostic histopathologique du cancer

La classification du type de la tumeur

L'évaluation pronostique : degré de différenciation des cellules cancéreuses et l'aspect du stroma

Q : 48 – CYCLE CELLULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION
INTERPHASE
MITOSE
MEIOSE
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Cycle cellulaire : modifications qu'une cellule subit entre sa formation par division de la cellule mère et le moment où cette cellule a fini de se diviser en 2 cellules filles grâce à la mitose (cellules somatiques) ou méiose (cellules sexuelles).

- Les cellules passent par des alternances de mitoses et de phases intermitotiques : interphases.

INTERPHASE :

- Période entre la fin de la division et début de la suivante.

- Plus grande partie du cycle, sa durée est variable en fonction de la cellule.

- Pendant l'interphase la cellule présente une activité métabolique intense pour la préparation de la mitose.

A- Phase G1 : durée variable selon la cellule.

- Entre la fin de mitose et début de la synthèse d'ADN.

- La cellule peut

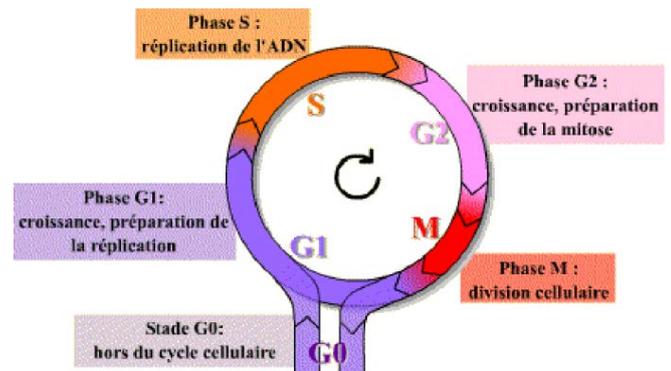
- S'engager dans le processus de division.
- Entrer dans la phase G0.

- G1 croissance et différenciation :

- Synthèse des molécules d'ARN et protéines nécessaires à l'accroissement.
- La quantité d'ADN reste constante : n .

- Le point de restriction R sépare G1 en :

- G1 post-mitose : cytosquelette se réorganise et chromatine se décondense.
- G1 pré-synthèse : les protéines s'accumulent, et la cellule double de diamètre avant la synthèse d'ADN.



B- Phase S 6-8h :

- Réplication d'ADN.

- Synthèse des ARNm et des protéines particulièrement des histones nécessaires à la formation de chromatine.

- Arrêt de la synthèse des autres ARN.

C- Phase G2 : 4-5h

- La cellule est diploïde. La quantité d'ADN nucléaire reste égale et la synthèse d'ARN se poursuit.

Phase de contrôle de la bonne transcription du matériel génétique, impliquant :

- Protéines SCM : condensent la chromatine.
- Histones H1 : interviennent également dans cette condensation.

MITOSE : Phase la plus courte. Distribue de façon égale l'ADN. Éléments nucléaires : caryodièrese.

- Éléments cytoplasmiques : cytodièrese.

A- Prophase : Prépare la division des chromosomes par :

Division du centrosome :

- En G1 le centrosome contient 2 centrioles, pendant S et G2 : différenciation d'un procentriole pour chaque centriole.

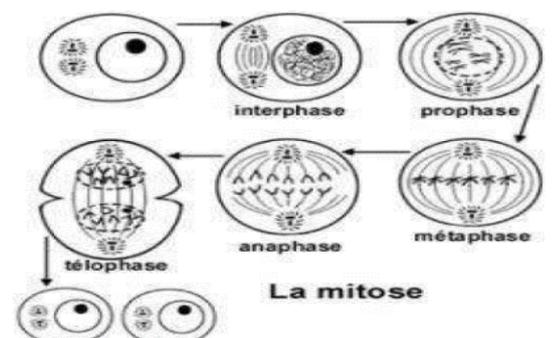
- Au début de la prophase, le centrosome se dédouble et chaque centrosome contient centriole et procentriole.

- Centrosome = centre organisateur des microtubules qui forme le fuseau mitotique nécessaire pour le mouvement des chromosomes.

- A mesure que les microtubules croissent ils repoussent les centrioles vers les extrémités opposées de la cellule.

Condensation des chromosomes :

- Chaque chromosome est constitué de 2 chromatides unies par leur centromère.



- Le nucléole diminue de diamètre et disparaît, l'ADN nucléolaire s'associe aux chromosomes au niveau des constriction secondaires.

B- Pro métaphase :

- L'enveloppe nucléaire se fragmente. Permettant aux microtubules d'entrer en contact avec les chromosomes, par l'intermédiaire des kinétochores.

- Les chromosomes se disposent perpendiculairement aux fibres fusoriales et migrent vers le plan équatorial de la cellule.

C- Métaphase :

- Rassemblement des chromosomes sur la plaque équatoriale. Chaque chromosome métaphasique est constitué de 2 chromatides portant chacune un kinétochore.

D- Anaphase :

- Séparation de chaque chromosome en 2 chromatides et migration vers les 2 pôles de la cellule, et ce par séparation des centromères et raccourcissement des microtubules kinétochoriens.

- Les microtubules polaires continuent à s'allonger → allongement de la cellule.

E- Télophase :

- Regroupement des chromosomes aux pôles cellulaires.

- Reconstruction du noyau par l'enveloppe nucléaire à partir des vésicules (formées en prophase).

- Désprialisation des chromosomes pour donner la chromatine.

- Réapparition des nucléoles et disparition du fuseau mitotique.

F- Cytodiérèse :

Un sillon de clivage (anneau contractile de microfilaments) apparaît sur l'équateur et se creuse pour partager la masse cytoplasmique en deux.

MEIOSE :

- Mode de division des cellules sexuelles, 2 divisions successives permettant le passage de la cellule diploïde $2n$ en haploïde n .

- A la fin de la mitose, il y a deux cellules génétiquement identiques contrairement à la méiose : 4cellules non nécessairement génétiquement identiques.

CONCLUSION :

La mitose produit les nouvelles cellules nécessaires à la croissance et la réparation des tissu, sous le contrôle de certains facteurs intrinsèques (protéines signales) et extrinsèques (antimitotiques). Le dérèglement de la mitose entraîne la formation de tumeurs.

Q49 : - REGULATION DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

CONTRÔLE DU POINT R

CONTRÔLE DU POINT G2

CONTRÔLE DE LA MÉTAPHASE (CONTRÔLE DU POINT M)

RÉTROCONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule-mère donne deux cellules-filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent.
- Le « cycle cellulaire » est essentiellement constitué de deux temps, l'interphase, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la mitose, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles
- Les cellules ne sont pas en permanente division, les composants cellulaires doivent obéir à des contrôles stricts qui limitent leur prolifération, Ce contrôle agit à des points précis appelés points de contrôle dont on connaît trois :
 - *Point G1 (point R de restriction ou point de départ)
 - *Point G2 : contrôle la phase G2 avant son entrée dans la phase M.
 - *Point M : point de contrôle de la métaphase

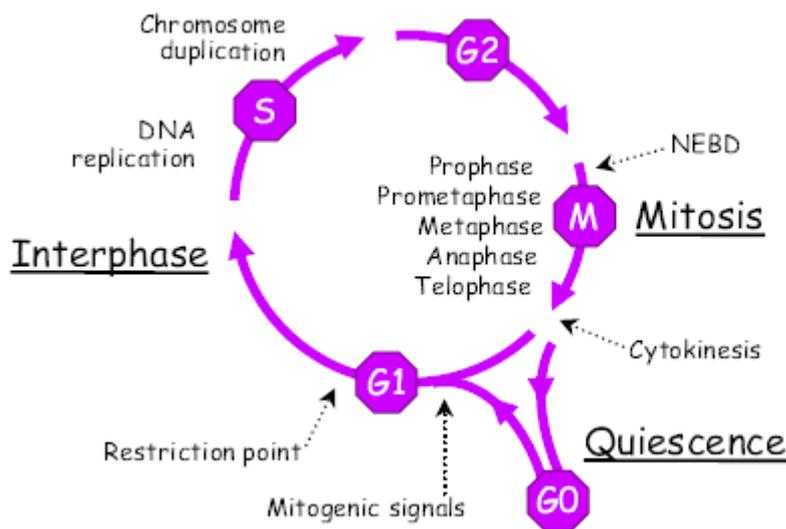


Fig. 2

Les phases et les événements majeurs du cycle de division cellulaire

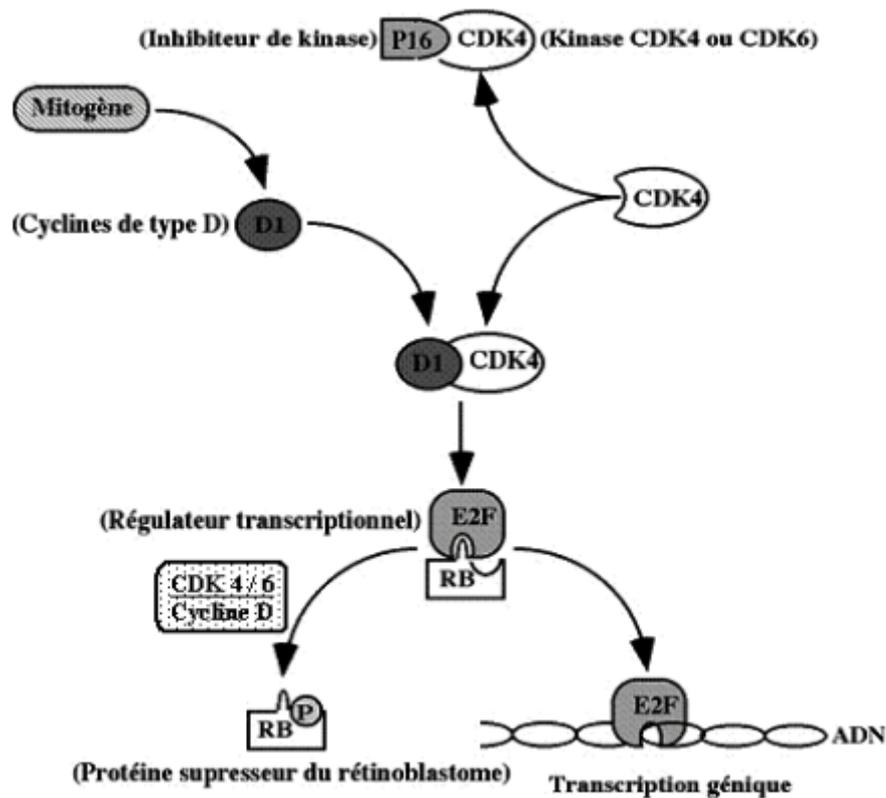
CONTRÔLE DU POINT R :

Ce point est contrôlé par une protéine Rb, E2F et par des complexes cyclines D-cdk ou cyclines E- cdk. RCG.

- La transition G1 /S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F.
- Les protéines de la famille E2F qui contrôlent l'expression des gènes indispensables à la phase S de synthèse d'ADN, et existent sous deux formes :
 - Forme libre active.
 - Forme complexée à la protéine RB, inactive, qui ne devient libre qu'après la phosphorylation de RB
- La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexe protéique cyclines/CDK composé de :
 - Unité régulatrice : les cyclines.
 - Unité catalytique : kinases dépendants de cyclines ou CDK.
- Les complexes cyclines /CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (P 16, P15, P21, P57 ...) qui agissent en se fixant sur le CDK empêchant la constitution du complexe actif.
- Le gène P21, inhibiteur universel de CDK est régulé par la protéine P53 au niveau transcriptionnel

- La pRb et cancer :

- L'inhibition de pRb est cancérogène, les protéines oncogènes des virus oncogènes (comme HPV) se fixent sur pRb et la séquestrent, E2F ainsi libéré est actif avec surexpression de la cycline D qui conduit à la prolifération anarchique des cellules.



CONTRÔLE DU POINT G2 :

Il faut que la totalité de l'ADN soit répliqué, que l'environnement soit favorable, que la taille de la cellule soit suffisante pour que le point G2 accorde l'autorisation à la cellule de passer en phase M.

A- Le MPF (facteur promoteur de la mitose) :

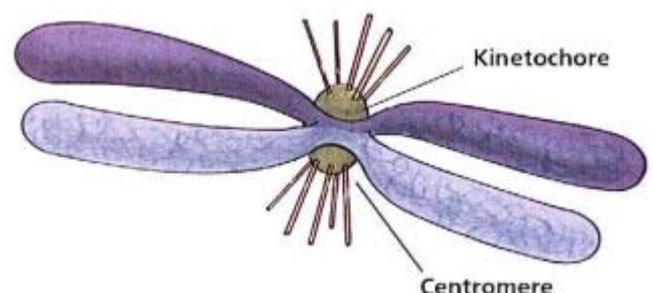
- Se forme à partir d'un complexe entre cdK2 et la cycline B
- il contrôle la transition entre la phase G2 et la phase de division cellulaire
- et il est responsable de la dissociation de l'enveloppe nucléaire par phosphorylation de l'aminé et la catalyse du fuseau mitotique.

B- APC (complexe promoteur de l'anaphase) :

- Contrôle la dégradation de la cycline B au cours de l'anaphase;
- mais au cours de la métaphase, il détruit aussi les protéines qui régulent la cohésion des chromatides sœurs,
- il intervient aussi en phase G2 ; pour empêcher les cellules d'entrer à nouveau en phase S sans effectuer leur mitose.

CONTRÔLE DE LA MÉTAPHASE (CONTRÔLE DU POINT M) :

- Il permet à la cellule de poursuivre la division si les chromosomes sont parfaitement alignés. Ce sont les kinétochore qui régulent ce point de contrôle en évaluant la tension des microtubules kinétochoriens.
- Un épitope (site antigénique) phosphorylé est porté par les kinétochores du chromosome au cours de la mitose. Cet épitope intervient dans la régulation des mouvements chromosomiques et dans la progression du cycle cellulaire



RÉTROCONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE :

- Il existe des protéines qui contrôlent à posteriori le cycle cellulaire, c'est-à-dire après la production de la cellule : Ce rétrocontrôle déclenche la mort de la cellule par apoptose en cas de dysfonctionnement du cycle.

A- La protéine p53 :

- Elle stoppe le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la phase S
- ou bien elle induit l'apoptose de la cellule endommagée en se fixant sur une séquence SST (specific sequence transactivation) de l'ADN et en activant des gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose ou dans l'arrêt du cycle cellulaire.

- **Remarque :** les mutations du gène codant pour la p53 prédisposent aux cancers de poumon et de sein.

B- La protéine p21 :

- La protéine p21 = médiateur de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ; induit par la p53 en réponse à des lésions de l'ADN.

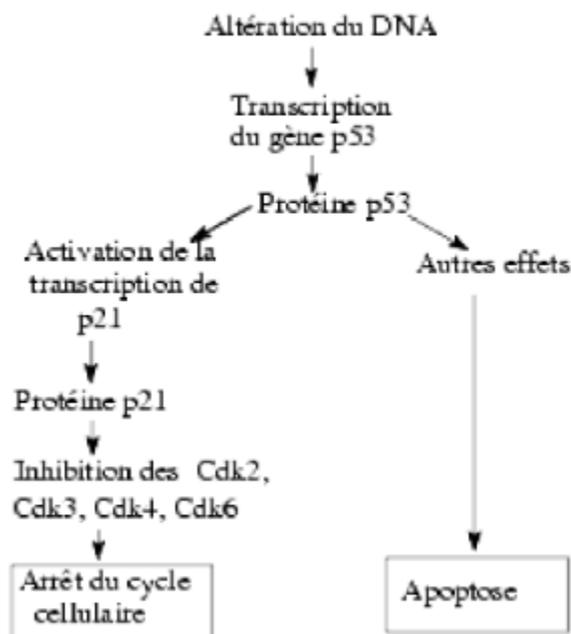
- La p21 ralentit la progression du cycle en inhibant les complexes cycline et en bloquant la réplication du PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ; nécessaire à la synthèse d'ADN au cours de la phase S.

- **Remarque:** si p53 est non exprimée : l'activation de p21 n'est pas possible.

C- La protéine p16 :

- La protéine p16 = inhibiteur de la kinase cdk4.

- Dans 60% des cellules de mélanome malin ou de leucomes et dans 80% des lignées provenant des gliomes ; le gène codant pour p16 est altéré.



CONCLUSION :

- La régulation du cycle cellulaire est un processus essentiel et nécessaire pour maintenir l'homéostasie tissulaire et pour éliminer les cellules non souhaitées. Il permet aussi de protéger contre la prolifération cellulaire anarchique.

- Les recherches fondamentales sur la régulation du cycle cellulaire ont certes permis d'identifier les grands régulateurs de ce processus vital, mais ont aussi fourni des outils pour aborder de grandes maladies sous un aspect moléculaire. Nous nous rendons compte à l'heure actuelle que la plupart des cancers proviennent d'anomalies de régulation de la division cellulaire et/ou de l'apoptose.

- Nombreux sont les exemples, dans les tumeurs humaines, de surexpressions de cyclines, de mutations de CDKs, de mutations ou même de délétions des inhibiteurs naturels. Ces observations conduisent maintenant à considérer les régulateurs du cycle cellulaire comme des cibles privilégiées d'inhibiteurs sélectifs et puissants.

Ces inhibiteurs pourraient compenser pharmacologiquement les anomalies associées aux cancers, et apporter ainsi de nouveaux traitements anti-cancéreux.

Q : 50 – SYNTHÈSE DES PROTEINES

PLAN :

INTRODUCTION

CODE GENETIQUE

FACTEURS DE SYNTHÈSE PROTEIQUE

TRANSCRIPTION

TRADUCTION

ADRESSAGE

REGULATION

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Synthèse protéique : **transcription + traduction**.
- Protéine = chaînes polypeptidiques formées d'un nombre précis d'acide aminés (AA), dans un ordre précis.
- Protéines : structurales (développement et croissance cellulaire), fonctionnelles (enzymes ou hormones).

CODE GENETIQUE :

Loi de correspondance entre séquence en nucléotide (ADN ou ARN) et celle en AA.

Caractéristiques :

- Formé par triplet de bases (codons).
- Dégénéré : un AA peut être codé par plusieurs codons.
- Codons d'initiation (AUG) et d'arrêt (UAA, UAG, UGA).
- Sans ponctuation ni chevauchement.
- Brin d'ADN avec trois cadres de lecture.
- Universel.

FACTEURS DE SYNTHÈSE DES PROTEINES :

1-ARNm : Chaîne polynucléotidique monocaténaire complémentaire d'un brin d'ADN.

2-ARNr : Ribosome = ARN ribosomique + protéines. Localisation cytoplasmique, biosynthèse nucléolaire, 2 sous unités une au-dessus de l'autre.

3-ARNt : Chaîne monocaténaire, forme d'une feuille de trèfle ayant un pôle portant l'anticodon (=triplet de bases) spécifique d'un AA et l'autre portant l'AA activé.

TRANSCRIPTION : Nucléaire.

1-Initiation :

- L'ARN polymérase avec un facteur protéique se fixe à l'ADN sur le promoteur et provoque le relâchement des histones.
- Un seul des 2 brins peut servir de matrice (non codant) :

Site d'initiation : CAT(0).

Promoteur marque le début de la séquence à transcrire, deux séquences :

- ATA : -30 bases.
- CAAT : -70 bases.

2-Elongation :

- L'ARN polymérase transcrit l'ARNm dans le sens 5'-3', les ribonucléotides se placent en face des désoxyribonucléotides aboutissant à la formation d'ARN pré-messager (A→U, T→A, C→G, G→C).

3-Terminaison :

- Par un signal porté par le brin d'ADN qui indique la fin du gène → ARN néo formé se détache du gène.

4-Maturation de l'ARNm :

Capping 5' :

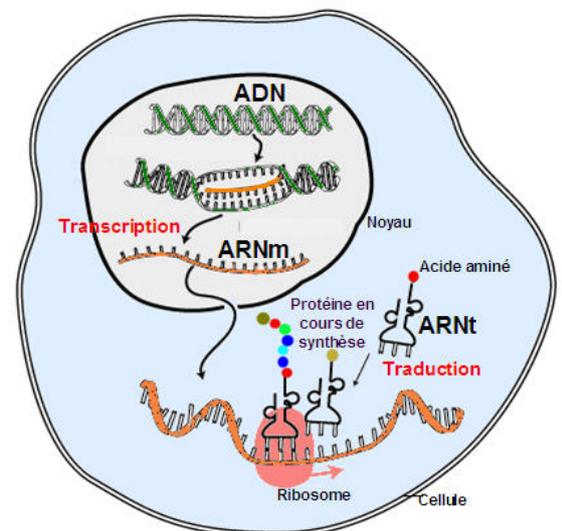
Guanylique méthylé et protéines spécifiques sont ajoutées en 5' = protégeant l'ARN de la dégradation, et permettant son adressage.

Polyadénylation 3' :

Elimination de tous les nucléotides en aval du dernier exon, et ajout d'une queue polyA (stabilisation et adressage).

Epissage :

Elimination des introns avec ligature des exons.



TRADUCTION : Cytoplasmique.

1-Initiation :

- L'ARNm possède une séquence de bases de départ qui lui permet de s'amarrer au site de liaison de la petite sous-unité ribosomale, chargé d'un méthionyl-ARNt initiateur. Celle-ci enjambe l'ARNm jusqu'à ce qu'elle rencontre le codon initiateur.

=> Fixation de la grande sous-unité sur la petite : ribosome fonctionnel.

2-Elongation :

- M-ARNt-I se fixe sur le site P du ribosome, au site A se fixe l' amino-acyl ARNt suivant. L'enzyme peptidyl transférase catalyse la liaison méthionine-AA1, le dipeptide formé est fixé au site A. Le ribosome avance d'un codon dans le sens 5'-3' (peptidyl ARNt sur le site P), site A vacant → fixation d'un nouveau amino-acyl ARNt.

- Renouvellement de cette opération jusqu'à ce que le ribosome rencontre un site de terminaison.

3-Terminaison :

Arrêt au niveau des codons stop → libération de la chaîne polypeptidique. La pro-protéine formée doit subir maturation pour être active.

ADRESSAGE PROTEIQUE :

- Les protéines synthétisées sont secrétées, logées dans des organites cellulaires, fixées sur la membrane ou restent libres dans le cytoplasme.

- La localisation d'une protéine étant nécessaire pour son bon fonctionnement, celle-ci possède un signal d'adressage = courte séquence d'AA (petite signal), généralement située à l'extrémité N-terminale servant à désigner les protéines à adresser et leur destination.

- Le peptide signal sera clivé par la suite (pré-peptide = protéine + peptide signal).

REGULATION DE LA SYNTHÈSE PROTEIQUE :

1-Qualitative :

- Toutes les cellules de l'organisme ont le même génome, mais selon leur différenciation elles synthétisent des protéines différentes.

- L'inactivation de certaines portions d'ADN pourrait être chimique ou par système de répression dont les histones jouent un rôle important.

2-Quantitative :

- Les gènes ayant la même fonction seraient situés au niveau de sites voisins sur un même chromosome.

- L'existence d'un gène opérateur sur lequel se fixe une protéine régulatrice permet de moduler l'expression du gène en aval.

CONCLUSION :

- Mutations au niveau de l'ADN codant => protéines pouvant être responsables de maladies héréditaires.

- Les processus de synthèse protéique jouent un rôle également dans l'infection virale, la cancérisation et l'immunité.

Q : 51 – ADN : STRUCTURE ET FONCTION

PLAN :

INTRODUCTION

STRUCTURE

CODE GENETIQUE

STRUCTURE DES GENES

FONCTIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

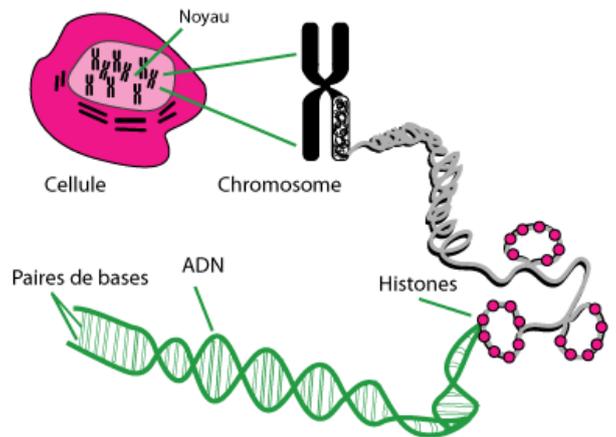
- Acide désoxyribonucléique : localisé dans le noyau des cellules, support de l'information génétique. Les mitochondries renferment un ADN d'origine maternelle, qui code pour les ARN mitochondriaux.
- Double action : assure sa propre réplication → base de l'hérédité, et synthèse des différentes protéines → caractères de l'individu.

STRUCTURE :

- **L'élément de base = nucléotide** : base azotée : puriques (Adénine-Guanine) ou pyrimidiques (Thymine-Cytosine) + glucide (pentose : désoxyribose) = nucléoside, un nucléotide est un ester phosphate d'un nucléoside.

A-Primaire :

- Enchaînement linéaire de nucléotides qui forment un filament non ramifié = chaîne polynucléotidique.
- Les acides nucléiques sont synthétisés à partir de nucléotides triphosphates.
- La polymérisation se fait par liaison 3'-5' phosphodiester.
- Une séquence d'acide nucléique est donc caractérisée par l'ordre de la disposition des bases azotées.
- C'est dans cette séquence que réside l'information génétique codée par des triplets de base = codons.



B-Secondaire :

Deux brins :

- Complémentaires : 2 liaisons faibles hydrogènes entre A et T et 3 entre C et G.
- Antiparallèles : directions opposées
- Hélicoïdales : double hélice tordue sur elle-même selon son grand axe.

C-Tertiaire :

- Dans le noyau l'ADN est associé à des protéines basiques = les histones, associées entre elles pour donner les nucléosomes. L'histone H1 permet l'association des nucléosomes. Ce phénomène de compaction est indispensable pour que l'ensemble du génome soit contenu dans le noyau.
- La double hélice subit un enroulement hélicoïdal secondaire entouré d'un manchon d'histone pour former : la fibrille nucléosomique, celle-ci subit un nouvel enroulement → fibre, puis → spirale, ces spirales se regroupent sous forme de mini bande.
- Les protéines associées à l'ADN contrôlent son activité et constituent avec lui la chromatine. On a l'euchromatine (au cours de la transcription) et l'hétérochromatine (non au cours de la transcription).
- Durant la métaphase la chromatine peut se condenser encore plus pour former le chromosome (2 chromatides réunies par un centromère).
- Les extrémités distales des chromosomes sont des télomères, l'ADN télomérique est riche en séquences répétées 5'-TTAGGG. Le raccourcissement de ces télomères après plusieurs cycles cellulaires → apoptose.

L'ADN mitochondrial : ADN nu, double brin, circulaire et non lié aux protéines, codant pour 13 sous unités protéiques, à transmission maternelle, pas de système de réparation ni d'histones, chaque mitochondrie contient 2 à 10 molécules d'ADN, dans une même mitochondrie peuvent coexister l'ADN normal et muté = hétéroplasmie par opposition à l'homoplasmie, le code génétique de l'ADN mitochondrial présente certaines modifications par rapport au code universel.

CODE GENETIQUE :

- Universel.

- Relie l'information génétique et la structure primaire des protéines.
- La succession de plusieurs codons sur l'ADN définit la partie codante d'un gène.

STRUCTURE DES GENES :

Un gène = segment d'ADN contribuant à une fonction ou un phénotype. Ensemble de séquences nucléiques contenant l'information nécessaire pour la production d'un ARN et/ou d'un polypeptide ou d'une protéine.

Le gène contient des exons (codants) séparés des introns (non codants) contrairement aux gènes mitochondriaux qui sont sans introns. En amont du gène : séquence régulatrice et promoteur.

FONCTIONS DE L'ADN :

A-Support de l'information génétique :

- Stockage de l'information génétique, codée par l'enchaînement des bases azotées A, T, G et C qui correspond à l'enchaînement des AA (un AA est codé par un triplé de nucléotides) ainsi une mutation au niveau des zones fonctionnelles de l'ADN peut avoir des conséquences sur la protéine synthétisée.
- La transmission de l'information génétique de génération en génération, par duplication à l'identique lors de la division cellulaire pour former deux cellules avec le même patrimoine génétique. Cela permet l'hérédité.

B-Biosynthèse des protéines :

- Rôle fondamental car les protéines sont l'expression de l'information contenue dans le génotype.
- A partir de l'ADN -> ARNm (transcription).
- A partir de l'ARN -> protéine (traduction).

CONCLUSION :

L'ADN = support de l'information génétique et de la synthèse des protéines, ainsi les mutations au niveau de l'ADN peuvent avoir des conséquences sur la protéine synthétisée que ça soit :

- Protéine structurale (développement et croissance cellulaire).
- Ou fonctionnelle.

Q : 52 – ARN : EXPRESSION GENETIQUE

PLAN :

INTRODUCTION

STRUCTURE

ROLE DANS LA SYNTHÈSE DES POLYPEPTIDES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Acide **ribonucléique**, localisation essentiellement **cytoplasmique**, participe à l'expression de l'information génétique et entre en jeu dans les 2 mécanismes de synthèse protéique : transcription, traduction.

STRUCTURE :

A-Structure générale :

- Polymère **monocaténaire** = simple brin.
- Contient les bases : A- G- C- **U (remplace la thymine)**.
- Son pentose = **ribose**.
- Structure secondaire variable.

B-Différentes classes :

1-ARNm : provient de la transcription, chaîne polynucléotidique complémentaire d'un brin d'ADN, synthétisé dans le noyau grâce à l'ARN polymérase II.

Permet le transfert, du noyau au cytoplasme, de l'information génétique sous forme de codons.

Seuls les ARNm sont des ARN codants.

L'ARNm est constitué de 5' vers 3' d'un chapeau, région 5' non codante, cadre ouvert de lecture (région codante, limitée par un codon initiateur AUG et stop : UGA, UAA ou UAG), région 3' non codante et queue poly(A) nécessaire pour la stabilité et l'adressage de l'ARNm.

2-Autres :

ARNr (ribosomique) : ribosome = **ARN ribosomique + protéines**. Support pour la synthèse des protéines.

L'ARNr :

- Situé dans le cytoplasme, sa biosynthèse a lieu au niveau du nucléole.

Ribosome :

- 2 sous unités de taille différente une au-dessus de l'autre.
- 2 sites d'attachement pour les ARNt : A et P.

ARNt (transport):

Chaîne monocaténaire, recourbée en forme d'une feuille de trèfle, ayant un pôle portant l'anticodon et l'autre portant l'acide aminé activé, le produit formé = amino-acyl-ARNt.

Petits ARN : Sn ARN U, rôle dans la maturation de l'ARNm.

ROLE DANS LA SYNTHÈSE DES POLYPEPTIDES : 2 étapes :

A-Transcription :

1-Initiation :

- L'ARN polymérase associée à un facteur protéique se fixe à l'ADN sur le promoteur et provoque le relâchement des histones à l'endroit où la transcription doit s'effectuer.

- Un seul des 2 brins peut servir de matrice (brin non codant) :

Site d'initiation : CAT(0).

Promoteur marque le début de séquence à transcrire, deux séquences :

- ATA : -30 bases.
- CAAT : -70 bases.

2-Elongation :

- L'ARN polymérase transcrit l'ARNm à partir de la matrice dans le sens 5'-3', les ribonucléotides se placent en face des désoxyribonucléotides aboutissant à la formation d'un ARN pré-messager.

3-Terminaison :

- Par un signal porté par le brin d'ADN qui indique la fin du gène → ARN néo formé se détache du gène.

4-Maturation ARN pré messager -> ARNm :

Capping 5' :

Un groupement méthyle et des protéines sont ajoutés en 5' = coiffe protégeant l'ARN de la dégradation, et permettant son adressage.

Polyadénylation 3' :

Élimination de tous les nucléotides en aval du dernier exon, et ajout d'une queue polyA.

Epissage :

L'élimination de toutes les séquences introniques avec ligature ordonnée des exons.

N.B. : l'épissage alternatif : plusieurs maturations différentes produisent des ARNm différents à partir du même ARN pré-messager.

B-Traduction :

- Dans le cytoplasme, décodage de l'ARNm en chaîne d'AA.

1-Initiation :

- L'ARNm possède une séquence de bases de départ lui permettant de s'amarrer au site de liaison de la petite sous-unité ribosomale, chargé d'un méthionyl-ARNt initiateur. Cette dernière enjambe l'ARNm jusqu'à ce qu'elle rencontre le codon initiateur => Fixation de la grande sous-unité sur la petite sous-unité : ribosome fonctionnel.

2-Elongation :

- Le M-ARNt-I se fixe sur le site P du ribosome, au site A se fixe l'acétyl-ARNt suivant. L'enzyme peptidyl transférase catalyse la liaison méthionine et AA1, le dipeptide formé est fixé au site A. Le ribosome avance d'un codon dans le sens 5'-3' (le peptidyl ARNt sur site P) site A vacant → fixation d'un nouveau acétyl ARNt.

- Renouvellement de l'opération jusqu'au site de terminaison.

3-Terminaison :

Arrêt au niveau des codons stop → libération de la chaîne polypeptidique. La pro-protéine formée doit subir une maturation pour être active.

CONCLUSION :

- L'ARN : rôle capital dans l'expression des gènes.

- L'ARNm reproduit toutes les anomalies d'ADN.

- La mutation de l'ARN est moins grave que celle de l'ADN car il a une durée de vie brève contrairement à l'ADN qui est fixe et se transmettant de génération en génération.

Q 53 : – LES MECANISMES D'ADHESION CELLULAIRE

PLAN :

INTRODUCTION

MATRICE EXTRACELLULAIRE

MOLECULES D'ADHERENCE

JONCTIONS CELLULAIRES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'adhésion cellulaire est une **fonction indispensable** pour la **formation de tissus, organes et systèmes** composants un organisme.
- Permise grâce à la présence de **matrice extracellulaire** et **molécules d'adhérence** au sein des membranes plasmiques, essentiellement au niveau des **jonctions cellulaires**, mais également dans d'autres régions (**adhésion non jonctionnelle**).
- Connaissance des mécanismes d'adhésion permet de comprendre la physiopathologie de nombreuses pathologies (pemphigus, cancers...).

MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC) :

Trames macromoléculaires (polysaccharides, protéines, glycoprotéines) synthétisées par différentes cellules (fibroblastes, cellules épithéliales, ...).

MOLÉCULES D'ADHÉRENCE :

- 2 types : **CAM** permettant l'interaction cellule-cellule et **SAM** permettant l'interaction cellule-MEC.
- Interaction **homophile** (entre deux mêmes protéines) ou **hétérophile** (entre deux protéines différentes).

Immunoglobulines	Monomères glycoprotéiques de la même superfamille des anticorps. Trentaine (ex. N-CAM présent dans système nerveux). Adhérence calcium-indépendante . Liaisons homophiles , et hétérophiles avec MEC et des intégrines.
Cadhérines	Monomères glycoprotéiques. Adhérence calcium-dépendante . Rôle principal dans les jonctions intercellulaires type desmosomes . Dans les tissus, les cellules en contact ne prolifèrent pas grâce aux cadhérines (phénomène d' inhibition de contact).
Sélectines	Monomères glycoprotéiques. Adhérence calcium-dépendante . Assurent des interactions hétérophiles lors de la diapédèse (passage de leucocytes à travers l'endothélium).
Intégrines	Glycoprotéines sous forme de dimère ($\alpha\beta$). Adhérence calcium-dépendante . Interagissent avec MEC, la lame basale, immunoglobulines, cadhérines, et avec le cytosquelette.

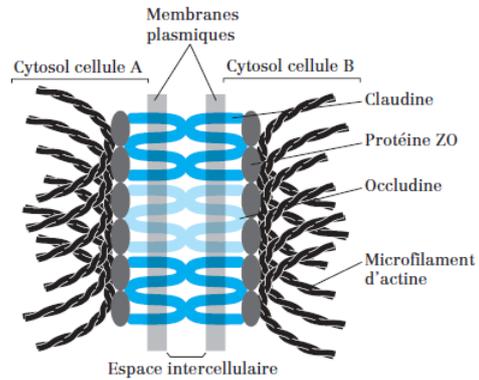
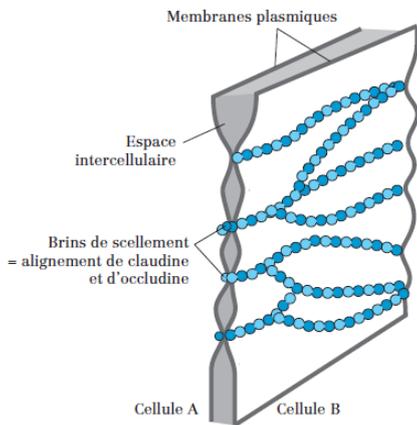
JONCTIONS CELLULAIRES :

- Régions de membrane plasmique situés **entre les cellules** ou **entre les cellules-MEC**, présentes une concentration importante de molécules d'adhérence.
- Certaines se retrouvent uniquement dans cellules **épithéliales (jonctions serrées)**. D'autres dans **différentes cellules (jonctions communicantes)**.
- Permettent la **solidité mécanique et communication intercellulaire**.

A- Jonctions serrées (=zonula occludens =jonctions étanches) :

Structure :

- Dans les **cellules épithéliales polarisées**.
- **Réseau ramifié de brins de scellement** interposés entre deux membranes plasmiques des cellules adjacentes, constitués de **protéines d'adhésion transmembranaires (claudines, occludines)** qui sont ancrées aux **microfilaments d'actine** grâce à des protéines cytosoliques (**protéines ZO**).



Fonctions :

Frontière entre pôle apical-pôle basolatéral.

Barrière imperméable au passage intercellulaire de molécules.

Ex. rôle double dans l'épithélium intestinal : barrière entre lumière intestinale et liquide interstitiel, assure l'absorption des nutriments essentiellement par voie transcellulaire en limitant la diffusion intercellulaire.

B- Jonctions d'ancrage :

- Permettent de **relier les filaments du cytosquelette** d'une cellule à une autre ou à la MEC.

- Abondantes dans les **tissus soumis aux contraintes mécaniques** (cœur, muscles, épiderme).

- Deux classes de protéines :

Protéines d'ancrage intracellulaires : reliant les jonctions au cytosquelette.

Protéines d'adhésion transmembranaires (cadhérines, intégrines).

- Deux groupes :

. **Jonctions adhérentes et desmosomes :** responsables d'adhésion cellule-cellule.

Protéines d'adhésion = **cadhérines**.

. **Contacts focaux (=plaque d'adhérence) et hémidesmosomes :** responsables d'adhésion cellule-MEC. Protéines d'adhésion = **intégrines**.

Jonctions adhérentes et contacts focaux sont reliés aux microfilaments d'actine.

Desmosomes et hémidesmosomes aux filaments intermédiaires.

- Rôle : stabilité mécanique et maintien de la forme cellulaire.

C- Jonctions communicantes (=GAP junctions =nexus) :

Structure :

Arrondie, constituées par juxtaposition de petits canaux transmembranaires (**connexons**). Chaque connexon est composé d'un **hexamère** de protéines (**connexines**). L'alignement des connexons forme un **canal aqueux continu** reliant les cytosols, n'autorisant le passage qu'aux **petites molécules** (ions, AA, vitamines, seconds messagers...).

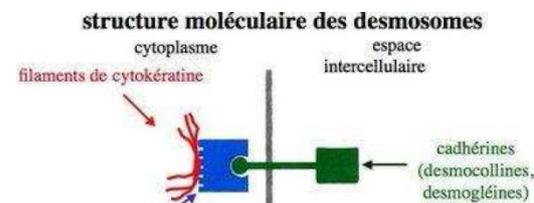
Fonction : coordination du comportement des cellules du même tissu

Couplage électrique des cellules musculaires cardiaques : propagation rapide des potentiels d'action, **cellules musculaires lisses de l'intestin :** péristaltisme.

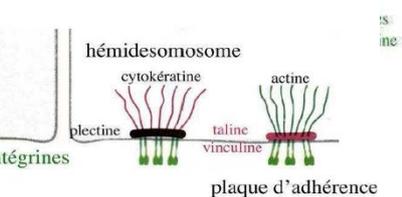
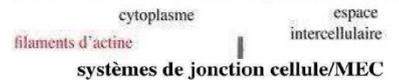
Couplage métabolique : foie...

D- Complexes des jonctions :

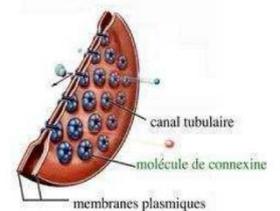
Dans les épithéliums **cylindriques simples et pseudostratifiés**, il y a **plusieurs jonctions associées dans le domaine baso-latéral des cellules**, le regroupement ordonné de ces jonctions est appelé : **complexe de jonction**, fait de jonctions serrées, jonctions adhérentes et desmosomes.



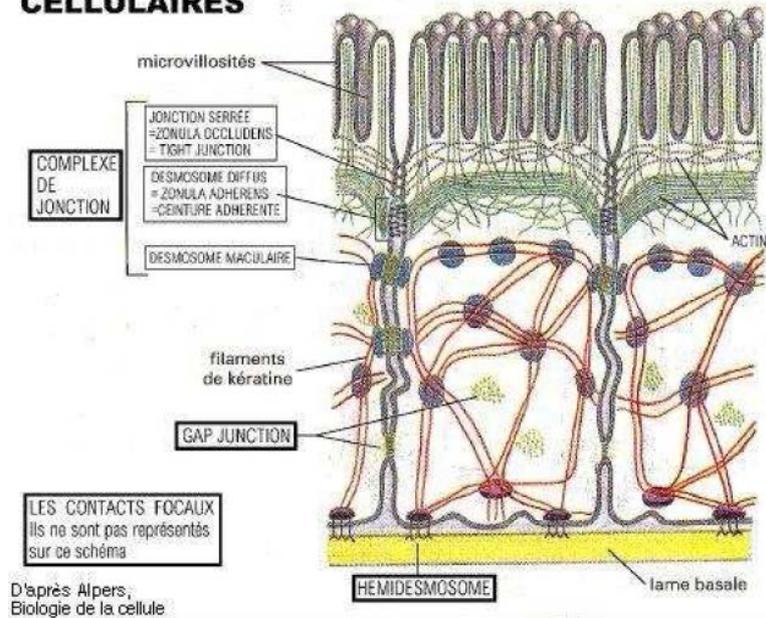
structure moléculaire des jonctions adhérentes



structure moléculaire des jonctions communicantes



LES DIFFERENTS TYPES DE JONCTIONS CELLULAIRES



CONCLUSION :

- Les mécanismes d'adhésion sont importants à connaître vu leurs rôles multiples.

- **Impliqués dans plusieurs pathologies :**

Pemphigus : maladie auto-immune cutanée causant une dislocation de l'épiderme et par conséquent la formation de bulles.

Cancers : caractère invasif et perte du phénomène d'inhibition de contact par altération de leurs mécanismes d'adhérence.

Infections : certains pathogènes utilisent les molécules d'adhésion pour pénétrer dans la cellule.

Q : 54 – CYCLE MENSTRUEL : PHYSIOLOGIE ET REGULATION

PLAN :

INTRODUCTION

CYCLE OVARIEN

REGULATION

CYCLE MENSTRUEL

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Modifications cycliques subies par l'appareil génital féminin chaque mois en réponse aux variations des hormones ovariennes, afin de préparer l'organisme à une grossesse. Ces modifications sont coordonnées avec le cycle ovarien.
- Le cycle menstruel évolue en deux phases : folliculaire puis lutéale, séparées par l'ovulation.

CYCLE OVARIEN :

A- Phase pré-ovulatoire (folliculaire) : généralement 14 jours.

- Les follicules passent par plusieurs stades jusqu'au follicule de DeGraaf = vésicule avec un liquide folliculaire et 2 couches cellulaires : intérieure (granulosa) et extérieure (thèques interne et externe).



B- Ovulation : Le follicule de DeGraaf expulse l'ovocyte de premier ordre qui termine sa première division méiotique : ovocyte du 2^{ème} ordre.

C- Phase post-ovulatoire (lutéale) :

- Les cellules de la granulosa augmentent de volume et avec les cellules de la thèque interne composent une glande endocrine particulière : le follicule rompu devient corps jaune et déverse la progestérone pendant 14 jours.
- Dix jours après l'ovulation, si pas de fécondation, le corps jaune régresse.
- Si fécondation : le corps jaune persiste jusqu'à ce que le placenta prenne le relais.

REGULATION :

A- Phase folliculaire :

- J1 du cycle : GnRH stimule la sécrétion de FSH (agit sur la maturation folliculaire) et LH (agit sur les cellules thécales, déclenche l'ovulation et la lutéinisation).
- Quand le follicule grossit LH stimule les cellules thécales qui sécrètent les androgènes transformées en œstrogènes par les cellules granuleuses.
- La concentration croissante d'œstrogène exerce une rétro-inhibition sur la libération de FSH et LH, tout en la poussant à synthétiser et accumuler ces gonadotrophines. Dans l'ovaire, les œstrogènes renforcent l'effet de FSH sur la maturation folliculaire.
- Rétroaction : la petite augmentation initiale du taux d'œstrogène inhibe l'AHH, mais un taux élevé produit par le follicule dominant, entraîne une brusque élévation de LH accumulé par l'antéhypophyse.

B- Afflux de LH → Ovulation.

C- Phase lutéale :

- Le taux d'œstrogène commence à descendre.
- LH transforme le follicule rompu en corps jaune. La progestérone, essentielle à la poursuite de la grossesse, en contribuant au maintien de la couche fonctionnelle.
- L'augmentation de la concentration de progestérone et d'œstrogènes inhibe la libération de LH et FSH. De même que l'inhibine formée par le corps jaune. Ce qui empêche le développement de nouveaux follicules.

CYCLE MENSTRUEL :

- Régulier, tous les 28 jours en moyenne.
- 1^{er} jour de règles = 1^{er} jour du cycle.

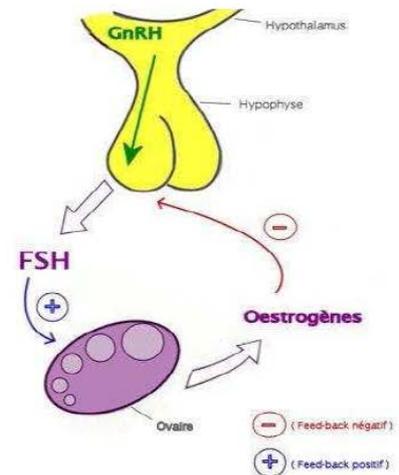
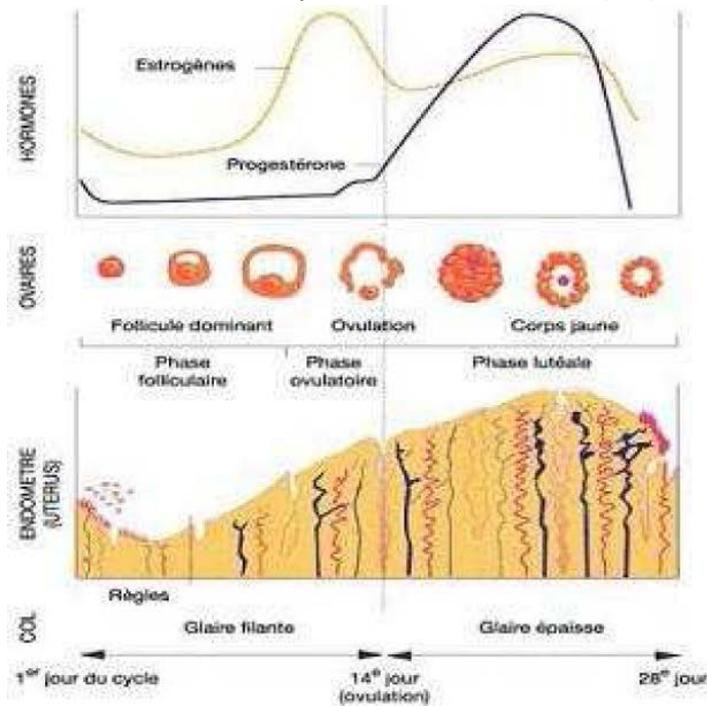
J1-J5 : phase menstruelle : Les hormones ovariennes sont à leur plus bas niveau et les gonadotrophines augmentent, la couche fonctionnelle hormonodépendante de l'endomètre se détache → menstruation. A J5 les follicules commencent à sécréter plus d'œstrogènes.

J6-J14 : phase proliférative : Sous l'influence des œstrogènes, l'endomètre se reconstitue, sa couche basale génère une nouvelle couche fonctionnelle qui s'épaissit, ses glandes grossissent et ses artères spiralées deviennent nombreuses, des récepteurs de la progestérone apparaissent, la glaire cervicale devient claire facilitant le passage des spermatozoïdes, l'épithélium vaginal prolifère.

L'ovulation : à la fin de la phase proliférative en réponse à la brusque libération de LH.

J15-J28 : phase sécrétoire : l'endomètre se prépare à l'implantation, l'augmentation du taux de progestérone agit sur l'endomètre : les artères spiralées se développent, la couche fonctionnelle devient muqueuse sécrétrice, les glandes utérines grossissent et sécrètent du glycogène, la glaire cervicale reprend sa consistance, les couches superficielles du vagin desquament.

Si pas de fécondation le corps jaune dégénère, LH diminue ainsi que la progestérone, privant l'endomètre de son soutien hormonal rendant ainsi possible la menstruation (J28).



CONCLUSION :

- Le cycle menstruel nécessite une intégrité anatomique et fonctionnelle des différents acteurs du cycle.
- L'AHH ovarien constitue le cœur de régulation.

Q : 55 – MECANISMES DE L'ATHEROSCLEROSE

PLAN :

INTRODUCTION

PATHOGENIE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'OMS a défini l'athérome comme : «Une association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, avec remaniement de la média».

PATHOGENIE : Schéma++

- Maladie multifactorielle qui fait intervenir des mécanismes initiateurs et aggravants.

A-Mécanismes initiateurs :

- Altération de l'homéostasie de l'endothélium avec modification de la perméabilité => lipoprotéines (LDLc), neutrophiles, monocytes et macrophages s'infiltrent dans le sous-endothélium.

- Les atteintes endothéliales peuvent être d'origine hémodynamique, mécanique (HTA), biochimique (hypoxie, tabagisme, diabète, LDLc oxydé) ou infectieuse.

- LDLc s'infiltré dans le sous-endothélium, sera oxydé et devenir cytotoxique.

- L'endothélium lésé favorise : libération de substances chimiotactiques et recrutement de monocytes, qui pénètrent dans l'intima, captent LDLc oxydé et se

transforment en macrophages puis en cellules spumeuses. Les macrophages vont entretenir une réaction inflammatoire et sécréter des métalloprotéases qui peuvent entraîner la rupture de plaque.

- Les cellules musculaires lisses (CML) migrent de la média vers l'intima, se multiplient et sécrètent collagène et matrice extracellulaire => chape fibreuse. L'athérosclérose est installée.

- Les lipides vont également s'accumuler dans le milieu extracellulaire puis se regrouper au sein d'un noyau lipidique.

- Les cellules endothéliales endommagées libèrent moins de monoxyde d'azote et prostacycline, et sécrètent des substances pro-thrombogènes.

Evolution :

- Stade précoce : strie lipidique. Lésion réversible, mais évolue souvent vers la plaque d'athérome.

- Plaque d'athérome : lésion constituée = nodule fibrino-lipidique situé dans l'intima :

- Noyau lipidique : cellules spumeuses et lipides extracellulaires recouvrant un noyau central nécrotique et détruisant la limitante élastique interne.

- Chape fibreuse : sépare noyau lipidique et intima, riche en fibres de collagène, CML et MEC.

- Cette plaque fait saillie à l'intérieur de l'artère => turbulences, qui vont encore favoriser son développement.

- En vieillissant cette plaque va devenir dure et se calcifier => moins dangereuse.

- Il faut différencier les plaques fibreuses stables qui évoluent très progressivement, des plaques instables «molles» comportant un noyau lipidique important qui présentent un risque évolutif aigu.

Plaque d'athérome sténosante non rompue :

Développement de la plaque d'athérome => réduction progressive de la lumière artérielle, devenant alors symptomatique.

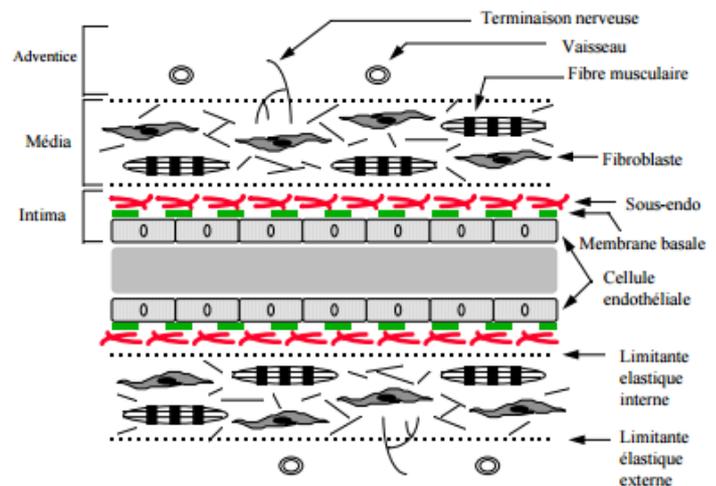
Plaque d'athérome rompue = thrombose :

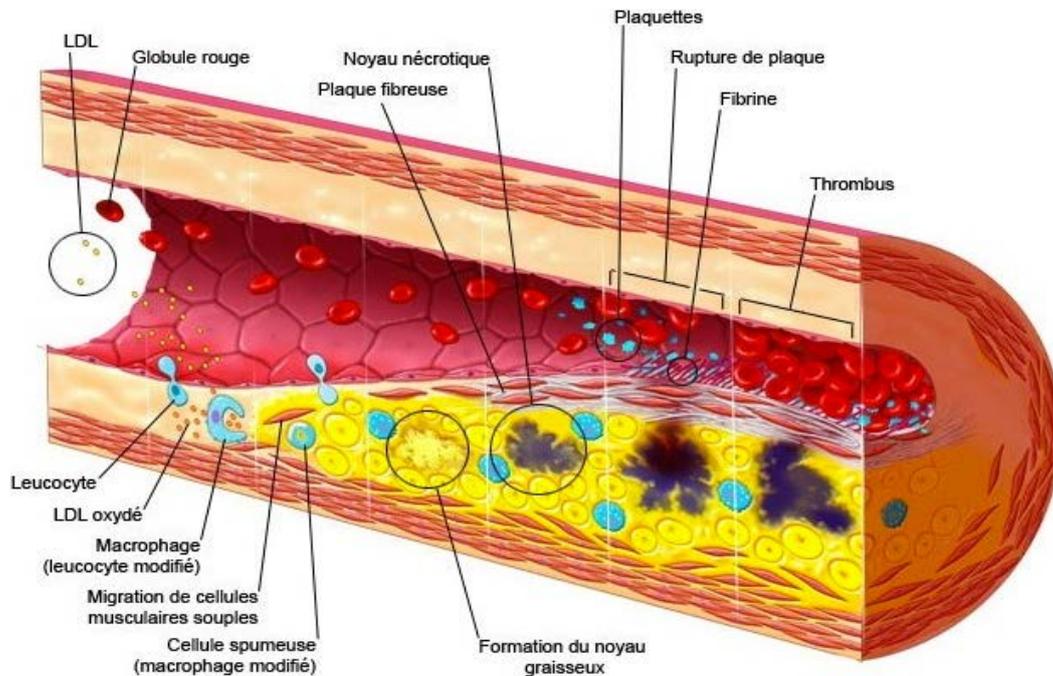
Si plaque instable : SCA, ischémie aiguë des membres ou AVC. Cette instabilité peut survenir à tout moment sur une plaque évoluée.

La transformation d'une plaque simple en compliquée est liée à des phénomènes inflammatoires locaux qui vont mettre à nu le sous-endothélium thrombogène.

Le thrombus peut réduire la lumière de façon brutale sans l'occlure ou devenir occlusif => nécrose tissulaire.

De plus des fragments peuvent se détacher et obstruer des artères plus petites.





B-Facteurs entretenant ou aggravant :

1-Facteurs constitutionnels :

Age : accroît avec l'âge.

Sexe : homme > femme jusqu'à la ménopause où cette différence diminue ou disparaît (effet hormonal protecteur chez la femme).

Génétique : Certaines familles ont un risque élevé indépendant d'autre FDR.

2-FDR majeurs : pouvant être évités ou traités :

Hyperlipémie : L'entrée est d'autant plus importante que le taux de LDLc sanguin est élevé, l'accumulation du LDLc est responsable d'épaississement, et d'une inhibition locale l'action vasodilatatrice de NO d'origine endothéliale.

HTA :

- Accroît la force de cisaillement qui s'applique sur l'endothélium, ce processus peut modifier l'orientation des cellules endothéliales et augmente le captage de LDLc.

- Responsable d'un épaississement des artères et donc augmentation de leur rigidité.

Tabagisme : Entraîne une modification de viscosité plasmatique, agrégation plaquettaire et activité artérielle et diminue la vasodilatation.

Diabète : Entraîne une modification quantitative et qualitative des lipoprotéines => hypertriglycéridémie, baisse du HDLc, modification des paramètres de l'hémostase (augmentation de fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activation de plasminogène) et augmentation de la pression artérielle.

3-FDR mineurs :

Sédentarité.

Obésité : corrélée à l'incidence des maladies ischémiques, surtout androïde, elle s'accompagne d'hyper insulinémie.

Mode de vie stressant

Inflammation chronique : CMV.

CONCLUSION :

- Maladie entraînant plusieurs pathologies

- La connaissance de la physiopathologie : ouvre des voies thérapeutiques et préventives multiples. Perspectives thérapeutiques.

Q 56 : – L'OSTEOGENESE

PLAN :

INTRODUCTION

OSSIFICATION ENDOMEMBRANEUSE

OSSIFICATION ENDOCHONDRALE

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'**os** = **tissu conjonctif** richement vascularisé et métaboliquement **très actif**, formé par des cellules spécifiques (**ostéoblastes** et **ostéoclastes**) dispersées dans une **matrice extracellulaire solide** riche en calcium et phosphore.
- L'**ostéogenèse (ou ossification)** = processus par lequel s'élabore l'os.
- Avant 8^{ème} semaine de gestation, le squelette d'embryon est composé de membrane fibreuse et cartilage hyalin. Ensuite l'os se développe par remplacement du tissu conjonctif par **2 mécanismes** : **ossification endo-membraneuse** (tissu osseux se dépose directement dans mésenchyme) et **ossification endochondrale** (tissu osseux remplace un cartilage hyalin préexistant).

OSSIFICATION ENDOMEMBRANEUSE : milieu conjonctif

Concerne les os de membrane (**os plats du crâne, clavicule...**) :

1. Les **cellules mésenchymateuses** s'agglomèrent sous forme d'îlots, où se forment le **centre d'ossification** (processus régulé par des polypeptides de famille Wnt, Hedgehog et des facteurs de croissance.)
2. **Se différencient en ostéoblastes** et sécrètent matrice osseuse non-minéralisée (**l'ostéoïde**).
3. D'autres centres d'ossification se développent et fusionnent, formant un réseau de **travées = os spongieux primaire**.
4. l'os endomembraneux primitif est appelé **os réticulaire** (du fait de l'orientation aléatoire des fibres de collagène).
5. Phosphate de calcium se dépose dans matrice osseuse (**minéralisation**) qui s'étale **par apposition** successive d'ostéoblastes produisant une nouvelle couche de tissu ostéoïde.
6. La minéralisation aboutit à l'inclusion des ostéoblastes devenant des **ostéocytes**, et l'occlusion partielle des canaux périvasculaires qui vont assurer **l'hématopoïèse**.
7. **Transformation d'os réticulaire en os lamellaire** (faisceaux réguliers).

Les lamelles se disposent autour d'un vaisseau sanguin central occupant canal de Havers pour former les **ostéons** ou **systèmes haversiens**. L'os spongieux persiste au centre (**diplœ**).

8. Condensation des couches externe et interne de tissu conjonctif pour former respectivement **périoste** et **l'endoste**, contenant des cellules à potentiel ostéoprogéniteur.

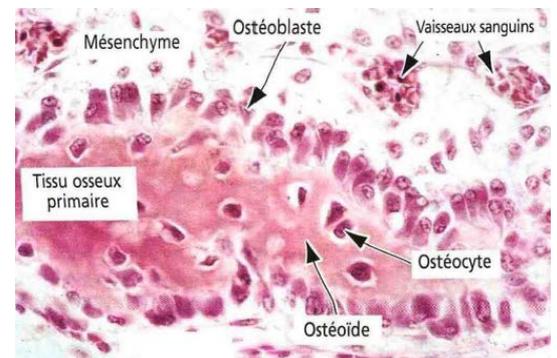
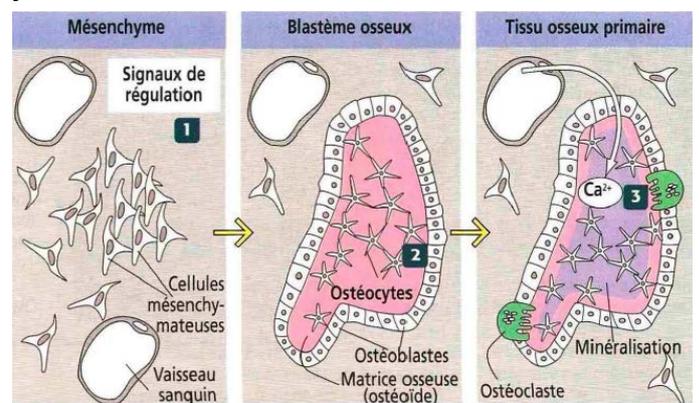
➔ À la naissance, le développement osseux n'est pas achevé et les os du crâne sont séparés par des espaces (**fontanelles**) contenant du tissu ostéogénique.

OSSIFICATION ENDOCHONDRALE : milieu cartilagineux

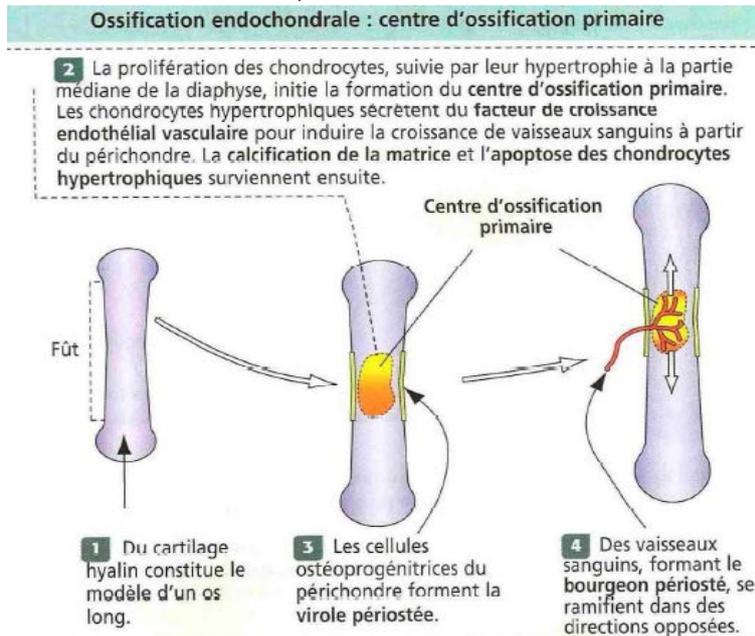
Concerne les **os longs, colonne vertébrale et pelvis**.

A- Formation du centre d'ossification primaire :

- Dériver de la **prolifération de chondrocytes**. Ces derniers **s'hypertrophient** et synthétisent MEC contenant **collagène type X**.
- Les chondrocytes hypertrophiques sécrètent des facteurs angiogéniques (VEGF...) induisant **formation de vaisseaux sanguins** provenant du périchondre.
- **Apoptose** des chondrocytes hypertrophiques avec **calcification de la matrice**.
- En même temps, les cellules **chondrogéniques du périchondre se différencient en ostéoblastes** qui forment le bourgeon périosté.

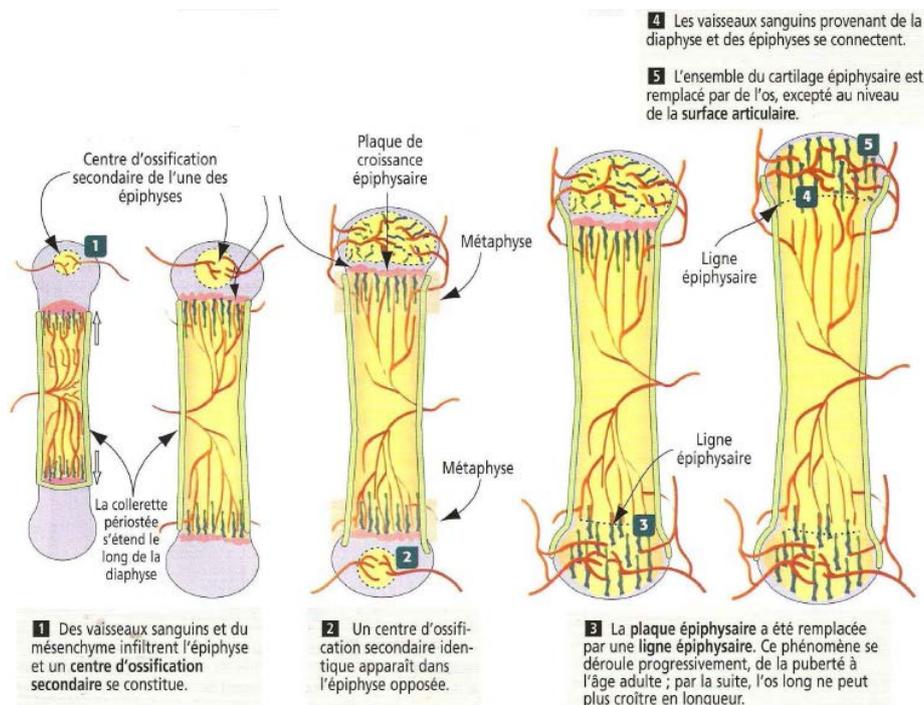


- Bourgeon périosté envahit diaphyse, **les ostéoblastes élaborent de l'os** sur les travées de cartilages calcifiés.
- **Les ostéoclastes** se développent pour résorber les travées de cartilages calcifiés au fur et à mesure que le bourgeon périosté s'épaissit et s'allonge.
- L'hématopoïèse débute dans la cavité médullaire primitive.



B- Formation des centres d'ossification secondaires :

- Après la naissance, des **vaisseaux sanguins et du mésenchyme** infiltrent l'épiphyse et des centres d'ossification secondaires se constituent.
- Le cartilage hyalin de l'épiphyse est remplacé par l'os spongieux, excepté au niveau de la **surface articulaire** et **cartilage de conjugaison** (situé entre épiphyse et diaphyse) qui sera responsable ultérieurement de la **croissance en longueur de l'os**.



C- Différentes zones d'ossification endochondrale :

Le centre d'ossification primaire **s'étend longitudinalement vers les 2 extrémités du cartilage**. On distingue quatre **zones principales** (de l'extrémité du cartilage vers centre d'ossification) :

Zone de réserve : constituée de **cartilage hyalin primitif**.

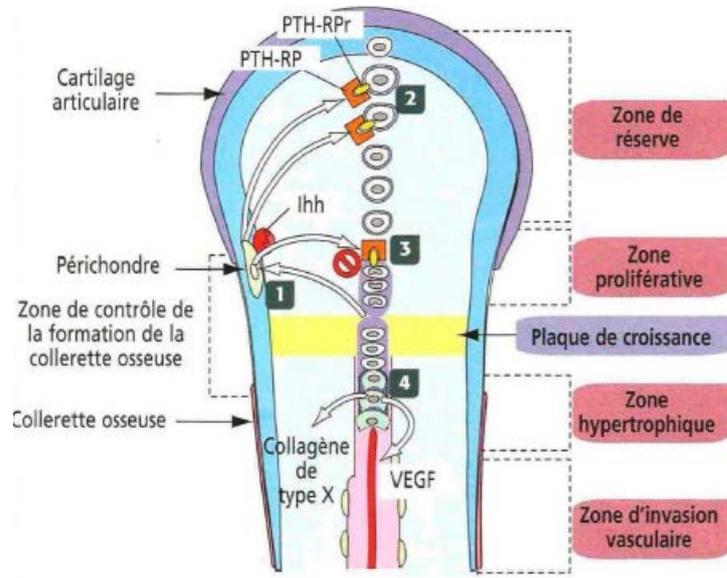
Zone proliférative : prolifération active des chondrocytes s'alignant en colonnes, mécanisme aboutissant à **l'allongement de l'os**.

Zone hypertrophique : zone d'apoptose des chondrocytes hypertrophiques et calcification de la matrice territoriale.

Zone d'invasion vasculaire : envahie par vaisseaux sanguins et cellules ostéoprogénitrices qui vont se différencier en **ostéoblastes** pour déposer l'ostéoïde.

→ Le cartilage est progressivement remplacé par l'os. Le dépôt d'ostéoïde est suivi de la formation de **spicules osseux** puis de **travées**.

La protéine Ihh et PTH-RP stimulent la prolifération des chondrocytes et retardent leur hypertrophie au niveau du cartilage de conjugaison afin de permettre une croissance longitudinale des os longs jusqu'à la puberté (*déficit en Ihh est responsable du nanisme, dysfonctionnement de la PTH-RP est responsable de chondrodysplasie métaphysaire*).



CONCLUSION :

- L'ostéogenèse = processus permettant l'élaboration de l'os, débute dans la vie embryonnaire et s'achève après la naissance.
- Après l'ostéogenèse, le développement des os se poursuit durant toute la vie = **croissance osseuse** qui sert au remaniement et à la consolidation des os.

Q57 : – SYSTEME DE COMPLEMENT : ACTIVATION, REGULATION

PLAN :

INTRODUCTION
PROTEINES
ACTIVATION
REGULATION
ACTIVITES BIOLOGIQUES
EPLORATION
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Ensemble de protéines et glycoprotéines faisant partie du SI, constitué de protéines solubles et membranaires qui interagissent entre elles et avec certaines membranes biologiques.

- Activités biologiques : réaction inflammatoire, phagocytose, neutralisation des virus, élimination du complexe Ag-Ac, présentation de l'Ag et régulation de RI.

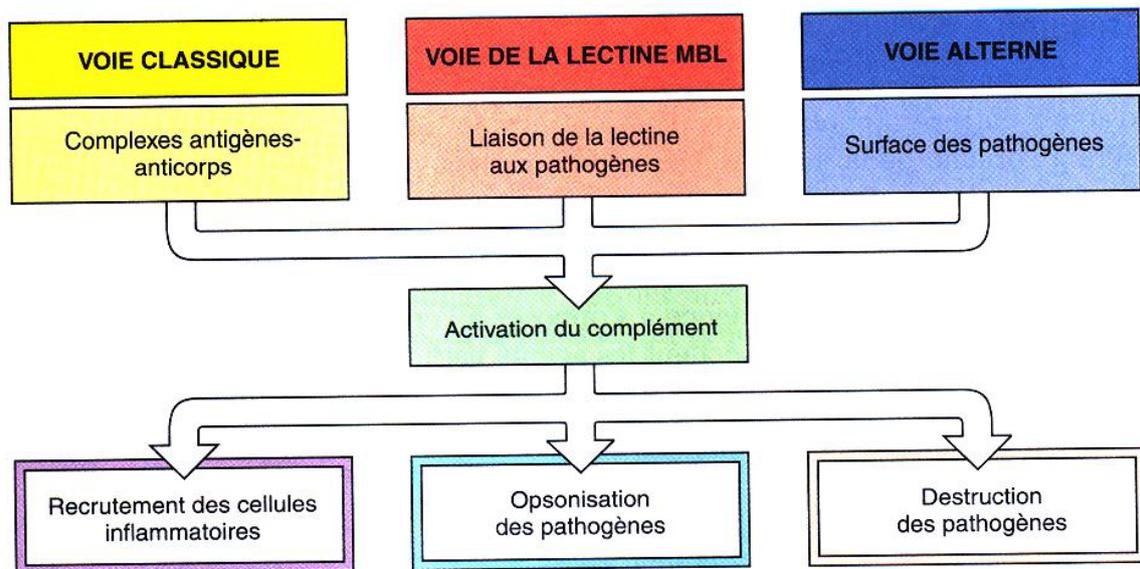
- Synthèse : foie, cellules intestinales, monocytes/macrophages.

- 3 voies d'activation : classique et alterne, les 2 aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM).

-Pathologie+++ :

Hypercomplémentémies (syndromes inflammatoires)

Hypocomplémentémies par consommation (connectivites (lupus)) ou par diminution de synthèse (angioedème), ou déperdition (grand brûlé).



PROTEINES DU COMPLEMENT :

1-Voie classique :

Composants natifs (C1, C2, C3, C4)

Produits de clivage : C4/ex clivé en

*C4b (grand fragment) se lie à surface du pathogène

*C4a (petit fragment) pro-inflammatoire

2-Voie alterne :

Composants natifs (B, D et P)

B clivée en Bb et Ba

3-Voie des lectines:

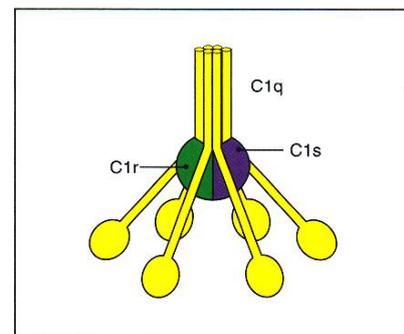
MASP1 et MASP2, sérines protéases activées sont associées à MBL. Après activation, rejoignent la voie classique

4-Facteur C1 de voie classique :

C1 est composé de C1q, C1s et C1r liés par Ca^{++}

C1q composé de 6 sous-unités identiques :

-**Tête globulaire** se lie au Fc des Igs



-Tige se lie à 2 C1s et 2 C1r+ Ca⁺⁺

5-Facteur C3 :

C3 =>facteur plasmatique le plus abondant.

Effet biologique+++=>opsonisation.

Clivage avec C3 convertase

+C3a (petit fragment)=>soluble anaphylactique.

+C3b (grand fragment)=>se lie à la surface antigénique.

6-Protéines finales du complément : C5, C6, C7, C8 et C9 → Formation CAM.

ACTIVATION DU COMPLEMENT :

A-Voie classique :

Unité de reconnaissance (UR) : activation de C1q par le complexe Ag-Ac (l'Ac est une IgM ou 2 molécules d'IgG).

Rarement par CRP, thrombine ou virus.

Unité d'activation (UA) : clivage (par C1s) de C4 en C4a+C4b et de C2 en C2a+C2b=>formation (en présence du Mg) du complexe C4b-C2a=C3-convertase classique.

Unité d'attaque membranaire (UAM) : clivage (par C3-convertase) de C3 en C3a+C3b =>complexe C4b-C2a-C3b=C5-convertase classique.

Puis clivage par C5-convertase de C5 en C5a+C5b.

B-Voie alterne :

UR : Activation par polysaccharides, lipopolysaccharides ou endotoxines bactériennes.

En présence de Mg²⁺, C3b et B forment complexe C3b-facteurB

UA : clivage par facteurD du facteurB en Ba+Bb avec expulsion de Ba=>complexe C3b-Bb=C3-convertase alterne.

UAM : clivage (par C3-convertase) de C3 en C3a+C3b=>complexe(C3b)₂Bb=C5-convertase alterne, puis clivage par C5-convertase de C5 en C5a+C5b.

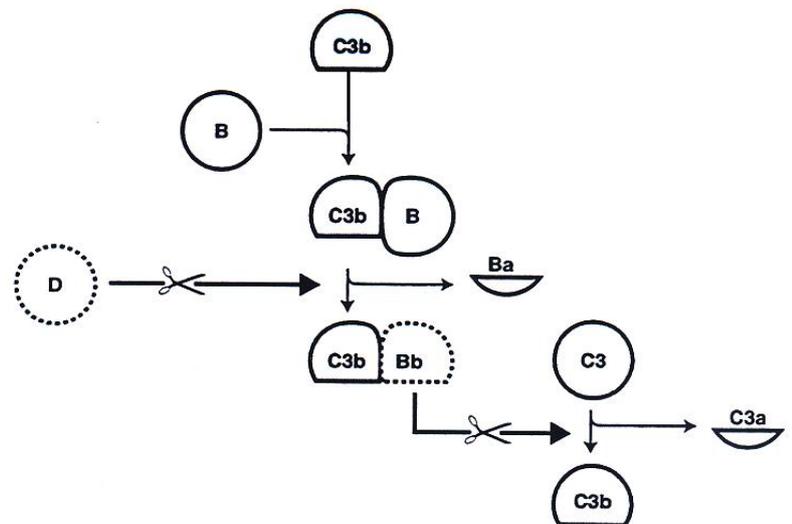
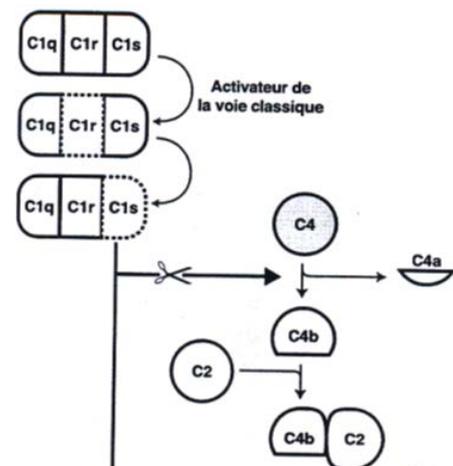
C-voie des lectines : activée lorsque la lectine liant le mannose, se lie aux résidus mannose terminaux des glycoprotéines de surface des microbes. Elle active les protéines de voie classique. Si activation déclenchée en l'absence d'anticorps=>immunité innée.

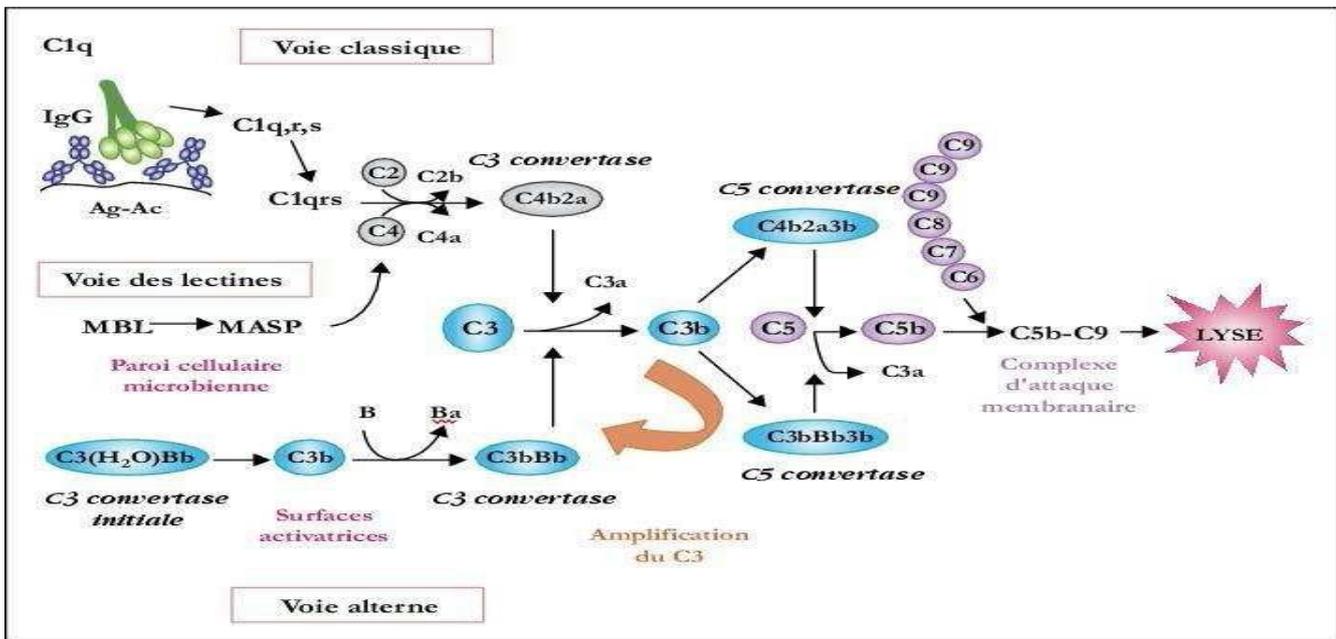
D-voie commune (CAM)

-Phase effectrice

-Fixation de C5b sur la membrane cellulaire, entraîne fixation de C6, C7, C8, puis C9, le tout se polymérise sous forme de MAC=C5b-C6-C7-C8-C9 (10-15 unités C9)

-Formation de pores transmembranaires hydrophiles → lyse cellulaire (entrée d'H₂O)





REGULATION :

1-Inhibiteurs circulants :

- C1 inhibiteur** : de voie classique
Se lie à C1r et C1s et les détache de C1q
- Facteur(H)** : Agit en cofacteur du facteur I
Se lie à C3b et déplace Bb
- Facteur I** : Protéine à sérine clivant C3b
Synergie avec facteur(H)

2-Inhibiteurs membranaires :

- DAF (Decay-accelerating factor) ou CD55** =>accélère dégradation du C3bBb
- Récepteur 1 du complément(CR1)** : Fixe C3b et le dissocie des complexes convertasiques de toutes les voies.
- Protéine CD59** (surface des cellules)=>Inhibe formation du CAM.

ACTIVITES BIOLOGIQUES

1-Fragments libres :

- C3a, C4a, C5a (anaphylatoxines)
- Activité pro-inflammatoire :
 - *vasodilatation (rougeur-chaueur)
 - *perméabilité vasculaire (œdème)
 - *contraction des muscles lisses (douleur)
- Récepteurs cellulaires sur les macrophages et neutrophiles, basophiles et mastocytes.
- Recrutement d'anticorps, protéines du complément et phagocytes au site de l'infection.
- Activité contrôlée par carboxypeptidases.

2-Fragments fixes :

- Lyse d'agents pathogènes (CAM).**
- Opsonisation** : effet central, facilite la capture et la dégradation des Ag par les cellules phagocytaires.
- solubilisation des complexes immuns** et leur interaction avec cellules phagocytaires.

EXPLORATION :

- Dosage d'activité totale (mesure de l'activité hémolytique du complément(CH50))
- Dosage fonctionnel du complément (protéines du complément)
- Rechercher la consommation du complément.

CONCLUSION

Ensemble de protéines qui s'activent en cascade par 3 voies.
Intervient dans la RI et l'inflammation.
Intérêt : le complément intervient dans la physiopathologie de certaines vascularites et réactions anaphylactiques.

Q58 : – MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNITÉ

PLAN :

INTRODUCTION

RAPPEL DES MECANISMES DE TOLERANCE

MÉCANISMES DE RUPTURE DE TOLERANCE

MECANISMES LESIONNELS DES MAI

FACTEURS DE RISQUE

CLASSIFICATION DES MAI

TRANSFERT MAI MAMAN-FŒTUS

PRINCIPES DE TRAITEMENT

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- L'auto-immunité est une RI contre un ou plusieurs antigènes du soi.
- MAI : lésion tissulaire ou altération d'une fonction physiologique due à une réaction auto-immune pouvant toucher n'importe quel organe du corps.
- Auto-immunité naturelle = élimination d'auto-Ag détruits ou vieillis et régulation de RI.
- Auto-immunité pathologique = auto-agressivité responsable du développement des MAI.

RAPPEL DES MECANISMES DE TOLERANCE :

Tolérance immunitaire = absence de réponse spécifique à un antigène.

A-Tolérance centrale des LT :

Réarrangement des différents segments de gènes des TCR



Large répertoire de TCR avec différents spécificités

↓ Sélection positive

Seuls les lymphocytes portant des TCR capables d'interagir avec nos propres molécules HLA sont conservés

↓ Sélection négative

Elimination des LT autoréactifs, portant des TCR spécifiques des Ag du soi (Tolérance du soi)

B-Tolérance centrale des LB :

- Délétion clonale centrale (Arrêt de différenciation du LB autoréactif)
- Anergie (LB autoréactif rencontre l'auto-Ag dans la MO et il est anergisé)

C-Tolérance périphérique des LT :

- Phénomène d'ignorance immunitaire : Les LT autoréactifs échappant à la sélection négative circulent uniquement dans le sang, la rate et les ganglions donc ne rencontrent pas l'auto-Ag.
- Anergie : Absence du 2^{ème} signal d'activation des LT.
- Délétion clonale périphérique : Elimination des LT autoréactifs par apoptose quand ils rencontrent un auto-Ag non rencontré dans le thymus.

D-Tolérance périphérique des LB :

- Ags thymo-dépendants (LT anergisé donc pas d'activation des LB)
- LB anergisé par contact en périphérie avec des auto-Ag circulants solubles.

MÉCANISMES DE RUPTURE DE TOLERANCE :

A-Activation des cellules auto-réactives ignorantes :

Ag Auto-séquestrés :

- Ag ignorés par SI par leur localisation anatomique => Ag du cristallin, spermatozoïdes
- Si lésion traumatique d'un œil (antigènes du cristallin séquestrés) => lésion auto-immune possible de l'autre œil (ophtalmie sympathique)

B-Activation des cellules auto-réactives anergiques :

1-Mimétisme moléculaire :

Certains Ag d'un agent infectieux viral ou bactérien partagent des épitopes communs avec des antigènes du soi. (Diabète auto-immun inuit par virus Coxsackie B4)

2-Stimulation polyclonale spécifique :

- Levée d'anergie et par conséquent stimulation des lymphocytes autoréactifs.
- IFNa (TRT d'HVC) : Activation des LT. (Thyroïdite patients traités)

MECANISMES LESIONNELS DES MAI :

A-Rôle des anticorps :

1-Anticorps opsonisants et cytolytiques :

- Ac anti-GR=>Anémie hémolytique auto-immune
- Ac anti-plaquettes=>Purpura thrombopénique auto-immun.

2-Anticorps bloquants :

Anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine=>myasthénie

3-Anticorps stimulants :

Effet agoniste des Ac. Maladie de Basedow/ex :

- Ac anti-récepteurs de TSH miment les effets de TSH
- Hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes
- Développement du goitre

4-Dépôts de complexes immuns :

Ex : LED (dépôt de CI dans différents tissus comme la jonction dermo-épidermique et glomérules rénaux)

B-Rôle pathogène des LT :

Les LT-CD4 peuvent participer à la réaction inflammatoire par synthèse de cytokines ou exercer un pouvoir cytotoxique direct par l'expression de récepteurs d'apoptose.

Les LT-CD8 peuvent induire des lésions cellulaires par l'exocytose de molécules cytotoxiques ou l'engagement de récepteurs conduisant à l'apoptose.

FDR :

A-Génétiques : Toutes les MAI ont une composante génétique

1-Système HLA :

Soit inefficacité dans la présentation du soi dans le thymus et donc pas d'élimination des lymphocytes autoréactifs.

Soit les peptides présentés par ces HLA ne stimulent pas les LT régulateurs.

Spondylarthrite ankylosante | **B27**

2-Gènes du complément :

- Déficit homozygotes de C1q, C2, C4
- Syndrome lupique

3-Déficience de Fas(CD95) =>élimination insuffisante des lymphocytes auto-réactifs.

4-Gènes de cytokines (IL-2; IL-2Ra/b)

-Déficit de cellules T régulatrices=>Plusieurs MAI

B-Environnementaux :

1-Médicaments : Hépatite chronique active/Halothane

2-Hormones :

- Femmes surtout+++
- Débutent pendant les années d'aptitude à la reproduction.

Ex: œstrogènes impliqués dans LED.

3-Infections : mimétisme moléculaire

- Glycoprotéines Campylobacter jejuni :
Gangliosides et glycolipides associés à la myéline=>Syndrome de Guillain-Barré
- Protéine nucléaire du virus Coxackie B4 :
Glutamate décarboxylase des îlots pancréatiques=>Diabète insulino-dépendant

CLASSIFICATION DES MAI :

MAI spécifiques d'organes	MAI systémiques
Diabète I Maladie de graves...	Arthrite rhumatoïde LED...

TRANSFERT MAI MAMAN-FŒTUS:

Maladie	Anticorps	Symptôme
Maladie de graves	Anti-récepteur de TSH	hyperthyroïdie

PRINCIPES DE TRAITEMENT:

Supprimer la réaction immunitaire

Substituer la fonction de l'organe lésé.

CONCLUSION :

-Il arrive que le SI perde sa remarquable capacité de distinguer le soi du non soi

-L'organisme sécrète des auto-Ac et des LT effecteurs contre des auto-Ag de ses propres tissus, causant leur destruction et l'altération de leurs fonctions=>auto-immunité

Q 59 : – COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE : CARACTERISTIQUES ET PROPRIETES, CMH ET MALADIES

PLAN :

INTRODUCTION
 CARACTERISTIQUES
 PROPRIETES
 PRODUITS MOLECULAIRES DU CMH ET LEUR EXPRESSION
 CMH ET MALADIES
 CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Ensemble de gènes étroitement liés qui codent pour des protéines membranaires (HLA) impliquées dans la présentation de peptides au récepteur des lymphocytes T (TCR).

- CMH = Complexe : ensemble de gènes

Majeur : par l'intensité de la réponse allogénique de greffe et présence d'Ac reconnaissant CMH

Histocompatibilité : implication dans les phénomènes de rejet de greffe

- Intérêt :

Implication en greffe et transplantation d'organes

Relations avec certaines maladies (SPA et HLA B27+++...)

Anthropologie (étude de populations...)

Intérêt médico-légal (exclusion de paternité)

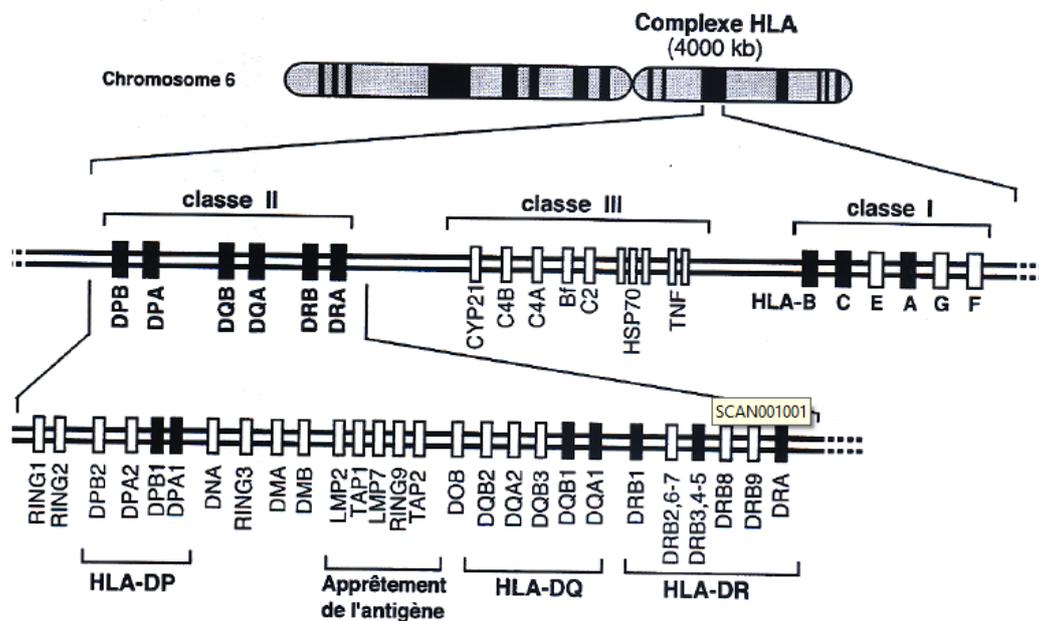
CARACTERISTIQUES :

Le CMH est divisé en 3 régions codantes (I, II, III), selon leurs propriétés biochimiques, phénotypes, fonctions, et situation sur le bras court du chromosome 6.

I : gènes HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G.

II : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP...

III : gènes codant pour certaines fractions du complément (C4, C2, Bf), gènes codant pour certaines cytokines (TNF...).



PROPRIETES :

A- Transmission en haplotype :

- Les gènes CMH sont transmis en bloc par les parents.

- Chaque enfant hérite un haplotype paternel et un maternel.

- Dans une fratrie :

Enfants ayant hérité les mêmes haplotypes => identité totale (25% des cas)

Ceux ayant hérité un seul haplotype en commun => semi-identiques (50%).

Ceux n'ayant hérité aucun haplotype commun => non identiques (25%).

B- Polymorphisme : existence de plusieurs formes alléliques à chaque locus contribuant à la **diversité immunitaire**.

C- Codominance : les molécules codées par chaque haplotype (de chaque allèle) sont coexprimées sur la membrane cellulaire : 2 HLA-A...

PRODUITS MOLECULAIRES DU CMH ET LEUR EXPRESSION :

Glycoprotéines de membranes formées de 2 sous-unités α et β .

A. Produits de classe I (CMH I) :

- Association **chaîne lourde α** et **chaîne légère β 2-microglobuline**.

- **Chaîne α** = glycoprotéine, trois parties :

Extra-membranaire N terminale (α 1, α 2, α 3)

Trans-membranaire hydrophobe

Intra-cytoplasmique C-terminale courte.

Domaines α 1 et α 2 sont polymorphes.

- **β 2-microglobuline** comporte un seul domaine extra-membranaire, permet la stabilisation de l'hétérodimère et transporte la chaîne lourde α à la membrane cellulaire.

- **Exprimés à la surface membranaire de l'ensemble des cellules nucléées** (absents sur les GRs).

B- Produits de classe II (CMH II) :

- Association chaîne α et chaîne β .

- α et β sont homologues (# CMH I), composées de 3 parties :

Extra-membranaire N-terminale (α 1, α 2, β 1, β 2)

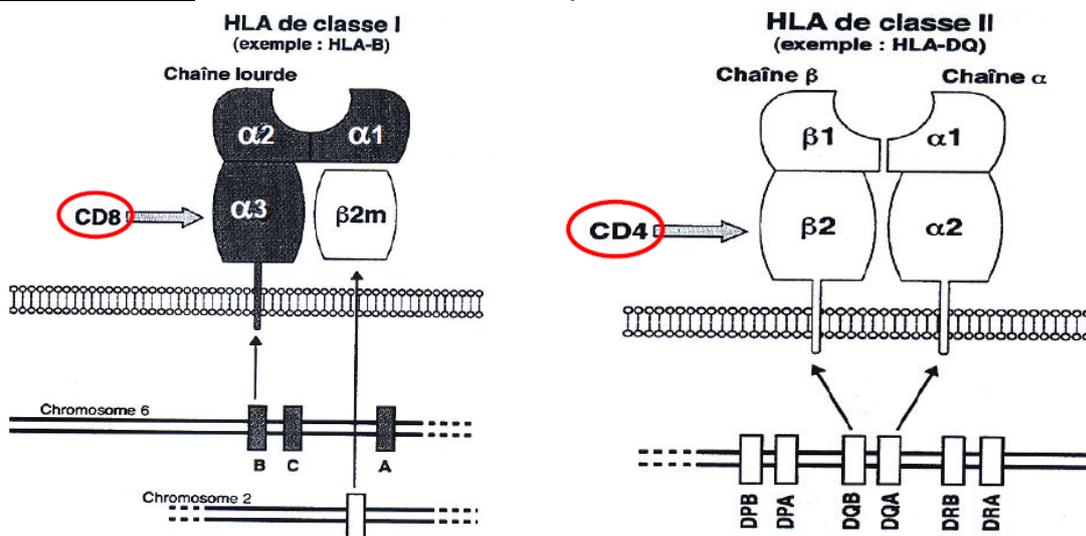
Transmembranaire

Intracytoplasmique C-terminale

Domaines α 1 et β 1 sont polymorphes.

- **Exprimés sur les CPA** : lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques. Et aussi : lymphocytes T activées, cellules épithéliales du thymus, microglie.

C- Produits de classe III : molécules C2, Bf et C4 du complément.



FONCTIONS DU CMH :

Présentation des antigènes aux lymphocytes : principale fonction+++

Ag capturé par la CPA ou cellule cible, apprêté puis lié à une molécule CMH pour être exprimé à la surface cellulaire sous forme de complexe peptide-CMH. La reconnaissance de ce complexe est spécifique et se fait par le TCR :

restriction au CMH du soi.

CMH I : présente des peptides dérivés de protéines endogènes synthétisés par des cellules du soi ou virales, aux **LT8** (cytotoxiques).

CMH II : présente des peptides venant soit de protéines exogènes à développement extracellulaire, soit de protéine membranaire ou sécrétée, aux **LT4** (Helper).

Distinction du soi et non soi.

Rôle dans le rejet des greffes (incompatibilité HLA entre donneur/receveur).

Réaction du greffon contre l'hôte

CMH ET MALADIES :

A- Association HLA/Maladies : certains phénotypes d'HLA prédisposent aux maladies auto-immunes

A3	Hémochromatose
B8	Myasthénie, Addison, Basedow
B27	SPA+++, arthrite psoriasique, arthrite réactionnelle
DQ2/DQ8	Maladie cœliaque
DR2	SEP, LES, Goodpasture
DR3	DT1, SEP, Basedow, Hashimoto, Addison
DR4	DT1, PR, Addison
DR5	Hashimoto

B- Transplantation : l'histocompatibilité HLA est obligatoire dans beaucoup de transplantations pour prévenir le rejet de greffe : moelle osseuse, reins, cœur. **L'identification des molécules d'HLA est nécessaire chez le receveur et donneur => typage d'HLA par test de microlymphotoxicité** (détection des molécules HLA à la surface des lymphocytes).

CONCLUSION :

- Principale fonction = présentation de l'Ag aux lymphocytes par CPA.
- Exploration de CMH est nécessaire dans certaines situations (transplantation, maladies auto-immunes, paternité...)
et se fait par :

Biologie moléculaire : déterminer les allèles d'un individu

Sérologie : détection des molécules HLA à la surface des lymphocytes.

Biochimie (électrophorèse).

Q 60 : - LA TECHNIQUE DE PCR : PRINCIPE, VARIANTES ET PRINCIPALES APPLICATIONS

PLAN :

INTRODUCTION

PRINCIPE

VARIANTES

PRINCIPALES APPLICATIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- PCR (Polymerase Chain Reaction), ou amplification élective in vitro : technique permettant d'amplifier énormément le nombre de copies d'une séquence spécifique d'ADN, même si la quantité initiale est très faible.
- Cette méthode de biologie moléculaire a été mise au point en 1985 par Kary Mullis (prix Nobel de chimie 1993).

PRINCIPE :

La PCR permet d'amplifier spécifiquement de façon exponentielle une séquence d'ADN, à partir d'une très petite quantité de matériel, et faciliter ainsi son analyse.

Milieu réactionnel :

- ADN contenant la séquence à amplifier
- Deux amorces oligonucléotidiques monobrins complémentaires chacune d'une des extrémités du fragment à amplifier.
- Déoxynucléotides libres dATP, dCTP, dGTP, dTTP qui sont incorporables pour former le brin d'ADN néosynthétisé.
- Enzyme permettant la synthèse d'un néobrin à partir des amorces (ADN polymérase thermostable Taq DNA).
- MgCl₂ et une solution donnant au milieu réactionnel un pH et une concentration saline optimale pour le fonctionnement de l'enzyme.

Le tube contenant le milieu réactionnel est placé dans un thermocycleur qui délivre à chaque instant au milieu réactionnel une température donnée permettant la réalisation de l'une des 3 étapes du cycle de PCR.

La PCR standard est basée sur :

- L'action d'une ADN polymérase thermostable (Taq polymérase).
- La connaissance des séquences flanquant de l'ADN cible, ce qui permet de synthétiser des amorces de 15 à 25 paires de bases. Ces amorces (ou primers) seront, une fois hybridées à leurs séquences complémentaires respectives, allongées dans le sens 5' 3'.
- La répétition pendant une trentaine de fois d'un cycle d'amplification fait de 3 étapes :
 - * Dénaturation, se fait à 94° et permet la séparation des 2 brins d'ADN.
 - * Hybridation des amorces délimitant le fragment à amplifier. La température d'hybridation est spécifique de chaque couple d'amorces. L'hybridation est permise grâce à un abaissement de la température. Cette étape conditionne la spécificité de la réaction+++.
 - * Extension d'amorces à 72°. Permet la synthèse des deux nouveaux brins d'ADN par incorporation des 4 désoynucléotides triphosphates (dNTP)

Chaque brin néosynthétisé sert de matrice pour une nouvelle synthèse au cycle suivant.

Après n cycles on aura une amplification exponentielle de la séquence d'ADN cible (**2ⁿ** copies où **n** représente le nombre de cycles effectués)

La PCR est donc une combinaison de réactions enzymatiques et de dénaturation physicochimique par la chaleur. Elle permet de produire, en quelques heures, de grandes quantités d'ADN de la région à étudier. Cette quantité est suffisante pour être visualisée sous forme d'une bande fluorescente directement par électrophorèse et après coloration au bromure d'éthidium.

VARIANTES :

A-PCR en temps réel :

- Utilise le principe de base de la PCR classique, avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction.
- A chaque cycle d'amplification, la quantité d'ADN est mesurée grâce à un marqueur fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits.

- Ceci permet d'obtenir une cinétique de la réaction et donc la quantification de l'ADN.
- Quantification du signal fluorescent en temps réel par les **agents intercalants** et les **sondes marquées**.

B- RT-PCR :

- RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) : PCR après transcription inverse d'un ARN en ADN complémentaire (ADNc).

C- Autres :

- PCR multiplexe
- Meta-PCR
- PCR emboîtée
- PCR asymétrique
- PCR à asymétrie thermique entrelacée
- PCR en gradient de température
- PCR en point final
- PCR par essais
- PCR sur colonie
- TP-PCR (Triplet Repeat primed)

PRINCIPALES APPLICATIONS : la PCR a de multiples applications, dans tous les domaines des sciences de la vie.

A- Détection d'une séquence spécifique d'ADN :

La technique PCR standard, permet de confirmer ou non la présence dans l'ADN étudié d'une séquence spécifique recherchée. Exemples :

En microbiologie : Recherche chez l'homme de séquences minoritaires spécifiques d'un agent infectieux donné (HCV, HIV). Pour les virus à ARN, on fait procéder la PCR par RT-PCR.

En génétique humaine :

- Recherche de séquences spécifiques du chromosome Y=> diagnostic de sexe.
- L'amplification simultanée de plusieurs séquences dispersées dans une région donnée afin d'explorer un gène donné (PCR multiplex).
 - Recherche des délétions du gène de la dystrophine (myopathie de Duchenne)
 - L'analyse moléculaire du bras long du chromosome Y permet de mée des microdélétions des régions AZF (azoospermia factor)

B- Détection d'une variation de séquence :

- Etude d'une variation de la taille du segment amplifié. (Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE)
- Détection des marqueurs génétiques déterminés par des variations de taille : Les VNTR (Variable Nucleotides Tandem Repeats) et les CA repeat ou STR (Short tandem repeat)
- Recherche d'une mutation qui supprime ou crée un site de restriction.
- PCR avec création artificielle d'un site pour enzyme de restriction
- Diagnostic moléculaire des amyotrophies spinales infantiles par la mise en évidence de la délétion télomérique du gène *SMN* (95% des patients)

CONCLUSION :

La PCR est technique intéressante et performante de laboratoire à pratiquer.

Elle peut être mise en œuvre en compléments des autres méthodes de diagnostic disponibles.

Q 61 : - METHODES DE DIAGNOSTIC EN VIROLOGIE : DIRECTES ET INDIRECTES

PLAN :

INTRODUCTION

DIAGNOSTIC DIRECT

DIAGNOSTIC INDIRECT

CONCLUSION

INTRODUCTION :

Le diagnostic virologique repose sur deux approches :

- Diagnostic direct, décelant dans les produits biologiques la présence du virus ou de ses composants, antigènes ou génomes viraux.
- Diagnostic indirect, décelant l'apparition dans le sang d'une réponse immunitaire sous forme d'anticorps spécifiques du virus.

Ces deux approches ne s'excluent pas et sont parfois complémentaires.

DIAGNOSTIC DIRECT :

A- Microscopie électronique :

- Recherche des particules virales (doivent être en concentration suffisante dans les prélèvements examinés (10^6 /mL)).
- Méthode de référence
- Applicable à tous les produits pathologiques
- Mais, matériel coûteux.

B- Recherche de virus infectieux après inoculation de culture cellulaire in vitro :

- Technique classique qui amplifie les virus
- Nécessite quelques jours, voire quelques semaines.
- Effet cytopathique (ECP) : témoin visible en microscopie optique de la multiplication lytique du virus. Les cellules en cultures in vitro (qui sur le support de verre ou de plastique, apparaissent normalement plates, confluentes, peu réfringentes) s'arrondissent, deviennent réfringentes et se détachent du support dans le milieu de culture.
- La coloration de la culture cellulaire permet parfois de voir des inclusions de matériel anormal.
- Généralement, les virus à ARN donnent des inclusions cytoplasmiques, tandis que les virus à ADN donnent des inclusions nucléaires.
- Lorsque l'ECP est tardif ou absent : recherche de l'antigène viral (immuno-cyodiagnostic) ou des génomes viraux.

C- Détection rapide d'antigène viral directement dans les produits biologiques :

- Praticué à l'aide d'anticorps antiviraux (souvent monoclonaux).
- Recherche de matériel viral dans le cytoplasme ou le noyau (correspondant éventuellement à des inclusions), cela en immunofluorescence ou immunoperoxydase (anticorps antiviraux conjugués à un fluorochrome ou à une enzyme catalysant une réaction colorée).

Détection d'antigènes solubles (indépendants de tout support cellulaire) dans les **produits pathologiques liquides ou extraits liquides**, selon plusieurs techniques :

- Technique **ELISA** où la réaction antigène-anticorps implique une adsorption de réactifs sur le fond d'un puits en plastique, puis une réaction enzymatique colorée dans le liquide du puits (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*),
- Immunodiffusion sur **bandelette** de papier,
- Immunofiltration
- Test au latex où une suspension de particules de latex enrobées d'anticorps antiviraux est mélangée à un extrait liquide de produits biologiques

D- Détection des génomes viraux directement dans les produits biologiques :

- Applicable à tous les virus, notamment à des virus difficiles ou impossibles à isoler.
- Repose sur l'hybridation par une sonde nucléique spécifique (complémentaires d'un segment d'acide nucléique viral connu) avec les acides nucléiques du virus correspondant éventuellement présents dans le produit biologique.
- Peut se faire directement sur les produits biologiques ou après PCR.

DIAGNOSTIC INDIRECT :

Principe : caractériser les anticorps éventuellement présents dans le sérum du sujet, anticorps spécifiques du virus ou des virus que l'on estime impliqué dans le syndrome clinique.

A- Différentes techniques :

1- Réaction de neutralisation : réaction de référence car les anticorps neutralisants sont parmi les plus spécifiques.

2- Réaction ELISA : automatisable et permet la recherche soit des IgG, soit des IgM spécifiques d'un virus donné.

3- Western blot : généralement utilisée comme confirmation d'une réaction de dépistage positif en ELISA. Elle analyse séparément les différents anticorps produits vis-à-vis des différents composants antigéniques d'un virus donné

4- Test au latex où les particules enrobées d'antigène viral, vont se trouver agglutinées par l'intermédiaire des anticorps viraux correspondants présents dans le sérum.

B- Que chercher par le sérodiagnostic ?

- Pour le **diagnostic d'une infection actuelle**, rechercher :
 - soit une **augmentation significative du titre des anticorps à l'examen de deux sérums**
 - soit la **présence d'IgM spécifiques** (rubéole ou HVA /ex).
- La seule **présence d'IgG spécifiques** dans un sérum unique signifie **trace immunitaire de l'infection mais ne permet pas de dater cette infection.**

C- Limites du diagnostic indirect

- Faux négatifs en cas d'immunodépression ou chez l'enfant jeune. Chez le nourrisson, les anticorps maternels transmis faussent le résultat.

- Le délai de mise en œuvre par l'organisme de la RI est incompatible avec un diagnostic en temps utile pour la mise en route du traitement d'une infection aiguë.

- Le sérodiagnostic peut être faussement positif du fait de réactions croisées entre les membres d'une même famille virale ou du fait que certains virus sont capables de déclencher par stimulation polyclonale B des réactions immunitaires très larges, non spécifiques.

CONCLUSION :

Ainsi, des examens de complexité diverse, choisis en fonctions des techniques disponibles et des renseignements cliniques, donc par concertation permanente entre praticien et virologue, et effectués au bon moment, concourent au diagnostic, au traitement et à la prévention des infections virales

Q 62 : – Vaccination chez l'enfant : principes, indications, contre-indications, calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant au Maroc

PLAN :

INTRODUCTION

PRINCIPES

INDICATIONS

CONTRE-INDICATIONS

CALENDRIER

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Vaccin = préparation antigénique fabriquée à partir de bactéries ou virus, de leurs constituants ou leurs produits, dont on diminue ou on supprime la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire protectrice.

- Meilleur moyen de prévention des maladies infectieuses, 2 objectifs :

Individuel : s'opposer aux effets pathogènes des agents infectieux.

Collectif : limiter la transmission de ces agents => éradication de la maladie.

- Le PNI élabore le calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant et l'actualise régulièrement selon les stratégies vaccinales internationales, contexte épidémiologique et couverture vaccinale atteinte.

PRINCIPES :

A- Bases immunologiques :

1. Réponses cellulaire et humorale :

Cellulaire : lymphocytes T (support de la mémoire immunologique).

Humorale : lymphocytes B se différenciant en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (IgM, IgG, IgA).

2. Réponses immunitaires :

Primaire : 1^{er} contact avec l'antigène induit une ascension lente et peu importante des anticorps (IgM+++)
pour décroître ensuite rapidement, avec formation d'une mémoire immunitaire.

Secondaire : tout contact ultérieur active la mémoire immunitaire, et entraîne une ascension rapide, importante et durable des anticorps (IgG+++).

3. Vaccination = immunité artificielle active :

La vaccination constitue le premier contact avec l'antigène et déclenche une réponse primaire.

L'infection après vaccination, constitue un second contact et déclenche une réponse secondaire capable de le protéger contre l'infection.

4. Type d'immunité induite :

Humoral : le plus souvent

Cellulaire : possible (BCG)

Mixe

5. Facteurs intervenant dans la réponse immunitaire : nature d'Ag, dose administrée, mode d'administration, adjuvants (renforcent), IgG maternels (rôle négatif).

B- Types de vaccins :

1. Vaccins vivants atténués :

- Conservent leur capacité de se multiplier mais sans effets pathogènes.
- Immunité induite de longue durée => 1 injection souvent suffisante.
- Risque infectieux NON nul (réversion possible du virus poliomyélite oral).

2. Vaccins inactivés :

- Constitués d'agents infectieux tués avec adjuvant pour renforcer, stabiliser et conserver l'antigène.
- Immunité induite de courte durée => rappels.

3. Vaccins sous-unités (acellulaires) :

- Constitués d'une ou plusieurs molécules immunisantes provenant de l'agent infectieux.
- Les recherches actuelles privilégient ces vaccins car moins d'effets secondaires.

C- Classification des vaccins :

	Vaccins viraux	Vaccins bactériens
Vivants atténués	Rougeole, Oreillon, Rubéole Poliomyélite (oral) Rotavirus Varicelle Fièvre jaune	BCG
Inactivés	Poliomyélite (injectable) Grippe Hépatite A Rage	Coqueluche (germes entiers) Typhoïde Choléra
Sous-unités	Hépatite B (recombinants)	Hib, Pneumocoques, Méningocoques (polysaccharides) Diphthérie, Tétanos (anatoxine) Coqueluche (toxine détoxifiée)

INDICATIONS :

Le calendrier vaccinal chez l'enfant établi par le PNI, comporte un ensemble de vaccins obligatoires à l'ensemble de la population infantile

Vaccins	Indication
BCG	Prévention des formes graves de tuberculose
Hépatite B	Prévention de l'HVB
VPO/VPI	Prévention de la poliomyélite
DTC-Hib-HB	Prévention de diphtérie, tétanos, coqueluche, des infections invasives à l'Hib et de l'HVB.
Anti-rotavirus	Prévention des formes graves ou sévérité moyenne des diarrhées dues au rotavirus
VAR/RR	Prévention de rougeole et rubéole
Anti-pneumococcique	Prévention des infections invasives dues au pneumocoque (pneumonies, méningites, otites)
VAT	Prévention du tétanos de la femme et du nouveau-né
DTC-VPO	Vaccins de rappels à 18 mois, à 5 ans

Populations spécifiques :

Immunodéprimés : Vaccins vivants contre-indiqués
Vaccins inactivés recommandés
Vaccin grippal inactivé administré chaque année, à partir de 6 mois
Vaccinations contre pneumocoque, méningocoques et Hib recommandés avant 5 ans

Infectés par VIH : vaccinés selon calendrier habituel, à l'exception du BCG qui est contre-indiqué. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués si déficit immunitaire sévère.

Prématurés : suit le calendrier du PNI comme nouveau-né à terme sauf si contres indications.

CONTRE-INDICATIONS :

A- Pour tous les vaccins :

1. Contre-indications absolues :

- Allergie grave à l'une des substances contenues dans le vaccin.
- Enfants atteints d'allergie au blanc d'œuf (rare).
- Lors de maladie neurologique non définie et évolutive (encéphalopathie progressive...).

2. Ne contre-indiquant pas la vaccination :

- Fébricule (=> retarder la vaccination de 1-2 semaines).
- Prématurité, malnutrition, hypotrophie.
- Antibiothérapie ou courte corticothérapie.
- Maladies chroniques cardiaques, pulmonaires, rénales ou hépatiques.

B- Contre-indications aux vaccins vivants atténués (ROR...) :

- Immunodépression (immunodéficience congénitale ou acquise, infection avancée à VIH/SIDA, traitement immunosuppresseur).
- Latence d'au moins 5 mois doit être respectée après administration de produits sanguins ou d'immunoglobulines.
- Femmes enceintes.

CALENDRIER :

Calendrier national de vaccination : 2016

Vaccinations recommandées chez les enfants de moins de 5 ans en 2016

Antigènes	Naissance	Durant le premier mois	2 Mois	3 Mois	4 Mois	9 Mois	12 Mois	18 Mois	5 ans
Age Vaccin contre l'hépatite B (HB)	HB1n (24h) administrée à la maison d'accouchement ou maternité hospitalière ou clinique privée.								
	Dose non administrée durant les 24 heures	Dose 1							
Vaccin anti BCG (tuberculose)		Dose 1							
Vaccin anti Polio Oral		Dose 0	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 4	Dose 5
Vaccin anti Pneumococque			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
Vaccin anti Rotavirus (Série de 3 doses)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
Vaccin anti DTC-Hib-HB (Vaccin Pentavalent)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
VPI					Dose 1				
Vaccin combiné RR						Dose 1		Dose 2	
Vaccin anti DTC								Rappel 1	Rappel 2

CONCLUSION :

- Vaccination = meilleur moyen de prévention des infections.
- Au Maroc, le PNI établi le calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant et l'actualise régulièrement.

Q 63 : - AMYLOSE

PLAN :

INTRODUCTION

PHYSIOPATHOLOGIE

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

MOYENS THERAPEUTIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Groupe hétérogène de maladies, Héritaire/acquise, Localisée/diffuse.
- C'est un dépôt extracellulaire résultant d'un métabolisme anormal de nombreuses protéines. Le précurseur de la substance amyloïde est variable selon la pathologie.
- Les amyloses forment un vaste groupe de maladies n'ayant en commun que la lésion élémentaire.
- Dans ce cas la lésion élémentaire= substance amyloïde (conformation fibrillaire anormale bêta-plissée).
- La classification biochimique dépend des signes cliniques et oriente l'enquête étiologique et le traitement.
- 2 formes : primitive et secondaire.

PHYSIOPATHOLOGIE :

1) Composition d'un dépôt amyloïde :

- Fibrilles amyloïdes :

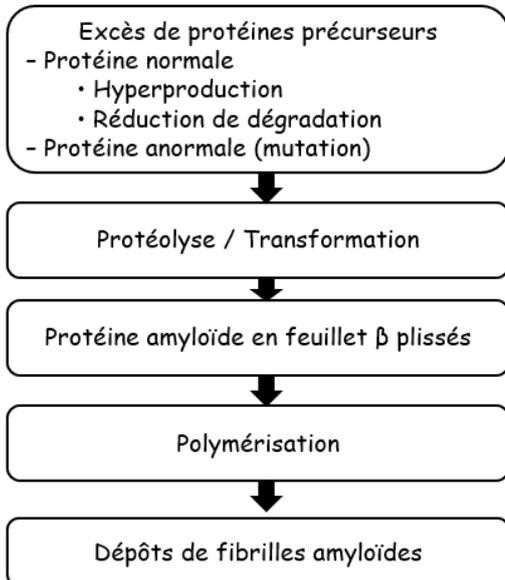
- * Issues de différentes protéines (La classification des amyloses repose sur la nature du précurseur protéique)
- * Beaucoup de propriétés communes dont la structure Bêta-plissée.

- Composant-P amyloïde :

- * Participe à la stabilité des dépôts
- * Protéine sérique normale synthétisée par le foie

- Glycosaminoglycans : Pourraient jouer un rôle facilitateur dans la constitution des dépôts.

2) Formation de dépôts :



3) Conséquences du dépôt :

- Dépôts amyloïdes : quasi irréversibles, insolubles, résistants aux protéases.
- Accumulation dans l'espace extra-cellulaire :
 - Gêne des échanges cellulaires
 - Atrophie des cellules fonctionnelles
 - Altération de la structure et des fonctions des organes

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1) Quand évoquer une amylose ?

- Pas ou peu de signes cliniques spécifiques (macroscopique).
- Multisystémique : rénale+++ , cardiaque, digestive...

- Diagnostic = signes + contexte clinique.

2) Comment affirmer une amylose ?

a- Prélèvement : Biopsie (selon l'accessibilité)

- * Glandes salivaires
- * Rectale
- * Tissu sous-cutané abdominal
- * Pièces opératoires (rein) : rare, aspect cireux, pâle.

b- Diagnostic anatomopathologique :

Diagnostic de confirmation histologique (microscopique).

Anatomopathologiste informé++ (coloration spéciale rouge Congo)

ME : aspect fibrillaire

HES : Dépôts protéiques, éosinophiles+++ , fibrillaires, finement craquelés+++ , amorphes+++

Coloration spéciale (Rouge Congo+++) :

- * Amylose colorée en rouge groseille
- * Propriétés tinctoriales en rapport avec la structure en feuillet β
- * Alignement du colorant en parallèle sur les fibrilles amyloïdes
- * Biréfringence vert-pomme en lumière polarisée.

Techniques spéciales :

- PAS.
- Bleu de toluidine ou violet de Paris.
- Thioflavine T, en fluorescence.
- Examen immunohistochimique : anticorps anti-composant P.

3) type de l'amylose :

- Nature de la protéine amyloïde=> traitement adapté.

- Classification biochimique : grandes formes :

- Amylose AL
- Amylose AA
- Amylose ATTR (amylose héréditaire et une des variétés d'amylose sénile).
- Amylose β -2-microglobuline

- Contexte clinique + organes atteints

- Mise en évidence d'immunoglobuline monoclonale et ses fragments

- Immunohistochimie : anticorps spécifiques des diverses protéines amyloïdes

- Immunofluorescence.

- Analyse génétique : formes héréditaires.

a) Amylose AL (A= amylose, L=light) : la plus fréquente et la plus sévère. Acquisée.

- Atteintes disséminées+++ /localisées

- Asymptomatiques ou de pronostic redoutable.

- Tous les organes sauf le SNC : rein, foie, cœur, tissu sous-cutané++

- **Physiopathologie :** population monoclonale de cellules de la lignée B

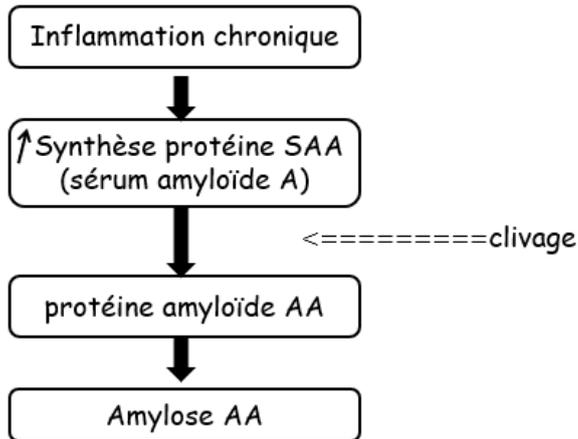
- myélome multiple
 - maladie de Waldenström
 - gammopathie monoclonale bénigne
 - lymphome
- } dépôts de chaînes légères

- **Clinique :** Sd canal carpien + atteinte rénale + macroglossie + purpura en lunettes

- **Biologie :** mee de chaîne légère Kappa lambda

b) Amylose AA : secondaire aux maladies inflammatoires chroniques ++ (MICI...), certaines infections (tuberculose...)

- Physiopathologie :



- Clinique : multiviscérales

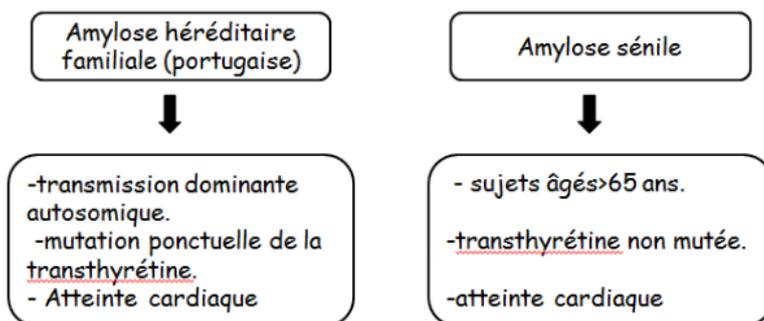
Rénale++ =>protéinurie

Cardiaque

Hépatique

- Biologie : mee de protéines SAA

c) Amylose liée à la transthyréline (TTR) : Amylose familiale/amylose sénile avec formation spontanée de conformation Béta-plissée d'un précurseur TTR



d) Amylose à β2-microglobuline (amylose des dialysés) : une insuffisance rénale chronique cause une diminution de l'élimination rénale de β2-microglobuline et son accumulation dans le sang =>Amylose avec atteinte articulaire et périarticulaire

Aperçu des principales formes d'amylose.

Forme	Protéine	Héréditaire	Manifestation principale (% patients)
Amylose AL	Chaines courtes anormales (FLC)	non	Rein (75%), cœur (75%), foie (50%), PNS
Amylose AA	Protéine A amyloïde sérique	non (sauf en cas de maladie inflammatoire héréditaire sous-jacente)	Rein (97%), foie, rate, tractus GI
Amylose ATTR	Transthyréline mutée	oui	Cœur, PNS, (rein)
Amylose sénile	Transthyréline de type sauvage	non	Cœur
Amylose associée à la dialyse	β2-microglobuline	non	Os, articulations

MOYENS THERAPEUTIQUES :

AINS

Colchicine

Les anti-interleukines (IL6, IL1, TNF)

Les molécules de chimiothérapie

Transplantation cardiaque, hépatique et rénale.

CONCLUSION :

L'amylose systémique constituée, quelle qu'en soit la nature reste une pathologie multi systémique

Tableau clinique polymorphe

De mauvais pronostic

De traitement difficile

Pec multidisciplinaire +++

Q 64 : - SURCHARGES EN FER

PLAN :

INTRODUCTION
MOYENS DE DIAGNOSTIC
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE
COMPLICATIONS
CONCLUSION

INTRODUCTION :

- Hémosidérine : pigment endogène brun jaunâtre dérive de l'Hb.
 - Forme de stockage du Fer dans les cellules
 - Accumulation possible :
 - * Locale : Evolution d'une lésion hémorragique
 - * Diffuse : Anomalies génétiques du métabolisme du fer
- Surcharges d'origine exogène

MOYENS DE DIAGNOSTIC :

1) Clinique : longtemps asymptomatique + dépôt dans plusieurs organes

Clinique peu spécifique : Asthénie, céphalées, douleur abdominale, diabète inexpliqué, arthralgies, ictère...

2) Biologie : fer sérique élevé avec saturation de transferrine, ferritine et bilan hépatique (GOT, GPT, Phosphatases alcalines, gamma GT).

3) Anapath : (+++)

- **Macroscopie** (foie/ ex) : augmentation de volume + coloration brun-rouille + surface granuleuse (traduction clinique d'une cirrhose hépatique)

- **Microscopie** : (ponction-biopsie hépatique)

- * HES : hémosidérine = granulations brun ocre un peu brillantes
- * Colorations spéciales : **réaction de Perls+++** qui colore le fer ionisé en bleu.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

A- Sidéroses exogènes :

- Poumon : soudeurs à l'arc, ouvriers de mines de Fe^{+++} (particules de fer inhalées)
- Souvent associé à la silicose
- **Macroscopie** : Aspect rouillé du poumon
- **Microscopie** : Granulome à corps étranger métallique

B- Sidéroses endogènes :

1- Hémosidéroses localisées :

- Sidérose du « poumon cardiaque »
- Cicatrices « tatouées » des infarctus hémorragiques (poumon)

2- Hémosidéroses généralisées :

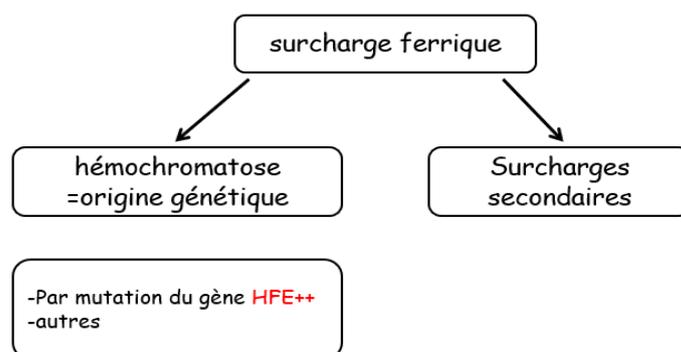
- Augmentation des réserves de fer de l'organisme => surcharge polyviscérale => excès de fer dans les macrophages+ cellules parenchymateuses.
- Surcharge importante : visible macroscopiquement.
- Primitive ou secondaire.

a- Mécanisme des hémosidéroses généralisées :

- Accroissement de l'absorption duodénale du fer alimentaire
- Anomalie de l'utilisation du fer
- Anémie réfractaire, hémolyses
- Transfusions sanguines répétées.
- Sd inflammatoire
- Sd polymétabolique (diabète, obésité...)
- Maladie chronique du foie
- Alcoolisme chronique

b- Aspect macroscopique :

- Coloration brune des viscères



- Sensation de dureté
- Crissement à la coupe

c- Aspect microscopique : dépôts bleus à la coloration de Perls

d- Hémosidéroses généralisées secondaires :

- Hémosidérose pure
- Sans sclérose+++
- Accumulation dans les phagocytes mononuclés du foie, de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et dans les macrophages dispersés dans d'autres organes (peau, pancréas, rein)
- Surcharge augmente : les cellules parenchymateuses peuvent être atteintes (foie, pancréas, cœur, glandes endocrines)
- La localisation des dépôts peut varier en fonction du mécanisme en cause.

e- Hémosidérose généralisée primitive ou Hémochromatose+++ :

- Maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Le **gène HFE+++** est localisé sur le bras court du chromosome 6.
- L'hémochromatose HFE-1 est le plus souvent liée à la mutation C282Y à l'état homozygote sur le gène HFE à l'origine d'une hyper-absorption duodénale du fer, entraînant secondairement une surcharge en fer.
- 2 données récentes :
 - * Rôle important d'une libération excessive du fer macrophagique.
 - * Diminution de synthèse de l'hepcidine, protéine jouant un rôle majeur dans l'homéostasie du fer. Cette baisse de synthèse induirait à la fois une augmentation de l'absorption digestive du fer et un excès de « relargage » plasmatique du fer à partir des macrophages.
- Accumulation de fer dans les cellules parenchymateuses => destruction + fibrose.
- Organes cibles : foie, pancréas, cœur, glandes endocrines.
- Les manifestations cliniques (vers 50 ans) résultent surtout de l'atteinte de ces organes
- Elles apparaissent pour un stock de fer de 30 à 50g (10 fois le stock normal).

- Diagnostic positif : 3 étapes

- * Evoquer le diagnostic à partir des signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques (fer sérique, ferritinémie et anomalie du bilan hépatique)
- * Rechercher une augmentation du CST (coefficient de saturation de la transferrine)
- * Confirmer le diagnostic par la recherche de la mutation C282Y à l'état homozygote sur le gène HFE.

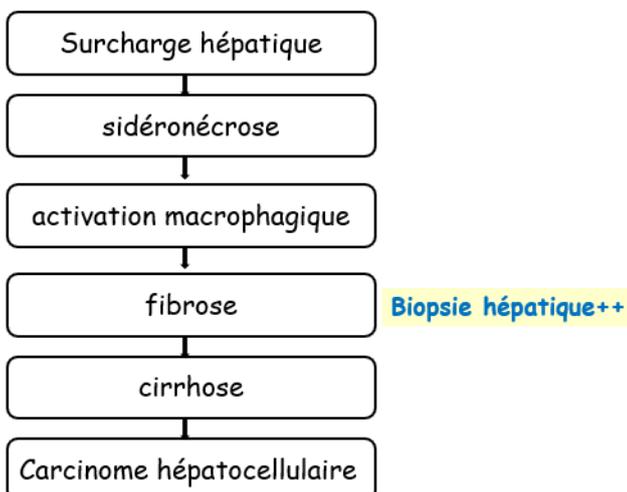
- Traitement :

- * Déplétion en fer par des saignées régulières, qui permettent d'améliorer, voire d'éviter l'expression de la maladie
- * Erythrophérèse
- * Chélateurs du fer

- Une fois le diagnostic posé : dépistage familial rigoureux+++

- Pronostic vital (insuffisance cardiaque, cirrhose, CHC)

COMPLICATIONS :



CONCLUSION :

- L'hémochromatose est une maladie héréditaire autosomique récessive avec anomalie de métabolisme du fer.
- Le risque essentiel est l'apparition d'une surcharge martiale tissulaire, notamment hépatique pouvant compromettre le pronostic vital.
- Des progrès considérables concernant la génétique et la physiopathologie de la maladie ont été effectués ces dernières années. Néanmoins, certains mécanismes de la surcharge en fer restent à élucider.