

BIOLOGIE

Programme d'internat/Résidanat

Tanger

Dr. Zouhir Yachoulti

*« Le courage n'est pas l'absence de peur, mais la capacité
de vaincre ce qui fait peur »*

Nelson Mandela

- 1- La régulation du débit cardiaque
- 2- L'automatisme, excitabilité et conduction cardiaque
- 3- Physiologie de la circulation coronaire.
- 4- La régulation de la pression artérielle sanguine
- 5- La mécanique ventilatoire
- 6- La ventilation alvéolaire
- 7- La bronchomotricité
- 8- Le transport d'oxygène
- 9- l'équilibre acido- basique
- 10- La thermorégulation
- 11- Les facteurs de régulation de l'hémopoïèse
- 12- Les systèmes de groupe érythrocytaires.
- 13- Biosynthèse et rôle physiologique de l'hémoglobine
- 14- Hémostase primaire: physiologie, exploration
- 15- Coagulation: physiologie, exploration
- 16- Fibrinolyse: physiologie, exploration.
- 17- Hémostase: physiologie, exploration.
- 18- La barrière hémato encéphalique
- 19- La régulation de la circulation sanguine cérébrale
- 20- Physiologie de l'axe hypothalamo - hypophysaire.
- 21- Physiologie de la médullo-surrénale
- 22- Physiologie de la cortico-surrénale
- 23- Physiologie testiculaire
- 24- La synthèse et métabolisme des androgènes
- 25- Physiologie rénale : filtration glomérulaire
- 26- Physiologie rénale: fonction tubulaire
- 27- La céto-genèse.
- 28- Régulation de la glycémie
- 29- Métabolisme du cholestérol
- 30- L'absorption intestinale
- 31- la fonction exocrine du pancréas

- 32- la sécrétion gastrique
- 33- La bile: synthèse et rôle physiologique
- 34- les compartiments hydriques de l'organisme
- 35- Régulation du sodium et du potassium
- 36- Métabolisme phosphocalcique
- 37- Physiologie du tissu osseux
- 38- Le caryotype humain et ses anomalies.
- 39- Immunité cellulaire.
- 40- Immunité humorale.
- 41- Les immunoglobulines: structure et fonction.
- 42- Le complexe majeur d'histocompatibilité
- 43- Les étapes de l'inflammation et les médiateurs de l'inflammation
- 44- La cellule cancéreuse : propriétés et morphologie
- 45- Le cycle cellulaire.
- 46- L'apoptose : mécanisme cellulaire et moléculaire
- 47- La régulation de la prolifération cellulaire
- 48- La synthèse des protéines
- 49- L'ADN: structure et fonction
- 50- L'ARN: expression génétique
- 51- Le cycle menstruel: physiologie et régulation.
- 52- Système de complément: activation, régulation.
- 53- Mécanismes de l'auto-immunité.
- 54- La technique de polymérase chain reaction (PCR) : principe, variantes et principales applications
- 55- Méthodes de diagnostic en virologie : Directes et indirectes
- 56- Vaccination chez l'enfant : principes, indications, contre-indications, calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant au Maroc.

Q1) Régulation du débit cardiaque

I) Introduction :

- Le débit cardiaque est le volume du sang éjecté par le cœur par unité du temps
- On le calcul en multipliant la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique : $DC = FC \times VES$
- Il est de l'ordre de 5-6 litre par minute au repos chez un adulte normal
- Varie physiologiquement avec la S corporelle, le sexe, l'âge, l'activité métabolique, la position, la T° ambiante
- Il est régulé en permanence en fonction de la situation et des besoins de l'organisme : augmente lors d'un exercice physique, stress, émotion, et diminue lors du sommeil

II) Les déterminants du débit cardiaque :

A. La fréquence cardiaque :

- C'est le nombre de contractions ventriculaires par minute, elle est exprimée en battements par minute (bats/min) = 60 - 70 bats/min au repos chez une adulte normal
- Elle est imposée (dans les conditions normales) par le nœud sinusal qui est sous l'influence du tonus sympathique et parasympathique

B. Volume d'éjection systolique (VES) :

- C'est le volume de sang éjecté par le VG lors d'une systole ventriculaire
- Il est égal à la différence entre le VTD et VTS. Sa valeur varie entre 100 à 120 ml
- Le VES dépend de :
 - ✓ **La précharge :**
 - C'est la force développée par le remplissage ventriculaire.
 - Plus elle augmente, plus le VES augmente et vice-versa
 - Elle est influencée par :
 - Le degré du remplissage ventriculaire (dépend du retour veineux, volémie et tonus veineux)
 - L'état des valves auriculo-ventriculaires
 - La compliance du ventricule (élasticité)
 - ✓ **La postcharge :**
 - C'est la pression qui s'oppose à l'éjection (PAS)
 - Lorsqu'elle augmente le travail cardiaque augmente pour maintenir le même VES

III) Régulation du débit cardiaque :

A. Régulation nerveuse :

1) tonus sympathique et parasympathique :

- Le système parasympathique (nerf vague):
 - C'est un système cardio-modérateur, qui agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine entraînant une augmentation de la sortie cellulaire du K⁺, et donc diminution de la pente de dépolarisation diastolique, ce qui retarde l'apparition du PA et diminue alors la FC
 - Il diminue également la contractilité du cœur (effet inotrope -), entraînant une diminution du VES
- Le système sympathique :
 - C'est un système cardio-accélérateur, qui agit par l'intermédiaire de la NA (fixation sur des récepteurs β)
 - augmentation de la perméabilité au Na⁺ → augmentation de la pente de dépolarisation diastolique
 - augmentation de l'apparition du PA et augmentation alors de la FC
 - Il augmente également la contractilité du cœur (effet inotrope +), et accroît les résistances artérielles entraînant une augmentation du VES

2) Voies de commande du SN sympathique et parasympathique :

- **Voie réflexe** : Elle implique les barorécepteurs situés au niveau de la crosse aortique et des bulbes carotidiens, et qui détectent les variations de PA. Toute augmentation de la PA, active les BR qui stimulent les centres de régulation au niveau du bulbe, ces derniers renforcent le tonus parasympathique, ce qui entraîne une diminution de la FC et VD. En cas d'hypotension, l'inverse se produit
- **Voie corticale** : elle explique l'augmentation de la FC au cours de l'anxiété et l'émotion, et sa diminution lors du sommeil

B. Régulation hormonale :

- Catécholamines (Ad et NA) : effet inotrope +, VC périphérique → augmentation de la contractilité et de la postcharge → augmentation du VES
- Le SRAA : VC périphérique et rétention hydrosodée → complète le travail du sympathique
- FAN : diminution de la volémie → diminution du retour veineux → diminution du VES
- La thyroxine : effet chronotrope + (augmentation de la FC)
- Autres : NO, ions (Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺)...

IV) Conclusion :

- Le débit cardiaque est régulé en permanence afin de couvrir le besoin des tissus selon la situation
- La compréhension de cette régulation est capitale pour comprendre plusieurs anomalies (états de choc, syncope...)

Q2) L'automatisme, excitabilité et conduction cardiaque

I) Introduction :

- Le cœur est un organe musculaire creux situé entre les poumons dans le médiastin, c'est le moteur du système circulatoire qui assure la propulsion du sang dans les Vx sanguins par des contractions rythmiques
- Il est doté d'un automatisme grâce à la présence d'un tissu spécialisé dans la genèse et la conduction de l'influx électrique, appelé tissu nodal
- le système nerveux autonome, quant à lui, intervient pour la régulation de l'activité électrique en fonction de la situation et les besoins de l'organisme

II) L'automatisme cardiaque :

- C'est la capacité du cœur à générer automatiquement des impulsions électriques rythmiques. Cette propriété est assurée par des cellules dites automatiques qui sont capables d'atteindre spontanément le seuil de dépolarisation, et générer ainsi une dépolarisation diastolique lente.
- Ces cellules automatiques sont situées dans un tissu spécialisé au sein du cœur appelé tissu nodal, qui comprend : le nœud sinusal, le nœud AV, Fx de His et ses branches
- Chaque partie du tissu nodal a son propre rythme :
 - le nœud sinusal : entre 60 et 100 (max=220 - Age) pulsations/min, réduit à 60 - 70 sous contrôle du SN
 - nœud auriculo-ventriculaire : entre 30 et 40 pulsations/min
 - faisceau de His : entre 20 et 30 pulsations/min
- Comme c'est le nœud sinusal qui possède la fréquence de dépolarisation la plus élevée, c'est lui qui commande le rythme cardiaque, appelé pour cela rythme sinusal
- En cas de défaillance du pacemaker, le centre sous-jacent va prendre le relais et assurer l'automatisme cardiaque (rythme d'échappement)

III) L'excitabilité :

- C'est la propriété d'une cellule à répondre à un stimulus physiologique par un potentiel d'action (PA)
- Le PA généré par les cellules automatiques est le stimulus qui amène le potentiel transmembranaire des cellules voisines au seuil de dépolarisation, et ce processus se répète de proche en proche jusqu'à ce que le cœur entier soit dépolarisé.
- La période réfractaire correspond à l'état d'inexcitabilité d'une cellule qui suit une excitation. Cette inexcitabilité est due à une inactivation des canaux Na-Ca au cours de la repolarisation. Elle comprend la :
 - période réfractaire absolue : période pendant laquelle la cellule ne peut pas répondre à un PA
 - période réfractaire relative: période dans laquelle la cellule est capable de répondre à un stimulus puissant
- La période réfractaire empêche le phénomène de réentrée et donc les contractions anarchiques ou successives

IV) la conduction :

- La conduction de l'influx cardiaque résulte de la propagation de l'activité électrique d'une cellule spécialisée à une autre et finalement aux cellules myocardiques
- La propagation de l'influx électrique au sein du cœur passe par plusieurs étapes :
 - L'influx naît dans le nœud sinusal, et se propage de proche en proche de façon radiaire et envahit l'ensemble des oreillettes (OD avant OG) puis parvient au nœud A-V : onde P de l'ECG
 - Dans le nœud A-V, l'onde d'excitation est ralentie : l'espace PR
 - L'influx passe ensuite vers le faisceau de His, où la conduction s'accélère
 - Enfin l'influx atteint les cellules contractiles du myocarde ventriculaire qui se dépolarisent : QRS

- la conduction électrique est assurée grâce à un système de connexion entre les cellules fait de ponts perméables : « gap jonction », créant ainsi un véritable syncytium

V) Le contrôle du rythme cardiaque :

Il se fait par le système nerveux végétatif :

- Le système parasympathique (nerfs vagues droit et gauche):
 - C'est un système cardio-modérateur, agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine → augmentation de la perméabilité au Ca^{2+} → diminution de la pente de dépolarisation
 - Il a un effet : chronotrope -, dromotrope -, bathmotrope -, inotrope -
- Le système sympathique :
 - C'est un système cardio-accélérateur, agit par l'intermédiaire par les catécholamines → augmentation de la perméabilité au K^{+} → augmentation de la pente de dépolarisation
 - Il a un effet : chronotrope +, dromotrope +, bathmotrope +, inotrope +

VI) Conclusion :

- Le tissu cardiaque est formé de plusieurs types de cellules spécialisées chacune dans la genèse du PA, la conduction de l'influx ou la contraction musculaire
- L'étude des propriétés électro-physiologiques du cœur permet la compréhension de nombreuses anomalies, notamment les troubles de rythme et de conduction

Q3) Physiologie de la circulation coronaire

I) Introduction :

- L'irrigation sanguine du cœur est assurée par 2 grandes artères : artère coronaire droite et artère coronaire gauche, qui donnent des branches entourant le cœur, et formant une sorte de couronne autour de lui
- La circulation coronaire assure une perfusion myocardique continue adaptée aux besoins du cœur.
- le débit sanguin coronaire (quantité de sang apportée par min au myocarde) représente 5% du débit cardiaque
- La régulation du débit sanguin coronaire est sous la dépendance de paramètres mécaniques, nerveux et humoraux
- les artères coronaires sont explorées par la coronarographie

II) Rappel anatomique :

- Les artères coronaires naissent à partir des sinus de Valsalva au niveau de la racine de l'aorte
- l'artère coronaire gauche passe derrière l'artère pulmonaire, puis devient Ant (tronc commun), puis se divise en 2 branches :
 - l'artère interventriculaire antérieure, qui descend dans le sillon IVA, donne des branches collatérales (diagonales et septales), puis devient postérieure
 - l'artère circonflexe qui contourne dans le sillon atrioventriculaire gauche, donne des marginales et des branches auriculaires gauches, et s'anastomose avec
- l'artère coronaire droite chemine le long du sillon atrioventriculaire droit, devient postérieure et se divise en :
 - artère rétroventriculaire postérieure qui rejoint la circonflexe,
 - artère interventriculaire postérieure qui rejoint l'IVA
- le retour veineux est assuré par des veines parallèles aux artères :
 - Grande veine cardiaque dans le sillon IVA
 - Moyenne veine cardiaque dans le sillon IVP
 - Petite veine cardiaque dans le sillon atrioventriculaire droit
- les veines se drainent dans le sinus coronaire au niveau de l'oreillette droite

III) Caractéristiques de la circulation coronaire :

- C'est la première circulation régionale
- Elle se fait en diastole
- Le débit coronaire représente 5% du débit cardiaque
- Elle est plus vulnérable en profondeur au niveau des couches sous-endocardiques : la vascularisation se fait de l'épicarde vers l'endocarde (artères perforantes)
- L'apport en O₂ au myocarde dépend essentiellement du débit coronaire, car son extraction est max au repos

IV) Régulation du débit coronaire :

A. Régulation physique ou mécanique :

- **Pression de perfusion myocardique :**
 - En l'absence de sténose coronaire elle est = pression aortique - pression intra-myocardique
 - Toute variation de cette pression s'accompagne d'une variation dans le même sens du débit cardiaque
- **Tension intra-myocardique :** Le débit coronaire varie en fonction de la tension myocardique :
 - Lorsque celle-ci ↑ (systole), le débit coronaire ↓ et peut s'interrompre (lorsque la pression intra-myocardique devient au même niveau que la pression aortique)
 - Lorsqu'elle ↓ (diastole), le débit coronaire ↑ : il est max au début de la diastole, puis ↓
- **Fréquence cardiaque :** la tachycardie gêne le débit coronaire à cause de la diminution de la durée de la diastole. Cet effet est compensé par une vasodilatation coronaire

B. Régulation neuro-humorale :

- Elle repose surtout sur l'action des catécholamines et du système S et PS sur les récepteurs adrénergiques :
 - Récepteurs β : vasodilatation coronaire
 - Récepteurs α : vasoconstriction coronaire
- Certaines facteurs hormonaux sont vasoconstricteurs (angiotensine II, vasopressine, thromboxane), d'autres vasodilatateurs (prostaglandines I2).

C. Autorégulation :

- **Régulation myogénique:**
 - VC coronaire quand la pression intra-coronaire augmente
 - VD coronaire quand la pression intra-coronaire diminue
- **Régulation métabolique :**
 - L'adénosine joue un rôle vasodilatateur majeur; elle est libérée par les cellules lorsque l'apport de l'O₂ diminue en dessous des besoins métaboliques (hypoxie, ischémie, exercice)
 - Le NO est le principal agent vasodilatateur distal ; sa sécrétion est stimulée par forces de cisaillement (flux, pulsatilité, pression), mais aussi par l'acétylcholine et la sérotonine
 - L'endothéline est un vasoconstricteur puissant. Elle est libérée par l'endothélium coronaire suite à l'ischémie
 - L'augmentation de la concentration locale de lactate et de [H⁺] induit une vasodilatation.

Q4) Régulation de la pression artérielle sanguine

I) Introduction :

- La pression artérielle est la force exercée par le sang contre la paroi vasculaire.
- Elle est calculée en multipliant le débit cardiaque par les résistances vasculaires systémiques : $PA = DC \times RPT$
- Chez un adulte normal, la PA est d'environ : 120/80 mmHg (systolique/diastolique)
- La PA est maintenue constant grâce à des mécanismes de régulations variés

II) Déterminants de la PA : (PA = DC x RPT)

A. Le débit cardiaque : $DC = FC \times VES$

➤ La fréquence cardiaque :

- C'est le nombre de contractions ventriculaires par minute, elle est exprimée en battements par minute (bats/min) = 60 - 70 bats/min au repos chez un adulte normal
- Elle est imposée (dans les conditions normales) par le nœud sinusal qui est sous l'influence du tonus sympathique et parasympathique

➤ VES= volume d'éjection systolique

- C'est le volume de sang éjecté par le VG lors d'une systole ventriculaire
- Il est égal à la différence entre le VTD et VTS. Sa valeur varie entre 100 à 120 ml
- Le VES dépend de :

✓ La précharge :

- C'est la force développée par le remplissage ventriculaire.
- Plus elle augmente, plus le VES augmente et vice-versa
- Elle est influencée par:
 - Le degré du remplissage ventriculaire (dépend du retour veineux, volémie et tonus veineux)
 - L'état des valves auriculo-ventriculaires
 - La compliance du ventricule (élasticité)

✓ La postcharge :

- C'est la pression qui s'oppose à l'éjection (PAS)
- Lorsqu'elle augmente le travail cardiaque augmente pour maintenir le même VES

B. Les résistances vasculaires systémiques :

- Loi de Poiseuille : $RVS = 8L \eta / (\pi \times r^4)$
- Selon cette loi, les RVS dépendent de :
 - La viscosité (η) : augmente dans le cas d'une polyglobulie, rôle négligeable
 - La longueur du vaisseau (L) : constante
 - Le diamètre vasculaire (r) : seul paramètre susceptible de modifier la PA. Sa modification se fait

III) Régulation de la PA :

A. Mécanismes d'action immédiate :

- Réflexes ultra-rapides via des récepteurs spécifiques :
 - Barorécepteurs :
 - Situés au niveau de la crosse aortique et des bulbes carotidiens, ils détectent les variations de PA.
 - Toute augmentation de la PA, active les BR qui stimulent (via des afférences du X et XI) les centres de régulation au niveau du bulbe, ces derniers renforcent le tonus parasympathique, ce qui entraîne une diminution de la FC et vasodilatation.
 - En cas d'hypotension, l'inverse se produit

- Chémorécepteurs :
 - Situés au même niveau du glomus carotidien, ils détectent les variations de la [O₂], [CO₂] et du Ph.
 - En cas d'hypoxie, d'hypercapnie ou de baisse du pH → stimulation du centre vasomoteur au niveau du bulbe → augmentation de la PA
- Réponse ischémique centrale : quand la PAM devient < à 50 mmHg, le cerveau devient ischémique. Il y alors une stimulation massive du centre vasomoteur → VC intense → augmentation de la PA

B. Mécanismes d'action à moyen terme:

- Catécholamines (Ad et NA) de la médullosurrénale : VC périphérique et augmentation du débit cardiaque → augmentation de la PA
- Angiotensine II : VC périphérique → augmentation de la PA

C. Mécanismes d'action à long terme:

- Ils consistent à réguler le volume sanguin
- Les reins adapte la filtration glomérulaire et donc le débit urinaire en fonction de la volémie : Lorsque la volémie ↑ → le débit urinaire ↑ et vice-vers-ça
- l'aldostérone stimule la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD, d'où l'augmentation de la volémie
- l'ADH stimule la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur

Q5) La mécanique ventilatoire

I) Introduction :

- La respiration est une fonction vitale qui permet d'apporter de l'O₂ aux cellules et de débarrasser l'organisme du CO₂. Elle permise grâce à un renouvellement permanent de l'air dans les alvéoles
- La mécanique ventilatoire est l'étude des forces qui mobilisent le poumon et la paroi thoracique (contraction musculaire) et des résistances qui s'y opposent (statiques et dynamiques)

II) Paramètres mesurables en mécanique ventilatoire :

A. Volumes :

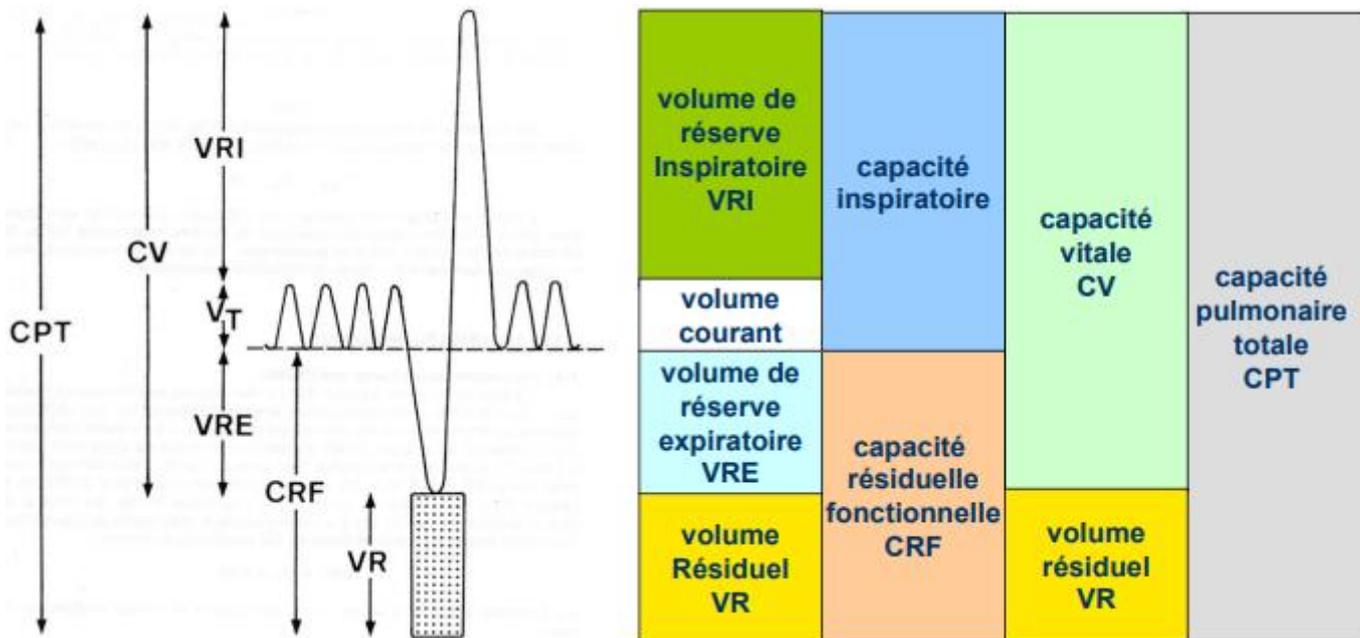
- Volume courant (VT) : V d'air mobilisé inspiré ou expiré lors d'un cycle respiratoire (= 500ml)
- Volume de réserve inspiratoire (VRI): V d'air inspiré qui peut s'ajouter au VT lors d'une inspiration forcée (2l)
- Volume de réserve expiratoire (VRE): V d'air expiré qui peut s'ajouter au VT lors d'une expiration forcée (1,5L)
- Volume résiduel (VR) : V d'air qui reste dans les poumons après une expiration forcée

B. Capacités respiratoires :

- Capacité vitale (CV) : V d'air mobilisé par une expiratoire forcée faisant suite a une inspiratoire forcée
- Capacité inspiratoire (CI) : V d'air maximal inspiré après expiration normale (= VT+ VRI)
- Capacité expiratoire (CE) : V d'air maximal expiré après inspiration normale (= Vt + VRE)
- Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) : V qui reste dans les poumons après une expiration Nle (= VR + VRE)
- Capacité pulmonaire totale (CPT) : V contenu dans les poumons après une inspiration forcée (= CV + VR)

C. Débits :

- Volume expiratoire maximum seconde (VEMS) : volume expiré pendant la 1^{ère} seconde d'une expiration profonde qui suit une inspiration forcée. Il définit avec la capacité vitale le rapport de Tiffeneau = VEMS/CV
- Débit ventilatoire : volume d'air inspiré en une minute (= VT x FR)
- Débit ventilatoire maximum: c'est le plus grand volume d'air qui peut être mobilisé en une minute
- Le débit expiratoire maximum (DEM) → mesuré à des points de la courbe débit - volume :
 - DEM 75 : explore les grosses bronches
 - DEM 50 : explore les bronches moyennes
 - DEM 25 : explore les petites bronches
- DEP : débit maximale au cours d'une expiration forcée rapides faisant suite à une inspiration forcée



III) Le cycle respiratoire :

A. **L'inspiration :**

- Active, automatique et sous contrôle nerveux.
- Lors de l'inspiration : l'ensemble poumon/paroi thoraco-abdominale s'agrandit, permettant une augmentation du V intra-thoracique associée à une diminution de pression P puisque le produit $P \times V$ est constant (Loi de Boyle). La pression alvéolaire diminue donc, et un gradient de pression s'établit entre l'atmosphère et les alvéoles, permettant à l'air d'entrer dans le poumon.
- A la fin de l'inspiration : la pression alvéolaire s'équilibre avec la pression barométrique, interrompant l'entrée d'air dans le poumon.
- En respiration calme, l'inspiration nécessite l'intervention :
 - Du diaphragme : il assure les 2/3 du travail inspiratoire. Sa contraction permet d'augmenter les diamètres horizontaux et d vertical et d'augmenter la pression intra-abdominale.
 - Des intercostaux externes : ils complètent le travail du diaphragme en augmentant le d latéral. En inspiration Nle seuls les ICE des EIC sup se contractent. En hyperventilation tous les ICE sont recrutés.

B. **L'expiration :**

- L'expiration est passive en respiration calme, due à :
 - l'élasticité propre du thorax et de l'abdomen (30%)
 - la tension des liquides recouvrant bronches et alvéoles (70%).
- Elle est active si la ventilation est accélérée, et fait alors intervenir des muscles expiratoires qui :
 - ↓ le volume thoracique (muscles intercostaux internes)
 - ↑ la pression abdominale (muscles de la paroi abdominale, principalement le muscle transverse)

IV) Paramètres influençant la mécanique ventilatoire :

A. **Propriétés statiques du poumon :**

- **La compliance pulmonaire :** capacité du poumon à se déformer en réponse à une variation de pression.
- **La tension superficielle :** c'est la force exercée par le liquide recouvrant les alvéoles sur l'air contenu dans le sac alvéolaire. Cette tension tend à collapser les alvéoles, elle s'oppose donc à la distension alvéolaire.
- **Le surfactant :**
 - Complexe de phospholipides et de protéines, sécrété par les Pneumocytes 2 de la paroi alvéolaire.
 - Son rôle essentiel c'est de diminuer la tension superficielle du liquide alvéolaire. Il permet donc de stabiliser les alvéoles et d'éviter leur collapsus.

B. **Propriétés dynamiques du poumon :**

- L'élasticité du poumon et de la cage thoracique (2/3 au repos)
- La résistance à l'écoulement de l'air dans les voies respiratoires (1/3 au repos)

IV) Conclusion :

- La ventilation est la 1^{ère} étape de la respiration, elle renouvelle l'air des alvéoles.
- L'étude des forces qui mobilisent et s'opposent à la ventilation est la mécanique ventilatoire
- Cette étude permet la compréhension de nombreuses anomalies : TVO, TVR...

Q6) La ventilation alvéolaire

I) Introduction :

- La respiration est une fonction vitale qui permet d'apporter de l'O₂ aux cellules et de débarrasser l'organisme du CO₂.
- Elle implique 4 processus distincts :
 - la ventilation alvéolaire
 - la diffusion alvéolo-capillaire
 - le transport de l'O₂ et du CO₂ par le sang
 - le passage des gaz des capillaires vers les tissus (respiration cellulaire)
- La ventilation alvéolaire est un phénomène périodique qui consiste à renouveler l'air des alvéoles. Elle est régulée en permanence en fonction des besoins de l'organisme

II) La ventilation minute :

- C'est le produit du volume courant (VT) par la fréquence respiratoire (FR) : $V_m = FR \times VT$
- Il existe donc 2 moyens d'augmenter la ventilation pour répondre aux besoins :
 - Augmentation de la FR
 - Augmentation du volume courant

III) L'espace mort et ventilation alvéolaire :

- L'espace mort est l'espace qui contient un V d'air mobilisé mais qui ne participe pas aux échanges gazeux (Vd).
- Il comprend :
 - L'espace mort anatomique : c'est l'air contenu entre les fosses nasales, dans l'arbre trachéo-bronchique et dans les bronchioles terminales ($= 1/3 VT = 150ml$)
 - L'espace mort alvéolaire : c'est l'air contenu dans les alvéoles qui sont ventilés mais non perfusés. Il est négligeable chez un sujet normal, et peut devenir important dans des situations pathologiques (EP)
- L'espace mort physiologique = Vd anatomique + Vd alvéolaire \approx Vd anatomique
- La ventilation alvéolaire efficace correspond à la différence entre la ventilation globale et l'espace mort physiologique : $VA_e = FR \times (VT - VD)$

IV) Distribution régionales de la ventilation :

- Chez un sujet normal, en position debout, la ventilation alvéolaire diminue en allant des bases pulmonaires aux sommets
- Rapport ventilation/perfusion (VA/Q) :
 - Aux sommets pulmonaires, les alvéoles sont plus ventilés que perfusés, le rapport VA/Q peut atteindre 3
 - Aux bases pulmonaires, les alvéoles sont plus perfusés que ventilés, le rapport VA/Q \approx 0,6

V) Contrôle de la ventilation :

A. Centres respiratoires :

- Centre apneustique (APN) → rôle mal connu
- Centres bulbaires inspiratoire et expiratoire :
 - le groupe respiratoire dorsal contrôle le diaphragme : responsable du rythme de base de la respiration
 - le groupe respiratoire ventral contrôle les muscles intercostaux et abdominaux.
- Centre pneumotaxique du pons :
 - Il transmet les informations de l'hypothalamus vers les centres bulbaires,
 - Il accélère la FR en réponse à l'émotion, la fièvre...

B. Mécanismes régulateurs :

1) Régulation nerveuse :

- Elle implique des mécanorécepteurs et des fibres afférentes du nerf vague.
- Elle modifie le rythme de la ventilation, mais aussi la résistance des voies aériennes et différents paramètres du système cardiovasculaire :
- On distingue plusieurs localisations des mécanorécepteurs :
 - ✓ Récepteurs laryngo-trachéaux : stimulés par le contact de particules inhalées, gaz irritants ou sécrétions bronchiques, ils induisent une toux, une constriction laryngée ou bronchique et une HTA
 - ✓ Récepteurs bronchiques intra-pulmonaires : sensibles à l'irritation, ils induisent une constriction laryngée, une bronchoconstriction et une hyperpnée, mais pas de toux.
 - ✓ Récepteurs alvéolaires : sensibles à la pression du liquide interstitiel, leur stimulation entraîne une hyperventilation superficielle.
 - ✓ Récepteurs thoraciques : situés dans les articulations et dans les fuseaux neuromusculaires, ils permettent d'adapter la contraction des muscles inspiratoires à la charge.

2) Régulation humorale ou chimique :

- **Centrale** → **chémo-récepteurs centraux** : situés au niveau du bulbe (près des centres respiratoires bulbaires), ils sont sensibles aux variations de la PaCO₂ et du pH du sang artériel et du LCR
- **Périphérique** → **chémo-récepteurs périphériques** : situés au niveau des bulbes carotidiens et la crosse aortique, ils sont sensibles aux variations de la PaCO₂ et du pH du sang artériel (ils transmettent l'information aux centres bulbaires par le IX)

3) Contrôle par le cortex : contrôle volontaire de la ventilation.

VI) Conclusion :

- La ventilation est la 1^{ère} étape de la respiration, elle renouvelle l'air des alvéoles.
- Elle est soumise à une régulation précise permettant de l'adapter aux besoins métaboliques.
- L'étude des paramètres de la ventilation alvéolaire permet de distinguer 3 grands syndromes en pathologie :
 - Syndrome obstructif : VEMS ↓ et CV normale
 - Syndrome restrictif : VEMS ↓ et CV ↓↓
 - Syndrome mixte : VEMS ↓↓ et CV ↓

Q7) La bronchomotricité

I) Introduction :

- La bronchomotricité est l'ensemble des modifications du calibre bronchique, résultant de la contraction ou relâchement des fibres musculaires lisses.
- Ces fibres musculaires s'étendent tout au long de l'arbre aérien depuis la trachée jusqu'aux canaux alvéolaires.
- Le calibre bronchique est modulé par 2 types de commandes : nerveuse et humorale.
- Intérêts de l'étude de la bronchomotricité :
 - ✓ Compréhension des troubles de la ventilation dus à une bronchoconstriction.
 - ✓ Fréquence des maladies broncho-pulmonaires obstructives : asthme, BPCO...
 - ✓ Explorable par l'EFR.

II) Rappel physiologique :

- De la trachée vers les bronches périphériques, le calibre des VA diminue
- Les résistances à l'écoulement de l'air dépendent du diamètre mais aussi de la surface (loi de Poiseuille). Elles sont maximales au niveau des bronches proximales (90%)
- Caractéristiques du muscle lisse des bronches :
 - ✓ Les voies aériennes centrales (de la trachée aux bronchioles) : ont une armature cartilagineuse ; le muscle lisse est situé au niveau de la partie postérieure de cette armature
 - ✓ Les voies aériennes périphériques (des bronchioles aux alvéoles) sont dépourvues de cartilage ; le muscle lisse entoure complètement les voies aériennes. Il est localisé au niveau de la sous muqueuse.
- L'innervation du muscle lisse bronchique :
 - ✓ Parasymphatique = le nerf vague
 - ✓ Sympathique = les fibres des 5 premiers ganglions thoraciques

III) Régulation de la bronchomotricité :

A. Régulation nerveuse :

1) Afférences sensibles (Bronchosensibilité) :

- Au niveau de l'épithélium bronchique sont localisés des récepteurs sensibles à plusieurs stimuli :
 - ✓ Stimulus mécanique : contact avec épithélium bronchique
 - ✓ Stimulus chimique : vapeurs toxiques ; substances inhalées (fumée de tabac, aérosols).
 - ✓ Stimulus physique : l'air froid, sec.
- Ces récepteurs envoient des afférences via le X vers les centres du bulbe rachidien

2) Afférences motrices :

a) Système cholinergique (Parasympathique) :

- La stimulation du parasympathique peut être centrale (stress, rire...), ou locale par les récepteurs de l'irritation
- Le neuromédiateur de la transmission cholinergique = acétylcholine, et l'effet est une bronchoconstriction avec sécrétion de mucus par les glandes sous muqueuses

b) Système adrénergique (Sympathique) :

- L'innervation sympathique est issue des 6 premiers segments de la moelle dorsale.
- Le neuromédiateur = les catécholamines : adrénaline et noradrénaline qui agissent sur 2 types de récepteurs adrénergiques :
 - ✓ Les récepteurs β^2 : prédominant et dont la stimulation => Bronchodilatation.
 - ✓ Les récepteurs α : dont la stimulation => Bronchoconstriction.

B. Régulation humorale :

- Elle repose sur des facteurs humoraux = les médiateurs chimiques spasmogènes
- Ces médiateurs, libérés par les mastocytes suite à un 2^e contact, sont 2 types :
 - ✓ Préformés
 - ✓ Néoformés

IV) Exploration de la bronchomotricité :

- Gaz du sang
- EFR
- Etude des paramètres de la mécanique ventilatoire.
- Bronchoscopie
- Tests cutanés
- Dosage des IgE spécifiques
- Test de dégradation des basophiles chez les patients allergiques.

V) Conclusion :

- L'étude de la régulation de la bronchomotricité trouve tout son intérêt dans la compréhension des pathologies broncho obstructives.
- Ainsi, la bonne connaissance des 2 commandes nerveuse et humorale de la bronchomotricité a permis une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique essentiellement dans la maladie asthmatique.

Q8) Le transport d'oxygène

I) Introduction :

- La respiration est une fonction vitale qui permet d'apporter de l'O₂ aux cellules et de débarrasser l'organisme du CO₂. Elle implique 4 processus distincts :
 - la ventilation alvéolaire (mobilisée par la mécanique ventilatoire)
 - la diffusion alvéolo-capillaire
 - le transport de l'O₂ et du CO₂ par le sang
 - le passage des gaz des capillaires vers les tissus (respiration cellulaire)
- L'oxygène est transporté dans le sang sous 2 formes : dissoute et combinée à l'hémoglobine

II) Formes de transport :

- **Oxygène dissous :**
 - Cette forme est proportionnelle à la PO₂ et au coefficient de solubilité de l'O₂ dans le sang (d=0,003) → loi d'Henry : $C(O_2) = d \times PO_2$
 - Pour une PaO₂ = 100 mmHg V = 0,3 ml/100 ml de sang artériel
- **Oxygène lié à l'Hb :**
 - Liaison réversible au fer ferreux (Fe²⁺) de l'hème de l'Hb
 - Principale forme de transport de l'O₂ dans le sang

III) Paramètres impliqués dans le transport d'oxygène :

- **le pouvoir oxyphorique de l'Hb :** C'est le volume d'O₂ que peut fixer 1 g d'Hb. Il est = 1,34 ml
- **la capacité en O₂ :**
 - C'est le volume d'O₂ max que peut lier 100 ml de sang
 - Le sang contient en moyenne 15 g d'Hb/100 ml, donc la capacité en O₂ = 15 x 1,34 = 20,4 ml
- **le contenu en O₂ :** C'est le volume d'O₂ effectivement contenu dans 100 ml de sang
- **la saturation en O₂ :**
 - c'est le rapport entre le contenu en O₂ et la capacité en O₂.
 - Pour une PaO₂ = 100 mmHg, la SO₂ est = 97,5%

IV) Facteurs influençant le transport d'oxygène :

A. La nature de l'Hb :

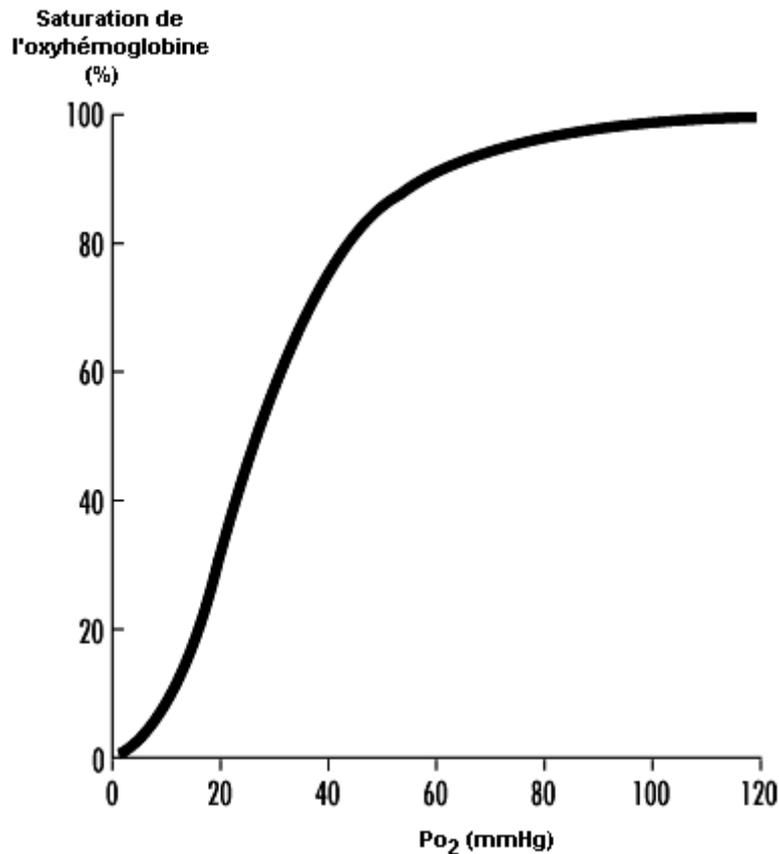
- L'hémoglobine est un pigment respiratoire présent exclusivement dans les GR. C'est une protéine tétramérique (2 chaînes α et 2 chaînes β). Au centre de chaque monomère se trouve un noyau hème qui est centré par un atome de fer (Fe²⁺) capable de fixer une molécule d'O₂
- Certaines formes d'Hb ne peuvent pas transporter l'O₂ :
 - L'Hb anormale : comme le cas de la drépanocytose (Hb S)
 - La carboxyhémoglobine (HbCO) : c'est une Hb dont les sites de fixation de l'O₂ sont occupés par le CO. Il a lieu dans les intoxications au CO
 - La méthémoglobine : c'est une Hb oxydée dont le Fe²⁺ s'est transformé en Fe³⁺. Il a lieu dans les intoxications au phényldiamine

B. La concentration en Hb :

- Le taux normal d'hémoglobine dépend de l'âge et, à partir de l'adolescence, du sexe de la personne.
- Les valeurs normales sont les suivantes :
 - Nouveau-né : 17 à 22 g/dL
 - Adulte homme : 14 à 18 g/dL
 - Enfant : 11 à 13 g/dl
 - Adulte femme : 12 à 16 g/dl

C. La pression partielle d'O₂ :

- C'est la pression exercée par la portion dissoute d'O₂ dans le sang. Plus elle augmente, plus la fixation de l'O₂ à l'Hb est importante
- Elle définit avec la SO₂ la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine :



- Au niveau du poumon l'augmentation de la PO₂ accroît l'affinité de l'Hb à l'O₂ d'où l'augmentation de la SO₂
- Au niveau des tissus la baisse de la PO₂ entraîne une diminution de l'affinité de l'Hb à l'O₂ permettant sa libération aux cellules

D. Facteurs modifiants l'affinité de l'Hb à l'O₂ :

- pH : sa diminution entraîne une diminution de l'affinité de l'Hb à l'O₂ (effet Bohr)
- Température : l'élévation thermique diminue l'affinité de l'Hb à l'O₂, ce paramètre permet de libérer une grande partie de l'O₂ au contact des tissus dont la T° est élevée
- [CO₂] : son augmentation diminue l'affinité de l'Hb à l'O₂
- [2,3-DPG] : c'est un produit de la glycolyse dans les GR. Il pénètre dans l'Hb et diminue son affinité à l'O₂

Q9) L'équilibre acido-basique

I) Introduction :

- L'équilibre acido-basique, ou homéostasie du pH, est une fonction essentielle de l'organisme
- Le maintien du pH sanguin à une valeur constante (7,40) est vital pour préserver la structure des protéines, et assurer un bon déroulement de l'activité enzymatique
- Pour maintenir cet équilibre, l'organisme fait appel à des mécanismes de régulation :
 - Systèmes tampons (intracellulaires et extracellulaires)
 - Poumon
 - Reins
- Intérêt de la question : compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles acido-basiques

II) Bilan acido-basique :

A. Entrées :

- Acides :
 - Ingestion d'acides organiques (AA, AG) qui vont s'ioniser et apporter des ions H⁺ : source peu importante
 - Production de CO₂ liée au métabolisme aérobie → La source principale d'acide
 - Le CO₂ se combine avec l'eau pour former de l'acide carbonique, H₂CO₃, qui se transforme en H⁺ + HCO₃⁻ (réaction catalysée par l'anhydrase carbonique):
$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$
 - A partir de cette réaction l'équation d'Henderson Hasselbach peut s'établir : $\text{pH} = 6,1 - \log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}\right)$
- Bases :
 - Les apports alimentaires et métaboliques en bases sont limités.
 - La réabsorption rénale des HCO₃⁻ est la source la plus importante de régénération de bases

B. Sorties :

- Acides :
 - ✓ Rénales : élimination d'H⁺
 - ✓ Pulmonaires : élimination de CO₂
- Bases :
 - ✓ Excrétion rénale d' HCO₃⁻
 - ✓ Élimination digestive d' HCO₃⁻

III) Rôle des systèmes tampons :

- Un tampon est un composé qui limite les variations de Ph en libérant ou en captant des ions H⁺
- Ils permettent une régulation immédiate
- On distingue plusieurs types de tampons :
 - ✓ **Le tampon bicarbonates :**
 - Principal système tampon extracellulaire
 - Pouvoir tampon élevé.
 - Système ouvert sur les reins (HCO₃⁻) et les poumons (CO₂)
 - ✓ **Le tampon phosphate :**
 - Pouvoir tampon extracellulaire faible (concentration faible en plasma).
 - Efficacité en intracellulaire et dans les urines
 - ✓ **L'hémoglobine :**
 - C'est un tampon intracellulaire
 - Il capte un ion H⁺ et libère dans le cytoplasme du GR un HCO₃⁻ qui gagne le plasma en échange avec un Cl⁻

IV) Régulation pulmonaire de l'EAB :

- C'est la seconde ligne de défense lors d'un déséquilibre acido-basique
- Caractéristiques de cette régulation :
 - Mise en œuvre rapide
 - Grande sensibilité aux ΔpH
- Efficacité limitée :
 - L'hyperventilation ne peut être \nearrow indéfiniment
 - L'hypoventilation doit rester compatible avec la vie
 - Les poumons n'interviennent que sur la composante acide du tampon bicarbonate
- Le contrôle de la ventilation est assuré essentiellement par les centres respiratoires bulbaires, qui reçoivent les influx des chémorécepteurs centraux et périphériques (carotidiens) :
 - Si le pH diminue : les centres respiratoires stimulent l'hyperventilation
 - Si pH augmente : l'inverse ne se produit pas, car l'hypoxie qui résulte inhibe l'hypoventilation

V) Régulation rénale de l'EAB :

A. Réabsorption des ions HCO_3^- :

1) Mécanisme :

- La quasi-totalité de la réabsorption des HCO_3^- se fait au niveau du TCP :
 - ✓ HCO_3^- est transformé par l'anhydrase carbonique de la bordure en brosse en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
 - ✓ Le CO_2 diffuse à travers la bicouche lipidique puis se transforme par l'anhydrase carbonique cytosolique en $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Le premier passe passivement dans le sang des capillaires péri-tubulaires, tandis que le 2^e est rejeté dans la lumière tubulaire
- Au niveau du tube collecteur, il y a réabsorption des HCO_3^- par cellules intercalaires α

2) Facteurs influençants :

- La réabsorption des HCO_3^- est stimulée par : l'hypo K^+ , l'hypo Cl^- , l'aldostérone, l'hypercapnie.
- Elle est inhibée par : l'hyperkaliémie, l'hyperchlorémie, l'acétazolamide (inhibition de l'anhydrase carbonique)

B. Excrétion des ions H^+ :

1) Mécanisme :

- Sécrétion active d'ions H^+ par des pompes de la membrane apicale des cellules intercalaires α du tube collecteur
- Dans le fluide tubulaire, les ions H^+ sont tamponnés par 2 tampons :
 - ✓ Le phosphate (HPO_4^{2-}) \rightarrow acidité titrable
 - ✓ L'ammoniac NH_3 (issue du métabolisme de la glutamine dans la cellule tubulaire) qui capté un ion H^+ pour former l'ammonium NH_4^+

2) Facteurs influençants :

- La sécrétion des ions H^+ est stimulée par : l'acidose, l'hypercapnie, l'augmentation du Na^+ dans le canal collecteur (diurétiques), l'aldostérone...
- Elle est inhibée par l'inverse

Q10) La thermorégulation

I) Introduction :

- La thermorégulation est l'ensemble des mécanismes qui permettent de maintenir la température corporelle à une valeur constante (aux environs de 37°)
- Elle résulte d'un équilibre entre la thermogénèse et la thermolyse
- C'est une fonction essentielle de l'organisme, qui permet d'assurer le bon fonctionnement enzymatique

II) Centre régulateur de la température :

- La régulation de la température corporelle est assurée par l'Hypothalamus.
- Ce dernier reçoit des influx provenant des thermorécepteurs périphériques et centraux, puis compare ces influx avec la T° de référence (T° thermostat = 37°C) et réagit selon la différence :
 - ✓ Si T° > T° thermostat → activation de l'Hypothalamus Ant : centre de la thermolyse
 - ✓ Si T° < T° thermostat → activation de l'Hypothalamus Post : centre de la thermogénèse

III) Mécanismes de la déperdition de chaleur:

- Les mécanismes permettant les pertes de chaleur sont 4 :
 - ✓ la radiation : perte de chaleur sous forme d'ondes électromagnétiques (principal mode de déperdition de la chaleur : environ 50% des pertes).
 - ✓ la conduction : transfert de chaleur vers les objets par contact direct avec une tendance d'équilibration
 - ✓ la convection : transfert de chaleur par des courants d'air
 - ✓ l'évaporation : phénomène de surface qui permet la transformation d'un liquide en vapeurs avec la consommation de chaleur locale ce qui entraîne un refroidissement. Elle se fait au niveau de la peau par la libération de vapeur à partir des sueurs venues de la transpiration
- Ces mécanismes sont influencés par :
 - Degré d'hygrométrie
 - Vascularisation - Ventilation de la peau

IV) Réponses physiologiques aux variations de la température ambiante :

A. Lutte contre le froid :

Quand la température de l'environnement chute, des moyens sont mis en œuvre pour empêcher une chute de la température corporelle.

1) Limitation de la thermolyse :

- VC cutanée : ce mécanisme permet de diminuer les apports sanguins destinés à la peau (VC artériolaire) et limiter le contact du sang avec la surface externe (VC veineuse des veines superficielles) ce qui permet de limiter les pertes de chaleur au niveau de la peau
- Adaptation comportementale : port de vêtements chauds, augmentation de la consommation alimentaire, augmentation de l'activité physique volontaire

2) Augmentation de la thermogénèse :

- Thermogénèse mécanique (tonus musculaire) : frisson → trémulation musculaire involontaire du corps
- Thermogénèse métabolique : augmentation du métabolisme général par la sécrétion des hormones à effets métaboliques (adrénaline, thyroxine). Elle est particulièrement importante au niveau du tissu adipeux brun (nouveau-né +++).

B. Lutte contre la chaleur :

- VD des Vx de la peau : pour favoriser le contact du sang avec la surface du corps
- Augmentation de la transpiration
- Modifications comportementales : recherche d'un endroit frais, port de vêtements larges et clair qui réfléchissent la lumière solaire, réduction de la consommation alimentaire et augmentation de la consommation des liquides froids

V) Conclusion :

- La thermorégulation est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur.
- L'hypothalamus y joue un rôle majeur.
- Implications pathologiques :
 - L'hyperthermie apparaît lorsque les processus de déperdition de chaleur deviennent inefficaces.
 - La fièvre résulte de l'élévation de la température thermostat hypothalamique (devenant supérieur à la T° corporelle) par l'action de substances pyogènes, ce qui met en marche les mécanismes de thermogénèse.

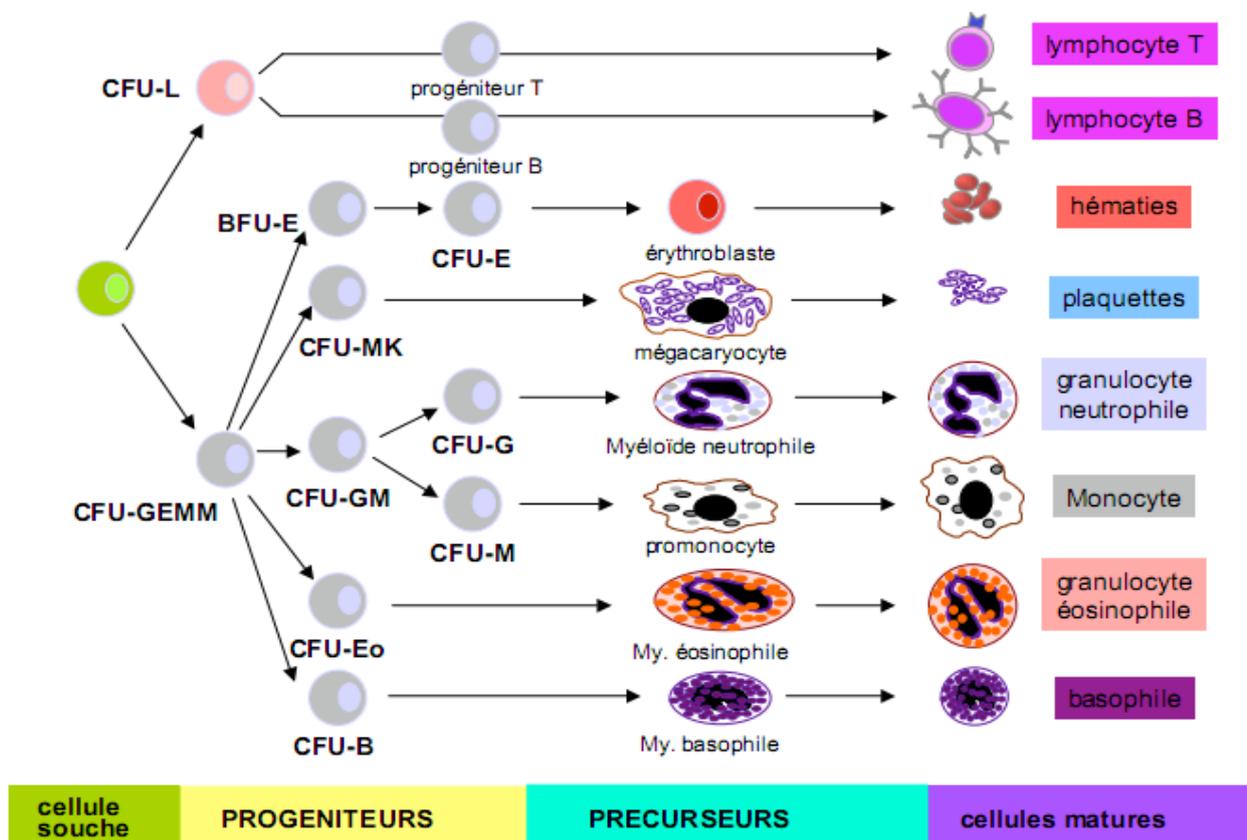
Q11) Les facteurs de régulation de l'hémopoïèse

I) Introduction :

- L'hématopoïèse est l'ensemble des processus qui permettent une production permanente et régulée des cellules sanguines.
- Elle commence dès la vie intra-utérine : se fait dans le tissu conjonctif jusqu'au 2^{ème} mois, dans le foie du fœtus (en faible portion dans la rate) entre le 2^{ème} et le 6^{ème}, et dans la moelle osseuse à partir du 4^{ème} mois.
- Après la naissance, elle est exclusivement assurée par la MO
- Elle est régulée par des facteurs de natures différentes

II) Compartiments de l'hématopoïèse :

- **Les cellules souches pluripotentes:**
 - Ce sont des cellules capables de s'auto-renouveler et se différencier en d'autres cellules
 - Sous l'influence de facteurs stimulants, ces cellules s'engagent irréversiblement dans une lignée cellulaire
- **Les progéniteurs :**
 - Ce sont le résultat de la différenciation des cellules souches
 - Ils perdent progressivement leur capacité de s'auto-renouveler au fur et à mesure de leur différenciation
 - La cellule souche se différencie en progéniteurs communs de 2 lignées :
 - la lignée lymphoïde (CFU-L) qui se différencie ensuite en progéniteur T et progéniteur B
 - la lignée myéloïde (CFU-GEMM) qui se différencie en plusieurs progéniteurs (lignée granuleuse, monocyttaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire)
- **Les précurseurs :**
 - Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables.
 - Ils correspondent à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans le sang
- **Les cellules matures :** ce sont les cellules terminales qui vont passer vers la circulation sanguine (GR, plaquettes, monocytes, PN neutrophiles, PN éosinophiles, PN basophiles)



III) **Facteurs de régulation** : 3 éléments essentiels interviennent dans la régulation de l'hématopoïèse :

- **Le microenvironnement médullaire :**
 - **Stroma médullaire** formé de différents types de cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes) organisées au sein des logettes hématopoïétiques. Ces cellules sécrètent des matrices extracellulaires et des facteurs de croissance.
 - **MEC** : permet l'adhésion des cellules souches grâce au collagène
- **Vitamines et Oligoéléments:**
 - vit B12 et acide folique : nécessaire à la synthèse de l'ADN (vitamines anti-mégalo-blastiques)
 - Fer : indispensable pour la synthèse de l'Hb
- **Les facteurs de croissance:**
 - ✓ **Facteurs de promotion (IL 1, l'IL 4, l'IL 6 et le SCF):**
 - Ils augmentent le nombre de CSH en cycle cellulaire,
 - Ils sensibilisent les cellules souches à l'action des autres facteurs de croissance.
 - ✓ **Facteurs multipotents (l'IL 3 et le GM-CSF):**
 - Ils agissent sur les CS après sensibilisation par les facteurs de promotion
 - Ils permettent la survie et la différenciation des CSH
 - ✓ **Facteurs restreints :**
 - Ils agissent sur les cellules engagées et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.
 - Ce sont principalement :
 - le G-CSF (lignée granuleuse neutrophile),
 - le M-CSF (lignée monocytaire),
 - l'IL 6 (lignée mégacaryocytaire),
 - l'IL 5 (lignée granuleuse éosinophile),
 - l'IL 4 (lignée granuleuse basophile),
 - l'EPO (lignée érythroïde)
 - la TPO (lignée mégacaryocytaire)
 - ✓ **Facteurs d'inhibition :**
 - **INF gamma**: role antimitotique
 - **TNF, IL8, LIF (Leukinia Inhibitor Factor)**: utilisés dans le TTT de la leucémie

IV) **Conclusion** :

- Les mécanismes qui régissent l'hématopoïèse sont très complexes
- Même si la connaissance des facteurs de croissance a fait de grands pas, plusieurs molécules restent en cours d'exploration.
- La synthèse par génie génétique a facilité l'exploitation thérapeutique de ces facteurs de croissance, dont les applications cliniques ne cessent de s'élargir (aplasie médullaire, les syndromes myéloprolifératifs,...)

Q12) Les systèmes de groupe érythrocytaires

I) Introduction :

- Les groupes érythrocytaires correspondent à des Ag membranaires de l'érythrocyte dont l'expression est déterminée par une série de systèmes génétiques polymorphes.
- Ces Ag, introduits dans un organisme qui les reconnaît comme étrangers, peuvent être la cible d'anticorps sérique naturels ou immuns, responsables d'une lyse cellulaire parfois grave.
- Cette situation de conflit immunologique s'exprime dans 2 domaines de la pathologie :
 - Les accidents immunologiques transfusionnels et
 - L'incompatibilité foëto-maternelle.

II) Le système ABO :

A. Aspect génétiques et biochimiques :

- Les antigènes A et B sont répartis dans les hématies et autres cellules sanguines (leucocytes et plaquettes), et autres tissus.
 - L'expression phénotypique des Ag A et B est sous la dépendance de 2 gènes indépendants :
 - Gène H : donne l'Ag H
 - 2^{ème} gène avec 3 allèles « A, B, O » occupant un locus situé sur le chromosome 9 : les gènes A et B sont codominants, et le gène O est récessif (Ag non fonctionnel)
- ➔ On définit ainsi :
- ✓ 6 génotypes : AA, AB, BB, OO, AO, BO
 - ✓ 4 phénotypes : A, B, O, AB selon que le sujet est homo ou hétérozygote

B. Les anticorps anti-A et anti-B :

- Les anticorps naturels :
 - Les Ac anti-A et anti-B (IgM et IgG en proportion variable) sont présents chez tout individu qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B
 - *Ainsi, les individus de groupe A produisent des anti-B, les individus de groupe B produisent des anti-A et les individus de groupe O produisent à la fois des anti-A et des anti-B. Les personnes de groupe AB n'ont pas d'anticorps naturel dans le système ABO.*
- Les anticorps immuns : ce sont des **IgG** acquis à la suite d'une stimulation antigénique (transfusion...)

C. Cas particulier : le phénotype Bombay

- C'est un phénotype dans lequel les hématies n'expriment pas d'antigène H
- Ces individus possèdent un **Ac naturel anti-H** qui agglutine tous les GR à l'exception des GR Bombay : ils ne peuvent donc être transfusés qu'avec des GR Bombay.

D. Systèmes associés :

- Système H : indépendant génétiquement du système ABO, mais lui est lié fonctionnellement
- Système Lewis : indépendant génétiquement du système ABO mais il conditionne le caractère sécrétoire ou non des substances H, A, ou B.

III) Système Rhésus :

A. Aspects génétiques et biochimiques :

- Le système est déterminé par 3 paires de gènes codominants : Cc, Dd et Ee localisés sur le chromosome 1.
- Il y a 5 substances antigéniques : Ag D, Ag E, Ag C, Ag c, Ag e (il n'existe pas d'Ag d).
- Ces Ag sont immunogènes et sont complètement développés à la naissance.

B. Anticorps :

- Ce sont des **IgG** acquis lors de la transfusion ou grossesse.
- L'antigène D est le plus immunogène, suivi par les antigènes E et c.
- Près de 80% des sujets Rh- transfusés avec du sang Rh+ vont produire un anticorps anti-D pouvant persister plusieurs mois ou années. Une nouvelle exposition à l'antigène D va entraîner une réponse immunologique secondaire rapide pouvant conduire à des accidents hémolytiques graves.
- Il est donc important de respecter la compatibilité pour les 5 antigènes Rhésus dans les transfusions de GR

IV) Le système Kell :

- Il s'agit du système le plus immunogène après le système Rhésus.
- Le système Kell possède 2 antigènes principaux : **K (KEL1)** et **k (KEL2)**, portés par une glycoprotéine membranaire dont l'expression est restreinte à la lignée érythrocytaire.
- Les anticorps anti-K (KEL1) sont fréquents, alors que les anticorps anti-k (KEL2) sont très rares.

V) Autres systèmes :

- Système Duffy (FY) : définit par la présence de 3 principaux Ag → FY1, FY2 et FY3
- Système Kidd (JK) : définit par la présence de 2 Ag → jKa et jKb
- Système MNS : définit par la présence de 4 Ag → M, m, N, S et s

VI) Conclusion :

- Les groupes érythrocytaires représentent un polymorphisme antigénique qui permet de classer les individus selon des groupes sanguins
- Applications pratiques :
 - ✓ Transfusion : l'incompatibilité transfusionnelle peut être à l'origine d'accidents hémolytiques graves, voire mortelles
 - ✓ Transplantation d'organes : l'incompatibilité ABO (également Rh et Lewis) peut entraîner un rejet du greffon (MO, Rein, Peau...)
 - ✓ Diagnostic → test de Coombs (direct ou indirect).

Q13) Biosynthèse et rôle physiologique de l'hémoglobine

I) Introduction :

- L'hémoglobine est un pigment respiratoire présent exclusivement dans les GR.
- C'est une protéine tétramérique (2 chaînes α et 2 chaînes β) chargée de transporter les gaz du sang (O_2 et CO_2)
- Sa biosynthèse commence au stade du proérythroblaste et s'achève à celui du réticulocyte
- Son dosage dans le sang a une grande valeur dans la pratique quotidienne (signe l'anémie lorsqu'il est diminué)
- Le taux normal d'hémoglobine dépend de l'âge et, à partir de l'adolescence, du sexe de la personne.

II) Biosynthèse :

A. Structure :

- L'hémoglobine est une protéine tétramérique constituée de 4 sous-unités identiques 2 à 2. Chaque unité comporte une partie protéique « la globine » au sein de laquelle se trouve un groupement prosthétique « l'hème », celui-ci est centré par un atome de fer
- Structure de la globine :
 - ✓ La structure primaire de la globine correspond aux chaînes polypeptiques :
 - Chaîne α : présentes dans toutes les Hb normales
 - Chaîne β : caractérisent l'HbA1 ($\alpha_2 \beta_2$)
 - Chaîne γ : caractérisent l'HbF ($\alpha_2 \gamma_2$)
 - Chaîne δ : caractérisent l'HbA2 ($\alpha_2 \delta_2$)
 - ✓ La structure secondaire de la globine résulte d'un enroulement hélicoïdal des chaînes polypeptiques
 - ✓ La structure tertiaire correspond à une structure globulaire
 - ✓ La structure quaternaire résulte de l'assemblage des 4 sous-unités structurales
- Structure de l'hème : l'hème est formé d'une protoporphyrine centrée par un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) capable de fixer une molécule d' O_2

B. Synthèse :

- La biosynthèse de l'Hb commence au stade du proérythroblaste et s'achève à celui du réticulocyte
- La synthèse de la globine s'effectue selon le mécanisme général de la synthèse protéique. Elle est induite par l'hème, et donc le déficit en fer entraîne l'arrêt de sa biosynthèse
- La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de la globine, une partie dans les mitochondries, l'autre dans le cytosol. Elle est stimulée par l'EPO, et régulée par le produit final (rétro-control négatif)

III) Rôle physiologique :

A. Transport de l'oxygène :

- Au niveau des capillaires pulmonaires, l'Hb fixe l'oxygène et le transporte vers les tissus périphériques
- Chaque molécule d'hème fixe une molécule d' O_2
- Cette fixation se fait grâce à une affinité de l'Hb envers l' O_2 . Celle-ci étant influencée par plusieurs facteurs (pH, T° , $[CO_2]$, $[2,3\text{-DFG}]$)

B. Transport du CO_2 :

- Dans le sens inverse du transport d' O_2 , l'Hb fixe le CO_2 et le transporte vers le poumon où il sera éliminé vers l'extérieur
- Seulement 30% du CO_2 dans le sang est transportée par l'Hb vers les poumons

C. Système tampon :

- L'Hb joue le rôle d'un tampon intracellulaire
- Il capte des ions H^+ et libère dans le globule rouge un ion HCO_3^- qui va gagner le plasma (échange avec un Cl^-)

Q14) L'hémostase primaire : physiologie et exploration

I) Introduction :

- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui permettent l'arrêt du saignement, qu'il soit spontané ou provoqué
- Elle se déroule en 3 temps étroitement liées : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse
- L'hémostase primaire est l'étape qui permet la fermeture de la brèche vasculaire par un thrombus blanc (appelé également clou plaquettaire)

II) Facteurs de l'hémostase primaire:

A. Vaisseaux :

- Chaque Vx dans l'organisme est formé de 3 tuniques : intima (endothélium et sous-endothélium), média et adventice
- L'endothélium vasculaire sécrète un certain nombre de substances actives (Facteur de Willebrand, Prostaglandine I2...)
- Le sous endothélium, séparé de l'endothélium par une membrane basale, est formé de collagène et de microfibrilles. Il est très thrombogène

B. Plaquettes :

- Cellules anucléées, de 1 à 3 µm, ayant une forme irrégulière
- Elles ont une durée de vie entre 8 et 10 jours
- Elles sont formées de 2 composants :
 - ✓ Membrane plaquettaire : Phospholipide + GP membranaires (Gp Ib, GP II b-III a, Gp V)
 - ✓ Cytoplasme : il comporte 3 types de granules
 - les granules denses: ATP, Adrénaline et sérotonine → participe à la vasoconstriction réflexe
 - Les granules alpha : contiennent des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et des FC
 - Les granules lysosomiaux: riche en enzymes (Hydrolase, collagénase, Phosphatase, ...)

C. Facteur de Von Willebrand :

- GP de haut PM synthétisée par la cellule endothéliale et le mégacaryocyte
- Il circule dans le plasma, et il est présent également dans le sous endothélium
- Ce facteur permet l'adhésion des plaquettes au sous endothélium

D. Fibrinogène :

- Polymère constitué de 3 chaînes solubles dans l'eau, synthétisé par le foie.
- Il permet l'agrégation plaquettaire

III) Mécanismes de l'hémostase primaire :

A. Vasoconstriction réflexe :

- C'est la première réaction de l'organisme suite à une brèche vasculaire
- Il permet une diminution du calibre du Vx qui peut atteindre 40 % de sa taille initiale.
- Ce mécanisme limite les pertes et facilite le contact avec les PLQ

B. L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium

- Adhésion des plaquettes au sous endothélium mis à nu par la brèche vasculaire. Elle s'effectue par le GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au du Fc de Willebrand
- Cette adhésion provoque l'activation des plaquettes

C. L'activation plaquettaire :

- Les plaquettes activées changent de forme, se contractent et, par un mécanisme actif, expulsent le contenu de leurs granules
- Les éléments libérés vont provoquer l'activation d'autres plaquettes et l'agrégation plaquettaire.

D. Agrégation plaquettaire

- Elle correspond à l'accolement des plaquettes entre elles.
- Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente.
- Le fibrinogène permet cette adhésion en créant des ponts entre les plaquettes par l'intermédiaire d'un récepteur de la membrane plaquettaire : GPIIb/IIIa
- Les plaquettes fusionnent alors formant le clou plaquettaire ou thrombus blanc.

IV) Exploration de l'hémostase primaire :

A. Temps de saignement:

- C'est le temps nécessaire pour l'arrêt de saignement d'une plaie cutanée superficielle
- Il peut être allongé lors d'une prise d'aspirine ou dans les maladies de l'hémostase primaire

B. test de la fragilité capillaire

- Application d'une pression continue pendant 5 min (brassard de tensiomètre, 100 mmHg)
- À l'état normal : absence de pétéchies

C. Exploration des plaquettes:

- Numération plaquettaire : le taux normal des plaquettes est entre 150000 et 400000/mm³
- Etude des fonctions plaquettaires
 - Test d'adhésion-agrégation plaquettaire
 - Etude de la rétraction du caillot
 - Durée de vie des plaquettes
 - Etude des glycoprotéines membranaires
 - Etude des granules intraplaquettaires

D. Dosage des facteurs plasmatiques:

- Facteur de Willebrand
- Fibrinogène (valeur normale = 2 à 4 g/l)

Q15) La coagulation : physiologie et exploration

I) Introduction :

- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui permettent l'arrêt du saignement, qu'il soit spontané ou provoqué
- Elle se déroule en 3 temps étroitement liées: Hémostase primaire, Coagulation et Fibrinolyse
- la coagulation l'étape qui fait suite à l'hémostase primaire et qui permet la consolidation du clou plaquettaire par la transformation de fibrinogène en fibrine, sous l'action de la thrombine.

II) Facteurs de la coagulation :

A. Précurseurs enzymatiques :

- Ils sont synthétisés principalement par le foie
- Certains nécessitent la présence de la vitamine K pour leur synthèse (vit K dépendant) : II, VII, IX, X

B. Inhibiteurs de la coagulation :

- Les inhibiteurs sont indispensables pour assurer un équilibre des réactions.
- On distingue :
 - L'antithrombine (AT) : inhibe essentiellement le facteur Xa et la thrombine.
 - La protéine C et la protéine S :
 - Elles forment un complexe inhibant les facteurs Va et VIIIa.
 - La protéine C est activée par la thrombine, après que celle-ci soit fixée à la thrombomoduline de l'endothélium.
 - Ces 2 protéines sont vit K dépendantes
 - TFPI (Tissue factor Pathway Inhibitor): inhibiteur de la voie extrinsèque

III) Mécanisme de la coagulation :

A. Déclenchement de la coagulation :

➤ la voie endogène (intrinsèque) :

- Elle fait intervenir plusieurs facteurs
- Tout d'abord, il y a activation du PK en K par le KHPM (kininogène de haut poids moléculaire).
- Puis se déclenche une cascade de réaction enzymatique : le K active le XII, le XIIa active le XI, le XIa active le IX (en présence du Ca^{2+}), le IXa active le X (en présence du Ca^{2+})
- L'activation du X en Xa est accélérée par le VIIIa (étant activé par la thrombine)

➤ la voie exogène (extrinsèque) : elle fait intervenir le facteur tissulaire (FT) qui s'associe au facteur VII formant un complexe qui active le facteur X en présence du Ca^{2+}

B. Thrombino-formation :

- le facteur Xa, en présence du facteur Va et du Ca^{2+} , forme un complexe de prothrombinase qui catalyse la transformation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa)
- le facteur V est également activé par la thrombine formée, ce qui amplifie d'avantage ce processus

C. Fibrino-formation :

- la thrombine formée transforme le fibrinogène en fibrine
- la thrombine active également le facteur XIII en XIIIa, qui vient stabiliser le caillot en rendant la fibrine insoluble

IV) Exploration de la coagulation :

A. Le temps de Quick

- C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté en présence du Fc tissulaire (thromboplastine) et de Ca^{2+} .
- Ce test explore la voie exogène de la coagulation (VII) et la voie commune (I, II, V, X).
- Il est exprimé en :
 - seconde (Normale= 10 à 13s selon la thromboplastine)
 - pourcentage : TP ou taux de prothrombine
- le TQ rapporté à un TQ témoin donne l'INR (normal = 1)

B. Temps de céphaline avec activateur (TCA):

- C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, en présence de la céphaline, d'un activateur et du Ca^{2+}
- Ce test explore la voie endogène (PK, KHPM, XII, XI, VIII, IX) et la voie commune
- La valeur varie en fonction des activateurs, céphaline et les appareils utilisés ; normal : entre 30 et 40s

C. Le temps de thrombine:

- Temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de thrombine.
- Il explore la fibrino-formation, mais ne permet pas d'évaluer la solidité du caillot (n'explore pas le facteur XIII)

Q16) La fibrinolyse : physiologie et exploration

I) Introduction :

- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui permettent l'arrêt du saignement, qu'il soit spontané ou provoqué
- Elle se déroule en 3 temps étroitement liées: Hémostase primaire, Coagulation et Fibrinolyse
- Le but de la formation du caillot est de stopper l'hémorragie et la cicatrisation de la plaie vasculaire. Une fois le but est atteint, le caillot, devenu inutile, va être dissout par un mécanisme faisant intervenir d'autres facteurs → c'est la fibrinolyse.

II) Facteurs de la fibrinolyse :

A. Le plasminogène :

- Synthétisé par le foie
- Il se transforme en fibrine sous l'effet d'activateur. Cette dernière est capable de lyser le caillot de fibrine

B. Activateurs du plasminogène :

- t-PA (activateur tissulaire de plasminogène) : synthétisé par la cellule endothéliale
- L'urokinase : puissant activateur de plasminogène synthétisé par le rein. Il circule dans le sang sous sa forme zymogène « pro-urokinase »

C. Inhibiteurs de la fibrinolyse :

- Inhibiteurs de la plasmine : α -2 anti-plasmine, α -2 macroglobuline
- Inhibiteurs des activateurs de plasminogène :
 - PAI-1 : inhibe surtout le t-PA
 - PAI-2 : inhibe L'urokinase

III) Mécanisme de la fibrinolyse :

- Suite à la formation du caillot de fibrine, la cellule endothéliale libère le t-PA
- De même, la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase
- Ces activateurs catalysent la transformation du plasminogène en plasmine (qui se fait au niveau du caillot)
- la plasmine dégrade le fibrine en PDF (produits de dégradation de la fibrine), dont les D-Dimères
- Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans la circulation où elle est neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine

IV) Exploration de la fibrinolyse : Conclusion :

- **Temps de lyse des euglobulines :**
 - Le temps normal est entre 3 et 6h
 - En cas de temps inférieur à 3h, il existe une « hyperfibrinolyse ».
- **Dosage du plasminogène sanguin**
- **Dosage des PDF :** n'est pas spécifique
- **D-dimères :** utilisés dans le dg de la maladie thromboembolique

V) Conclusion :

- Le processus d'hémostase primaire et de coagulation abouti à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse permet sa destruction → équilibre permanent
- Une hémorragie peut être du à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs)

Q17) Hémolyse : physiologie, exploration

I) Introduction :

- L'hémolyse est le phénomène irréversible par lequel les GR sont détruits et libèrent leur contenu hémoglobunique dans le milieu extérieur
- L'hémolyse physiologique est un phénomène essentiellement intra-tissulaire, une faible partie est intra-vasculaire (10 – 20%), il survient après une durée de vie moyenne des GR de 120 jours
- L'exploration de l'hémolyse se fait par des moyens directs et indirects

II) Physiologie :

A. Hémolyse intra-tissulaire :

➤ Sièges et mécanisme :

- Les GR, après une durée de vie moyenne de 120 jours, sont phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial
- Chez le sujet normal la majorité des GR est phagocytée dans la MO
- Les GR vieux sont reconnus par leurs modifications biochimiques (diminution du contenu enzymatique, perte des lipides membranaires...), morphologiques (tendance à la sphéricité) et de plasticité (diminution de la déformabilité)

➤ Conséquence :

- Chaque jour 1/ 120 de nos GR sont détruits, libérant 6 à 8 g d'Hb, ce qui représente 30 mg de Fe
- Le 2/3 du Fe passe pour dans la circulation (à l'intérieur des macrophages) ou il est repris par la transferrine et réutilisé pour l'érythropoïèse, alors que le 1/3 restant demeure dans la MO sous forme de ferritine et hémosidérine
- La partie globulinique de l'Hb est dégradée en AA qui rejoignent le pool métabolique général
- La partie hémnique est transformée en BNC, qui est véhiculée par l'albumine vers les hépatocytes ou elle subit une glucono-conjugaison pour donner la BC soluble, qui est libérée dans la bile

B. Hémolyse intra-vasculaire :

- Une faible partie de l'hémolyse se fait en IV et libère de l'Hb dans le plasma
- Cette Hb est PEC par l'haptoglobine (synthétisée par le foie), puis le complexe est capté et métabolisé par l'hépatocyte
- Lorsque la capacité de l'haptoglobine est débordée, l'Hb restée libre traverse le filtre glomérulaire rénal, puis réabsorbé et catabolisé par les cellules du tubule rénal
- Une 3^e voie d'élimination de l'Hb libérée dans la circulation est possible : élimination dans le foie après fixation par l'hémopexine ou l'albumine

III) Exploration :

A. Méthode indirecte :

- Dosage des bilirubines (BC, BNC, BT) : augmentées en cas d'hémolyse pathologique
- Dosage de l'haptoglobine : effondrée en cas d'hémolyse pathologique

B. Méthode directe → mesure de la durée de vie des GR par marquage isotopique au ⁵¹Cr :

- Calcul du temps de la disparition la ½ de la radioactivité initiale (qui correspond à la ½ des GR) : le raccourcissement de cette durée témoigne d'une hémolyse exagérée
- La méthode permet aussi de localiser le lieu de destruction des GR (foie, rate...)

Q18) La barrière hémato-encéphalique

I) **Introduction :**

Le système nerveux nécessite un milieu stable pour son fonctionnement optimal. Il ne peut pas tolérer des fluctuations métaboliques énormes et soudaines. Pour cela, il est quasi totalement isolé du sang grâce à une barrière qui constitue un filtre de passage obligatoire et extrêmement sélectif entre le contenu des capillaires sanguins et le milieu extracellulaire du tissu nerveux. On appelle cette barrière : la BHE

II) **Histologie de la BHE :**

- La BHE se constitue de 3 structures :
 - ✓ Cellules endothéliales : elles sont reliées par des jonctions serrées, qui sont particulièrement plus étanches qu'au reste de l'organisme
 - ✓ La membrane basale : elle est épaisse entourant les cellules endothéliales.
 - ✓ Pieds astrocytaires : ce sont des prolongement des astrocytes de type I, qui (en se joignant les unes avec les autres) forment un véritable bouclier contre tout passage d'éléments indésirables à l'intérieur du tissu nerveux.
- La BHE est présente dans toutes les parties du cerveau, sauf au niveau des zones où les neurones diversent leurs sécrétion dans le sang, c'est le cas de l'hypothalamus par exemple

III) **Perméabilité de la BHE :**

- La BHE est imperméable à un grand nombre de substances (déchets métaboliques, toxines, protéines, la plupart des médicaments), ce qui permet de protéger le cerveau contre les variations de concentration des métabolites et contre les substances nuisibles présentes dans le sang
- Seules les molécules très lipophiles (O₂ et CO₂, alcool...) peuvent la traverser librement. Ceci se fait selon leur gradient de concentration
- Les molécules polaires (ionisées, hydrophiles) ne peuvent diffuser qu'à travers des canaux et des pompes spécifiques, et ceci seulement en cas de besoin. Les astrocytes jouent un rôle fondamental dans la régulation du passage de ces substances

IV) **Implications pratiques :**

- **BHE et thérapeutique :**
 - ✓ La BHE constitue un véritable obstacle pour le passage des médicaments ayant pour cible des affections du SNC.
 - ✓ Cette contrainte peut être contournée soit par l'injection de fortes doses de médicaments, l'administration d'un agoniste ou un précurseur qui passe la barrière (exemple de la L-dopa vs dopamine), ou par l'injection intrathécale du médicament
- **Barrière hémato-encéphalique et pathologie :**
 - ✓ Chez les nouveau-nés et les nourrissons, la BHE n'est pas aussi efficace que chez l'adulte, elle permet le passage de certaines molécules neurotoxiques comme les pigments biliaires qui peuvent endommager le cerveau (ictère nucléaire).
 - ✓ Au cours des méningites, il y a une rupture de la BHE, ce qui heureusement favorise le passage d'ATB dans le foyer infectieux

Q19) Régulation de la circulation cérébrale

I) Introduction :

- Le cerveau est l'une des parties du corps dont l'activité métabolique est la plus intense.
- Le stockage du glucose et de l'oxygène sont pratiquement inexistant au niveau cérébral, du coup même de très courtes interruptions de la circulation cérébrale apportent de profondes perturbations des fonctions neurologiques et mentales.
- Ceci explique que le débit sanguin cérébral soit important et parfaitement régulé.

II) Particularités de la circulation cérébrale :

A. Particularités anatomiques :

- L'irrigation sanguine du cerveau est assurée par 2 systèmes :
 - ✓ Système carotidien : représenté par les 2 artères carotides internes
 - ✓ Système vertébro-basilaire : représenté par les 2 artères vertébrales
- Ces 2 systèmes forment un réseau anastomotique, appelé polygone de Willis, qui permet une suppléance au cerveau quand une artère est sténosée

B. Particularités histologiques :

- Le cerveau est quasi totalement isolé du sang grâce à une barrière qui constitue un filtre de passage obligatoire et extrêmement sélectif entre le contenu des capillaires sanguins et le milieu extracellulaire du tissu nerveux, la barrière hémato-encéphalique
- Cette barrière est formée de 3 éléments :
 - ✓ Endothélium capillaire, dont les cellules sont reliées par des jonctions serrées
 - ✓ Membrane basale des capillaires artériels épaisse
 - ✓ Terminaisons astrocytaires : pieds astrocytaires des astrocytes de type I, qui (en se joignant les unes avec les autres) forment un véritable bouclier autour des vaisseaux

C. Débit sanguin cérébral

- Le cerveau représente 2% du poids corporel, et consomme 20% de l'O₂
- Il reçoit 16 % du sang éjecté par le ventricule gauche
- Le DSC est influencé par :
 - ✓ la pression de perfusion efficace : dépend essentiellement de la PAM
 - ✓ la résistance vasculaire cérébrale → force opposée à l'écoulement de sang à travers les vaisseaux cérébraux, elle dépend de :
 - la viscosité du sang
 - l'état anatomique du lit vasculaire
 - proportionnelle à la longueur des vaisseaux
 - le tonus vasculaire
 - la pression du liquide céphalorachidien (PLCR) car elle agit sur le rayon des vaisseaux.

III) Mécanismes de régulation de la circulation cérébrale :

a. Couplage débit sanguin métabolisme :

- Le cerveau consomme 20% de la consommation d'oxygène totale, au repos. Cette consommation n'est pas homogène, elle diffère d'une zone à l'autre : cortex cérébral > NGC > cervelet > thalamus > tronc cérébral > bulbe > moelle épinière
- L'activité d'une zone du cerveau influence le débit sanguin par la libération de facteurs locaux (NO, K⁺, l'adénosine...) qui entraînent une vasodilatation corticale
- Ainsi, l'hyperactivité cérébrale régionale produite par un stimulus sensoriel, activité motrice, élocution ou autres sera associée à une augmentation du débit sanguin régional dans les zones corticales mises en jeu.

b. Autorégulation :

- C'est un phénomène purement musculaire :
 - ✓ Vasodilatation quand la pression diminue
 - ✓ Vasoconstriction quand la pression augmente
- Cette régulation intervient dans les variations de la PA entre 60 et 160 mmHg, au delà, il n'y a pas d'autorégulation

c. Rôle du CO₂ et de l'O₂ :

- Le CO₂ et l'O₂ sont des molécules liposolubles qui traversent librement la barrière hémato-encéphalique
- La variation de leur concentration influence la vasomotricité cérébrale :
 - ✓ Hypercapnie = vasodilatation <
 - ✓ Hypocapnie = vasoconstriction
 - ✓ Hypoxie = vasodilatation cérébrale → augmentation du DSC en-dessous de PaO₂=60 mmHg <
 - ✓ Hyperoxie = influence peu le DSC

d. Régulation nerveuse :

- Innervation extrinsèque : sympathique (ganglion cervical sup et ganglion stellaire) et parasympathique (ganglion optique et sphéno-palatine) des vaisseaux cérébraux
- Innervation intrinsèque : rôle mal connue

Q20) Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

I) Introduction :

- L'axe hypothalamo-hypophysaire est un système fondamental de régulation hormonale de l'organisme
- Il régule l'activité de plusieurs types de cellules hypophysaires, chacun répondant à une hormone hypothalamique, et produisant une hormone hypophysaire qui agit sur un tissu à distance

II) Anatomie fonctionnelle :

- L'hypothalamus est une toute petite partie du Diencephale, situé sous le thalamus, le long des parois du 3^e ventricule. C'est un centre intégrateur très important, qui contrôle le SNA, le SE et certains comportements
- L'Hypophyse est une glande ovoïde reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire. Elle est formée de 2 lobes :
 - ✓ lobe antérieur = antéhypophyse = adénohypophyse (80 %) → 6 types cellulaires :
 - Les cellules thyrotropes secrètent la TSH
 - Les cellules gonadotropes secrètent la LH et la FSH.
 - Les cellules corticotropes secrètent l'ACTH.
 - Les cellules lactotropes secrètent la prolactine
 - Les cellules somatotropes secrètent l'hormone de croissance (GH)
 - Les cellules mélanotropes secrètent la mélanotropine (mélanocortine)
 - ✓ lobe postérieur = posthypophyse = neurohypophyse.

III) Neurohypophyse - Hypothalamus :

Les neurones hypothalamiques des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires synthétisent l'ADH et l'ocytocine, qui sont stockées dans les terminaisons axonales au niveau du neurohypophyse.

❖ L'ADH :

- **Effets :** stimulation de la réabsorption d'eau au niveau du CC, VC à forte dose
- **Régulation :** sa libération se fait par une stimulation hypothalamique suite à :
 - une \downarrow de l'osmolarité détectée par les osmorécepteurs hypothalamiques qui stimulent les NSA et PV
 - une \downarrow de la volémie entraînant une \downarrow de la PAS détectée par les barorécepteurs aortiques et carotidiens qui stimulent la libération de l'ADH

❖ L'ocytocine :

- **Effets :**
 - stimule la contraction de l'utérus et déclenche le travail
 - stimule l'éjection du lait des glandes mammaires par contraction du muscle myoépithélial
- **Régulation :** sa libération se fait par une stimulation hypothalamique suite à une dilatation du col utérin ou une succion du mamelon

IV) Adénohypophyse - Hypothalamus :

❖ Hormones stimulatrices de libération d'hormone antéhypophysaire (RH = releasing hormone) :

- Thyrotropin-RH (TRH) : stimule la libération de :
 - TSH : stimule la sécrétion des HT
 - Prolactine : stimule la lactation
- Gonadotrophin-RH (GnRH) : stimule la libération de :
 - LH : stimule la production hormonale gonadique et déclenche l'ovulation chez la femme
 - FSH : stimule la gamétogenèse
- Growth-Hormone-RH (GHRH) : stimule la libération de l'hormone de croissance
- Corticotrophin-RH (CRH) : stimule la libération de l'ACTH qui stimule la sécrétion corticosurrénale
- Mélanotropine-RH = : stimule la libération de la mélanotropine

❖ **Hormones inhibitrices de la libération d hormones antéhypophysaires :**

- Somatostatine : inhibe la libération de l'hormone de croissance
- Dopamine : inhibe la libération de la Prolactine
- MIF : inhibe la sécrétion de la mélanotropine

V) Conclusion :

- L'appareil HH 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.

Q21) Physiologie de la médullosurrénale

I) Introduction :

- Les **surrénales** sont 2 glandes endocrines triangulaires situées au-dessus des reins.
- Elles sont formées d'un cortex appelé "**corticosurrénale**" et une médullaire appelée "**médullosurrénale**"
- La médullosurrénale est constituée de cellules dites chromaffines, qui dérivent de la crête neurale, au même titre que les neurones du système nerveux sympathique.
- Elle est spécialisée dans la synthèse des catécholamines : Adrénaline, Noradrénaline, Dopamine

II) Métabolisme des Catécholamines :

A. **Biosynthèse :**

Les catécholamines sont synthétisées à partir de la tyrosine par des réactions enzymatiques successives :

- Hydroxylation de la tyrosine en Dopa
- Décarboxylation de la dopa en dopamine
- β -hydroxylation de la dopamine en noradrénaline
- Méthylation de la noradrénaline adrénaline

B. **Stockage et sécrétion :**

- Les catécholamines sont stockées dans les granules chromaffines
- La stimulation nerveuse de la MS provoque la fusion des membranes de granules avec la membrane plasmique et la libération par exocytose de la NA et l'Ad

C. **Catabolisme :**

- Les catécholamines ont une demi-vie très courte (environ deux minutes)
- Leur catabolisme est sous l'action de 2 enzymes (foie+++ , muscle) :
 - La Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT)
 - La Monoamine Oxydase (MAO)

D. **Elimination :** dans les urines sous forme conjuguée

III) Effets physiologiques :

Les CA agissent sur les cellules cibles par le biais des récepteurs membranaires : α ou β -adrénergique

❖ **Action sur le système cardiovasculaire (effet β_1) :**

- effet inotrope +
- effet chronotrope +
- Action hypertensive par VC périphérique

❖ **Effet sur le muscle lisse :**

- Bronches (effet β_2) : bronchodilatation
- Viscères: contraction du muscle lisse (effet α_1) ou relaxation (effet β_2)
- Œil : mydriase par contraction du muscle dilateur de la pupille (effet α)

❖ **Effet sur les glandes :** inhibition, sauf pour les sécrétions sudorales

❖ **Effet sur le SNC :**

- Régulation de l'humeur (antidépresseur)
- Maintien de l'éveil et de la vigilance.

❖ **Actions métaboliques :**

- Action Hyperglycémiant :
 - Stimulent la néoglucogénèse et la glycogénolyse
 - Inhibe la sécrétion d'insuline

- Action lipolytique
- Thermogenèse :
 - Accroissement du métabolisme
 - VC cutanée : diminution de la déperdition de la chaleur

IV) Régulation de la sécrétion des CA :

- La MS possède une sécrétion permanente faible mais réagit rapidement aux situations d'urgence par une sécrétion accrue de CA
- Il existe 2 types de régulation de cette sécrétion :
 - ✓ **Régulation nerveuse** : stimulation de la sécrétion par voie nerveuse sympathique (Nerfs splanchniques) suite à une : Hypoglycémie, Hypotension, Hypothermie, Exercice musculaire, Stress, Douleur, Émotion
 - ✓ **Régulation hormonale** : stimulation de la sécrétion par l'ACTH et le Cortisol
- Les CA exercent un rétrocontrôle négatif sur leur sécrétion :
 - par action directe sur les enzymes de synthèse (tyrosine hydroxylase)
 - par reflexe secondaire à leur action hypertensive

V) Conclusion :

- La médullosurrénale est une glande spécialisée dans la sécrétion des catécholamines
- Intérêt :
 - Le dosage de ces métabolites permet le diagnostic des tumeurs sécrétantes des CA, bénignes (phéochromocytome) et malignes (neuroblastome chez l'enfant)
 - L'utilisation thérapeutique de l'adrénaline a rendu énormément de bénéfices notamment pour les patients en état de choc.

Q22) Physiologie de la corticosurrénale

I) Introduction :

- Les **surrénales** sont 2 glandes endocrines triangulaires situées au-dessus des reins.
- Elles sont formées d'un cortex appelé "**corticosurrénale**" et une médullaire appelée "**médullosurrénale**"
- La corticosurrénale est divisée en 3 zones histologiquement distinctes :
 - Zone glomérulée → sécrétions des minéralocorticoïdes
 - Zone fasciculée → sécrétions des glucocorticoïdes
 - Zone réticulée → sécrétions des androgènes (stéroïdes sexuels)

II) Les glucocorticoïdes :

A. Métabolisme :

- Le cortisol est la principale hormone du groupe
- Elle circule dans le sang sous forme libre (minoritaire) ou liée à une protéine « Cortisol Binding Globulin » (protection contre la dégradation hépatique)
- Son catabolisme se fait au niveau du foie +++ et rein, et son élimination est rénale

B. Effet physiologique :

➤ Effets métaboliques:

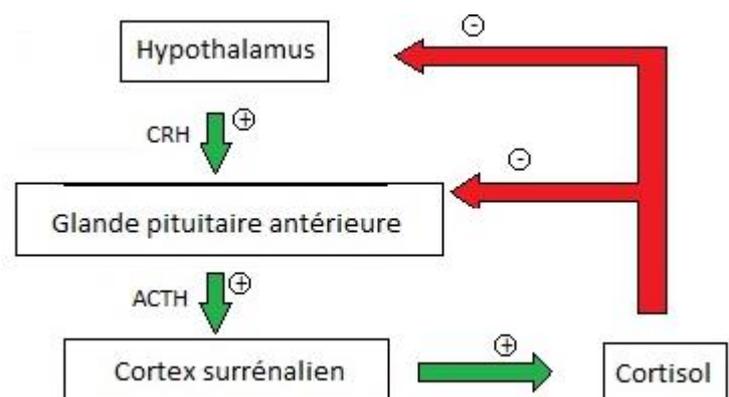
- Effet hyperglycémiant : ↗ la libération hépatique du glucose et ↘ son utilisation par les tissus périphériques
- Effet lipolytique : ↗ la lipolyse et la mise à disposition des acides gras libres
- Effet catabolisant : ↗ le catabolisme protéique
- Action minéralocorticoïde à forte dose : Rétention du Na⁺ et sécrétion du K⁺

➤ Action sur différents organes :

- Effet gastrique : ↗ les sécrétions gastrique d'HCL et ↘ la synthèse de prostaglandine (nécessaire à la protection de la muqueuse gastrique) → effet ulcérogène
- Effets immunologiques et hématologiques : ↗ l'érythropoïèse, PNN, thrombopoïèse, ↘ le nombre de lymphocytes circulants (effet anti-inflammatoire)
- Effets cardiovasculaires : ↗ la contractilité du myocarde, ↗ la PA par VC artériolaire
- Effets sur l'os : ↗ la résorption osseuse, ↗ l'excrétion rénale du Ca et ↘ son absorption intestinale
- Effet sur la peau : retard de cicatrisation
- Effet sur le SNC : effet stimulant et euphorisant

C. Régulation de la sécrétion :

- La libération du cortisol s'effectue selon une périodicité contrôlée par le rythme de la production d'ACTH : cycle circadien (max à 8h du matin et min le soir)
- Le CRH (corticotropin releasing factor) est sécrété par l'hypothalamus puis véhiculé jusqu'à l'hypophyse où il stimule la sécrétion d'ACTH
- L'ACTH agit au niveau de la corticosurrénale en augmentant la synthèse et la sécrétion du cortisol
- La sécrétion de CRH est augmentée au cours du stress et lors des Sd de sevrage (à l'alcool, morphiniques, cannabis) et au cours de la plupart des états dépressifs
- Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif typique sur la synthèse de l'ACTH



III) Minéralocorticoïdes :

A. Métabolisme :

- L'aldostérone est la principale hormone du groupe
- Elle circule dans le sang sous forme libre (majoritaire) ou liée à la transcortine ou à l'albumine
- Son catabolisme se fait au niveau du foie +++ et rein, et son élimination est rénale

B. Effet physiologique :

- Augmente la réabsorption du Na⁺ dans les tubes distaux et collecteurs (en échange avec K⁺ ou H⁺)
- L'eau suit ce mouvement de Na⁺, entraînant une augmentation de la volémie, d'où le rôle de cette hormone dans la régulation de la PA

C. Régulation de la sécrétion :

➤ Le SRAA :

- L'appareil juxtaglomérulaire est sensible aux variations de la volémie. En cas d'hypovolémie, il y a libération de la rénine qui catalyse la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, cette dernière est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion au niveau du poumon
- L'angiotensine II : stimule la libération de l'aldostérone par la corticosurrénale

- **Kaliémie** : une augmentation de seulement 0,1 mmol/l stimule la production de l'aldostérone alors qu'une diminution du même ordre réduit sa sécrétion

- **L'ACTH** : stimule peu la sécrétion de l'aldostérone

IV) Androgènes :

- Les androgènes surrénaliens ont une activité assez faible.

➤ Effets physiologique :

- ✓ Chez **l'homme** : rôle physiologique extrêmement limité (5% de la testostérone seulement est d'origine surrénalienne)
- ✓ Chez la **femme** :
 - Les androgènes surrénaliens jouent un rôle important après la ménopause (formation d'œstrogènes)
 - Chez la femme en activité génitale, l'excès d'androgène surrénalien provoque des manifestations virilisantes.
- ✓ Chez **l'enfant** : leur sécrétion atteint son pic. Ils participent à la puberté en stimulant le développement de la pilosité axillaire et pubienne

➤ Régulation :

- L'ACTH stimule la sécrétion d'androgènes surrénaliens.
- En retour, ces derniers n'exercent aucun rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH qui est régulée par le cortisol

V) Conclusion :

- Les corticosurrénales peuvent être la cible de certaines pathologies conduisant soit à une carence soit un excès en hormones corticosurrénaliennes.
- 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.

Q23) Physiologie testiculaire

I) Introduction :

- Les testicules sont des glandes masculines qui assurent à partir de la puberté une double fonction :
 - ✓ Exocrine : sécrétion des androgènes (cellules de Leydig)
 - ✓ Endocrine : élaboration des spermatozoïdes (cellules de Sertoli)
- Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui interviennent dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires, et dans la régulation de l'activité sexuelle.

II) Rappel histologique :

- Le testicule est englobé d'une capsule conjonctive appelé l'albuginée.
- Elles sont constitués de zones fibreuses abritant chacune 250 à 300 lobules, chaque lobule contient 1 à 4 tubes séminifères dont les cellules sont responsables de la fabrication des spermatozoïdes
- Ces tubes convergent vers une zone nommée le Rete Testis d'où partent des canaux efférents.
- Dans le tissu conjonctif entourant les tubes séminifères, on trouve des îlots de cellules de Leydig.
- Les testicules sont coiffés chacun, par l'épididyme qui a pour fonction de maturation et stockage des spermatozoïdes.
- L'épididyme est situé à la face postérieure du testicule. Il se divise en 3 parties : la tête, le corps et la queue
- La tête reçoit les canaux efférents du Rete Testis. Elle se poursuit, en dessous par un canal épидидymaire formant le corps et la queue. La queue se continue par le canal déférent.

III) Fonction exocrine du testicule → spermatogénèse :

- La spermatogénèse rassemble l'ensemble des étapes qui aboutissent à la formation des spermatozoïdes.
- Elle dure environ 74 jours
- Elle est constituée de 3 grandes étapes :
 - ✓ **Phase de multiplication :**
 - Elle concerne les spermatogonies, cellules souches diploïdes localisées à la périphérie du tube, contre la membrane propre.
 - Ces cellules sont capable de s'autorenouveler (maintien du pool de spermatogonies), et se multiplier pour former des spermatocytes
 - ✓ **Phase de maturation :**
 - Elle correspond à la phase de méiose et
 - Chaque spermatocyte à 2n chromosomes aboutit à la formation de 4 spermatides à n chromosomes
 - ✓ **Phase de différenciation :** au cours de cette phase les spermatides se différencient en spermatozoïdes, qui seront libérés dans la lumière du tube séminifère.

IV) Fonction endocrine du testicule → androgénèse :

- La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig (5% du testicule)
- La stéroïdogénèse testiculaire se fait principalement à partir du cholestérol, synthétisé de novo dans les cellules de Leydig.
- Les étapes qui conduisent à la testostérone sont semblables à celles qui aboutissent à la formation des androgènes dans les corticosurrénales.

V) Régulation de la physiologie testiculaire :

- Le fonctionnement testiculaire est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- L'hypothalamus sécrète la GnRH, qui stimule la production des gonadotrophines par l'hypophyse :
 - ✓ FSH : stimule le développement des tubes séminifères et poursuit le développement des spermatozoïdes
 - ✓ LH : stimule le développement des cellules de Leydig des testicules et la sécrétion de testostérone
- La testostérone sécrétée exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la GnRH et des gonadotrophines

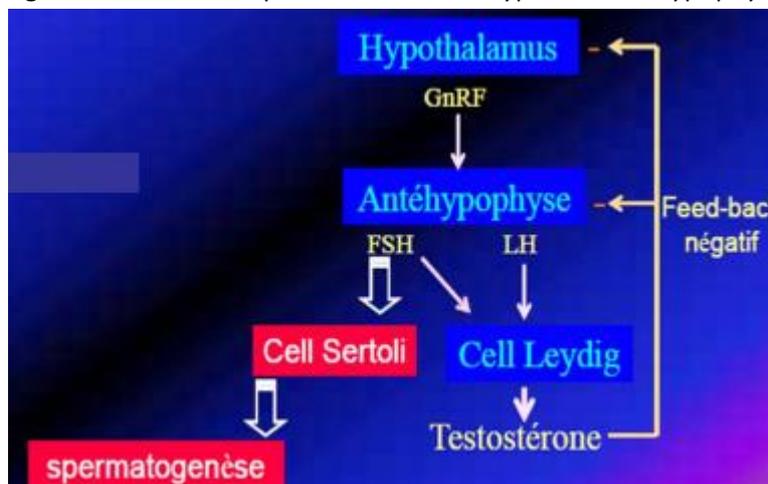
Q24) Synthèse et métabolisme des androgènes

VI) Introduction :

- Les testicules sont des glandes masculines qui assurent à partir de la puberté une double fonction :
 - ✓ Exocrine : sécrétion des androgènes (testostérone)
 - ✓ Endocrine : élaboration des spermatozoïdes (cellules de Sertoli)
- Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes synthétisées à partir du cholestérol.
- Elles interviennent dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires, et dans la régulation de l'activité sexuelle.

VII) Synthèse :

- La testostérone est sécrétée au niveau des cellules interstitielles appelées cellules de Leydig (5% du testicule)
- La stéroïdogénèse testiculaire se fait principalement à partir du cholestérol, synthétisé de novo dans les cellules de Leydig.
- Les étapes qui conduisent à la testostérone sont semblables à celles qui aboutissent à la formation des androgènes dans les corticosurrénales.
- La synthèse des androgènes est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire :



VIII) Métabolisme :

- **Circulation sanguine** : les androgènes circulent dans le sang selon 2 formes :
 - ✓ Forme libre : minoritaire, mais biologiquement active
 - ✓ Forme liée aux protéines de transport : Albumine, Testostérone Binding Globulin TBG (Testostérone)
- **Diffusion dans les tissus** : la testostérone diffuse et au niveau des cellules cibles où elle est réduite en DHT par la 5 α -réductase, puis se lie à des récepteurs cytoplasmiques qui la conduisent vers le noyau cellulaire où elle exerce son action.
- **Catabolisme** : il est essentiellement hépatique et se fait par des réactions de :
 - ✓ Réduction (hydrogénation) des doubles liaisons et des fonctions cétones par des réductases à NADPH, H⁺
 - ✓ Conjugaison à l'acide glucuronique ou sulfonique → dérivés hydrosolubles éliminés dans les urines et bile
- **Effets biologiques** :
 - ✓ FSH : stimule le développement des tubes séminifères et poursuit le développement des spermatozoïdes
 - ✓ LH : stimule le développement des cellules de Leydig des testicules et la sécrétion de testostérone

Q25) Physiologie rénale : filtration glomérulaire

I) Introduction :

- Chaque jour, environ 180 L de sang parcourt les reins pour être filtré
- La filtration glomérulaire est le processus par lequel l'eau et les solutés dissouts dans le plasma passent des capillaires sanguins glomérulaires vers l'espace urinaire à travers la barrière de filtration glomérulaire pour former le filtrat glomérulaire ou urine primitive.

II) Barrière de filtration glomérulaire : Elle est faite de plusieurs éléments :

- **Endothélium capillaire fenestré :** couche de cellules endothéliales perforée de petits pores dont le diamètre permet de retenir les cellules sanguines et laisse passer les macromolécules.
- **Membrane basale glomérulaire :**
 - Elle possède une ultrastructure particulière au ME : 2 lamina rara et une lamina densa
 - Elle est riche en polyanions
- **Cellules épithéliales ou podocytes :** cellules avec fins prolongements « les pédicelles » qui s'entrecroisent pour former les fentes de filtration.

III) Caractéristiques de l'ultrafiltrat glomérulaire :

- Absence de cellules sanguines.
- Presque dépourvu de protéines (≈ 200 mg/l de protéines de faible PM réabsorbées au niveau tubulaire)
- Electrolytes + substances dissoutes \approx plasma.
- Anions $<$ au plasma (Mb est chargée -)
- Calcium et du magnésium sont \downarrow car fractions liées aux protéines ne filtrent pas.

IV) Déterminants la filtration glomérulaire :

- **Nature des molécules filtrées :** le passage est plus facile pour les molécules petites et chargées (+)
- **Débit de filtration glomérulaire (DFG) :**

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

- Coefficient de filtration (Kf) : dépend de la surface et la perméabilité de la membrane capillaire.
- Pression efficace de filtration : $P_{ef} = (PHCG - PHCB) - (POCG - PO CB)$

$$DFG = Kf \times [(PHCG - PHCB) - (POCG - PO CB)]$$

V) Concept de clairance :

- C'est le volume théorique du plasma entièrement épuré de la substance x par les reins et qui a fournit la quantité excrétée dans les urines (ml/min) :

$$C = [Ux] \times V / [Px]$$

- Son calcul est un très bon moyen d'évaluer la fonction rénale
- On utilise la formule de Cockcroft et Gault :

$$Cl \text{ créatinine} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times k$$

$A = 1,23$ chez l'homme
 $et 1,04$ chez la femme

VI) Régulation de la filtration glomérulaire :

A. Autorégulation (régulation intrinsèque) :

- **Reflexe local myogénique :**
 - Phénomène reflexe non spécifique au rein
 - C'est la contraction des fibres musculaires lisses en réponse à leur étirement provoqué par l' \uparrow de P

➤ **Rétrocontrôle tubulo-glomérulaire :**

- Mécanisme de couplage entre la fonction tubulaire et la microcirculation rénale
- Macula densa: sensible aux variations du débit et de concentration du fluide tubulaire urinaire en NaCl
- La variation perçue par la macula densa est convertie en signal et transmis aux cellules juxta-glomérulaires :
 - Modifications de sécrétion de la rénine
 - Modifications du tonus de l'AA

B. Régulation neuro-hormonale (régulation extrinsèque) :

- Elle intervient quand l'une des conditions de l'autorégulation n'est plus remplie.
- Elle fait appel à 2 grands systèmes :
 - Système rénine-angiotensine
 - Système nerveux sympathique:
 - ↑ prédominance des résistances de l'AE: ↓ du DSR, DFG maintenu, FF↑
 - Effet indirect via les récepteurs β adrénergiques qui stimulent la production rénale de rénine et donc la synthèse d'Ag II
- Résultat : Modifications de la vasomotricité artériolaire: AA et AE

C. Autres facteurs régulateurs:

- Prostaglandines :
 - ↑ du DSR et DFG par vasodilatation des AA et AE
 - Rôle en cas d'hypovolémie (hémorragie, pertes massives en sodium): pour limiter la VC d'Ag II + SNS : Protection du DSR et du DFG.
- Facteur Atrial Natriurétique:
 - ↑ DFG sans variation du DSR → ↑ de la FF
 - Mécanismes : dilatation de l'artériole afférente et constriction de l'artériole efférente avec augmentation de la PHCG
- Kinines (bradykinines) : VD des AA et AE
- NO: VD des AA et AE
- Endothéline: VC des AA + et AE++

VII) Conclusion :

- La filtration glomérulaire est le processus qui permet à l'organisme d'éliminer plusieurs substances du plasma, formant l'ultrafiltrat (urine primitive)
- Elle est parfaitement régulée en fonction des besoins de l'organisme

Q26) Physiologie rénale : fonction tubulaire

I) Introduction :

- Comme le volume plasmatique total passe dans les tubules rénaux toutes les 22 min, le plasma serait éliminé sous forme d'urine en moins de 30 min si la majeure partie du filtrat glomérulaire n'est pas récupérée. Cette récupération s'appelle la réabsorption tubulaire
- D'autre part, plusieurs substances parmi celles récupérées sont nuisibles pour l'organisme, c'est pourquoi les tubules vont de nouveau les éliminer par un processus qui s'appelle la sécrétion tubulaire

II) La réabsorption tubulaire :

A. Au niveau du TCP :

- C'est le site majeur de réabsorption, 70% du filtrat y est réabsorbé :
 - 60 à 70% d'eau, Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
 - 98% du glucose et AA
 - 50 - 60 % : chlore
 - 75 - 85% : phosphates et bicarbonates
 - 20 - 30% : magnésium
 - Protéines de faible PM (endocytose)
- Au niveau apical, le Na^+ passe par un cotransport avec le glucose, AA ou autre ions
- Au pôle baso-latéral, le Na^+ est réabsorbé activement grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase, ce qui génère un gradient électrochimique permettant le passage tout d'abord de l'eau par osmose à travers les aquaporines, puis des autres solutés dans leur gradient de concentration
- Le HCO_3^- , quant à lui, est transformé en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ par une anhydrase carbonique (au niveau de la bordure en brosse) : le CO_2 diffuse à travers la bicouche lipidique puis se transforme en HCO_3^- par une anhydrase carbonique cytosolique

NB : le T_m (transport max) du glucose = 2 mmol/min (350mg/min). En cas d'hyperglycémie, la quantité filtrée au delà de 2 mmol/min passe dans les urines (glucosurie isolée → problème dans le TCP)

B. Anse de Henlé :

- **Segment descendant :**
 - Perméable à l'eau : 20%
 - Imperméable aux solutés
→ Il permet la genèse du GOCP « gradient osmotique cortico-papillaire »
- **Segment ascendant mince:**
 - Imperméable à l'eau
 - Perméable au Na^+ : réabsorption passive
- **Segment ascendant large:**
 - Imperméable à l'eau
 - Perméable aux électrolytes : cotransport $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$
→ Segment de dilution

C. TCD :

- Transport actif de Na^+ au pôle basocellulaire, stimulée par l'aldostérone, et cotransport Na^+/Cl^- au pôle apical
- Absorption passive du Ca^{2+} , stimulée par le PTH

D. CC :

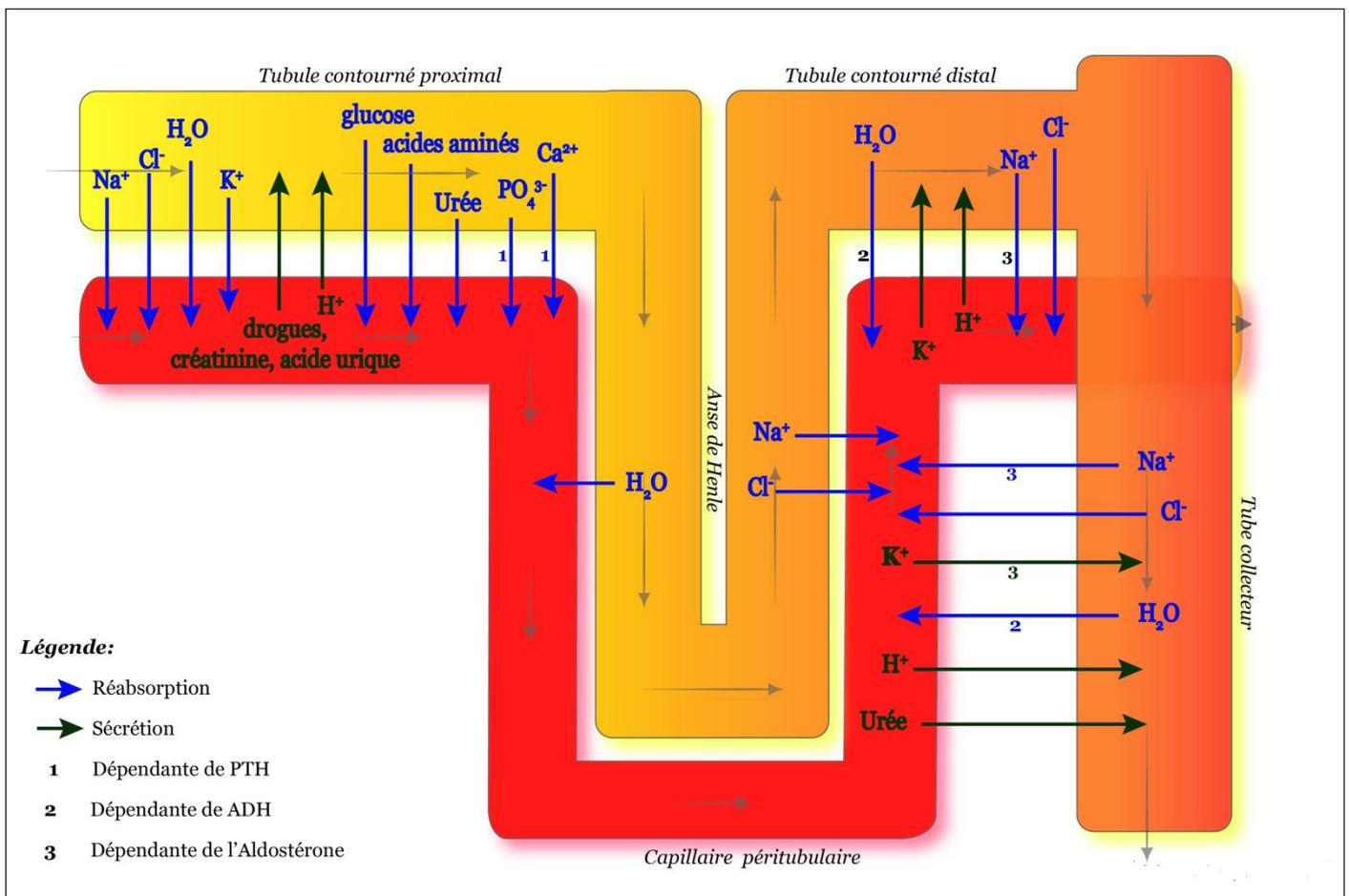
- Réabsorption active du Na^+ (stimulée par l'aldostérone)
- Réabsorption passive d'eau via les aquaporines (induites par l'ADH)
- Réabsorption du H^+ ou HCO_3^- : rôle dans la régulation du pH sanguin

III) La sécrétion tubulaire :

- Les substances telles que H^+ , K^+ , NH_4^+ , la créatinine et certains acides organiques passent des capillaires péri-tubulaires au filtrat en traversant les cellules tubulaires, parfois synthétisées dans ces dernières
- Pour le K^+ , sa sécrétion se fait principalement au niveau du TCD et tube collecteur sous l'influence de l'aldostérone.
- La sécrétion tubulaire permet ainsi de :
 - Eliminer des substances nuisibles du plasma : médicaments, urée, acide urique...
 - Eliminer des ions K^+ en excès
 - Réguler le pH sanguin → rôle fondamental des cellules canaliculaires du tube collecteur :
 - Type A : réabsorbe les bicarbonates et secrète les H^+
 - Type B : réabsorbe les H^+ et secrète les bicarbonates

IV) Conclusion :

- L'élaboration de l'urine définitive passe par 3 étapes fondamentales : la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire
- L'altération de la fonction tubulaire est à l'origine de nombreux désordres métaboliques (acidose, hyperkaliémie...)



Q27) La cétogenèse

I) Introduction :

- La cétogenèse est un processus physiologique de production de corps cétoniques lors du catabolisme lipidique.
- Les corps cétoniques sont des dérivés hydrosolubles des AG, produits essentiellement dans le foie. Ils sont au nombre de 3 :
 - Acétone
 - Acide acéto-acétique
 - Acide β hydroxy butyrique
- Ils sont utilisés à des fins énergétiques, par certains tissus, essentiellement lorsque le glucose ne peut satisfaire les besoins. Et ce n'est qu'en cas de déficit insulinique que leur hyperproduction conduit à l'acidocétose.
- Intérêt : compréhension de la physiopathologie des hyper cétogenèses pathologiques (acidocétose diabétique et autres hyper cétogenèse sans carence insulinique)

II) Physiologie :

A. Biosynthèse :

- La cétogenèse est une voie métabolique de la mitochondrie, ayant lieu au niveau du foie, et permettant la transformation des acétyl-CoA excédentaires issues du catabolisme des AG, en corps cétoniques.
- L'entrée de nombreux acétyl-CoA provenant de la lipolyse dans le cycle de KREBS exige une concentration suffisante d'oxaloacétate. La synthèse de ce dernier se fait à partir du glucose
- Lorsque le glucose manque à la cellule (jeun prolongé ou diabète insulino-dépendant non traité) celle-ci ne pourra pas fournir le supplément d'oxaloacétate nécessaire à la lipolyse.
- Dans cette circonstance, le cycle de KREBS est arrêté parce que les substrats qu'il utilise (en particulier l'oxaloacétate) sont consommés par une voie métabolique différente, la gluconéogenèse.
- L'acétyl-CoA devient alors le substrat de la cétogenèse, qui le transforme en acétoacétate, β -hydroxybutyrate ou acétone.

B. Devenir des corps cétoniques :

- Les corps cétoniques ainsi synthétisés par le **foie**, passent dans la **circulation**, où ils peuvent être utilisés par d'autres tissus.
- Leur catabolisme, réalisé pour des fins énergétiques, a lieu dans le **muscle**, le **myocarde** et le **cerveau**.
- En cas d'excès de C.C, ils diffusent dans le plasma en grande quantité, et ont des devenir distincts :
 - *L'acétone*, molécule très volatile, est éliminée dans l'air par les poumons. Elle confère aux diabétiques une odeur de l'haleine très caractéristique.
 - *Acéto-acétate* et *β -hydroxybutyrate* sont transportés dans le plasma jusqu'aux tissus extra-hépatiques, (tissu cardiaque et le tissu nerveux). Dans ces tissus, ils peuvent être catabolisés pour permettre la production d'ATP. Ils peuvent être éliminés également dans les urines (leur recherche par BU est un élément de diagnostic d'un diabète sucré)

C. Régulation de la cétogenèse :

➤ Facteurs favorisant la cétogenèse :

- ✓ Carence glucidique
- ✓ Jeun glucidique : stimule les hormones hyperglycémiantes, qui sont également lipolytiques
- ✓ Hormones lipolytiques : adrénaline, cortisol, glucagon, thyroxine, H hypophysaires (GH, ACTH, LPH)

➤ Facteurs anti-cétogènes :

- ✓ Glucose : effet antilipolytique en inhibant la sécrétion d'hormones lipolytiques
- ✓ Insuline : \uparrow la liposynthèse et \downarrow La lipolyse

III) Exploration :

A. Dans le sang :

- La présence de corps cétonique est détectée par des réactions colorées.
- Le dosage fait appel à :
 - Des méthodes colorimétriques ou chimiques,
 - Mais, la méthode enzymatique est la plus précise.

NB : la mesure de la glycémie est essentielle pour faire la différence entre un coma acidocétosique et un jeun prolongé, ainsi que le pH.

B. Dans les urines : on peut les détecter grâce aux bandelettes urinaires.

C. Dans l'air expiré : une faible élimination de corps cétoniques peut être détectée par la chromatographie en phase gazeuse.

IV) Conclusion :

- La cétogenèse est une issue normale du catabolisme lipidique, à partir des acétyl-CoA excédentaires, bien que peu intense à l'état normal.
- Le catabolisme glucidique au-contre ne fournit pas d'acétates excédentaires, car une partie du pyruvate est utilisée pour l'entretien du cycle de Krebs en fournissant l'oxalo-acétate.

Q28) Régulation de la glycémie

I) Introduction :

- Le glucose est un substrat énergétique essentiel.
- Ses sources sont représentées par les glucides alimentaires et la production endogène (principalement hépatique), par glycogénolyse et néoglucogenèse
- La **glycémie** dépend du glucose entrant dans la circulation, et de celui utilisé. Elle est soumise à une régulation physiologique étroite.
- La compréhension des mécanismes de cette régulation a plusieurs intérêts :
 - Physiologique : importance des glucides dans le métabolisme énergétique de la cellule, notamment des cellules nerveuses
 - Pathologique : fréquence très grande du diabète sucré
 - Biochimique : moyens d'exploration la glycémie.

II) Rappel physiologique :

- Après un repas, le glucose alimentaire est stocké sous forme de glycogène, qui est ensuite mobilisé au cours de l'état de jeûne.
- Même si les stocks hépatiques de glycogène sont épuisés (après un jeun prolongé), des mécanismes d'adaptation permettent d'atteindre un nouvel équilibre :
 - La source principale de glucose devient la néoglucogenèse, à partir des acides aminés et du glycérol
 - Les corps cétoniques, qui dérivent des lipides, deviennent le substrat énergétique prédominant.
- L'intégration de ces différentes voies métaboliques, et de ce fait le contrôle de la glycémie, fait intervenir l'action coordonnée de nombreuses hormones : l'insuline et le groupe des hormones de "contre régulation" (le glucagon, le cortisol, les catécholamines et l'hormone de croissance GH)

III) Régulation hormonale de la glycémie :

A. Rôle de l'insuline :

- L'insuline est un polypeptide sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une augmentation de la glycémie
- C'est une hormone hypoglycémisante
- Effets de l'insuline sur le métabolisme des glucides :
 - L'insuline permet la captation de glucose sanguin par **l'adipocyte, la cellule musculaire striée et l'hépatocyte**, en stimulant les transporteurs de glucose insulino-sensible (GLUT-4)
 - L'insuline stimule la **synthèse de glycogène** (et inhibe la glycogénolyse).
 - L'insuline contrôle également la glycolyse et la néoglucogenèse, en stimulant la première et en inhibant la deuxième.

B. Rôle du glucagon :

- C'est un polypeptide, sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une baisse de la glycémie.
- C'est une hormone hyperglycémisante
- Ses effets sont opposés à ceux de l'insuline : il stimule la glycogénolyse hépatique (mais pas musculaire) par activation de la glycogène phosphorylase, et stimule la néoglucogenèse, la lipolyse et la cétogenèse.

C. Rôle des autres hormones de contre-régulation :

- L'adrénaline : augmente la glycogénolyse hépatique et musculaire, et la lipolyse
- GH : augmente la glycogénolyse hépatique (non pas musculaire), et la lipolyse.
- Le 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.

IV) Schéma global de la régulation glycémique :

➤ **Après un repas :**

- Il y a sécrétion d'insuline.
- Le rapport insuline/glucagon est \uparrow , le glucose est stocké sous forme de glycogène et incorporé aux lipides
- L'insuline inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse.

➤ **A distance d'un repas :** le rapport insuline/glucagon \downarrow , il y a augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose.

➤ **En cas de jeûne prolongé :**

- Les hormones hyperglycémiantes sont sécrétées en abondance, et stimulent la glycogénolyse et la néogluconéogenèse aminée.
- Le glucose est orienté de façon préférentielle vers le cerveau, et le reste de l'organisme utilise les acides gras libres et les corps cétoniques.
- Après une longue durée de jeûne, il y a gluconéogenèse rénale et le cerveau devient capable d'utiliser les CC.

V) Conclusion :

- L'alimentation fournit à l'organisme l'énergie essentiellement représentée par le glucose. Ce dernier n'est pas entièrement dépensé, mais en partie stockée pour être disponible en inter prandial.
- Le rôle des hormones (surtout insuline) est fondamental dans la mise en jeu des mécanismes régulateurs de la glycémie, ce qui explique la fréquence de pathologie en cas d'anomalie de sécrétion d'insuline.

Q29) Métabolisme du cholestérol

I) Introduction :

- Le cholestérol est un lipide amphiphile qui entre dans la constitution des membranes cellulaires, et sert de précurseur pour plusieurs composés biologiques
- Il est présent dans tous les tissus : sous forme libre (membranes lipidiques) et estérifiée (stockage). Il est aussi présent dans les lipoprotéines plasmatiques
- Malgré sa mauvaise réputation (rôle dans l'athérosclérose), le cholestérol est une molécule indispensable à la physiologie humaine.

II) Rôle du cholestérol :

- **Élément structural :**
 - Il est l'un des constituants des membranes lipidiques.
 - En s'insérant dans la bicouche, il régule la répartition des protéines membranaires, et ↑ la fluidité des mb
- **Précurseurs de composés biologiques :**
 - Précurseur de la synthèse des Acides Biliaires : rôle dans l'émulsification des lipides alimentaires
 - Précurseurs des Hormones Stéroïdiennes : hormones sexuelles et corticostéroïdes
 - Précurseur de la Vitamine D3 (= Cholécalférol) : rôle dans l'homéostasie calcique

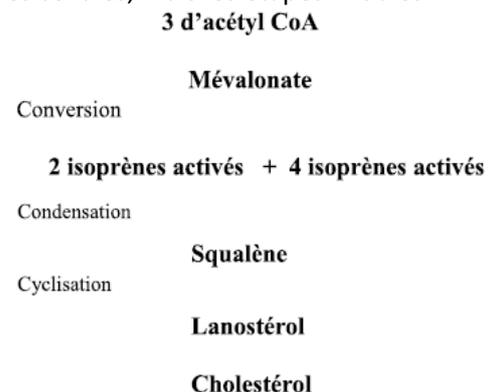
III) Sources du cholestérol :

- **Exogène (1/3) :** apporté exclusivement par l'alimentation d'origine animale.
- **Endogène (2/3) :** biosynthèse dans plusieurs organes :
 - Foie
 - Intestin
 - Peau
 - Autres : glandes surrénales, testicules/ovaires, ...

IV) Métabolisme du cholestérol :

A. Biosynthèse :

- L'essentiel de la voie se déroule dans le Réticulum Endoplasmique Lisse des cellules, mais les étapes initiales sont cytosoliques.
- Elle se déroule en 4 étapes :
 - ✓ Synthèse du Mévalonate : par condensation de 3 AcétylCoA (réduction de l'HMGCoA par l'HMGCoA réductase → réaction clé)
 - ✓ Conversion de mévalonate en 2 isoprènes activés
 - ✓ Condensation de 6 isoprènes activés pour former le squalène
 - ✓ Cyclisation de squalène et formation du lanostérol
 - ✓ Transformation de lanostérol en cholestérol



B. Régulation de la biosynthèse :

- **Rétrocontrôle :** l'enzyme HMGCoA réductase est rétro-inhibée par cholestérol.
- **Régulation hormonale :**
 - Le glucagon : √ la synthèse du cholestérol
 - L'insuline et thyroxine (T4) : ↗ la synthèse de Cholestérol
- **Régulation génétique :**
 - SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) est une protéine de la membrane du RE.
 - Quand [Cholestérol] √, SREBP est activé, elle migre alors vers le noyau et active la transcription du gène de la HMGCoA Réductase.

C. Transport :

- Le cholestérol n'est pas soluble dans le sang, sa circulation sanguine nécessite donc des transporteurs
- 4 types de lipoprotéine assurent le transport du cholestérol dans le sang :
 - ✓ LDL : transportent le cholestérol des lieux de synthèse vers les cellules de l'organisme (taux ↑ = FDR CVx)
 - ✓ HDL : transporte le cholestérol des cellules vers le foie (son taux ↑ est un facteur CVx protecteur)
 - ✓ Chylomicrons : assurent le transport du cholestérol de l'intestin vers le foie
 - ✓ VLDL et IDL : formes de transport dans le sang qui transformées dans le foie en LDL

D. Dégradation :

- Le cholestérol est majoritairement converti en acides Biliaires dans le Foie, sécrété dans la bile puis excrété dans le tube digestif.
- Les acides Biliaires sont métabolisés par la flore intestinale, et sont soit éliminés dans les fèces, soit récupérés dans le cycle entéro-hépatique et recyclés.

V) Aspects pratiques :

- Rôle du LDL cholestérol dans le processus de l'athérosclérose
- Rôle du cholestérol dans la formation des lithiases biliaires
- Les statines sont utilisées en pharmacologie pour inhiber la synthèse du cholestérol au niveau de la HMGCoA réductase.

VI) Conclusion :

- Le cholestérol est une molécule biologique qui joue un rôle primordial en tant que constituant des membranes cellulaires et en tant que précurseur des hormones stéroïdes et acides biliaires
- Sa synthèse et son utilisation sont étroitement régulée afin d'éviter toute accumulation et dépôts dans l'organisme

Q30) L'absorption intestinale

I) Introduction :

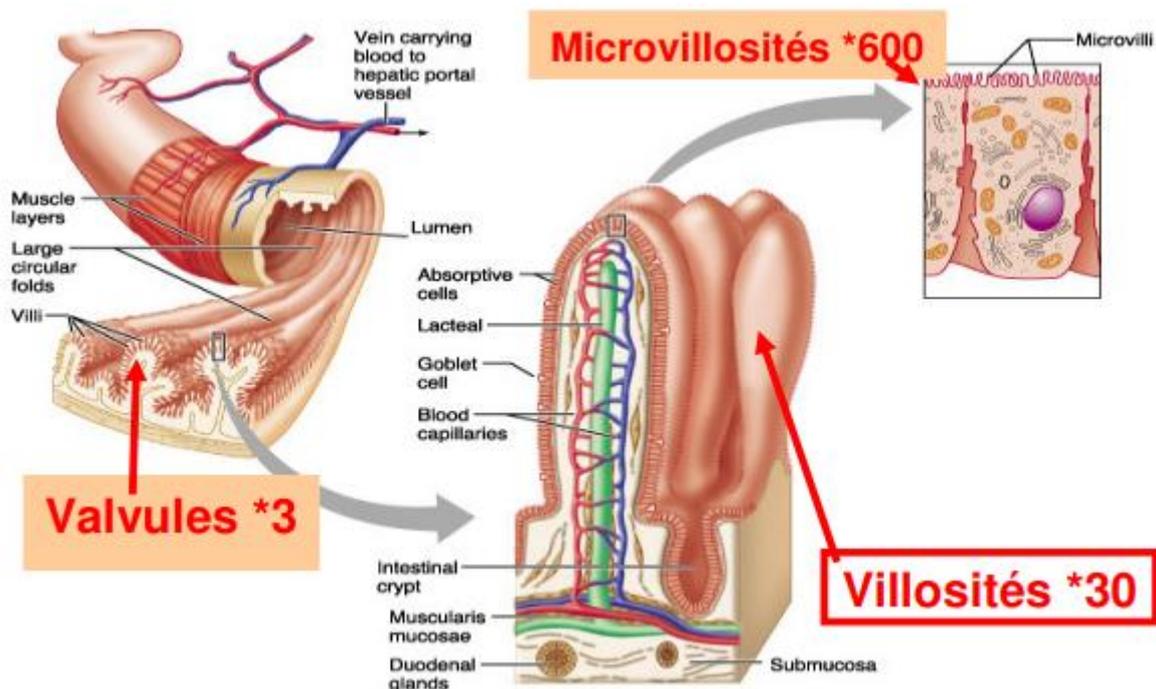
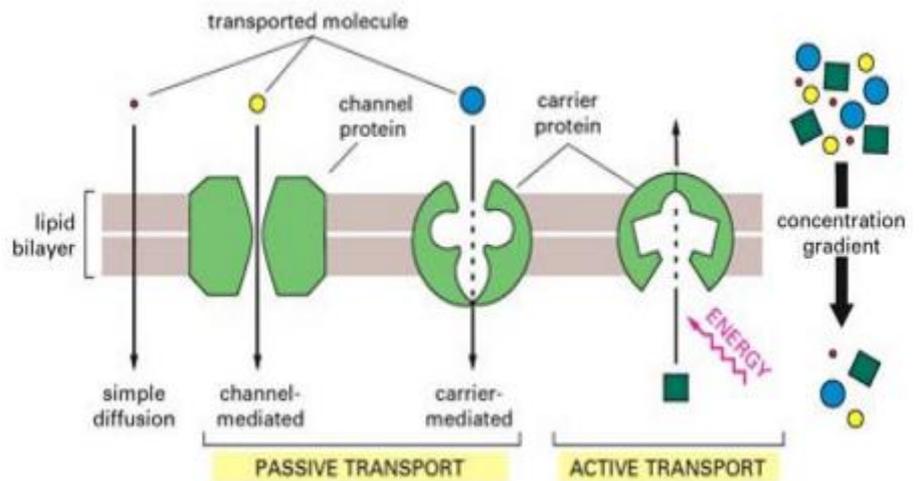
- Chaque jour, l'intestin grêle (partie du TD située entre l'estomac et le colon), doit absorber les produits de la digestion et ce qui a été sécrété dans la lumière digestive
- Les capacités d'absorption de l'intestin grêle sont très grandes : physiologiquement, l'Homme absorbe par jour 8 L d'eau, 50 à 100 g d'acides gras, 200-300 g de glucides et environ 100 g de lipides mais ses capacités potentielles d'absorption sont très supérieures.
- Ces capacités peuvent être réduites en cas d'entéropathie

II) Structure et mécanismes d'absorption :

- L'intestin grêle est caractérisé par sa grande capacité d'absorption grâce à la présence d'un système d'amplification de surface :
 - Valvules conniventes : replis transversaux de la muqueuse intestinale → ×3 la surface
 - Villosité intestinale : replis muqueux séparés par des cryptes → ×30 la surface
 - Microvillosités : replis de la membrane apicale des entérocytes → ×600 la surface

- L'absorption intestinale implique 3 mécanismes d'absorption :

- Diffusion passive
- Transport facilité
- Transport actif



III) Absorption des nutriments :

A. Absorption d'eau et des minéraux :

- L'eau : passe par des aquaporines et suit les mouvements du Na⁺
- **Electrolytes :**
 - Na⁺ : absorbé par simple diffusion au niveau du pôle luminal et par transport actif au niveau du pôle basal grâce à la pompe Na⁺-K⁺ ATPase.
 - Ca²⁺ : absorption active par une protéine de transport (calcium binding protein) dans les microvillosités dont l'expression est réglée par le calcitriol.
 - K⁺ et Cl⁻ : suivent passivement les mvts de Na⁺
 - HCO₃⁻ : absorbés activement au niveau du jéjunum
 - **Fer :**
 - L'absorption intestinale du fer (Fe²⁺) est maximale au niveau du duodénum, par un mécanisme actif
 - Son absorption est augmentée par la vitamine C

B. Absorption des glucides :

- Ils sont absorbés au niveau du duodénum et jéjunum après leur hydrolyse en monosaccharides par les amylases salivaire et pancréatique ainsi que les enzymes membranaires
 - Au pôle apical de l'entérocyte :
 - ✓ L'absorption du glucose et galactose se fait par cotransport avec le Na⁺
 - ✓ L'absorption du fructose se fait par transport facilité par GLUT5
 - Au pôle basal, les 3 passent par transport facilité par GLUT2
- NB : 10% des glucides ne sont pas digérés et passe dans le côlon*

C. Absorption des AA et peptides :

- Acides aminés : T actif Na⁺-dépendant
- Dipeptides : T actif Na⁺-dépendant puis hydrolyse intra-cytoplasmique
- 50 à 60 % absorbés dans l'iléon et 10 à 20 % arrivent au côlon où les bactéries achèvent leur digestion

D. Absorption des lipides :

- Leur digestion est exclusivement intraluminaire. Elle passe par 3 étapes :
 - Emulsification → fragmentation des lipides par l'action des SB
 - Hydrolyse → action de la Lipase et phospholipase
 - Solubilisation → formation de micelles de SB
- Absorption en 2 étapes :
 - Au pôle apical : Eclatement des micelles et absorption par simple diffusion
 - Au pôle basal :
 - le glycérol et les AG à longue chaîne vont servir pour former les chylomicrons (lipoprotéines formées au niveau du RE de l'entérocyte), qui passent vers la lymphe
 - les AG à courte chaîne passent directement dans le sang du système porte

E. Absorption des vitamines :

- Vitamines liposolubles (A, D, E, K) → Même type d'absorption que les lipides
- Vitamines hydrosolubles (B, C) → Absorption passive sauf pour Vit. B12 qui nécessite la présence du facteur intrinsèque

IV) Conclusion :

- L'absorption est l'étape digestive qui suit la digestion
- Elle a lieu essentiellement dans le duodénum et jéjunum
- L'atteinte de cette portion du tube digestif est responsable de manifestations en rapport avec la malabsorption (Ex : maladie coeliaque)

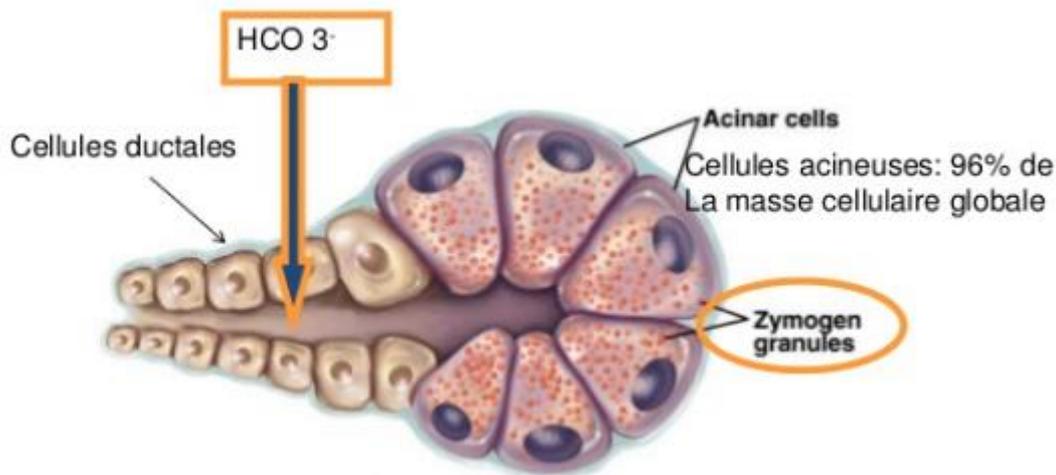
Q31) La fonction exocrine du pancréas

I) Introduction :

- Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine (amphicrine), qui pèse entre 10 et 50g, et fait environ 15 cm.
- Les sécrétions exocrines constituent 90% des sécrétions pancréatiques. Elles sont produites par des cellules glandulaires et cheminées par des canaux jusqu'à la lumière duodénale
- Ces sécrétions permettent la digestion de la plupart des aliments ingérés

II) Rappel histologique :

- L'unité fonctionnelle assurant les sécrétions pancréatiques est l'acinus : il s'agit d'un arc de cellules glandulaires (5 à 8) qui se continue par un canal excréteur.
- L'ensemble des acini forme un lobule pancréatique.
- Par l'intermédiaire d'un canal inter lobulaire, les lobules déversent leur contenu dans un canal principal appelé "canal de Wirsung", qui débouche sur la lumière duodénale par l'intermédiaire de l'ampoule de Vater
NB : il y a également un canal moins important appelé "canal de Santorini".



III) Composition du suc pancréatique:

A. Composante hydrolytique:

- Les cellules canaliculaires sont responsables de cette sécrétion.
- Cette composante est faite de 98% d'eau et d'électrolytes :
 - Na^+ et K^+ : à une concentration similaire à celle dans le plasma
 - Ca^{2+} : à moitié de sa concentration plasmatique
 - Cl^- et HCO_3^- : concentrations variables en fonction du débit ($[\text{Cl}^-] \uparrow$ si le débit diminue, $[\text{HCO}_3^-]$ l'inverse)

B. Composante enzymatique:

- Les cellules acineuses sont responsables de cette sécrétion.
- Certaines de ces enzymes sont sécrétées sous forme active (lipase), tandis que la plupart est excrétée sous forme inactive: zymogènes.
- On distingue :
 - ✓ **Les protéases :**
 - Elles sont libérées sous forme inactive (zymogènes), et vont s'activer ensuite dans le duodénum
 - Le trypsinogène est l'enzyme la plus importante (20% des enzymes pancréatiques). Son activation en trypsin par une entérokinase de la mb apicale des entérocytes lui permet d'activer d'autres zymogènes

- Ce système d'activation de zymogènes, associé à l'existence d'un inhibiteur de trypsine (inhibiteur de KAZAL), permet au pancréas d'empêcher l'activation des enzymes à l'intérieur de la glande, et donc se protéger contre une autolyse
- Il existe 2 types de protéases dans le suc pancréatique :
 - Les endopeptidases : Trypsinogène, Chymotrypsinogène, proélastase...
 - Les exopeptidases : Carboxypeptidases A et B, aminopeptidases
- ✓ **Les enzymes lipolytiques :**
 - TG lipase : hydrolyse les TG pour libérer des AG et du glycérol.
 - Phospholipase A2 : activée par la trypsine, elle hydrolyse les liaisons esters des phospholipides.
 - carboxyl-ester-hydrolase : participe à la digestion du cholestérol alimentaire et à celle des vitamines liposolubles.
- ✓ **Enzymes glycolytiques :**
 - α -amylase : hydrolyse la liaison glycosidique de l'amidon, donnant des dextrines et maltose.
 - Maltase : en très faible quantité.
- ✓ **Nucléases :**
 - Ribonucléases : hydrolyse l'ARN
 - Désoxyribonucléases : hydrolyse l'ADN

I) Régulation de la sécrétion pancréatique :

A. Contrôle hormonal:

➤ Stimulateurs:

- ✓ **Sécrétine** : hormone libérée par les cellules endocrines du duodénum (lors de son acidification), elle stimule la sécrétion des bicarbonates par les cellules canalaire du pancréas.
- ✓ **VIP** : stimule de la sécrétion de l'eau et des bicarbonates par le pancréas.
- ✓ **cholecystokinine-pancreazymine (CCK-PZ)** : libérée par les cellules duodénales et jéjunales, elle stimule la sécrétion enzymatique du pancréas.
- ✓ **Gastrine** : stimule la sécrétion enzymatique.

➤ Inhibiteurs:

- ✓ **Somatostatine** : sécrétée par les îlots pancréatiques et les muqueuses gastrique et intestinale. Elle inhibe la libération de la sécrétine et la sécrétion enzymatique.

B. Contrôle nerveux:

- Nerf vague → stimulation, avec une phase céphalique (réflexe de nourriture appétissante) et phase gastrique (réflexe de distension gastrique)
- Nerfs splanchniques → inhibition

II) Conclusion :

- Les sécrétions exocrines du pancréas jouent un rôle important dans la digestion
- Les enzymes pancréatiques sont sécrétées sous forme inactive (zymogènes), et sont ensuite activées dans la lumière digestive, ce qui permet d'éviter l'autodigestion de la glande par ses propres enzymes

Q32) La sécrétion gastrique

I) Introduction :

- L'estomac est un réservoir extensible placé entre 2 sphincters : cardia et pylore.
- Sa paroi est faite de 4 couches : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse
- La muqueuse gastrique renferme une variété de cellules sécrétrices qui sécrètent les constituants du suc gastrique
- Le suc gastrique est un liquide acide légèrement visqueux qui participe à la digestion des aliments
- Sa sécrétion sous la dépendance de facteurs hormonaux et nerveux

II) Origine et composition du suc gastrique :

- A son arrivée à l'estomac le bol alimentaire se mélange avec les sécrétions gastriques pour former le chyme gastrique.
- L'épithélium gastrique est composé d'une couche monocellulaire qui contient nombreuses cryptes au fond desquelles s'ouvrent des glandes.
- Ces glandes renferment divers types de cellules sécrétrices :

Types de cellules	Produits principaux	Rôles
Cellules de surface	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mucus ✓ HCO₃⁻ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lubrification ✓ Protection
Cellules pariétales	<ul style="list-style-type: none"> ✓ H⁺ ✓ Facteur intrinsèque 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Digestion des protéines ✓ Lier la vitamine B₁₂
Cellules principales	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pepsinogène ✓ Lipase gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Digestion des protéines ✓ Digestion des lipides
Cellules endocrines	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gastrine ✓ Histamine ✓ Somatostatine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Régulation de la sécrétion d'acide

III) Contrôle de l'activité gastrique :

A. Facteurs de contrôle :

1) Contrôle nerveux :

- Le nerf vague (X) stimule la sécrétion de la pepsine et HCl
- Son action s'exerce par 3 mécanismes :
 - ✓ Action directe sur les cellules principales (plus importante que celle de la gastrine)
 - ✓ Stimule les cellules G.
 - ✓ Sensibilise les cellules pariétales à l'action de la gastrine = synergie vago-gastrinique

2) Contrôle hormonal :

➤ Stimulation :

- ✓ **La gastrine** : hormone de nature polypeptidique, sécrétée par les cellules G de l'antrum pylorique.
 - Stimulée par : la distension mécanique de l'antrum, son alcalisation et le nerf vague.
 - Inhibée par : l'acidification du contenu gastrique (rétrocontrôle négatif pH dépendant), et certains inhibiteurs hormonaux comme la somatostatine+++, la sécrétine et le glucagon.
 - Action : stimule les cellules pariétales pour la sécrétion du HCl et des facteurs intrinsèques.
- ✓ **L'histamine** : produite par les cellules entérochromaffines. Sa libération est favorisée par le X ou la gastrine, et son action sur les cellules pariétales implique sa liaison aux récepteurs H₂.

➤ **Inhibition :**

- ✓ **La somatostatine :** produite par les cellules D du fundus et de l'antrum, elle inhibe les cellules pariétales par action directe ou indirectement en limitant la sécrétion de gastrine.
- ✓ **Autres :** VIP, Sécrétine, GIP → sécrétés par l'intestin

B. Mise en jeu du contrôle :

- **En dehors des repas :** sécrétion basale de faible volume, varie en fonction de l'âge et du sexe, le suc gastrique est composé surtout de NaCl.
- **Au moment du repas :** La sécrétion ↑, atteint un max, avant de retourner progressivement au débit basal. Elle évolue suivant un cycle de 4-5 heures, comprend 3 phases :
 - ✓ **Phase céphalique :** déclenchée par les récepteurs chimiques et mécaniques de la cavité buccale et du pharynx, stimulés par le goût, l'odeur, la mastication et la déglutition des aliments. Elle fait intervenir le X
 - ✓ **Phase gastrique :** déclenchée par l'élévation du pH gastrique, la stimulation directe des cellules G et le réflexe vago-vagal induit par la distension gastrique.
 - ✓ **Phase intestinale :** déclenchée par l'entrée du suc gastrique dans le duodénum, phase caractérisée par la sécrétion d'agents inhibiteurs.

Q33) La bile : synthèse et rôle physiologique

III) Introduction :

- La bile est un liquide jaune-verdâtre, à pH légèrement alcalin, qui représente la sécrétion exocrine du foie.
- Elle est sécrétée en continue (de 0.5 à 1 L par jour), stockée dans la VB, et n'est excrétée qu'après ingestion alimentaire
- L'excrétion de la bile assure plusieurs fonctions, dont la principale est la digestion des lipides

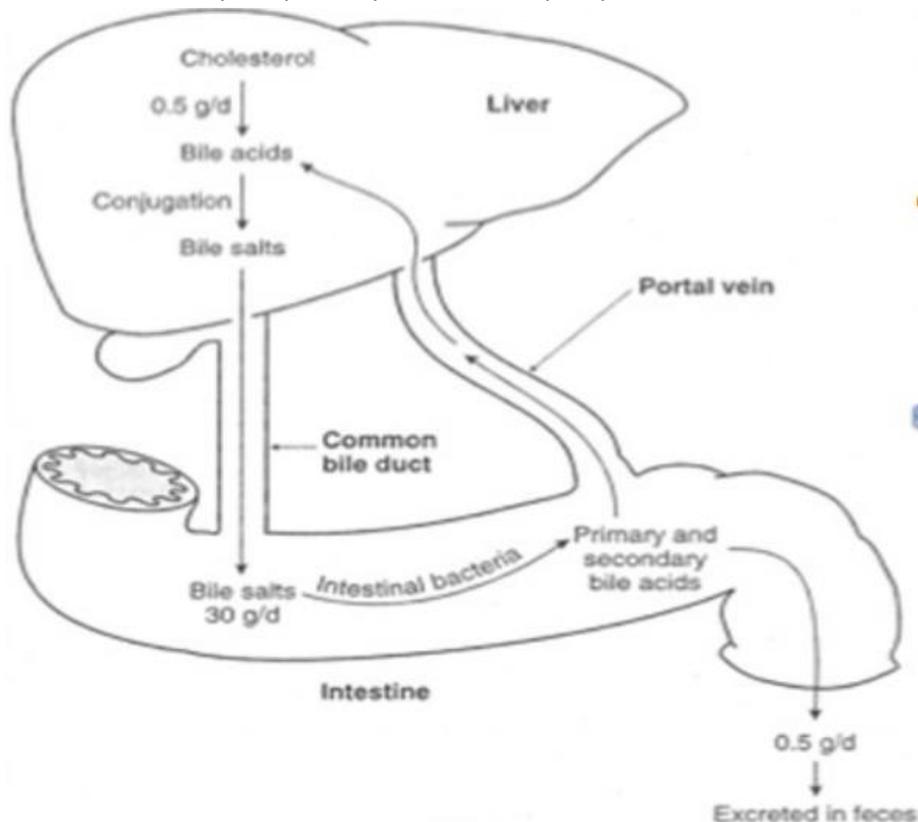
IV) Composition de la bile :

➤ La bilirubine :

- c'est un produit de dégradation de l'hème de l'Hb par les macrophages du système réticuloendothélial
- Aucun rôle physiologique → c'est un déchet de l'organisme qui doit être éliminée car son accumulation conduit aux ictères
- son métabolisme passe par 3 étapes :
 - Étape splénique : Transformation de l'hème en bilirubine non conjuguée (non hydrosoluble), qui sera transportée dans le plasma par l'albumine jusqu'au foie
 - Étape hépatique : la bilirubine est captée par les hépatocytes et transformée en « bilirubine conjuguée » par l'action d'une enzyme spécifique « Glucuronyl transférase »
 - Étape intestinale : Déconjugaison et transformation en urobiline (éliminée dans les urines) et stercobiline (éliminée dans les selles)

➤ Les acides biliaires :

- Sels biliaires primaires : synthétisés par l'hépatocytes à partir du cholestérol
- Sels biliaires secondaires synthétisés par les Bactéries Intestinales.
- ➔ Ils sont quotidiennement recyclés par le cycle entéro-hépatique :



➤ **Cholestérol et PL**

➤ **Electrolytes :**

- Na^+ K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} : à des concentrations plasmatiques
- Cl^- , HCO_3^- : à des concentrations variables

V) Sécrétion et excrétion de la bile :

- La sécrétion de la bile se fait de manière continue dans le foie, c'est la cholérèse hépatocytaire
- Son excrétion est discontinue et se fait par un jeu de pression:
 - Remplissage passif : période inter-digestive → Vésicule relâchée, Sphincter d'Oddi fermé
 - Vidange active : déclenchée par l'arrivée des aliments dans le duodénum → Contraction de la vésicule et relâchement du sphincter d'Oddi
- La commande de l'excrétion est à la fois :
 - Nerveuse → nerf vague
 - Hormonal → Cholecystokinine et gastrine (à forte doses) stimule la contraction de la VB et le relâchement du SO

VI) Rôle de la bile :

- **Détoxification** : élimination du cholestérol, de la bilirubine et autres (métaux lourds, médicaments, alcool)
- **Absorption des lipides et vitamines liposolubles (ADEK)** : rôle des sels biliaires
- **Diminution du risque de formation de lithiase biliaire** : rôle des sels biliaires et PL
- **Hydratation du bol alimentaire**

VII) Conclusion :

- La bile est sécrétée en permanence et stockée dans la vésicule biliaire, son excrétion est stimulée par l'ingestion alimentaire
- Elle permet l'élimination de la bilirubine et cholestérol, ainsi que la digestion des lipides
- Le défaut d'excrétion de la bile est responsable de l'accumulation de la bilirubine dans la peau, à l'origine de l'ictère

Q34) Les compartiments hydriques de l'organisme

I) Introduction :

- L'eau représente 60 % du poids total corporel (75 % chez le nourrisson). Elle se répartie en 2 secteurs :
 - liquide intracellulaire (2/3) : l'eau à l'intérieur des cellules
 - liquide extracellulaire (1/3) : se partage entre le plasma (¼) et le liquide interstitiel (¾ ...).
- Les différents compartiments hydriques échangent de l'eau et des solutés afin de maintenir un équilibre osmotique dynamique.
- Les compartiments hydriques sont régulés en permanence afin de maintenir une volémie correcte, primordiale pour la circulation sanguine

II) Echanges entre les compartiments hydriques :

A. Echange entre le secteur intracellulaire et secteur interstitiel :

- Ces échanges se font à travers la membrane plasmique : perméable à l'eau et électrolytes, mais imperméable aux macromolécules.
- L'eau passe selon la loi d'osmose (du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré)
- Les solutés passent selon un gradient de concentration (chimique ou électrique) à travers des pompes ioniques actives ou passives.

B. Echange entre le plasma et le liquide interstitiel :

- Ces échanges se font à travers l'endothélium des capillaires : perméable à l'eau et aux électrolytes, mais imperméable aux protéines.
- Le passage des solutés dépend de la [] du soluté de part et d'autre de la Mb sélective et de la taille de la molécule dissoute.
- L'échange de l'eau est régi par la loi de Starling : **Filtration = K x (PHE - POE)**
 - K: coefficient de filtration, dépend de la surface d'échange et la perméabilité hydraulique du capillaire
 - PHE : Pression hydrostatique efficace = $PHC - PHI = 25 - (-5) = 30$ mmHg
 - POE : Pression oncotique efficace = $POC - POI = 30 - 10 = 20$ mmHg
- Le passage de l'eau se fait donc par un jeu de pression :
 - ✓ Extrémité artérielle du capillaire : $PH > PO \rightarrow$ Sortie de l'eau.
 - ✓ Extrémité veineuse du capillaire : $PH < PO \rightarrow$ réentrée d'eau.
- Une partie du liquide interstitiel passe vers la lymphe \rightarrow Canal thoracique \rightarrow Circulation

III) Bilan hydrique :

❖ Les entrées :

- **Exogènes** : boissons ou alimentation
- **Endogènes** : libération de l'eau au cours du métabolisme

❖ Les sorties :

- **Extrarénales** : cutanées, respiratoires, digestives
- **Rénales** : élimination de l'eau dans les urines

IV) Régulation du bilan hydrique :

A. Régulation des entrées d'eau par la soif :

- Le centre de la soif au niveau de l'hypothalamus contient des osmorécepteurs, qui sont sensibles à l'augmentation de l'osmolarité observée dans le cas d'une déshydratation
- Ce centre est stimulé également par les influx provenant des barorécepteurs périphérique (en cas d'hypovolémie), et par l'angiotensine II

B. Régulation des sorties d'eau :

➤ **L'ADH :**

- Sécrétée par le neurohypophyse suite à une stimulation par l'hypothalamus en cas d'hyperosmolarité.
- Sa libération précède la sensation de soif
- Effets : réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur, vasoconstriction à forte dose

➤ **Le SRAA :**

- L'appareil juxta-glomérulaire est sensible aux variations de la volémie : en cas d'hypovolémie, il y a libération de la rénine qui catalyse la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, cette dernière est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion au niveau du poumon
- L'angiotensine II : entraîne une VC et stimule la libération de l'aldostérone par la corticosurrénale
- L'aldostérone : stimule la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD, l'eau va le suivre par osmose → augmentation de la volémie

➤ **Le SN sympathique :**

- Le sympathique agit en cas d'hypovolémie par :
 - La stimulation de la libération de la rénine
 - La stimulation directe de la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCP
- Cela permet une diminution de l'excrétion du sodium et donc restauration de la volémie

➤ **Le facteur atrial natriurétique (FAN) :**

- Libéré par les myocytes auriculaires suite à l'étirement des oreillettes par augmentation de la volémie
- Il stimule l'excrétion hydrosodée → diminution de la volémie

V) Conclusion :

Au total, les compartiments hydriques sont en échange permanent afin d'assurer un équilibre hydro-électrolytique. Ces échanges sont régulés par de nombreux facteurs qui agissent en harmonie pour assurer cet équilibre

Q35) Régulation du sodium et du potassium

I) Introduction :

- Le Na⁺ est le principal cation extracellulaire. Il intervient dans le maintien de l'osmolarité extracellulaire et de la volémie
- Le potassium est le principal cation intracellulaire. Il joue un rôle fondamental dans l'excitabilité cellulaire
- La concentration plasmatique de ces deux ions est finement régulée

II) Bilan du sodium et potassium :

	Sodium	Potassium
Entrées	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Apport par l'alimentation : 100 mmol/j dans un régime standard typique ➤ 90% de cet apport est absorbée au niveau du jéjunum, iléon et colon ➤ Il est stocké directement après son absorption dans le milieu intracellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Apport par l'alimentation : 100 à 200 mmol/j dans un régime standard typique, ➤ Son absorption digestive est quasi-complète, à la fois passive et active
Sorties	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rénale : principale voie de sortie ➤ Digestive : peu importante, sauf en cas de diarrhée ou vomissements ➤ Cutanée : perte dans les sueurs 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rénales : excrétion urinaire régulée ➤ Digestive : peu importante, sauf en cas de diarrhée ➤ Cutanée : perte dans la sueur

III) Régulation du bilan potassique :

A. Balance interne = régulation rapide :

- C'est une régulation du transfert de K⁺ entre le milieu IC et milieu EC → régulation à court terme
- Facteurs régulant ce transfert :
 - ✓ Facteurs hormonaux:
 - Insuline + agonistes β₂ adrénergiques → stimulent l'entrée IC du K
 - Glucocorticoïdes + agonistes α₂-adrénergiques → inhibent l'entrée IC du K
 - ✓ Facteurs non hormonaux:
 - Acidose → sortie du K
 - Alcalose → entrée de K

B. Balance externe = régulation lente :

- Ajustement des sorties aux entrées alimentaires.
- Le rein est l'organe assurant cette régulation :
 - ✓ TP : 65% de K filtré est réabsorbé → mécanisme para C, fraction non régulée
 - ✓ AH : 25% de K filtré est réabsorbé → Cotransport Na/K/Cl
 - ✓ TD : sécrétion faible de K
 - ✓ TC : principal site de sécrétion régulée de K :
 - Sécrétion de K par les Cellules P +++
 - Réabsorption de K par les pompes H⁺/K⁺ ATPase des Cellules I type α +
- Facteur influençant l'excrétion urinaire du K :
 - Apports en K : ↑ de la charge → ↑ de l'ex urinaire du K en qlqs heures
 - L'aldostérone stimule la réabsorption de Na⁺ en échange avec le K⁺ via les pompes Na⁺/K⁺ATPase → sécrétion urinaire du K⁺
 - Cortisol : ↑ l'excrétion urinaire du K

IV) Régulation du bilan du sodium :

- **L'aldostérone :**
 - Libéré suite à une stimulation par l'angiotensine II, l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie
 - Il stimule la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCD.
- **Le SN sympathique :**
 - Le sympathique agit en cas d'hypovolémie ou hypotension par :
 - stimulation de la libération de la rénine
 - stimulation directe de la réabsorption du Na⁺ au niveau du TCP
 - Cela permet une diminution de l'excrétion du sodium
- **L'ADH :**
 - Sécrétée par le neurohypophyse suite à une stimulation par l'hypothalamus en cas d'hyperosmolarité. Sa libération précède la sensation de soif
 - Elle stimule la réabsorption de l'eau et diminue donc la concentration plasmatique du Na⁺
- **Le facteur atrial natriurétique (FAN) :**
 - Il est libéré par les myocytes auriculaires suite à l'étirement des oreillettes par augmentation de la volémie
 - Il stimule l'excrétion hydrosodée
- **Le cortisol :** à fortes doses, il mime l'effet de l'aldostérone

V) Conclusion :

- La régulation de la concentration sanguine du sodium et potassium est vital
- Le dérèglement de leur concentration est à l'origine de nombreuses anomalies : œdème cérébral (Na⁺), arythmie cardiaque (K⁺)...

Q36) Le métabolisme phosphocalcique

I) Introduction :

- Le phosphore et le calcium jouent des rôles importants dans l'organisme, ils assurent le développement de la matrice osseuse et exercent un rôle de tampon extra et intracellulaire.
- Le calcium intervient dans plusieurs processus métaboliques notamment la perméabilité membranaire, la coagulation, la contraction musculaire, la libération des neurotransmetteurs, et la sécrétion hormonale des cellules endocrines.
- Le phosphore est le principal tampon intracellulaire et urinaire, il entre également dans la composition des acides nucléiques, des phospholipides des membranes cellulaires et des molécules riches en énergies (ATP, ADP, AMPc...).
- **Intérêt de la question** : les troubles du métabolisme phosphocalciques s'observent dans plusieurs pathologies, notamment dans les hyper / hypo-parathyroïdies, l'ostéoporose, l'ostéomalacie, le rachitisme...

II) Physiologie :

A. Métabolisme du calcium :

- **Répartition du calcium dans l'organisme** :
 - ✓ **Le calcium extra-cellulaire** : calcémie : **85 à 105 mg/l**.
 - Calcium ultra-filtrable (libre) :
 - Calcium ionisé : **55%**.
 - Calcium complexé à des anions : **5%**.
 - Calcium lié aux protéines :
 - Albumine : **30%**.
 - Globulines : **10%**.
 - La seule forme biologiquement active est **le calcium ionisé**.
 - ✓ **Le calcium intra-cellulaire** : **99 %** du calcium total de l'organisme (1 kg) est contenu dans l'os sous forme de **crystal d'hydroxyapatite**.
- **Homéostasie du calcium** :
 - ✓ **Absorption intestinale du calcium** : elle se fait dans l'intestin proximal sous forme de **calcium ionisé**.
 - ✓ **Excrétion rénale du calcium** :
 - **99 %** du calcium filtré est réabsorbé par les différents segments du tubule rénal.
 - La calciurie moyenne est d'environ **150 - 200 mg/j**, elle est variable en fonction de la quantité du calcium absorbé.

B. Métabolisme du phosphore :

- **Répartition du phosphore dans l'organisme** :
 - ✓ **Dans le plasma** :
 - Sous forme ionisée : **30 mg/l**.
 - Sous forme de phospholipides et de phosphoprotéines : **90 mg/l**.
 - ✓ **Dans le squelette** : **85%** du phosphore de l'organisme est contenu dans l'os sous forme de **crystal d'hydroxyapatite**.
- **Homéostasie du phosphore** :
 - ✓ **Absorption intestinale du phosphore** : elle se fait dans la partie moyenne de l'intestin.
 - ✓ **Excrétion rénale du phosphore** :
 - **85%** du phosphore filtré est réabsorbé.
 - La phosphaturie est très variable en fonction des conditions alimentaires : **300 - 800 mg/j**.

III) Régulation du métabolisme phosphocalcique :

A. Facteurs de régulation :

- **La parathormone (PTH) :**
 - Elle est sécrétée par les 4 glandes parathyroïdes.
 - Hormone **hypercalcémiant** et **hypophosphatémiant**, son facteur de régulation principal est la calcémie.
- **La vitamine D active ou calcitriol :** effet **hypercalcémiant** et **hyperphosphatémiant**.
- **La calcitonine :**
 - Elle est synthétisée par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la glande thyroïde.
 - Hormone **hypocalcémiant** et **hypophosphatémiant**.

B. Régulation de la calcémie :

- Si la calcémie diminue → augmentation de la sécrétion de PTH :
 - Activation de la résorption osseuse.
 - Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.
 - Augmentation de la synthèse de calcitriol (vit D active) qui :
 - Augmente l'absorption intestinale de calcium.
 - Diminue la sécrétion de PTH.
- ➔ La calcémie augmente avec une augmentation secondaire de la calciurie.
- Si la calcémie augmente → diminution de la sécrétion de PTH et augmentation de la sécrétion de la calcitonine:
 - Diminution de la résorption osseuse et de la réabsorption tubulaire du calcium.
 - Diminution de la synthèse de calcitriol (vit D active), ce qui diminue l'absorption intestinale de calcium.
- ➔ La calcémie diminue.

C. Régulation de la phosphorémie :

- L'hyperphosphorémie :
 - ✓ Stimule la PTH :
 - Augmentation de la résorption osseuse.
 - Diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates augmentant ainsi la phosphaturie.
 - ✓ Inhibe le calcitriol :
 - Diminution de l'absorption intestinale de phosphate.
- ➔ La phosphorémie diminue.
- L'hypophosphorémie : fait l'inverse

IV) Exploration :

A. Bilan phosphocalcique :

- Calcémie : **85 - 105 mg/l**. [Le taux de calcémie ne peut être interprété qu'en fonction de la concentration d'albumine dans le plasma].
- Calciurie de 24 heures : **100 - 250 mg/j**.
- Phosphatémie ou phosphorémie : **30 - 40 mg/l** chez l'adulte et **40 - 60 mg/l** chez l'enfant.
- Phosphaturie : très variable en fonction des conditions alimentaires : **300 - 800 mg/j**.
- Phosphatases alcalines sériques.

B. Dosage des hormones calcitropes :

- La parathormone (PTH).
- Le calcitriol (vitamine D active).
- La calcitonine.

C. Explorations dynamiques :

- Administration de PTH.
- Scintigraphie osseuse : fixation osseuse de phosphore ou de fluor.
- Scintigraphie des parathyroïdes : recherche d'une tumeur.
- Epreuve de surcharge calcique.
- Epreuve d'hypocalcémie à l'EDTA.

V) Conclusion :

La connaissance du métabolisme phosphocalcique et sa régulation sous influence hormonale a permis de mieux comprendre les mécanismes régulateurs de l'homéostasie calcique ainsi que la pathogénie de certaines affections : ostéoporose, rachitisme, ostéomalacie...

Q37) Physiologie du tissu osseux

I) Introduction :

- Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, caractérisé par la nature solide de la MEC (calcification), ce qui le rend opaque aux rayons X et permet son étude par radiographie
- Il assure plusieurs fonctions : soutien du corps, protection d'organes, stockage et libération de sels minéraux...
- **Intérêt de la question** : compréhension des mécanismes pathologiques touchant l'os

II) Composition et organisation du tissu osseux :

A. **Composition chimique :**

- **Fraction organique** : faite de fibres de collagène et de substance fondamentale (rigidité de l'os)
- **Fraction minérale** : composée de sels minéraux complexes (dureté de l'os).

B. **Les cellules osseuses :**

- **les ostéoblastes** : cellules formatrices du tissu osseux. Elles produisent du collagène, des mucoprotéines de la substance fondamentale et des phosphatases alcalines.
- **les ostéocytes** : ce sont les cellules du tissu osseux mature. Leur rôle est la nutrition du tissu osseux et la participation aux mécanismes de résorption et de remodelage osseux.
- **les ostéoclastes** : énormes cellules mobiles qui détruisent l'os (sécrétion d'hydrolase, H^+ ...).

C. **Le tissu osseux compact et spongieux :**

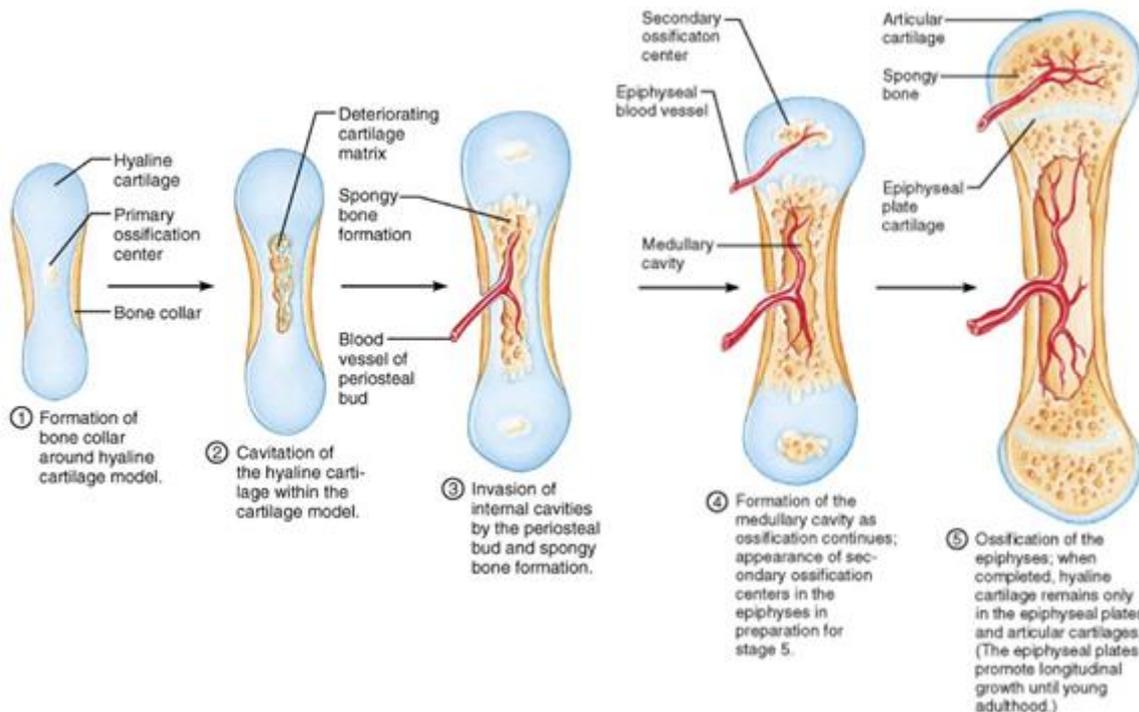
- Le tissu osseux compact : il est très résistant et possède une substance fondamentale très dense. Les lamelles sont serrées les unes contre les autres rendant l'os épais et solide.
- Le tissu osseux spongieux : moins dense et plus léger que le tissu compact, il est constitué de lamelles organisées en travées ressemblant à une éponge (résistance maximale contre les pressions et les forces)

III) L'ostéogénèse :

- La formation des os commence à l'âge embryonnaire (8^e semaines de gestation) à partir d'un squelette formé de membrane fibreuse et de cartilage hyalin, et se poursuit jusqu'à l'âge adulte
- Elle implique 2 mécanismes distincts :
 - ✓ **Ossification intra-membraneuse** :
 - C'est le processus de formation d'un os à partir d'une membrane fibreuse, l'os ainsi constitué est appelé os membrane.
 - Elle intéresse les os du crâne, le maxillaire, une partie de la mandibule et les clavicules
 - L'ossification débute sur un modèle de tissu conjonctif fibreux, et passe par 4 stades principaux :
 - Apparition d'un point d'ossification à l'intérieur de la membrane fibreuse : des cellules mésenchymateuse s'agglomèrent et se transforment en ostéoblastes
 - Les ostéoblastes commencent à sécréter une matrice osseuse (matériau ostéoïde) dans la membrane fibreuse, puis celle-ci est minéralisée ; les ostéoblastes enfermés deviennent des ostéocytes
 - L'os fibreux et le périoste se forment :
 - Le matériau ostéoïde est déposé entre les Vx ce qui aboutit à la formation d'un réseau de travées
 - Les cellules mésenchymateuses s'associent à la face externe pour former le périoste
 - L'os lamellaire remplace l'os fibreux, directement sous le périoste, et la moelle rouge apparaît :
 - Les travées situées immédiatement sous le périoste s'épaississent et se transforment en os lamellaire (ossification secondaire), tandis que de l'os spongieux reste présent à l'intérieur
 - Les cellules mésenchymateuses se différencient en moelle rouge

✓ **Ossification endochondrale :**

- C'est le processus de formation d'un os à partir du cartilage Hyalin, l'os qui en résulte est nommé os cartilagineux.
- Sauf les clavicules, ce processus intéresse presque tous les os situés sous la base du crâne
- Il se déroule en 5 étapes :
 - Formation d'une gaine osseuse autour du modèle de cartilage hyalin (variole périadiaphysaire), par différenciation du périchondre en périoste
 - Calcification du cartilage situé au centre de la diaphyse et formation des cavités
 - Invasion des cavités internes par le bourgeon conjonctivo-vasculaire (à l'origine du point d'ossification primaire) et début de la formation de l'os spongieux
 - Allongement de la diaphyse et formation de la cavité médullaire :
 - Le point d'ossification primaire s'agrandit, et les ostéoclastes dégradent l'os spongieux pour former au centre de la diaphyse la cavité médullaire
 - Le tissu ostéoïde de la diaphyse est remplacé par un tissu osseux lamellaire compact : ossification secondaire (formation des ostéones de 1^{ère} génération)
 - Au même moment, il ya apparition de points d'ossification secondaires dans les épiphyses
 - Ossification des épiphyses (os spongieux) ; à la fin de ce stade, il ne reste du cartilage hyalin que dans les cartilages épiphysaires et cartilages articulaires



IV) Facteurs de contrôle :

A. Sur la matrice organique

- **Vitamine C :** agit sur le collagène, indispensable à l'hydroxylation de proline.
- **Hormone de croissance (GH) :** hormone hypophysaire qui agit principalement sur le cartilage de conjugaison.
- **Hormones thyroïdiennes :** elles favorisent la vascularisation et la maturation du cartilage

B. Sur la minéralisation

- **Vit.D :** favorisant la minéralisation de l'os ostéoïde, son déficit entraîne le Rachitisme
- **Calcitonine :** hormone produite par les cellules C de la thyroïde, favorise la fixation des sels de calcium sur la matrice organique et inhibe l'activité d'ostéoclastes.

C. Facteur agissant sur la déminéralisation :

- **Parathormone** : hormone produite par les cellules des parathyroïdes, mobilise les sels minéraux et stimule l'activité d'ostéoclastes.

V) Conclusion :

- L'ostéogénèse est processus actif qui se déroule de la vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte
- L'étude de l'ostéogénèse est d'une grande importance dans le domaine médicale, elle permet de comprendre plusieurs processus pathologique, l'ostéogénèse imparfaite étant un exemple

Q38) Le caryotype humain et ses anomalies

I) Introduction :

- Le caryotype est la représentation de l'ensemble des chromosomes d'une cellule en métaphase (ou en prométaphase) obtenue par microphotographie.
- Le stock chromosomique est caractéristique de l'espèce, il est composé d'un ensemble de N chromosomes tous différents qui constitue le lot de base du caryotype.
- Chez l'Homme, le caryotype normal comprend 46 chromosomes, il est dit euploïdie avec 44 autosomes et 2 gonosomes

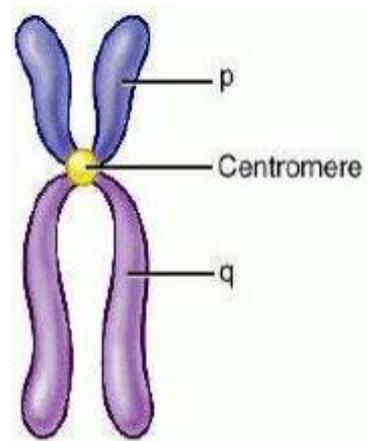
II) Technique du caryotype :

- Prélèvement de cellules : lymphocytes sanguins (cellules les plus utilisés), fibroblastes, cellules amniotiques, cellules du trophoblaste, cellules de moelle et de tissu tumoral.
- Mise en culture
- Blocage des divisions cellulaires en mitoses (colchicine).
- Choc hypotonique.
- Fixation des préparations chromosomiques (mélange méthanol/acide acétique).
- Etalement sur lames et coloration au **Giemsa**
- Les meilleures mitoses sont photographiées et les chromosomes sont classés en fonction de leur taille, et de leur indice centromérique.

III) Description du caryotype humain normal :

A. Structure du chromosome métaphasique :

- Chaque chromosome est constitué de 2 chromatides sœurs réunies par un centromère (ou constriction primaire) dont la position permet de définir les bras courts (p) et les bras longs (q)
- Les extrémités distales des chromosomes sont les télomères

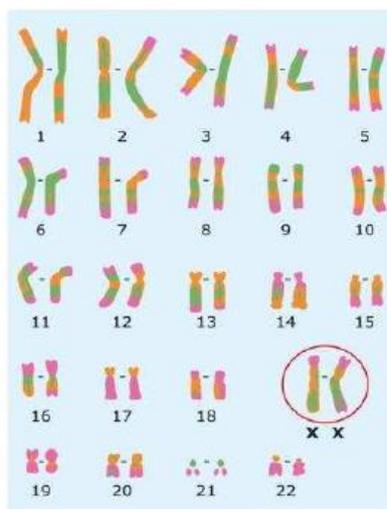


B. Critères de classement des chromosomes :

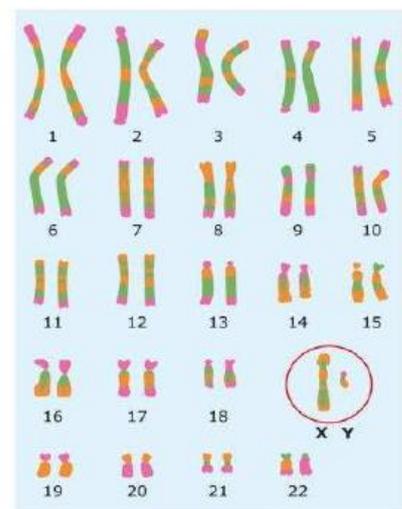
- Les chromosomes humains sont classés en fonction de leur taille et de la position du centromère qui définit l'indice centromérique : $p / (p+q)$.
- L'indice centromérique permet de classer les chromosomes en :
 - Métacentriques ($IC=1/2$) : centromère au milieu
 - Submétacentriques ($0 < IC < 1/2$) : centromère en position intermédiaire
 - Acrocentriques ($p \sim 0$) : centromère terminal

C. Nomenclature :

- Le caryotype normal comprend 46 chromosomes : 44 autosomes et 2 chromosomes sexuels ou gonosomes.
- La nomenclature universelle des chromosomes humains est :
 - 46, XY Chez l'homme
 - 46, XX Chez la femme



Femme (XX)



Homme (XY)

IV) Anomalies du caryotype humain :

A. Anomalies de nombre :

➤ Trisomies :

- C'est la présence d'un chromosome supplémentaire.
- Exemples :
 - Trisomie 21 (Syndrome de Down)
 - Le syndrome de Klinefelter : XXY

➤ Tétratomies et les pentatomies : caryotypes respectivement à 48 et 49 chromosomes.

➤ Monosomies :

- C'est la perte d'un chromosome.
- La seule monosomie homogène viable chez l'Homme est la **monosomie X**, responsable du Sd de Turner

➤ Polyplœidies :

- On distingue la :
 - Triploïdie (3n) : 69 chromosomes
 - Tétraploïdie (4n) : 92 chromosomes
- Les polyplœidies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables en mosaïque.

B. Anomalies de structure :

1) Anomalies de structure touchant 1 chromosome :

- **Délétions** : cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou 2 cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire)
- **Chromosomes en anneau** : résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie d'un recollement avec perte des segments distaux.
- **Inversions** : 2 cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire
- **Isochromosome** : chromosome anormal formé de 2 bras longs ou de 2 bras courts. Il résulte d'une division horizontale du chromosome à la place d'une division verticale
- **Duplications** : dédoublement d'un chromosome entier (ou d'une partie), en tandem ou en miroir

2) Anomalies de structure touchant 2 chromosomes :

- **Translocations robertsoniennes** : fusions centromériques entre 2 chromosomes acrocentriques (responsables de la majorité des formes familiales des trisomies 21)
- **Translocations réciproques** : dues à des échanges de segments chromosomiques entre 2 chromosomes.
- **Insertions** : transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique.

C. Autres anomalies :

- **Remaniements complexes** : anomalies impliquant au moins 3 chromosomes et 3 points de cassure
- **Fragilité chromosomique** : un chromosome ayant des sites prédisposant à des cassures chromosomiques.
- **Instabilité chromosomique** : altérations géniques perturbant la phase de réparation de l'ADN
- **Chromosome marqueur** : petit chromosome surnuméraire

V) Conclusion :

- L'étude du caryotype humain permet le diagnostic de plusieurs maladies génétiques
- Il s'agit d'un examen coûteux, donc ses indications sont restreintes

Q39) Immunité cellulaire

I) Introduction :

- Le système immunitaire est un système biologique constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui discrimine le « soi » du « non-soi ».
- On distingue 2 types d'immunité :
 - L'immunité cellulaire : sous la dépendance des lymphocytes T
 - L'immunité humorale : sous la dépendance des lymphocytes B
- L'immunité cellulaire correspond aux 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'hypersensibilités retardées

II) Acteurs de l'immunité cellulaire :

- **Cellules cytotoxiques de l'immunité innée (non spécifique) :**
 - Lymphocytes cytotoxiques naturels (NK)
 - Cellules présentatrices d'Ag : activent les LT CD4+
 - Cellules phagocytaires (macrophage, neutrophiles)
- **Cellules cytotoxiques de l'immunité adaptative (spécifique) :**
 - Lymphocytes CD4 auxiliaires : assurent la sécrétion de cytokines et la régulation de la réponse immunitaire
 - Lymphocytes CD8 cytotoxiques : détruisent les cellules reconnues comme étrangères

III) Etapes de la réponse immunitaire à médiation cellulaire :

A. Phase d'induction : elle se déroule en 3 étapes :

1) *Processing et présentation de l'Ag:*

- Les Ag exogènes sont présentés par les CPA (cellules dendritiques, macrophages, LB) par le CMHII
- Les Ag endogènes sont présentés par toutes les cellules de l'organisme (sauf les GR) par le CMHI

2) *Reconnaissance de l'Ag :*

- Cette reconnaissance se fait par l'intermédiaire du récepteur TCR/CD3 présent à la surface des lymphocytes
- Les lymphocytes reconnaissent l'Ag présenté par 2 types de CMH :
 - ✓ LT4 : reconnaissance de l'Ag présenté par le CMHII exprimé à la surface de LB, macrophages et lymphocytes T activés
 - ✓ LT8 : reconnaissance de l'Ag présenté par le CMHI exprimé à la surface de toutes les cellules nucléées

3) *Activation lymphocytaire :*

- L'activation des lymphocytes T se fait par l'intermédiaire de 2 signaux :
 - Signal 1 : reconnaissance du complexe peptide/CMH par le TCR/CD3
 - Signal 2 : fixation de CD28 du LT sur B7 de la CPA (signal e co-stimulation)
- L'interaction de CD40 de CPA avec CD40 ligand de LT stimule l'expression de B7 par les CPA pour maintenir le signal de co-stimulation

B. Phase de coopération cellulaire :

- C'est la phase de prolifération et de différenciation fonctionnelle des lymphocytes
- Au cours de cette phase :
 - ✓ les Th se différencient en Th1 et Th2 (sous l'effet de l'IL2)
 - ✓ Les LT cytotoxiques sont activés (grâce à l'action de Th1)
 - ✓ Les LB se différencient en plasmocytes (grâce à l'action de Th2)
 - ✓ Génération des Lymphocytes mémoires : cellules au repos qui survivent plusieurs années sans proliférer. Elles induisent une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors d'un second contact avec l'Ag

C. Phase Effectrice :

- L'IL2 induit la prolifération et la différenciation des LT CD8+ en LTc (cytotoxique)
- La cellule LTc reconnaît le complexe Ag- CMHI et libère :
 - Les perforines : polymérisent pour former des pores dans la membrane de la cible
 - Les granzymes : protéases à sérine qui déclenchent le processus de l'apoptose chez la cible

IV) Régulation :

- La régulation de l'immunité cellulaire est basée sur la sécrétion de cytokines (TGF β , IL10...) par des lymphocytes régulateurs (Treg) et par le microenvironnement cellulaire dans les tissus et organes lymphoïdes
- Ces cytokines inhibent les cellules LT activés
- L'hyporéactivité cellulaire à un stimulus (anergie) est également un moyen de régulation de la réponse immunitaire cellulaire. En effet, les LT anergiques ne réagissent pas à l'antigène, ce qui permet d'éviter une réponse explosive lors d'un contact avec un Ag

V) Conclusion :

- l'immunité cellulaire est un processus qui se déroule en plusieurs étapes
- Elle fait appel à plusieurs types de cellules, dont les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central en sécrétant des cytokines qui se fixent sur des récepteurs spécifiques et régulent la réponse immune
- Le virus du SIDA (VIH) a un tropisme pour les lymphocytes T CD4+. La destruction des CD4 entraîne le stade SIDA déclaré de la maladie (stade C), où des infections opportunistes sont susceptibles de se manifester.

Q40) Immunité humorale

I) Introduction :

- Le système immunitaire est un système biologique constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui discrimine le « soi » du « non-soi ».
- On distingue 2 types d'immunité :
 - L'immunité cellulaire : sous la dépendance des lymphocytes T
 - L'immunité humorale : sous la dépendance des lymphocytes B
- L'immunité humorale repose sur la sécrétion d'Ac par les LB après leur transformation en plasmocytes
- Les anticorps défendent en permanence et de manière efficace notre organisme, en inactivant les virus ou les toxines bactériennes et en activant le système du complément

II) Développement des LB :

- Les LB sont le support de l'immunité humorale adaptative qui repose sur la présence d'anticorps spécifiques.
- Le développement des lymphocytes B se passe en 2 étapes :
 - ✓ **Première étape (indépendante de l'antigène) :**
 - Aboutit à la formation, à partir d'une cellule souche hématopoïétique, à des cellules B naïves IgM+IgG+
 - Elle a lieu dans la moelle osseuse, et passe par 4 stades de différenciation :
Pro-B (progéniteursB) → Pré-B (précurseurs B) → B immature → B Mature
 - Chaque stade de différenciation du lymphocyte B 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 : marquée soit par l'apoptose (la délétion clonale), soit par l'inactivation (l'anergie) des cellules ayant une forte affinité pour les antigènes du soi.
 - ✓ **Deuxième étape (dépendante de l'antigène) :**
 - 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 cellules B mémoires.
 - La cellule B naïve qui ne rencontre pas l'Ag à une durée de vie courte et meurt par apoptose.

III) Étapes de la réponse immunitaire humorale :

A. **Reconnaissance de l'Ag et transduction du signal :**

- Se fait grâce au **BCR** qui est composé de 2 parties, dont les fonctions sont différentes :
 - Ig de membrane IgM : chargée de reconnaître l'Ag, elle présente une partie cytoplasmique courte.
 - Hétéro dimère $Ig\alpha - Ig\beta$ est le transducteur du signal vers l'intérieur de la cellule.
- A côté du BCR, il existe le complexe de corécepteur des cellules B formé par les molécules **CD19 CD21 CD81**.

B. **Activation du LB :**

- Selon la nature de l'Ag, le LB est activé en présence ou pas de cellule T helper (TCD4) :
 - ✓ Ag thymo-dépendant:
 - Signal 1 : est fourni par le BCR
 - Signal 2 : est fourni par la reconnaissance du complexe peptide/CMH par le TCR/CD3 et l'interaction de CD40 CPA avec CD40 ligand
 - NB : pour que ce LB puisse se différencier il a besoin des cytokines : **IL4 IL5 IL2** sécrétés par Lh
 - ✓ Ag thymo-indépendant:
 - Signal 1 : est fourni par le BCR
 - Signal 2 : est fourni par l'antigène lui-même

- Ainsi la cellule B activée va se multiplier pour former un clone de LB identique à la cellule initiale et de même spécificité antigénique.
- La cellule B fille va se différencier en **plasmocyte** et en cellule B **mémoire** (CD45) dans le ganglion.
NB : à la suite d'un autre contact avec le même Ag, les LB mémoires vont engendrer une réponse plus forte et plus rapide, avec plus d'affinité des Ac envers l'Ag

C. Production des anticorps :

- Les plasmocytes activés vont produire des IgM, puis d'autres classes d'Ig par le processus de la commutation isotypique.
- Les Ac produits ont les propriétés de : neutralisation, opsonisation, activation du complément et ADCC (NK et éosinophiles)

IV) Conclusion :

- L'immunité humorale est une immunité spécifique exercée par les lymphocytes B par l'intermédiaire des anticorps.
- Elle constitue le principal moyen de défense spécifique contre les antigènes extracellulaires (bactéries, virus et les toxines)

Q41) Les immunoglobulines : structure et fonction

I) Introduction :

- Une immunoglobuline ou anticorps est une glycoprotéine sécrétée par les plasmocytes et dirigée contre un Ag
- Les Ig sont présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions
- Ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale.
- Elles sont divisées en plusieurs classes : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE

II) Structure des immunoglobulines :

A. Structure générale :

- Les immunoglobulines sont des glycoprotéines symétriques (sous forme d'un " Y ") formées de 4 chaînes polypeptidiques homologues : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères, reliées par des ponts disulfures
- Il existe 5 types de chaînes lourdes : γ , α , μ , δ , ϵ , qui définissent les 5 classes d'Ig, respectivement : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous classes (isotypie) comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).
- Il existe 2 types de chaînes légères, κ (kappa) et λ , qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde.
- La protéolyse enzymatique révèle que les Ig comportent une partie variable (Fab), différente pour chaque Ac, capable de reconnaître l'épitope d'un Ag, et une partie constante (Fc) dépourvue d'activité Ac, mais qui permet la fixation du complément, le catabolisme des Ig et le transfert dans les compartiments cellulaires

B. Structures particulières :

- IgA dimérique : 2 molécules d'IgA reliées par une chaîne J
- IgA sécrétoire : 2 molécules d'IgA reliées par une composante sécrétoire en plus de la chaîne J (forme d'IgA retrouvée dans les sécrétions)
- IgM pentamérique : 5 molécules d'IgM reliées par la chaîne J (permet l'activation du complément)

III) Fonctions des immunoglobulines :

A. Fonctions générales :

- **Reconnaissance de l'Ag :**
 - Certains Ac présents à la surface des LB jouent le rôle de récepteurs qui reconnaissent des Ag
 - Cette reconnaissance est assurée par le fragment Fab
- **Fixation et activation du complément :**
 - Les Ig activent le complément par la voie classique
 - Seuls IgG1, IgG2, IgG3 et IgM (pentamérique) assurent cette fonction
- **Neutralisation :** Les Ig bloquent les sites antigéniques sur les bactéries et virus, ce qui empêche leur contact avec les cellules de l'organisme
- **Agglutination et précipitation :** les Ig réunissent les corps étrangers en formant des complexes immuns, ce qui facilite la phagocytose
- **ADCC :** les Ac fixés à la surface des cellules cibles permettent d'activer certaines cellules (NK, éosinophiles) qui détruisent la cible

B. Rôle de chaque Ig :

- **IgG :** favorise la phagocytose, active le complément et intervient dans l'ADCC
- **IgA :** assure surtout une fonction neutralisante au niveau des muqueuses
- **IgM :** agglutination, fixation du complément et récepteur antigénique à la surface des LB
- **IgD :** rôle essentiel dans les réactions allergiques (libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles suite à un second contact Ac-Ag)
- **IgE :** Rôle important dans la défense contre les parasites et dans l'allergie

Q42) Le complexe majeur d'histocompatibilité

I) Introduction :

- Le CMH est un ensemble de gènes étroitement lié, situé sur le bras court du chromosome 6.
- Ces gènes codent pour des glycoprotéines membranaires dont la fonction consiste à présenter des peptides aux LT. Elles participent ainsi à la discrimination entre le "soi" et le "non soi"
- Chez l'Homme, les molécules du CMH porte le nom de HLA (Human leucocyte antigen).
- L'intérêt du système HLA en pratique courante réside dans son implication majeure en transplantation d'organes d'une part et d'autre part dans ses relations avec certaines maladies associées à HLA.

II) Caractéristiques : Les gènes du CMH sont caractérisés par :

- **Transmission en haplotype** = Le groupe de gènes d'un même chromosome (haplotype) est transmis en lot des parents aux enfants ; donc chaque enfant hérite un haplotype parental et un maternel.
- **Polymorphisme** = Un grand nombre d'allèle à chaque locus.
- **Codominance** = Les molécules codées par chacun des haplotypes hérités sont co-exprimées.

III) Propriétés :

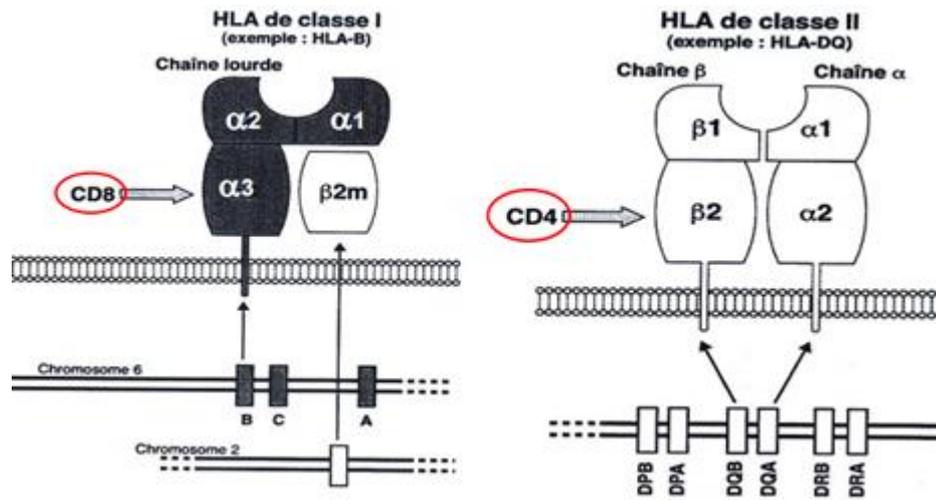
- Le CMH est divisé en 3 régions (Classe I, classe II et classe III) codant pour des produits différents par leur localisation, leur structure et leurs fonctions.
- Chaque région est formée de plusieurs gènes et donc de plusieurs loci et chaque locus est formé de plusieurs allèles. Les allèles sont identifiés par des chiffres (par ex. HLA-B27)

A. Locus génétique :

- **Région de classe I** : 3 loci principaux codant pour les molécules : HLA-A, HLA-B et HLA-C.
- **Région de classe II** : 3 loci principaux codant pour les molécules : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP.
- **Région de classe III** : comprend des gènes non HLA bien qu'ils soient rattachés au CMH par leur position. Ils codent pour certaines fractions du complément et pour certaines cytokines (TNF).

B. Structure :

- **Les molécules de classe I** :
 - Hétérodimères formées par l'association de 2 chaînes (α et β 2-microglobuline). Seule la chaîne α , est codée dans la région de classe I.
 - La chaîne α comprend une région extra-membranaire organisée en 3 domaines α 1, α 2 et α 3, une position transmembranaire hydrophobe et un court segment d'ancrage cytoplasmique C-terminale :
 - Les domaines α 1 et α 2 forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide antigénique.
 - Le domaine α 3 porte le lieu d'ancrage du corécepteur CD8.
 - La chaîne β 2-microglobuline : non polymorphe, totalement extracellulaire, codée par un gène du chromosome 15.
- **Les molécules de classe II** :
 - Hétérodimères formées par 2 chaînes polymorphes (α et β), chacune d'entre elle est formée par 2 domaines extramembranaires (α 1, α 2) (β 1, β 2), un segment transmembranaire hydrophobe et une partie hydrophile cytoplasmique.
 - Les domaines α 1 et β 1 forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide antigénique
 - Le domaine β 2 comporte pour sa part le site de liaison du corécepteur CD4.



C. Distribution cellulaire :

- **Les molécules de classe I** : exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées de l'organisme (l'expression est plus importante sur les lymphocytes et les macrophages).
- **Les molécules de classe II** : exprimés par les CPA (macrophages, cellules dendritiques et LB), les LT activés et les cellules endothéliales vasculaires.

D. Fonction : La présentation des peptides antigéniques.

- **Les molécules de classe I** : Présentent aux LT CD8+ des peptides antigéniques provenant de protéines endogènes synthétisées par la cellule (protéines du soi, protéines virales ou tumorales).
- **Les molécules de classe II** : Présentent aux LT CD4+ des peptides antigéniques provenant de la dégradation endolysosomale de protéines extracellulaires.

IV) CMH et maladies :

- Diabète type 1 : HLA DR3/DR4
- Spondylarthrite ankylosante : HLAB27
- Polyarthrite rhumatoïde : HLA-DR4
- Behcet : HLAB51
- Maladie coeliaque : HLA DQ2 /DQ8

Q43) Les étapes de l'inflammation et les médiateurs de l'inflammation

I) Introduction :

- La réaction inflammatoire est une réponse **physiologique** de défense visant à circonscrire et à réparer les lésions tissulaires provoquées par des pathogènes (bactéries, virus ou parasites), des traumatismes physiques ou chimiques.
- Elle se déroule en plusieurs étapes
- Elle est déclenchée par des médiateurs provenant du plasma ou de cellules
- Son étude permettrait de comprendre les mécanismes lésionnels de nombreuses pathologies

II) Etapes de l'inflammation :

A. Réaction vasculo-exsudative :

➤ **Congestion active :**

- ✓ Elle résulte de l'action des nerfs vasomoteurs et médiateurs chimiques
- ✓ Elle se caractérise par : une VD artériolaire et capillaire, turgescence endothéliale et l'augmentation de la perméabilité capillaire

➤ **Œdème :**

- ✓ Il résulte de la sortie de l'exsudat vers le milieu interstitiel suite à l'augmentation de la P hydrostatique:
- ✓ Rôle de l'œdème :
 - Dilution des toxines dans le site inflammatoire
 - Limitation du foyer infectieux par une barrière de fibrine
 - Ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration ce qui favorise la diapédèse

➤ **La diapédèse :**

- ✓ C'est la traversée active de la paroi vasculaire par les leucocytes
- ✓ Etapes :
 - Margination : accolement à la paroi vasculaire
 - Adhérence aux cellules endothéliales : grâce aux molécules d'adhérence
 - Passage trans-endothélial : grâce aux pseudopodes émis, et la dégradation de la MB

B. Réaction cellulaire :

- **Tissu de granulation** : il est formé par des cellules provenant du sang et des cellules provenant du tissu conjonctif, qui s'activent les unes-les-autres
- **Phagocytose** :
 - ✓ C'est l'incorporation par la cellule de substances étrangères, qui seront digérées par des enzymes dans son cytoplasme.
 - ✓ Elle est réalisée par les PNN (microphagocytose) et les macrophages
- **Granulome inflammatoire**, il permet de :
 - ✓ assurer la détersion par les phagocytes
 - ✓ développer une réaction immunitaire par les lymphocytes
 - ✓ sécréter plusieurs médiateurs qui stimulent les différentes cellules

C. Phase de réparation :

- 1) **Détersion** : c'est le processus d'élimination du matériel qui comble le foyer inflammatoire → obligatoire avant la cicatrisation. Elle se fait par voie lymphatique et macrophagique
- 2) **Cicatrisation et réparation** → Formation du bourgeon charnu (leucocytes, fibroblastes, myofibroblastes, Vx) :
 - Régénération de la périphérie vers le centre
 - Anomalies : Bourgeon hyperplasique, cicatrisation chéloïde

III) Médiateurs de l'inflammation :

A. Médiateurs plasmatiques :

A. Système du complément : les anaphylatoxines (C3a, C4a, C5a) du complément interviennent dans les mécanismes de l'inflammation, en entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et une activation cellulaire locale

B. Système des kinines :

- Polypeptides à action vasoactive, dont la plus importante est la bradykinine.
- Leur action est puissante mais brève, se rapprochant de l'action de l'histamine (vasodilatation, hyperperméabilité capillaire, douleur, contraction des muscles lisses)

C. Système de coagulation :

- Facteur XII (Hageman) : active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse.
- Produits de dégradation de la fibrine (PDF) : vasodilatateurs et chimiotactiques pour les polynucléaires.
- Thrombine : active les plaquettes et cellules endothéliales, chimiotactique pour polynucléaires et monocytes

B. Médiateurs cellulaires :

A. Médiateurs pré-formés : stockés dans les granules cytoplasmiques

- Amines vasoactives :
 - L'histamine : sécrétée par les mastocytes, elle majore la vasodilatation et ↑ la perméabilité vasculaire.
 - La sérotonine : sécrétée par les plaquettes, elle a les mêmes effets mais plus prolongés.
- Les polypeptides « Chémokines » qui jouent un rôle dans d'activation et accumulation des PNN.

B. Médiateurs néoformés :

➤ Médiateurs lipidiques :

✓ *Dérivés de l'acide arachidonique :*

- Voie de la cyclo-oxygénase : Thromboxane A2, Prostacycline et Prostaglandines
- Voie de la lipo-oxygénase : les leucotriènes

✓ *Facteur d'activation plaquettaire (PAF) :* participe au recrutement local et à l'activation des PNN et PNE.

➤ Cytokines (IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, TNF...)

IV) Conclusion :

- L'inflammation est un processus physiologique qui se produit en réponse à nombreuses agressions
- Elle est méditée par nombreux facteurs, plasmatiques ou cellulaires, et se déroule en plusieurs étapes
- Son étude est d'une grande importance dans le diagnostic et suivie de plusieurs maladies

Q44) La cellule cancéreuse : propriétés et morphologie

I) Introduction :

- La cellule cancéreuse se caractérise par des propriétés qui lui permettent d'échapper à la régulation cellulaire.
- Elle est également distinguée par un certain nombre de caractères morphologiques qui permettent de :
 - Diagnostiquer le cancer
 - Classer le cancer selon son stade de différenciation (bien différencié, anaplasique...)
 - Proposer une origine histologique devant une métastase.
 - Prévoir le pc.
- La connaissance des propriétés et caractères morphologiques des cellules tumorales est donc fondamentale aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique

II) Propriétés de la cellule cancéreuse :

- **Résistance à l'apoptose :**
 - Mutations / délétions des gènes pro-apoptotiques (Ex : P53)
 - Surexpression des gènes anti-apoptotiques (Ex : Bcl2)
- **Immortalité :**
 - Surexpression des télomérases
 - Progression du cycle cellulaire :
 - Activation de cycline / CDK : signaux extra et/ou intracellulaires
 - Altération de l'activité des inhibiteurs du cycle cellulaire (P21, P16, P15...)
- **Modification de l'expression des antigènes** → acquisition de néo-antigènes :
 - Acquisition de néo-antigènes : La cellule échappe à l'immuno-vigilance : Ag peu immunogènes
 - La cellule échappe n'est pas reconnu par les Ac protecteurs
- **Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement**
- **Capacité à induire l'angiogénèse :** les cellules tumorales sécrètent des facteurs pro-angiogéniques qui stimulent la croissance de nouveaux Vx sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.
- **Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique**
- **Modification du métabolisme :**
 - Métabolisme glucidique : actif, anaérobie, accumulation d'acide lactique → agression des C de l'entourage
 - Métabolisme protéique : synthèse importante → cachexie

III) Caractères morphologiques de la cellule cancéreuse

- **Modification du noyau :**
 - Anisocaryose : irrégularité de taille des noyaux des cellules.
 - ↑ du rapport nucléo-cytoplasmique (due à une augmentation de la taille du noyau)
 - Hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau
 - Irrégularités de forme et de contours
 - Multinucléation
- **Modification cytoplasme :**
 - Anisocytose : irrégularité de taille des cellules
 - Variation quantitative des substances cytoplasmiques (visible sur les colorations standards)
 - Apparition de substances nouvelles (marqueurs tumoraux dont le dosage est d'une grande importance)
- **Modifications membranaires :**
 - Irrégularité des contours

- Modifications des structures de liaison intercellulaire :
 - Perte de l'inhibition de contact
 - Perte d'adhérence des cellules vis à vis du tissu conjonctif : rôle dans la dissémination du cancer.
- **Anomalies des mitoses :**
 - Mitoses plus nombreuses que dans un tissu normal.
 - Mitoses anormales caractérisées par :
 - Une répartition inégale du matériel chromosomique.
 - Une multipolarité → indicateur de l'aneuploïdie des cellules cancéreuses.
- **Anomalies chromosomiques :**
 - Les plus nombreuses sont des modifications numériques ou de structure qui n'ont aucun caractère spécifique.
 - D'autres sont spécifiques d'un type tumoral particulier (Ex : Leucémie myéloïde chronique = anomalie du chromosome 22 appelé chromosome Philadelphie t (9, 22))

IV) Conclusion :

- Les modifications morphologiques et les propriétés des cellules cancéreuses sont à la base du diagnostic des cancers, et permettent d'en déduire l'origine si la cellule cancéreuse est différenciée.
- Les marqueurs tumoraux sécrétés par certaines cellules cancéreuses permettent :
 - le dépistage d'un risque de transformation néoplasique chez des sujets exposés.
 - Faire une classification fonctionnelle des Tm.
 - La 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.

Q45) Le cycle cellulaire

I) Introduction :

- Toutes les cellules à l'exception des hématies et des cellules nerveuses, sont susceptibles de se diviser et former 2 cellules filles ayant les mêmes caractères morphologiques et physiologiques que la cellule mère.
- Le cycle cellulaire correspond aux différentes étapes de vie d'une cellule de la division de sa cellule mère jusqu'à sa propre division en 2 cellules filles.
- Il se compose de l'interphase et de la mitose (cellules somatiques) ou la méiose (les cellules germinales)

II) L'interphase :

- C'est la période comprise entre la fin de la division et le début de la suivante.
- Elle représente la plus grande partie du cycle cellulaire
- Elle se décompose en 3 phases :
 - ✓ **Phase G1 :**
 - Elle correspond à l'intervalle de temps qui s'écoule entre la fin de la mitose et le début de la phase de synthèse (quelques heures à quelques jours selon les types de cellules).
 - C'est pendant la phase G1 que la cellule se prépare à la duplication de son génome : synthèse protéique, augmentation du volume...
 - Durant cette phase, la cellule peut s'engager le processus de division (le passage de G1 à S est irréversible) ou entrer dans une phase de quiescence G0 (sort du cycle cellulaire) qui peut durer quelques jours à plusieurs années
 - ✓ **Phase S :**
 - C'est la phase de répllication l'ADN de la cellule dans le noyau (dure quelques heures).
 - Cette étape permet à la cellule de dupliquer à l'identique son matériel génétique.
 - ✓ **Phase G2 :**
 - Phase de croissance et de préparation à la mitose (environ 3h)
 - Pendant cette période, la cellule va vérifier que son ADN a été correctement répliqué.

III) La mitose :

- La mitose est le processus de division cellulaire qui permet de former 2 cellules filles au patrimoine génétique identique entre elles et identique à celui de la cellule mère.
- Elle se déroule en 4 phases différentes :
 - ✓ **Prophase :**
 - Condensation de la chromatine en chromosomes
 - Les centrosomes de la cellule (formés de 2 centrioles) migrent vers les 2 pôles
 - Disparition du nucléole et fragmentation de la membrane nucléaire
 - Mise en place du fuseau mitotique : sortes de rails sur lesquels vont se déplacer les chromosomes
 - ✓ **Métaphase :**
 - Les microtubules lient les chromosomes au niveau des kinétochores (assemblage de protéines au niveau des centromères des chromosomes) des 2 cotés
 - Les chromosomes se placent à distance égale formant la plaque équatoriale
 - ✓ **Anaphase :**
 - Séparation des chromatides sœurs par clivage du centromère
 - Le raccourcissement des microtubules entraînent les chromatides vers les pôles cellulaires.
 - ✓ **Télophase :**
 - Les chromosomes se décondensent, l'enveloppe nucléaire se reforme, la cellule s'allonge.

- La télophase se termine par la cytodierèse : le cytosquelette permet l'étranglement de la cellule (invagination de la membrane plasmique autour du centre de la cellule) et sa division en 2 cellules filles

IV) La méiose :

- C'est le mode de division des **cellules germinales** immatures vers des formes matures (gamètes)
- Au cours de cette division, le patrimoine génétique de la cellule mère est divisé de moitié
- Pour arriver à ce résultat, la cellule procède à 2 divisions : la **division réductionnelle** et la **division équationnelle** :
 - ✓ La 1^{ère} permet de passer de $2n$ chromosomes à n chromosomes, alors que la 2^{ème} permet de séparer les 2 chromatides de chaque chromosome
 - ✓ Elles se déroulent toutes les 2 en 4 phases, comme celles de la mitose
- Ainsi, à la fin de la méiose, on aboutit à 4 cellules haploïdes qui présentent une variabilité génétique par rapport à la cellule mère (grâce au brassage inter et intrachromosmique)

V) Conclusion :

- La division cellulaire permet la croissance tissulaire et le remplacement des cellules mortes
- L'étude du cycle cellulaire est capitale en pathologie et thérapeutique, particulièrement dans le domaine de cancérologie

Q46) L'apoptose : mécanisme cellulaire et moléculaire

I) Introduction :

- L'apoptose est une forme de mort cellulaire programmée qui consiste à une autodestruction de la cellule en réponse à un signal.
- C'est un processus physiologique indispensable à la survie des organismes pluricellulaires.
- Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.

II) Mécanismes cellulaires :

- Au cours de l'apoptose, les cellules mettent en place un "mécanisme de suicide" qui se traduit par de nombreux changements morphologiques :
 - ✓ Perte de l'adhérence cellulaire
 - ✓ Condensation du cytoplasme et de la chromatine
 - ✓ Rétraction de la cellule
 - ✓ Fragmentation du noyau puis du cytoplasme.
 - ✓ Formation de corps apoptotiques, qui sont encore limités par une membrane.
 - ✓ Phagocytose par les macrophages.
- Il n'y a pas passage des constituants de la cellule dans le milieu extracellulaire et donc pas d'inflammation.

III) Mécanismes moléculaires :

A. Phase d'exécution :

- **Fragmentation de l'ADN** : induite par une endonucléase
- **Modification membranaire** :
 - ✓ Externalisation des phosphatidyl-sérines par des enzymes « flipase » => flip-flop
 - ✓ Pas de rupture de la cohésion membranaire
 - ✓ Bourgeonnement transitoire « Manges moi »
- **Protéolyse intracellulaire** : réalisée par les **caspases**, qui ce sont des cystéine-protéases cytosoliques capables de cliver de nombreux substrats.

B. Phase de déclenchement :

- **Voie intrinsèque: mitochondriale**
 - ✓ Se caractérise par la libération de facteurs apoptogènes par la mitochondrie, dont le cytochrome c
 - ✓ Ces facteurs activent des caspases régulatrice qui vont activer à leur tour les caspases effectrices
 - ✓ La libération de ces facteurs est inhiber par la protéine Bcl-2
- **Voie extrinsèque: des récepteurs de mort**
 - ✓ Ce sont des récepteurs transmembranaires qui fixent par leur partie extracellulaire une molécule de signalisation protéique (Ex : FAS)
 - ✓ Cette fixation déclenche une cascade de réaction qui aboutit à l'activation des caspases
 - ✓ Cette voie est importante dans les phénomènes apoptotiques physiologiques, en particulier dans la destruction des lymphocytes auto réactifs, l'élimination des cellules infectées par un virus ou des cellules tumorales par les cellules immunitaires cytotoxiques
- **Voie des récepteurs à dépendance** :
 - ✓ *En présence de leur ligand, ces récepteurs transmettent comme tout récepteur un signal de prolifération, de différenciation ou de migration cellulaire.*
 - ✓ En absence du ligand, ces récepteurs présentent la particularité d'induire l'apoptose.
 - ✓ Ils rendent ainsi la cellule dépendante de la présence du ligand pour survivre d'où leur nom de « récepteurs à dépendance ».

Q47) La régulation de la prolifération cellulaire

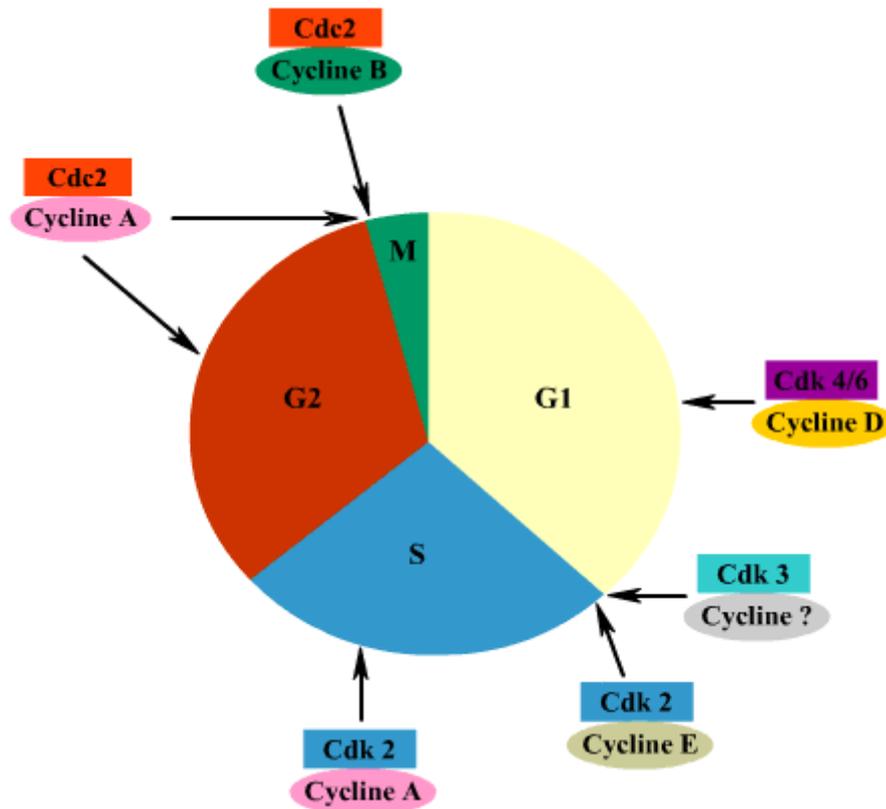
I) Introduction :

- Les cellules prolifèrent en permanence afin de générer de nouveaux tissus et remplacer ceux endommagés
- La régulation de la prolifération 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

II) Les principaux agents de la régulation cellulaire :

A. Les complexes cyclines / CDK :

- Les cyclines sont des protéines de grande taille, ayant une concentration variable au cours du cycle cellulaire
- Les CDK (kinases dépendantes des cyclines) sont des protéines dotées d'activité catalytique, ayant un taux une est relativement constant au cours du cycle. Elles ne sont activées que lorsqu'elles sont liées aux cyclines



B. Les inhibiteurs des complexes cycline/CDK :

- On distingue :
 - ✓ La famille Cip/KIP « p21, p27, p57 » : inhibent les complexes : E/CDK1, A/CDK2 et D/CDK4.
 - ✓ La famille INK4 « p15, p16, p18, p19 » : inhibent le complexe cycline D /CDK 4-6.
 - Leur sécrétion est induite par le p53 :
 - Il stoppe le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la phase S
 - Il induit l'apoptose de la cellule endommagée en se fixant sur une séquence SST (spécific sequence transactivation) de l'ADN, et en activant des gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose
- NB :** le gène codant pour cette protéines est un gène suppresseur de tumeurs, sa mutation du prédispose à certains cancers.

C. Rb et facteurs E2F :

- La protéine E2F existe sous 2 formes :
 - Forme libre : active, qui induit l'entrée dans la phase S (passage irréversible)
 - Forme complexée à la protéine Rb : inactive

- **NB** : l'inhibition de pRb est cancérogène ; c'est l'exemple des protéines oncogènes de certains virus (comme HPV) qui se fixent sur pRb et la séquestrent, entraînant l'activation de E2F → prolifération anarchique des cellules.

III) Les différents points de contrôle au cours du cycle cellulaire :

A. **Contrôle du point R (restriction) :**

- Ce point est contrôlé par la protéine Rb, E2F et des complexes cycline D /CDK 4-6
- La transition G1/S est stimulée E2F.
- Les complexes cycline D /CDK 4-6 agissent sur le complexe Rb-E2F en phosphorylant pRb, cette dernière inactivée libère E2F qui devient alors libre → activation du cycle cellulaire

B. **Contrôle du point G2 :**

- Ce point consiste à vérifier si l'ADN s'est bien répliqué
- Ce point fait intervenir le **MPF (facteur promoteur de la mitose) :**
 - Complexe CDK 2 / cycline B
 - Il contrôle la transition entre la phase G2 et la phase de division cellulaire (cette transition n'aura lieu que si la réplication de l'ADN est bonne)
 - Il est responsable également de la dissociation de l'enveloppe nucléaire par phosphorylation des lamines, et la catalyse du fuseau mitotique.

C. **Contrôle de la métaphase : (contrôle du pt M)**

- Appelé aussi point de contrôle de l'assemblage du fuseau, 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.
- La séparation des chromatides sœurs est stimulée par l'**APC (complexe promoteur de l'anaphase)**
- Chaque kinétochore non correctement attaché au fuseau mitotique envoie un signal bloquant l'activation de l'APC, et donc il n'y aura pas de séparation des chromatides sœurs

IV) Conclusion :

- Le cycle cellulaire est contrôlé au niveau de points précis : G1, G2 et M.
- Le franchissement des points de contrôle dépend des complexes cycline –CDK.
- Certaines protéines (p16, p21...) contrôlent l'activité de ces complexes, et par conséquent le cycle cellulaire

Q48) La synthèse des protéines

I) Introduction :

- Une protéine est un ensemble de chaînes polypeptidiques, ces chaînes sont formées d'un nombre précis d'acide aminés (AA).
- Un être humain fabrique ≈ 100.000 sortes différentes de protéines.
- Les protéines représentent près de 50% du poids sec d'un être vivant est fait de protéines.
- La synthèse protéique nécessite 2 grandes étapes : la transcription et la traduction.
- La question nous permet de comprendre la physiopathologie de certaines anomalies génétiques (défaut de fabrication d'une protéine ou fabrication d'une protéine anormale).

II) Synthèse des protéines :

A. Le code génétique :

- C'est la loi de correspondance entre la séquence en nucléotide de l'ADN ou de l'ARN et la séquence en AA du polypeptide correspondant.
- Les caractéristiques :
 - Le code est par triplet de bases : codons.
 - Présence de codons de départ et d'arrêt : AUG d'initiation / UAA, UAG, UGA de terminaison.
 - Le code est sans ponctuation ni chevauchement.
 - Le code est universel.

B. La transcription : = l'encodage de l'information en ARN.

- Cette étape a lieu dans le noyau de la cellule.
- L'ARN messager est synthétisé sur le brin matrice d'ADN, ceci se fait en 3 étapes :
 - Initiation : l'ARN polymérase sépare les brins de la double hélice d'ADN pour que la transcription puisse commencer au niveau du promoteur
 - Elongation : l'ARNp commence à former le brin complémentaire du brin matrice en utilisant les nucléotides libres
 - Terminaison : une fois l'ARNp rencontre un signal de terminaison, la transcription s'arrête et l'ARNm se détache de la matrice d'ADN
- L'ARN messager subit ensuite une maturation (capping en 5', polyadénylation en 3' et épissage) dans le noyau, pour qu'il puisse servir comme messenger de la synthèse protéique

C. La traduction :

- Elle se déroule dans le cytoplasme, et fait intervenir 2 constituants :
 - ✓ **Le ribosome :** organeite situé dans le cytoplasme, constitué de la combinaison d'ARN ribosomique et de protéines, formant 2 sous unités (grande et petite).
 - ✓ **Les ARN de transfert (ARNt) :** petite molécule en forme de trèfle chargée d'amener les AA jusqu'au brin d'ARN. Il porte sur un bras, l'anticodon (séquence qui reconnaît les codons de l'ARNm), et à son extrémité un AA particulier. (NB : plusieurs ARNt peuvent transporter le même AA, ils sont dits ARNt iso accepteurs)
- La traduction se déroule en plusieurs étapes :
 - ✓ **Initiation :** attachement de l'ARNm par son extrémité 5' sur le ribosome
 - ✓ **Elongation :**
 - Le M-ARNt-I (ARNt portant la méthionine) reconnaît AUG et se fixe sur le site P du ribosome.
 - Au site A se fixe l'amino-acyl ARNt qui correspond au codon qui suit AUG.
 - L'enzyme peptidyl-transférase catalyse la liaison entre méthionine et AA1.
 - Le dipeptide formé est fixé au site A sur l'ARNt.
 - Le ribosome avance d'un codon le long de l'ARNm dans le sens 5'-3' : le peptidyl ARNt se déplace au site P, le site A vacant → fixation d'un nouveau amino acyl ARNt et renouvellement de l'opération

- ✓ **Terminaison** : arrêt de la traduction au niveau des codons stop : UAA-UAG-UGA → libération de la chaîne polypeptidique.

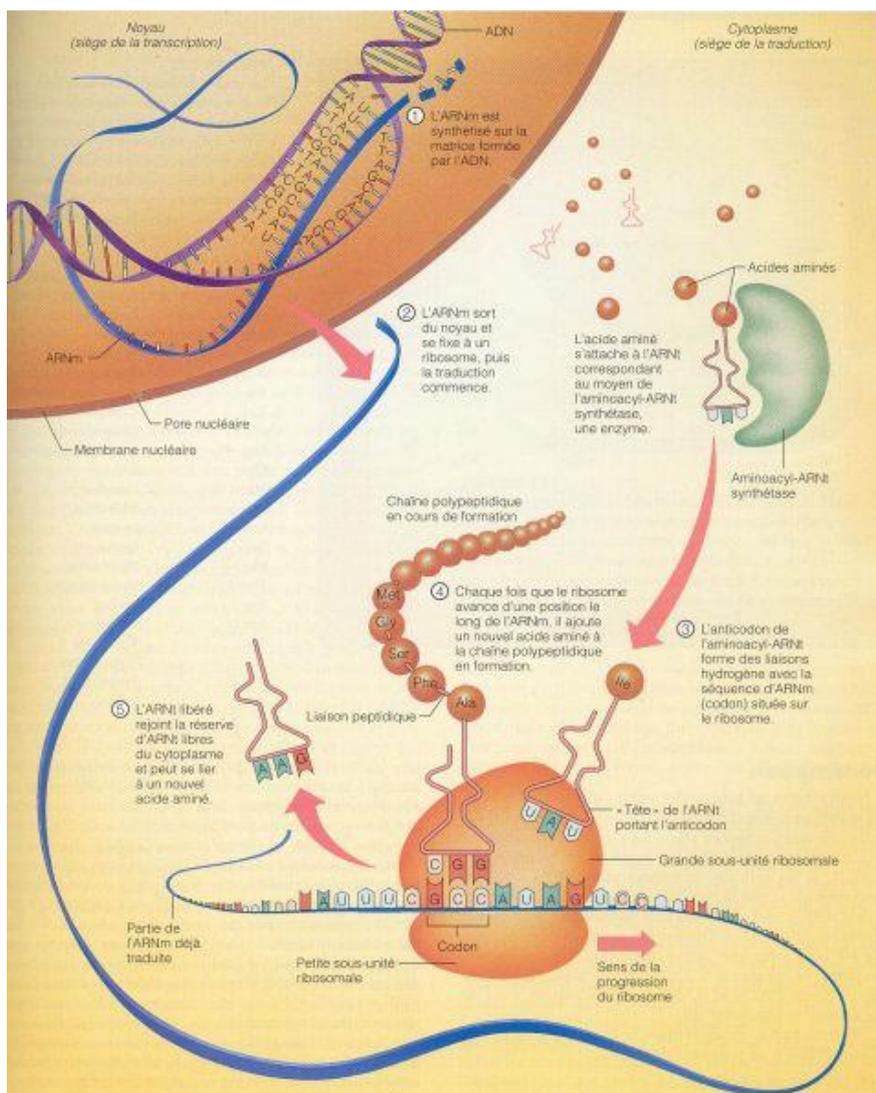
NB : un brin d'ARNm peut servir pour plusieurs traductions dans une chaîne de ribosomes appelée polysome

D. Les modifications post-traductionnelles :

- Les protéines ainsi formées peuvent subir des modifications (dans le réticulum endoplasmique et l'AG)
- Parmi ces modifications, on note :
 - Clivage d'une chaîne polypeptidique
 - Elimination d'acides aminés (Méthionine)
 - Acétylation, hydroxylation, sulfonation d'acides aminés
 - Glutamylation et glycylation
 - Formation de ponts covalents
 - Ancrage lipidique
 - Phosphorylation

III) Conclusion :

- Les protéines sont renouvelées en permanence grâce à une traduction de l'information génétique
- La compréhension des processus de synthèse protéique est fondamentale dans l'infection virale, la cancérisation et l'immunité



Q49) L'ADN : structure et fonction

I) Introduction :

- Toutes les cellules vivantes possèdent des acides nucléiques, représentés selon le pentose en présence, par l'acide ribonucléique (ARN), et par l'acide désoxyribonucléique (ADN).
- L'ADN, localisé dans le noyau des cellules, constitue le support de l'information génétique dont il assure la transmission lors de la division cellulaire (réplication)

II) Structure de l'ADN :

- **Structure primaire :**
 - Longue chaîne non ramifiée faite d'une succession de nucléotides.
 - Chaque nucléotide est formé de 3 molécules :
 - ✓ l'acide phosphorique (H_3PO_4)
 - ✓ le désoxyribose : pentose estérifié en 5' par l'acide phosphorique
 - ✓ une base azotée, purique ou pyrimidique, liée par une liaison 5 N- osidique avec le pentose :
 - Puriques : Adénine (A), Guanine (G)
 - Pyrimidiques : Cytosine (C), Thymine (T)
- **Structure secondaire :** 2 filaments complémentaires et antiparallèles sont enroulés l'un sur l'autre, en double hélice.
 - *Antiparallèles* : disposés dans des directions opposées ($5' \rightarrow 3'$ et $3' \rightarrow 5'$)
 - *Complémentaires* : les 2 hélices sont réunies par des liaisons hydrogènes, qui se forment entre les bases azotées complémentaires :
 - Adénine reliée à la thymine,
 - Guanine reliée à la cytosine.
- **Structure tertiaire :**
 - L'ADN est associé à des protéines basiques, ou *histones*, et la double hélice subit un enroulement hélicoïdal secondaire, pour former une fibrille élémentaire de 100Å de diamètre.
 - La fibrille subit un nouvel enroulement pour former la fibre de 300Å de diamètre.
 - Lors de la mitose, l'enroulement est maximal formant des chromosomes bien individualisés.

III) Fonction de l'ADN :

- Stockage de l'information génétique :
 - L'ADN est le support de l'information génétique.
 - Il est donc nécessaire, pour assurer la conservation des espèces, que :
 - Sa biosynthèse conduise à des molécules filles répliquées identiques à la molécule parentale, c'est la **réplication**.
 - Son intégrité soit maintenue dans les cellules, c'est la **réparation**.
- Biosynthèse des protéines : l'ADN nucléaire, support de l'information génétique, doit transmettre cette information au cytoplasme où les protéines sont synthétisées. Ceci grâce à la formation d'une copie « l'ARN », c'est la **transcription**

IV) Conclusion :

- L'ADN est le support de l'information génétique.
- Son intégrité et la fidélité de sa réplication sont fondamentales pour la préservation du capital génétique

Q50) ARN : expression génétique

I) Introduction :

- Si l'ADN constitue le matériel génétique qui dirige la synthèse protéique, il a néanmoins besoin d'un mécanisme de décodage de l'information et d'un message c'est l'ARN.
- L'ARN entre en jeu dans les 2 mécanismes de synthèse protéique : transcription, traduction.
- Il en existe plusieurs types, chacune assurant une fonction donnée

II) Structure de l'ARN :

- L'ARN a une structure générale voisine de celle de l'ADN, pourtant il existe **3 différences** essentielles :
 - l'ose est le **ribose** et non le désoxyribose.
 - **l'uracile** remplace la thymine.
 - l'ARN existe naturellement sous forme **d'une seule chaîne polynucléotidique** : Monocaténaire
- Cependant, dans une même chaîne d'ARN des portions peuvent être sous forme bicaténaire avec une complémentarité suivant la règle :
 - 2 liaisons hydrogène entre A et U
 - et 3 liaisons hydrogène entre C et G
- Il existe 3 types d'ARN qui jouent un rôle essentiel dans la transcription (ARNm) et la traduction (ARNt et ARNr) de l'information génétique qui aboutit à la biosynthèse des protéines :
 - ✓ **ARNm (messagers) :**
 - Il se forme au contact de l'ADN et son rôle consiste à transcrire une séquence d'ADN puis de transporter l'information génétique recueillie du noyau vers le cytoplasme (lieu d'expression de l'information génétique)
 - Il va ensuite se placer sur une unité d'assemblage des protéines, le ribosome, où il sera traduit pour élaborer une séquence d'acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines.
 - Sa taille est proportionnelle à celle des protéines pour laquelle il code.
 - ✓ **ARNt (de transfert) :**
 - Structure tertiaire par repliement de la chaîne nucléotidique dans l'espace.
 - Il possède une double spécificité qui joue un rôle d'adaptateur moléculaire :
 - une pour l'acide aminé (extrémité de fixation de l'AA)
 - et l'autre pour l'ARNm (anticodon : permet de connaître le codon de l'ARNm)
 - C'est un vecteur qui va reconnaître les acides aminés dans le cytoplasme pour les amener jusqu'au brin d'ARN messager où s'effectue la synthèse protéique.
 - ✓ **ARNr (ribosomiques) :**
 - Représente 80% de l'ARN total d'une cellule.
 - Il participe à la constitution et le maintien de l'intégrité des ribosomes

III) Rôle de l'ARN dans l'expression génétique :

A. Transcription :

- **Initiation :**
 - L'ARN polymérase associée à un facteur protéique provoque l'ouverture d'une petite région de la double hélice d'ADN.
 - Un seul des 2 brins peut servir de matrice
 - Le site d'initiation se trouve au niveau d'une zone appelée « promoteur », il débute tjrs par le codant CAT.
- **Elongation de la transcription :**
 - L'ARN polymérase se déplace sur le brin d'ADN informatif, et les ribonucléotides viennent se placer en face des désoxyribonucléotides
 - La croissance de la chaîne se fait dans le sens 5' → 3'

- **Terminaison** : par un signal porté par le brin d'ADN qui indique la fin du gène → ARN néo formé se détache du gène.
- **Maturation de l'ARNm** : l'ARN pré messager va subir des modifications :
 - ✓ **Le capping en 5'** : fixation à l'extrémité 5' de ARN-prémssg d'un guanine méthylé sur l'azote en position 7.
 - ✓ **Coupure nucléotidique et polyadenylation en 3'** : élimination de tous les nucléotides en aval du dernier exon (le site de coupure est reconnu par la séquence AAUAAA). L'enzyme polyA polymérase va allonger les extrémités 3' de l'ARNm par une séquence de plusieurs bases A (queue poly A)
 - ✓ **Epissage** : étape importante dans la maturation de l'ARNm qui consiste à éliminer tous les introns du transcrit primaire avec ligature ordonnée des exons

B. Traduction :

- Cette étape à lieu dans le cytoplasme
- C'est l'étape où l'information apportée par l'ARNm sera décodée.
- Entrant en jeu dans cette étape le ribosome et l'ARNt en plus de l'ARNm qui est le support de l'information.
- Le ribosome décode les codons de l'ARNm et avance du codon départ au codon stop.
- L'ARNt reconnaît le codon de l'ARNm et apporte ainsi l'AA correspondant.
- La chaîne polypeptidique se forme grâce aux liaisons peptidiques entre les AA.

IV) Conclusion :

- Plusieurs variétés d'ARN existent, chacun assurant une fonction donnée
- L'ARN joue un rôle capital dans l'expression génétique

Q51) Le cycle menstruel : physiologie et régulation

I) Introduction :

- C'est l'ensemble de phénomènes cycliques que subit l'appareil génital féminin chaque mois (de la puberté jusqu'à la ménopause) afin de préparer l'organisme à une éventuelle grossesse.
- La durée habituelle du cycle menstruel est de 28 jours, mais il peut être plus long ou plus bref et n'est pas toujours régulier.
- Ces phénomènes sont sous la commande de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

II) Les phénomènes hormonaux au cours du cycle :

A. Nature et origine des hormones ovariennes :

- L'ovaire chez la femme jeune sécrète 3 types d'hormones :
 - Progestérone : sécrétée par les cellules de la granulosa, puis par le corps jaune.
 - Les androgènes : synthétisés en faible quantité dans l'ovaire et la surrénale.
 - Les œstrogènes (17- β oestradiol, oestrone et oestriol) : sécrétés principalement par les cellules de la granulosa du follicule ovarien, par le corps jaune et par le placenta.
- La biosynthèse se fait à partir du cholestérol.

B. Variations de la sécrétion : La synthèse et la sécrétion suit un cycle de 28 jours composé de 3 phases :

- **Phase folliculaire :**
 - Du J1 des règles au J14, il y a sélection d'un follicule ovarien qui se développe sous l'action de FSH.
 - Sous l'action de LH, il y a sécrétion des androgènes par la thèque, puis aromatisation des **androgènes** en **œstrogènes** dans les cellules de la granulosa (sous l'action de FSH).
- **Phase ovulatoire :** du 13^{ème} au 14^{ème} jour, LH et FSH atteignent un maximum alors que l'E2 diminue. Il y a rupture du follicule mur et ovulation.
- **Phase lutéale :** du 15^{ème} au 28^{ème} jour, le corps jaune sécrète des quantités élevées de **progestérone**.

III) Actions physiologiques des hormones ovariennes :

A. Actions physiologiques des œstrogènes :

- Utérus : stimule la prolifération cellulaire de l'endomètre, augmente la vascularisation du myomètre
- Col : la glaire cervicale devient plus alcaline et moins visqueuse (favorise la migration des spermatozoïdes)
- Vagin : épaissement de l'épithélium vaginal.
- Trompes de Fallope : stimulation de la croissance et de l'activité de leur musculature
- Ovaire : favorisent la maturation de l'ovule et des follicules.
- Seins : stimulent la croissance des canaux et lobules de la glande mammaire.

B. Actions physiologiques de la progestérone :

- Utérus : stimule le développement, la croissance et l'activité sécrétoire des glandes de l'endomètre, inhibe les contractions spontanées du myomètre
- Cervix : le mucus devient plus visqueux, il résiste à l'invasion des spermatozoïdes.
- Seins : complètent l'action des œstrogènes en développant les lobules et les alvéoles des glandes mammaires
- Effet hyperthermisant, en post-ovulation, en agissant sur les centres hypothalamiques de thermorégulation.

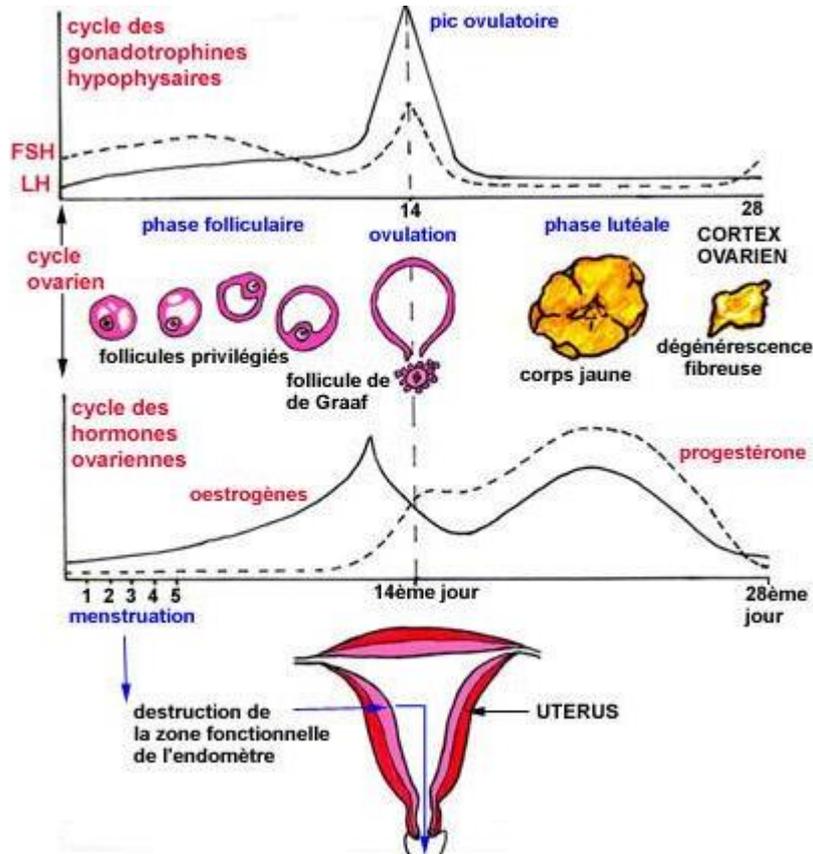
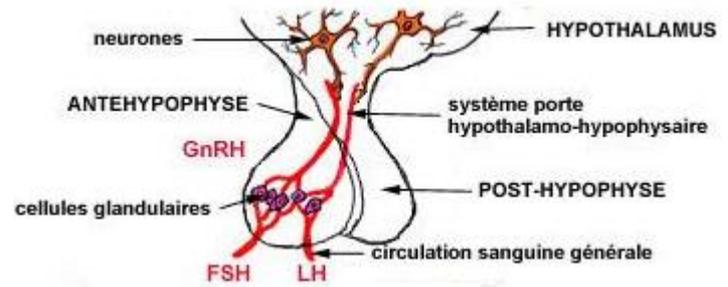
IV) Régulation du cycle menstruel :

A. Rôle de l'hypothalamus :

- Sécrète la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), qui stimule la sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse
- Il est étroitement relié à tout le système nerveux, dont il reçoit des informations
- Le stress, les perturbations psychologiques, les maladies, certains médicaments (la pilule), certaines substances (cigarette), peuvent modifier son fonctionnement

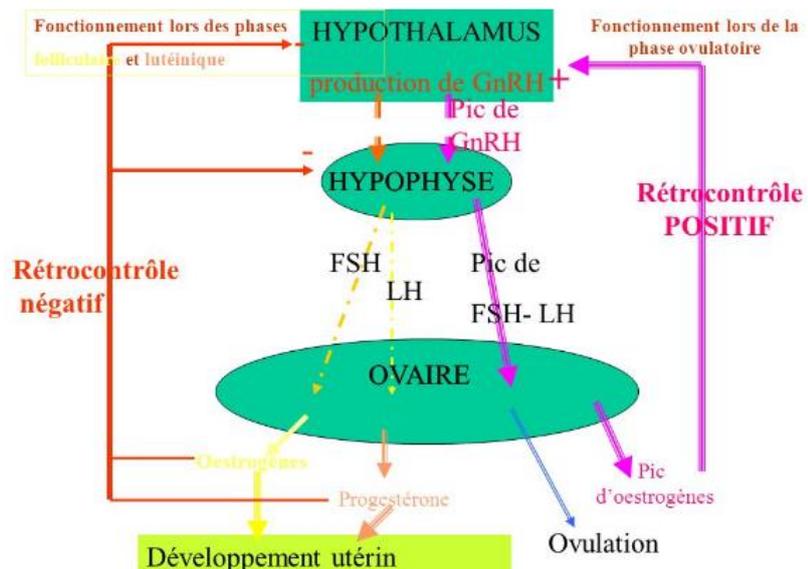
B. Rôle de l'hypophyse :

- Situé à la base du cerveau, juste au dessus de la selle turcique
- Il sécrète :
 - ✓ FSH : responsable de la maturation des follicules ovariens, ↑ le nombre de récepteurs pour la LH
 - ✓ LH :
 - Déclenche l'ovulation à partir d'un follicule arrivé à maturité complète (l'ovulation survient 36h après le début du Pic de LH)
 - Développe le corps jaune à partir du sac du follicule rompu.



C. Rétrocontrôle :

- **Rétroaction négative :**
 - Au début de la phase folliculaire et au cours de la phase lutéale, les œstrogènes et la progestérone inhibent la sécrétion des gonadotrophines par l'antéhypophyse et de la GnRH par l'hypothalamus.
 - De plus, l'inhibine, synthétisée par les cellules de la granulosa, freine spécifiquement la production de FSH
- **Rétroaction positive :**
 - A très forte concentration (au cours de la phase pré-ovulatoire), les œstrogènes stimulent d'une part la sécrétion de LH par l'antéhypophyse, d'autre part la sécrétion hypothalamique de la GnRH.
 - 36 à 48h avant l'ovulation, la stimulation œstrogénique déclenche une poussée de sécrétion de LH (pic ovulatoire) suivie, 9h après, de l'ovulation.



Q52) Système de complément : activation, régulation

I) Introduction :

- Le complément est un ensemble de 35 protéines plasmatiques thermolabiles synthétisées par plusieurs cellules (hépatocytes, cellules épithéliales intestinales, macrophages, monocytes, fibroblastes), circulant sous forme inactives.
- Son activation se fait par une cascade enzymatique selon 3 voies distinctes : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines
- Il joue un rôle fondamental dans l'immunité non spécifique

II) Les voies d'activation :

A. la voie classique :

- C'est la voie de la RI spécifique. Les composants qui y interviennent sont : C1 (composé de 3 unités : C1q, C1s et C1r liés par un Ca²⁺ / C1q est composé de 6 sous-unités identiques), C2, C4
- Seuls les IgG1, IgG2, IgG3 et IgM activent la voie classique
- Cascade de réaction :
 Fixation du C1q sur l'Ig → activation de C1s → clivage de C4 en C4a et C4b (par le C1s activé) → liaison de C4b à C2b (résultat du clivage de C2 par C1s) → formation du complexe C4bC2b qui est une *C3 convertase* → **clivage de C3 en C3a et C3b** → liaison de C3b au complexe C3 convertase pour former le complexe *C5 convertase* C4bC2bC3b → **clivage de C5 en C5a et C5b**

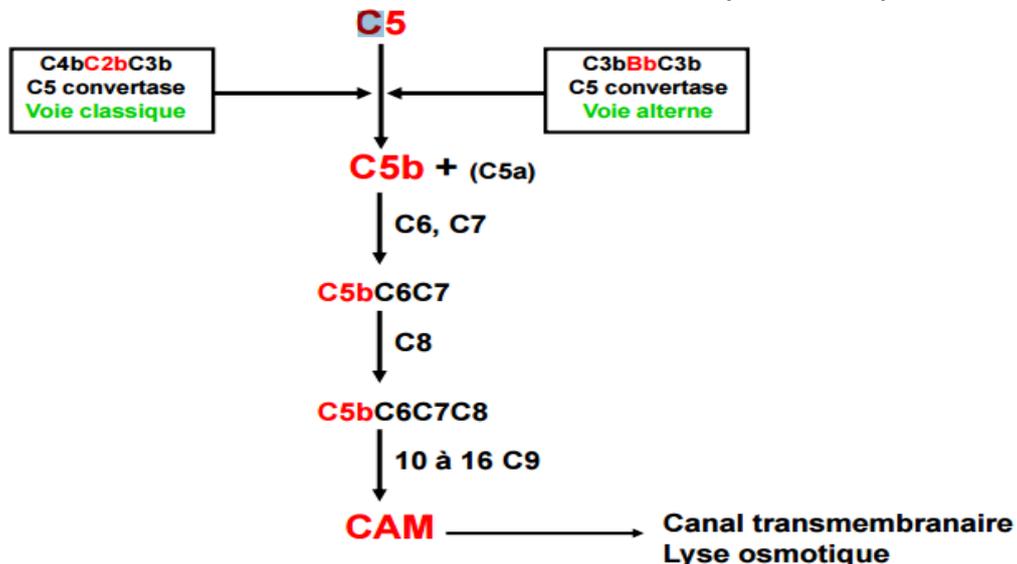
B. La voie alterne :

- C'est la voie de la RI non spécifique. Les composants qui y interviennent sont : B, D et P
- Cette voie est initiée par la fixation directe du C3b sur la surface antigénique des microorganismes → liaison de C3b à Bb (clivé par la protéase D) → formation du complexe C3bBb qui est une *C3 convertase* → **clivage de C3 en C3a et C3b** → liaison de C3b au complexe C3 convertase pour former le complexe *C5 convertase* C3bBbC3b → **clivage de C5 en C5a et C5b**

C. La voie des lectines :

- Cette voie est activée par les structures antigéniques des micro-organismes.
- La protéine qui y intervient est la MBL (Mannan Binding Lectin) et est associée à des sérines estérases qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r.
- Une fois activées, les MASP acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation d'une *C3 convertase*, C4b2b, et rejoint alors la voie classique.

➔ Ces 3 voies aboutissent à la voie finale commune : **formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) :**



III) Régulation du complément :

L'action du complément est étroitement contrôlée dans le temps et dans l'espace, pour éviter une extension nocive :

➤ **Inhibiteurs circulants :**

- ✓ C1 inhibiteur : Inhibe la voie classique → Se lie à C1r et C1s, les détache de C1q
- ✓ Facteur H : Agit en cofacteur du facteur I → Se lie à C3b et déplace Bb
- ✓ Facteur I : Protéase à sérine qui clive C3b ; Agit en synergie avec le facteur H

➤ **Inhibiteurs membranaires :**

- ✓ DAF (Decay Accelerating Factor) ou CD55 : Accélère la dégradation de C3bBb
- ✓ Récepteur du complément « CR1 »: Fixe C3b et le dissocie des complexes convertasiques : le CR1C3b est sensible au Facteur I.
- ✓ Protectine (CD59) : Exprimée à la surface des cellules, elle inhibe la formation du CAM

IV) Conclusion :

- Le complément est l'un des moyens de lutte immunitaire contre les germes
- Son étude est d'une grande importance en pathologie, notamment :
 - les **hypercomplémentémies** au cours des syndromes inflammatoires ou certains cancers (hodgkin),
 - les **hypocomplémentémies** par consommation au cours des connectivites (lupus) ou des glomérulonéphrites, ou par diminution de synthèse au cours de l'angioedème ou des atteintes hépatiques, ou par déperdition chez un grand brûlé.

Q53) Mécanismes de l'auto-immunité

I) Introduction :

- L'auto-immunité est une réponse immunitaire contre un ou plusieurs antigènes du soi
- La maladie auto-immune est une lésion tissulaire ou l'altération d'une fonction physiologique due à une réaction auto-immune
- La compréhension de l'auto-immunité pourrait améliorer la PEC de plusieurs maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement curatif/préventif jusqu'au moment.

II) Mécanismes de tolérance du soi :

➤ **Tolérance centrale**

✓ **LT :** délétion clonale centrale → Arrêt de différenciation du LT auto-réactif

✓ **LB :**

- Délétion clonale centrale : Arrêt de différenciation du LB auto-réactif
- Anergie : LB auto-réactif rencontre l'auto-Ag dans la moelle osseuse et il est anergisé

➤ **Tolérance périphérique :**

- Phénomène d'ignorance immunitaire : Les LT auto-réactifs échappant à la sélection négative circulent uniquement dans le sang, la rate et les ganglions donc ne rencontrent pas l'auto-Ag.
- Anergie : le LT est rendu inactif suite à un contact avec les CPA par stimulation antigénique sans signaux de costimulation
- Délétion clonale périphérique : élimination des LT auto-réactifs par apoptose quand ils rencontrent un Auto-Ag non rencontré dans le thymus

NB :

- La grande majorité des LT auto-réactifs sont éliminés dans le thymus
- L'auto-tolérance repose essentiellement sur la tolérance des LT, car les LB auto-réactifs, même s'ils échappent à la cette dernière, nécessitent la coopération des LT pour fonctionner

III) Mécanismes de déclenchement de l'auto-immunité (rupture de la tolérance du soi) :

- **Activation des cellules auto-réactives ignorantes :** le SI ne développent pas de tolérance vis-à-vis de certains Ag vu leur localisation anatomique (antigènes du cristallin et spermatozoïdes), du coup une lésion traumatique de ces tissus pourrait déclencher l'auto-immunité
- **Activation des cellules auto-réactives anergiques:**
 - ✓ Le mimétisme moléculaire : certains Ag exogènes présentent des similitudes de structure avec des Ag de soi. Ainsi, la RI peut être dirigée à tort contre les tissus présentant ces Ag
 - ✓ Stimulation polyclonale non spécifique : certains Ag d'origine infectieuse entraîne une hyper-réactivité des LT et/ou LB et une levée d'anergie, et par conséquent une stimulation des LT auto-réactifs

IV) Mécanismes lésionnels des maladies auto-immunes :

➤ **Rôle des anticorps :**

- *Anticorps opsonisants et cytolytiques:*
 - Ac anti-GR : Anémie hémolytique auto-immune
 - Ac anti-plaquettes : Purpura thrombopénique auto-immun
- *Anticorps bloquants :* cas de la myasthénie (anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine)
- *Anticorps stimulants :* cas de la maladie de Basedow (effet agoniste des Ac anti-récepteurs de la TSH)
- *Dépôts de complexes immuns :* cas du LED (dépôt de complexes immuns dans la jonction dermo-épidermique et dans les glomérules rénaux)

- **Rôle pathogène des LT** : exemple de la thyroïdite d'Hashimoto (hypersensibilité retardée)

V) **Facteurs favorisant l'auto-immunité :**

A. **Facteurs génétiques :**

- Toutes les maladies auto-immunes ont une composante génétique, ceci est expliqué par :
 - La concentration de plusieurs cas dans certaines familles
 - La prévalence différente chez les groupes ethniques
 - Le taux de concordance plus élevé chez les jumeaux homozygotes que les dizygotes.
- Parmi les facteurs génétiques incriminés on note :
 - ✓ *Système HLA* :
 - Soit inefficacité dans la présentation du soi dans le thymus et donc pas d'élimination des lymphocytes auto-réactifs
 - Soit les peptides présentés par ces molécules HLA ne parviennent pas à stimuler les LT régulateurs.
 - ✓ *Les gènes du complément*: déficits homozygotes de (C1q, C2, C4)
 - ✓ *Déficience de Fas (CD95)* : entraîne une élimination insuffisante des lymphocytes auto-réactifs
 - ✓ *Gènes de cytokines (IL-2, IL-2Ra/b)* : déficit de cellules T régulatrices

B. **Facteurs environnementaux :**

- *Les médicaments* (Ex : méthyl-dopa et l'anémie hémolytique auto-immune)
- *Les hormones* (Ex : les œstrogènes et le LED)
- *Les infections* (Ex : virus Coxsackie B4 et diabète)

VI) **Conclusion :**

- La tolérance immunitaire au soi est l'absence de réponse spécifique envers les antigènes du soi
- Les maladies auto-immunes proviennent d'une rupture de la tolérance au soi
- Cette rupture de la tolérance de soi est favorisée par des facteurs génétiques ou environnementaux

Q54) La technique de polymerase chain reaction (PCR) : principe, variantes et principales indications

I) Introduction :

- La PCR standard est une technique d'amplification in vitro, qui 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.
- C'est une méthode de Biologie Moléculaire très utilisée en pratique courante
- Elle a été mise au point en 1985 par Kary Mullis, qui obtint pour ces travaux le prix Nobel de Chimie en 1993

II) Principe :

- La PCR standard repose sur :
 - ✓ L'action d'une ADN polymérase thermostable : la Taq polymérase.
 - ✓ L'utilisation d'amorces (séquences de 15 à 25 paires de bases) qui reconnaissent des séquences spécifiques du fragment d'ADN à amplifier
- Le principe de la PCR consiste à répéter un cycle d'amplification fait de 3 étapes :
 - ✓ Etape de dénaturation : se fait généralement à 94°C et permet la séparation des 2 brins d'ADN
 - ✓ Etape d'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 est particulièrement importante, car elle conditionne la spécificité de la réaction.
 - ✓ Etape d'extension d'amorces : se fait à 72°C, elle permet la synthèse des 2 nouveaux brins d'ADN
- Chaque brin néo synthétisé sert de matrice pour une nouvelle synthèse au cycle suivant.
- Après n cycles on aura une amplification exponentielle de la séquence d'ADN cible (2^n copies où n représente le nombre de cycles effectués).

III) Variantes :

- **PCR en temps réel**
 - ✓ Elle 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, donc en temps réel.
 - ✓ Elle est pseudo-quantitative contrairement à la PCR classique.
- **RT-PCR :**
 - ✓ Elle repose sur la rétrotranscription d'ARN par une transcriptase inverse en ADN complémentaire (ADNc). Ce dernier est utilisé pour réaliser une PCR
 - ✓ Elle est particulièrement utile dans la détection des virus à ARN

IV) Principales indications :

- Rechercher la présence de séquences spécifiques d'un agent infectieux donné (virus, bactéries ou parasites).
- Recherche des délétions du génome (Ex : délétion du gène de la dystrophine dans la myopathie de Duchenne)
- Recherche de séquences spécifiques du chromosome Y pour un diagnostic de sexe.
- Diagnostic prénatal de certaines anomalies génétiques

Q55) Méthodes de diagnostic en virologie : directes et indirectes

I) **Introduction :**

- Les virus sont des petits agents infectieux, parasites intracellulaire obligatoire
- Ils sont impliqués de nombreuses pathologies
- Le diagnostic d'une infection virale fait appel à des méthodes de virologie directes et indirectes :
 - ✓ Diagnostic direct = caractérisation directe du virus ou un de ses constituants
 - ✓ Diagnostic indirect = Techniques sérologiques

II) **Méthodes directes :**

A. **Microscopie électronique**

- Méthode très performante.
- Applicable à tous les produits pathologiques
- Inconvénients : matériel coûteux

B. **Isolement et identification du virus**

- **Isolement du virus** : inoculation du prélèvement sur une culture cellulaire en incubation sous 5% de CO₂
- **Identification du Virus** :
 - Modifications morphologiques caractéristiques = Effet cytopathogène (souvent évocateur d'une famille ou d'un virus)
 - Identification précise:
 - Techniques immunologiques
 - Techniques de virologie moléculaire
- **Avantages** :
 - Bonne sensibilité +++.
 - Coût raisonnable.
 - Mise en disposition de souches, utilisées par exemple dans la mise au point des vaccins (ex : vaccin anti-grippal chaque année).
- **Inconvénients** :
 - Résultat lent : 48 heures à 10 jours.
 - Lecture opérateur dépendant +++.
 - Culture pratiquée dans peu de laboratoires.
 - Certains virus ne sont pas cultivables.

C. **Techniques immunologiques (détection des Ag viraux) :**

- **Immunofluorescence** :
 - Principe : visualisation directe de la présence de l'Ag à l'aide d'un Ac* spécifique marqué par un fluorochrome
 - Avantages :
 - Rapide (temps de réalisation est de moins de 2h)
 - Simple (réactifs commercialisés)
- **Agglutination**
 - Principe : sur des particules inertes (latex) on fixe des Ac (anti virus x) → Addition du prélèvement :
 - Si présence de l'antigène: Fixation sur l'AC = agglutination visible à l'oeil nu.
 - Si pas d'Ag= pas de réaction
 - Avantage : rapide
 - Inconvénients : moins sensible

➤ **Technique immunoenzymatiques → ELISA directe :**

- Principe :
 - Adsorption de l'Ac sur une plaque + addition d'Ag + addition d'un Ac conjugués à la phosphatase alcaline qui se fixe sur l'Ag et lavage
 - Addition du substrat :
 - Virus présent → coloration
 - Virus absent → pas de coloration
- Avantages : rapide et simple

D. Techniques des diagnostics rapides :

- Principe : centrifugation de l'inoculum + détection des Ag viraux avant apparition de l'ECP (ACm + test immunoenzymatiques ou immunofluorescence)
- Avantages : simple et rapide (24 h)
- Inconvénients:
 - Peu sensible
 - Application limitée aux infections où le virus est produit en quantité.
 - Pas possible de réaliser les antivirogrammes

E. Techniques Moléculaires (FISH / PCR et RT-PCR / Séquençage) :

- Intérêt dans l'étude de la résistance aux antirétroviraux, le génotypage (HCV) et les études épidémiologiques.
- Avantages :
 - Très sensible ± rapide
 - Tous les tissus et tous les liquides biologiques peuvent faire l'objet d'un prélèvement pour le diagnostic.
- Limites:
 - Contaminations: faux positifs
 - Substances inhibitrices: faux négatifs
 - Coûteuse +++

III) Méthodes indirectes → sérologie :

- Le diagnostic sérologique consiste à rechercher les AC synthétisés par l'hôte en réponse à une infection
- C'est la démarche de choix surtout pour le diagnostic des infections persistantes.
- Plusieurs techniques sont utilisées pour cela :
 - ✓ **ELISA indirecte :**
 - Adsorption de l'Ag
 - Addition du sérum (Ac reconnaissant les Ag)
 - Ajout des Ac secondaires couplés à la phosphatase alcaline
 - Rajout des substrats :
 - Coloration : présence des Ac
 - Pas de coloration : absence des Ac
 - ✓ **ELISA sandwich :** même principe, sauf que ici chaque molécule d'IgG est capable de fixer 2 molécules d'Ag (on utilise alors un Ag à la place d'un Ac secondaire).
 - ✓ **Immunofluorescence indirecte :**
 - Fixation de cellules infectées sur une lame
 - Ajout de sérum (Ac?)
 - Addition d'une antiglobuline humaine marquée à la fluoresceïne → Fluorescence = présence d'Ac
 - ✓ **Inhibition de l'hémagglutination :**
 - Certains virus présentent des récepteurs pour les hématies, l'hémagglutinine
 - Virus (surnageant de culture) + hématies = sédimentation des hématies (HA)
 - Virus test + GR + dilutions croissantes du sérum à tester → Présence d'AC : pas d'hémagglutination

Q56) Vaccination chez l'enfant : principes, indications, contre-indications, calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant au Maroc

I) Introduction :

- Un **vaccin** est une préparation antigénique fabriquée à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants ou de leurs produits, dont on diminue ou on enlève par différents procédés, la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire protectrice.
- Découverte historique
- Impact épidémiologique : individuel et collectif
- OMS : Programme élargi des vaccinations (PEV)
- Maroc : PNI

II) Principes :

- **Mode d'administration :**
 - Voie intradermique : BCG
 - Voie orale : Polio
 - Voies sous-cutanée ou IM : autres vaccins
- **Nombre et espacement des doses vaccinales :**
 - ✓ **Primo vaccination :**
 - Certains vaccins inactivés, les anatoxines, le vaccin de l'hépatite B nécessitent plusieurs injections pour obtenir un taux suffisant d'Ac. D'abord IgM puis IgG.
 - Les vaccins vivants provoquent en général une réponse immunitaire suffisante dès la 1^{ère} injection.
 - ✓ **Rappel :** pour la plupart des vaccins inactivés le taux des Ac diminue progressivement après la primo-vaccination. Une nouvelle injection est alors nécessaire pour renforcer l'immunité : c'est le rappel
- **Impact épidémiologique de la vaccination :**
 - ✓ Notion de bénéfice individuel ou collectif :
 - Vaccins à bénéfice individuel et collectif élevé : Polio, Hib, Rougeole, diphtérie, hépatite B, fièvre jaune
 - Vaccins à bénéfice uniquement individuel : Tétanos, rage, pneumocoque;
 - Vaccins à bénéfice individuel direct faible et à bénéfice indirect élevé : Rubéole, coqueluche, Oreillons
 - Vaccins à bénéfice individuel direct élevé et bénéfice collectif indirect faible : hépatite A, grippe, typhoïde, varicelle
 - ✓ Les maladies cibles :
 - Tuberculose
 - Hépatite B
 - Diphtérie, tétanos, coqueluche
 - Poliomyélite
 - Rougeole et rubéole
 - Méningites à Haemophilus influenzae b
- **Classification des vaccins :**
 - ✓ **Les vaccins vivants :** ils sont constitués de virus ou de bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène mais qui sont toujours capables d'induire une réponse immune.
 - ✓ **Les vaccins inactivés :** ces vaccins sont composés d'une part d'agent microbiens complets ou d'une fraction antigénique de ces agents, de nature protéique ou polysaccharidique, et d'autre part d'un adjuvant pour renforcer, stabiliser et conserver cet antigène vaccinal.

Classification des vaccins			
Vaccins entiers	Bactériens	Vivants (atténués)	BCG
		Tués (inactivés)	Coqueluche (vaccin à germes entiers)
	Viraux	Vivants (atténués)	Rougeole, Oreillons, Rubéole, Fièvre jaune
		Tués (inactivés)	Polio injectable, Grippe, Hépatite A, Rage
Vaccins sous-unités	Anatoxines		Diphtérique, Tétanique
	Polysaccharides capsulaires		Haemophilus influenzae b, Pneumocoque, Méningocoque, Typhoïde
	Recombinants		Hépatite B, Papillomavirus
	Antigènes divers		Coqueluche (vaccin acellulaire)

III) Indications :

Vaccins	Indications
BCG:	prévention de la tuberculose (forme graves+++)
HB:	Prévention de l'hépatite virale type B
VPO:	prévention de la poliomyélite,
Vaccin Pentavalent (DTC-Hib-HB):	Prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, des infections invasives dues à l'Haemophilus Influenzae type b (Hib) et de l'hépatite virale type B (HB), Prévention de l'hépatite virale type B
Vaccin anti rotavirus	Prévention des formes grave ou de sévérité moyen des diarrhées dues au rotavirus
VAR/RR:	Prévention de la rougeole et ou de la rubéole
Vaccin anti pneumococcique:	prévention des infections invasives dues au pneumo: pneumonies, méningites, otites
VAT	Prévention du tétanos de la femme et du nouveau né
DTC-VPO	Vaccins de rappels à 18 mois et à 5 ans

IV) Contre-indications absolues :

- Réactions sévères (choc anaphylactique) suivant l'administration d'une dose antérieure du vaccin
- Pathologies neurologiques évolutives (vaccins anticoquelucheux entier, vaccin de l'hépatite B)
- Situation rare des enfants atteints d'allergie au blanc d'œuf.

V) Calendrier vaccinal obligatoire chez l'enfant au Maroc :

CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION

Dates Antigènes		24 heures après la naissance	Durant le premier mois	2 mois	3 mois	4 mois	9 mois	12 mois	18 Mois	5 Ans	Tous les 10 ans
Vaccin contre l'hépatite B (HB)	Cas1	Maison Accouchement Maternité Hospitalière Clinique Privée. Dose 1									
	Cas2	Sérologie mère négative ou si cette dose n'a pas pu être administrée durant les 24h, donner cette dose avec le BCG.									
Vaccin anti BCG			Dose 1								
Vaccin anti Polio Oral			Dose 0	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 4	Dose 5	Dose n
Vaccin anti Pneumococcique				Dose 1		Dose 2		Dose 3			
Vaccin anti Rotavirus				Dose 1	Dose 2						
Vaccin Pentavalent = DTC-Hib-HB				Dose 1	Dose 2	Dose 3					
Vaccin anti DTC									Rappel 1	Rappel 2	Rappel n
Vaccin anti rougeoleux							Dose 1				
Vaccin combiné contre Rougeole-Rubéole									2eme Dose		