

TUTORAT ASSOCIATIF TOULOUSAIN

Année universitaire 2025 – 2026



UE 8 : Médecine

Tome 2

Préface

Ce polycopié est destiné aux étudiants en Parcours Accès Spécifique Santé (PASS) en complément des enseignements dispensés à la faculté.

En aucun cas les informations contenues dans ce polycopié ne pourront engager la responsabilité des facultés de santé ou de mesdames et messieurs les professeurs.

Nous nous excusons d'avance si toutefois des QCM inadaptés nous auraient échappés. Nous vous invitons à signaler toute erreur sur le forum, dans l'espace de la matière correspondante.

Ce polycopié a été réalisé, revu, corrigé et complété par les équipes successives de tuteurs. **Cependant, suite à une erreur, il n'a pas été relu au cours cette année. Nous nous excusons pour la gêne occasionnée. Tous les tuteurs restent bien entendu disponibles pour répondre à vos questions via le forum ou les permanences.**

Un merci tout particulier aux tuteurs de l'année 2024 – 2025 : Lison Bottaro, Astrid Colin, Marie Forcade, Lucie Maurel et Nicolas Niaki pour leur travail exemplaire.

Compilé par Sophie BOUCHÉ.

Sommaire

MODULE 3 : LES GRANDS DOMAINES DE LA MÉDECINE.....	5
FICHE DE COURS 1 : L'apport de l'IA dans la santé de demain.....	5
QCM : L'apport de l'IA dans la santé de demain (8 QCM).....	9
CORRECTIONS DES QCM : L'apport de l'IA dans la santé de demain.....	11
FICHE DE COURS 2 : Maladie psychiatrique et société.....	12
QCM : Maladie psychiatrique et société (5 QCM).....	20
CORRECTION DES QCM : Maladie psychiatrique et société.....	21
FICHE DE COURS 3 : Co-évolution Homme/maladie.....	22
QCM : Co-évolution Homme/maladie (7 QCM).....	27
CORRECTIONS DES QCM : Co-évolution Homme/maladie.....	29
FICHE DE COURS 4 : Cancérologie.....	31
QCM : Cancérologie (16 QCM).....	38
CORRECTION DES QCM : Cancérologie.....	42
FICHE DE COURS 5 : Environnement et santé.....	44
QCM : Environnement et santé (12 QCM).....	52
CORRECTION DES QCM : Environnement et santé.....	54
FICHE DE COURS 6 : La sénescence cellulaire et le vieillissement.....	56
QCM : La sénescence cellulaire et le vieillissement (5 QCM).....	59
CORRECTION DES QCM : Les différents aspects du vieillissement.....	60
MODULE 4 : PATHOLOGIES EMBLÉMATIQUES ILLUSTRÉS PAR DES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE RECHERCHE.....	61
FICHE DE COURS 1 : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies.....	61
QCM : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies (10 QCM).....	65
CORRECTION DES QCM : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies.....	67
FICHE DE COURS 2 : Aquaporines.....	69
QCM : Aquaporines (4 QCM).....	71
CORRECTION DES QCM : Aquaporines.....	73
FICHE DE COURS 3 : La polyarthrite rhumatoïde.....	74
QCM : La polyarthrite rhumatoïde (7 QCM).....	77
CORRECTION DES QCM : La polyarthrite rhumatoïde.....	79
FICHE DE COURS 4 : Hypercholestérolémie familiale.....	80
QCM : Hypercholestérolémie familiale (9 QCM).....	85
CORRECTION DES QCM : Hypercholestérolémie familiale.....	89
FICHE DE COURS 5 : Phénylcétonurie.....	91
QCM : Phénylcétonurie (6 QCM).....	94
CORRECTION DES QCM : Phénylcétonurie.....	97
FICHE DE COURS 6 : Cancer du sein.....	98
QCM : Cancer du sein (5 QCM).....	102
CORRECTION DES QCM : Cancer du sein.....	105
FICHE DE COURS 7 : Bêta thalassémie.....	106

MODULE 3 : LES GRANDS DOMAINES DE LA MÉDECINE

FICHE DE COURS 1 : L'apport de l'IA dans la santé de demain

I. Les grandes étapes de l'IA

Alan Turing (1950) est l'un des pionniers de l'intelligence artificielle.

Il est notamment à l'origine de différents concepts fondateurs, comme le **digital computer** (machine universelle) et du "**learning machine**" (i.e un programme informatique capable d'apprendre de lui-même).

On notera qu'il est également à l'origine du test qui porte son nom (**Test de Turing**) permettant d'évaluer la capacité d'un ordinateur à imiter la conversation humaine.

De nos jours, le prix Turing récompense les informaticiens.

Conférence de Dartmouth en 1956 :

- Naissance de l'expression "**Artificial Intelligence**" (IA en français) inventée par Marvin Minsky et John McCarthy.

⇒ **Première révolution de l'IA** dans laquelle ses objectifs ont été définis. Elle était au début basée sur une programmation classique et sur la logique mathématique.

Franck Rosenblatt en 1957 : inventeur du **Perceptron**

- Utilisation basée sur le fonctionnement d'un neurone simplifié, on parle de neurone artificiel ;
- Objectif du programme : discriminer des lettres en faisant la somme des entrées afin d'obtenir un résultat.

Néanmoins, il finit par être remis en cause car il ne peut pas résoudre certaines logiques mathématiques.

Années 1990-2000 : Geoffrey Hinton, Yann Le Cun, Yoshua Bengio (à l'origine de la deuxième révolution de l'IA). Récompensés par le fameux Prix Turing

⇒ **Deuxième révolution de l'IA**, on parle maintenant de réseaux neuronaux profonds de plus en plus complexes. On se rapproche de l'apprentissage machine.

Recherche arborescente : Deep Blue en 1997 et Watson en 2011

- Victoire de Deep Blue aux échecs face à un très grand champion
- Victoire de Watson au jeu Jeopardy (comme questions pour un champion) face aux deux meilleurs joueurs

Pour vaincre ces champions, l'IA a utilisé des ordinateurs puissants qui observent tous les coups possibles afin de battre l'adversaire : c'est un savant mélange de logique et de recherche arborescente.

Réseaux neuronaux profond et des cartes graphiques : ImageNet en 2012

C'est un concours pour les machines où leur but est de mettre des # sur des photos, par exemple on montre à la machine une image de chien et elle doit mettre un "#chien".

⇒ Les machines arrivent mieux à identifier ce qu'ils se trouvent sur les photos que les humains. Il faut savoir qu'on a tout appris à ImageNet.

Apprentissage par renforcement : Alpha Go en 2016

Cette IA a battu Lee Sedol au jeu de Go en réalisant le coup 37 qui est improbable pour un joueur de Go.

Elle a utilisé un apprentissage par renforcement, c'est-à-dire qu'on l'a laissé jouer contre elle-même et en fonction de ses choix on l'a récompensé ou, au contraire, on l'a pénalisé.

© **Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.**

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

II. Intelligence Artificielle, c'est quoi ?

Tout d'abord je vais te donner un exemple tout simple d'IA : la calculatrice, et oui !

Ce qu'il faut retenir c'est que l'IA perçoit, raisonne et agit comme nous, les êtres vivants. Ces qualités sont indissociables de sa capacité à apprendre (exactement comme toi jeune PASS).

Telle la calculatrice, les IA sont des circuits électroniques, des programmes informatiques basés sur des algorithmes.

On parle de 2 manières de l'IA :

- **IA forte** : avoir une machine qui raisonne comme un humain (n'existe pas encore).
- **IA faible** : avoir une machine qui permet d'aider les humains pour différentes tâches.

Mais aussi de 2 méthodes de programmation :

- **L'approche symbolique** (1ère révolution) : avec par exemple un système expert appelé Mycin qui aide les médecins à prescrire un traitement à l'aide de pourcentage.
- **L'approche numérique** (2ème révolution) : on est ici sur beaucoup d'apprentissage des machines avec comme vu précédemment un réseau de neurones artificiels et l'utilisation des données numériques massives (Big Data).

1) L'apprentissage machine (ou machine learning)

Discipline scientifique qui se concentre sur la façon dont les ordinateurs apprennent à partir des données qu'on leur fournit.

Il y a 2 types d'apprentissage :

- **Supervisé** : on fait faire des entraînements à la machine pour, par exemple, reconnaître des formes géométriques puis elle fait une généralisation et on voit si elle se trompe ou pas.
- **Non-supervisé** : la machine va, par exemple, classer en fonction de la couleur, elle identifie donc un groupe en apprenant seule.

Cela passe par 2 phases d'apprentissage très importantes : l'**entraînement** où l'IA s'entraîne à apprendre et la **généralisation** on la laisse travailler seule. Il y a aussi plusieurs étapes avec la plus importante qui est la **phase de test**.

2) L'apprentissage profond

L'IA présente une **réponse adaptative graduée en fonction de l'expérience**.

⇒ C'est donc une **adaptation** ou un apprentissage par modification de l'efficacité synaptique.

En résumé pour le principe : "**Comportements intelligents émergent d'un réseau d'unités toutes simples en interaction, par modification des connexions entre elles**" de Yann Le Cun

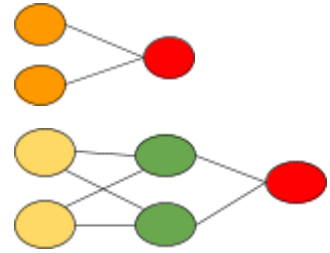
Attention ! Retenir dans cet ordre :

L'apprentissage profond appartient à **l'apprentissage machine** qui elle-même appartient à **l'IA**.

Ne pas confondre **réseau neuronal profond** et **perceptron** :

Le perceptron est un **réseau neuronal simple** (une seule couche)

Le **réseau neuronal profond** a des couches intermédiaires entre l'entrée et la sortie du réseau.



III. Domaines d'utilisation de l'IA en médecine

L'IA est partout en médecine, elle est de plus en plus utilisée avec un fort intérêt.

Il y a 3 grands axes d'utilisation de l'IA en médecine :

- Perception ;
- Cognition ;
- Action.

Avec un quadruple objectif :

- Améliorer les résultats cliniques ;
- Améliorer l'expérience et le parcours de soins du patient (ex: guider le patient) ;
- Améliorer la qualité de vie du soignant (ex: dégager du temps administratif) ;
- Réduire les coûts des soins.

Médecine 4P : personnalisée, prédictive, préventive, participative.

Gradient Homme/Machine : les 3 niveaux de l'IA

- Assistée : descriptive (les machines apprennent de l'humain) ;
- Augmentée : prédictive (l'humain et les machines s'informent mutuellement) ;
- Autonome : prescriptive.

Les domaines d'applications de l'IA en médecine sont nombreux :

- Imagerie médicale
- Réalité augmentée : superposition avec la réalité et des éléments réels
- Réalité virtuelle : simulation informatique d'un environnement artificiel
- Système d'aide à la décision comme Mycin
- Développement de médicament
- Technologies robotiques
- Santé digitale : utilisation des données massives pour numériser les dossiers patients (attention de ne pas déshumaniser le patient).

IV. Les problématiques

Les problématiques de l'IA sont à plusieurs niveaux : des données, technologiques, utilisateur et autres (ex : légal, éthique, données privées...).

V. Le futur de l'IA

La **3ème révolution** n'est pas encore effective mais elle utilisera l'**architecture cognitive** (le neurone artificiel n'est pas codé, mais physique = créer un cerveau humain !) et l'**ordinateur quantique** (actuellement un peu bancal).

Son futur est aussi caractérisé par des évolutions technologiques avec notamment des avancées du matériel informatique, le développement des techniques d'IA existantes et la fameuse architecture cognitive.

VI. Les méfiances

Il faut être conscient de cette intelligence et comprendre son fonctionnement. C'est de plus un **enjeu médical important** pour changer le modèle répétitif des systèmes de soins au malade et de santé.

QCM : L'apport de l'IA dans la santé de demain (8 QCM)

QCM 1 - À propos de l'Intelligence Artificielle (IA) :

- A. La 2^{ème} révolution est une programmation symbolique et logique.
- B. Alan Turing a inventé en 1950 le terme d'Artificial Intelligence (IA).
- C. Mycin est un système expert qui aide les médecins à prescrire des traitements.
- D. L'Intelligence Artificielle est capable de raisonner comme un humain.
- E. L'apprentissage non-supervisé sert à généraliser des cas.

QCM 2 - À propos des domaines d'application l'IA dans la médecine :

- A. Il est impossible pour un robot de réaliser la mise en place d'implant dentaire.
- B. L'imagerie médicale des IA est très utilisée en médecine.
- C. Grâce au programme DeepBlue, on peut développer et découvrir de nouveaux médicaments.
- D. La réalité augmentée est une simulation informatique d'un environnement artificiel.
- E. La santé digitale utilise des données massives (Big Data) et à l'avantage de ne jamais déshumaniser le patient.

QCM 3 - Au niveau des grandes étapes de l'IA :

- A. La 2ème révolution de l'IA s'appuie sur un réseau neuronal profond.
- B. Frank Rosenblatt est l'inventeur du perceptron en 1957.
- C. Alpha Go a utilisé un apprentissage par renforcement pour gagner, c'est-à-dire qu'il a réalisé des recherches arborescentes pour arriver au meilleur coup.
- D. On remet le Prix Turing aux informaticiens pour leurs recherches en hommage à l'inventeur de l'ordinateur universel Alan Turing.
- E. Le perceptron est basé sur le fonctionnement d'un neurone simplifié.

QCM 4 - L'IA en médecine a pour objectif :

- A. Améliorer l'expérience et le parcours de soins du soignant.
- B. Réduire le coût des soins.
- C. Réduire la durée de prise en charge du patient.
- D. Améliorer les résultats cliniques.
- E. Améliorer la qualité de vie du soignant.

QCM 5 - À propos de l'IA :

- A. La médecine des 4P se compose de la médecine personnalisée, productive, préventive et participative.
- B. L'intelligence artificielle assistée est prédictive.
- C. Les problématiques de l'IA peuvent toucher le légal et l'éthique.
- D. La 3ème révolution a pour but la mise en place de l'architecture cognitive.
- E. Beaucoup de personnes sont méfiantes par rapport à l'IA car elles ne comprennent pas son fonctionnement.

QCM 6 - À propos de l'IA :

- A. L'IA agit, perçoit et raisonne comme nous.
- B. Les 3 grands axes de l'utilisation de l'IA en médecine sont : la prescription, la compréhension et l'action.
- C. Le réseau neuronal profond n'a pas de couches intermédiaires.
- D. L'apprentissage machine repose sur une approche numérique
- E. L'apprentissage machine (learning machine) se constitue en 2 phases peu importantes : l'entraînement et la généralisation.

QCM 7 - A propos des pionniers et de la création de l'IA :

- A. Le prix Turing n'est plus attribué de nos jours.
- B. Yann Le Cun est à l'origine de la première révolution de l'IA.
- C. C'est lors de la conférence de Dartmouth qu'est inventé le Perceptron.
- D. Franck Rosenblatt a été récompensé par le Prix Turing.
- E. Les objectifs de l'IA ont été définis par Alan Turing.

QCM 8 - A propos de l'apprentissage machine (learning machine) :

- A. L'apprentissage supervisé permet de reconnaître des formes géométriques.
- B. Lors de la phase d'entraînement, la machine travaille seule.
- C. La phase de test permet de vérifier si l'ordinateur a appris à partir des données fournies par l'informaticien.
- D. Une machine ne pourra jamais former d'elle-même des groupes à partir de données.
- E. L'apprentissage machine appartient à l'apprentissage profond.

CORRECTIONS DES QCM : L'apport de l'IA dans la santé de demain

QCM 1 - CD	QCM 2 - B	QCM 3 - ABDE	QCM 4 - BDE	QCM 5 - CDE
QCM 6 - AD	QCM 7 - Tout Faux	QCM 8 - AC		

QCM 1 - CD

- A. C'est la première révolution. La 2ème révolution est numérique avec l'apprentissage machine.
- B. Marvin Minsky et John McCarthy en 1956.
- E. C'est l'apprentissage supervisé. Non-supervisé = regroupe des classes.

QCM 2 - B

- A. Mise en place d'un implant dentaire en 2017.
- C. Ici on parle du programme Alpha Fold 2 de DeepMind qui a découvert la technologie Casp.
- D. C'est la définition de la réalité virtuelle.
- E. Justement il faut faire attention au contraire au risque de déshumanisation du patient. La première partie de la phrase est vraie.

QCM 3 - ABDE

- C. Apprentissage par renforcement = jouer contre elle même et être récompensée ou pénalisée en fonction de la réponse.

QCM 4 - BDE

- A. Ici on parle du patient et non du soignant. Bien lire l'énoncé jusqu'au bout.
- C. Attention, cela n'a pas pour but de réduire la prise en charge du patient, au contraire le soignant à moins d'administratif et donc plus de temps pour soigner et écouter le patient.

QCM 5 - CDE

- A. 4P : personnalisée, prédictive, préventive et participative.
- B. Elle est descriptive. augmentée = prédictive, assistée = descriptive.

QCM 6 - AD

- B. Seul le dernier est bon. On a donc : perception, cognition et action.
- C. C'est l'inverse, il en a.
- E. Ces deux phases sont TRÈS importantes.

QCM 7 - TOUT FAUX

- A. Il est toujours attribué.
- B. Deuxième révolution de l'IA.
- C. Faux, c'est Rosenblatt qui invente le Perceptron.
- D. Yann le Cun et 2 collaborateurs.
- E. Les objectifs ont été définis lors de la Conférence de Dartmouth.

QCM 8 - AC

- B. C'est lors de la phase de généralisation.
- D. Faux, c'est possible dans le cadre de l'apprentissage non-supervisé.
- E. C'est l'inverse ! Attention à bien retenir cette information.

FICHE DE COURS 2 : Maladie psychiatrique et société

I. Définitions

1) La Psychiatrie

Constitue une **spécialité médicale** (branche de la médecine) ayant pour objet : le diagnostic, la prévention et le traitement des **maladies mentales**.

Présente des **caractéristiques spécifiques** : aucune "preuve" biologique (rien à l'IRM cérébrale, scanner du cerveau, bilan bio...) ⇒ **toujours** un degré d'incertitude (le diagnostic étant uniquement clinique)...

Doit utiliser une **approche bio-psycho-sociale** qui combine une compréhension de la biologie du cerveau, de la psychologie du patient et de sa situation sociale.

ATTENTION : Neurologie, Psychologie et Sociologie demeurent DIFFÉRENTES de la Psychiatrie.

2) Un trouble mental (TM)

Se caractérise par une **perturbation cliniquement significative** de la cognition d'un individu, de sa régulation émotionnelle ou de son comportement.

Reflète un **dysfonctionnement** dans les processus psychologiques, biologiques et développementaux qui servent de base au **fonctionnement mental**.

Entraînent fréquemment **détresse** et altération des activités sociales, professionnelles...

Quelques exemples de TM : la dépression, les troubles bipolaires, la schizophrénie (+ autres troubles psychotiques), la déficience intellectuelle, les troubles du développement (y compris l'autisme)...

ATTENTION : les réactions à un facteur de stress (tristesse suite à perte d'un proche par ex), ainsi que les comportements déviants sur le plan social (sexuels, politiques, religieux, **sauf s'ils résultent d'un dysfonctionnement individuel**) NE SONT PAS des TM.

En ce sens, la maladie mentale est :

- Mystérieuse ;
- **Difficile à concevoir** ;
- Prive le malade de son libre arbitre : c'est la pathologie de la **liberté** ;
- Handicape le malade dans ses capacités d'interaction avec autrui : c'est la pathologie de la **relation**.

3) La santé mentale

Selon l'OMS, elle relève à la fois de :

- la promotion du bien-être (voir définition de la santé établie par l'OMS) ;
- la prévention des troubles mentaux ;
- le traitement des troubles mentaux ;
- la réadaptation et réhabilitation.

II. Histoire de la Psychiatrie : l'enfermement

1) Complexité de la maladie mentale

A longtemps été considérée comme **surnaturelle** et effrayante.

Altère l'homme dans son humanité plus que dans sa vitalité.

L'isolement et **l'enfermement** ont longtemps été la solution et ont même été jugés comme « **thérapeutiques** ».

2) Histoire de la Psychiatrie

Antiquité grecque/latine : les TM sont considérés comme naturels.

Moyen-Âge : la démonologie domine (possédés et sorcières sont brûlés vifs) ; la maladie mentale est alors perçue comme "surnaturelle".

XVIe et XVIIe siècles : la **médecine mentale** commence à apparaître.

XVIIIe siècle :

- Se développent des **hôpitaux généraux** ainsi que des espaces spécialisés dans les maladies mentales (Salpêtrière pour les femmes, Bicêtre pour les hommes).
- Des traitements physiques sont réalisés.
- Des maisons privées et payantes voient le jour : elles accueillent jusqu'à un tiers des malades mentaux en 1780.
- Quelques institutions religieuses abritent également des malades.
 - **Enfermement et exclusion** continuent à être employés par la société pour se protéger des malades mentaux

Naissance de la Psychiatrie en France au moment de la Révolution. Le fait psychiatrique s'organise autour de la notion de **diminution du libre arbitraire** :

- 1793 : le malade mental est considéré comme malade
- Des limites dans la répression sociale des malades sont posées.
- Un traitement moral (parler avec douceur, écouter, privilégier calme et ordre) s'instaure.

3) L'internement : une mesure médicale et administrative

XIXe siècle : développement de l'**aliénisme** et de l'**asile**

La médicalisation de la prise en charge se généralise.

A partir de la Loi Esquirol du 30 juin 1838 :

- Un établissement public destiné à soigner les aliénés doit être construit dans chaque département (Article 1er).
- Deux types de placement sont prévus : les **placements volontaires** (par la famille) et les **placements d'office** (par l'autorité publique).
- On observe une **GRANDE** augmentation (x5 ou 6) de la population asilaire par rapport à la population française totale (hausse de 17%).
- Un gros budget public est destiné à l'enfermement des malades.

Les descriptions **cliniques** des maladies se précisent avec le souci de découvrir leur **substratum organique** en suivant le mouvement de la **science anatomo-clinique** du début et tout au long du **XIXe**.

Fin du XIXe siècle : **critique** de la séquestration

© **Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.**

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

- L'ouverture des asiles n'est plus que progressive.
- **1920** : les **premiers services libres** ouvrent leurs portes.
- La Psychiatrie "hors les murs", les premiers dispensaires et les soins en cabinet privés émergent.

4) Respect du consentement et droits des patients

27 juin **1990** : promulgation de la loi relative aux droits des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux

Réforme de la loi en 2011 et 2013 : elle concerne notamment les **soins sans consentement** (pas toujours en hospitalisation complète)

- Avec toujours deux modes de contrainte : tiers et préfet.
- Deux conditions : la nécessité de soins urgents et l'incapacité à consentir.
- Le contrôle du juge est obligatoire et garant du respect des droits du patient.

5) Offre de soins en Psychiatrie (données de 2018)

Sur 617 établissements de santé spécialisés dans la prise en charge hospitalière en psychiatrie, la moitié sont publics. L'autre moitié se répartit entre cliniques privées et établissements privés à but non lucratif.

Années 50 : découverte des molécules psychotropes ⇒ chute du nombre de lits psychiatriques (555 000 en 1955, 370 000 en 1969 et 80 000 en 1994) puis stabilisation du nombre de lits installés en 2018.

Les patients sont vus le plus souvent en ambulatoire.

III. Responsabilité du malade mental

1) Contexte

Certains TM privent le malade de son **libre arbitre** : comment juger s'il est responsable de ses actes ?

Selon l'**article 64 du code pénal Napoléonien (1810)** : "Il n'y a ni crime ni délit lorsque le prévenu était en état de démence au moment des faits". Il impose aux tribunaux de juger la folie et de définir la frontière qui sépare le fou du criminel.

- L'article annule ainsi l'**élément moral** de l'infraction : il n'y a plus lieu de poursuivre l'action judiciaire mais les éléments légal et matériel demeurent.
- Une "ordonnance de non-lieu" est alors établie : intolérable pour les victimes car considéré comme si rien ne s'était produit.
- Le code Napoléonien n'est toutefois réformé qu'en 1992.

2) L'expertise psychiatrique

La définition de cette frontière entre le criminel et le malade mental est complexe.

XIXe siècle : les aliénistes font leur entrée dans les tribunaux pour tenter de définir si le prévenu est atteint de TM ; l'intention est-elle libre ?

L'intérêt est davantage porté au sujet plutôt qu'à l'action commise pour comprendre les déterminants du passage à l'acte.

3) Libre arbitre

Correspond au type de **contrôle des actions** qui est une condition nécessaire de la responsabilité morale.
A partir de quand ce contrôle peut être suffisamment altéré par le trouble mental pour priver un patient de sa volonté propre ?

4) Discernement (ou conscience du bien et du mal)

C'est l'aptitude à percevoir exactement le monde qui l'entoure et les conséquences de ses actes.

Peut être la synthèse de deux activités :

- Analyse et compréhension
- Jugement

5) Nouveau code pénal (1994) suite à la réforme du code Napoléonien - Article 122-1

Alinéa 1 : une personne atteinte d'un trouble psychique ou neuropsychique au moment des faits, ayant **aboli son discernement** ou le contrôle des ses actes n'est PAS PÉNALEMENT RESPONSABLE.

Alinéa 2 : une personne dont le discernement est **simplement altéré** en raison d'un TM est PÉNALEMENT RESPONSABLE. Elle demeure punissable et peut être condamnée mais la juridiction doit prendre en compte cette altération lorsqu'elle détermine la peine.

6) Loi du 25 février 2008

Est relative à la rétention de sûreté et à la **déclaration d'irresponsabilité pénale** pour cause de trouble mental.

Si le juge d'instruction estime le prévenu privé de discernement au moment des faits, il en informe les parties et le procureur qui peuvent demander un débat public devant la chambre de l'instruction.

- Une **audience contradictoire** est alors organisée, la **personne mise en examen comparaît** et un avocat l'assiste ; des **experts psychiatres** sont entendus et des témoins peuvent être convoqués.

7) Loi du 24 janvier 2022

Article 122-1-1 du code pénal : Désormais, le premier alinéa de l'article 122-1 n'est pas applicable :

- si l'**abolition temporaire** du discernement de la personne au moment de la commission d'un crime ou d'un délit
- résulte de ce que, **dans un temps très voisin** de l'action,
- la personne **a volontairement** consommé des substances psychoactives
- **dans le dessein** de commettre l'infraction ou d'en faciliter la commission.

Par ailleurs, n'est pas applicable la **diminution de peine** prévue au second alinéa de l'article 122-1 :

- en cas d'**altération temporaire** du discernement de la personne au moment de la commission d'un crime ou d'un délit
- si cette altération résulte d'une **consommation volontaire, illicite** ou manifestement **excessive de substances psychoactives**.

Dans le cadre d'un délit d'intoxication volontaire, trois nouveaux articles répriment :

- le fait d'avoir consommé **volontairement**, de façon **illicite** ou **excessive** des substances psychoactives
- en **ayant connaissance** du fait que cette consommation soit susceptible de conduire à **mettre délibérément autrui en danger**
- lorsque cette consommation a entraîné un **trouble psychique temporaire** sous l'emprise duquel elle a commis un crime ou un délit dont elle est déclarée pénalement irresponsable.
 - Autrement dit, si le sujet est **déclaré irresponsable** par l'**article 122-1** mais que l'on apprend qu'il a consommé des **substances psychoactives AVANT** son acte, il sera jugé et **condamné** pour sa consommation de psychotropes et non pour le crime par l'article 122-1-1.

Article 706-120 : Lorsque le juge d'instruction estime que l'**abolition temporaire du discernement** de la personne mise en examen **résulte au moins partiellement de son fait** et qu'il existe **une ou plusieurs expertises qui concluent que le discernement de la personne était seulement altéré**, il renvoie le dossier du sujet **devant la juridiction de jugement compétente qui statue à huis clos** (procès sans public) sur l'application de l'article 122-1.

8) Rapport de mission sur l'irresponsabilité pénale (IP), Février 2021

Comporte 22 recommandations dont la recommandation n°14 : *Améliorer la formation des experts par la création d'un diplôme de troisième cycle*

- En effet, le discernement n'a jamais reçu de définition précise du législateur et les avis des experts (les psychiatres formés à la réalisation des expertises pénales) peuvent diverger.
- Ne s'agissant pas d'un terme de la sémiologie psychiatrique, on peut s'interroger sur le sens (juridique ? moral ?) du discernement.

9) TM et degrés d'altération de la responsabilité

Abolition :

- Troubles psychotiques décompensés (schizophrénie, délires paranoïaques)
- Troubles de l'humeur sévères (manie délirante, mélancolie délirante)

Altération :

- Maladies mentales non décompensées (absence d'idées délirantes)
- Addictions
- Troubles paraphiliques (pédophilie par ex)
- Troubles graves de la personnalité
 - ➔ Pour ces TM, les sujets sont considérés comme responsables de leurs actes mais leur trouble est pris en compte lors du jugement.

IV. Dangersité du malade mental

Imprévisibilité, incompréhension et instabilité liées à la maladie mentale sont souvent associées au danger. La maladie mentale étant un domaine médical mal connu, les aprioris sont nombreux.

Moins de 5% des crimes sont commis par des malades mentaux

➔ Tout malade n'est PAS OBLIGATOIREMENT DANGEREUX.

1) Définition de la dangerosité

Concept ni médical ni juridique ; **concept “médico-légal”** ?

Dangerosité supposée implique un risque de transgression de la loi

Suppose une double lecture, à la fois :

- Psychiatrique : elle évalue le risque de passage à l'acte lié à un trouble mental selon des critères définis.
- Criminologique : elle établit le pronostic d'une nouvelle infraction par une approche pluridisciplinaire (processus dynamique).

Evaluation **difficile** :

- La dangerosité est une **notion dynamique** et l'appréciation de son évolution, sa prévisibilité est une gageure.
- La société veut se protéger du risque de récidive en tentant d'imposer une politique criminelle sécuritaire. Le psychiatre, qui doit évaluer un état dangereux et anticiper un risque de récidive, ne doit pas en être l'instrument.

→ État de dangerosité n'est PAS UN ÉTAT PERMANENT

2) Deux approches s'affrontent pour évaluer la dangerosité

Une lecture uniquement clinique et non structurée : faible concordance entre les juges, aucun lien avec les critères statistiques validés. (Subjective)

Une autre à l'échelle actuarielle (modèles statistiques d'évaluation des risques) : construites sur des données, prenant en compte violence passée, stimuli capables de déclencher la violence et données sociodémographiques (ne prend pas en compte le potentiel d'évolution du sujet).

3) Les lois pour diminuer le risque de récidive

La loi du **17 juin 1998** : instauration d'un **suivi socio-judiciaire** (SSJ) post carcéral et **injonction de soins** (IS) éventuellement.

IS : initialement destinée aux auteurs d'infractions à caractères sexuels, elle ne peut être prononcée qu'**après une expertise psychiatrique**. Son champ d'application s'est par la suite étendu à d'autres infractions.

SSJ : peut durer 20 ans (cas de délit), 30 ans (cas de crime puni de 30 ans de prison) ou sans limitation de durée (cas de crime puni de réclusion criminelle à perpétuité).

La loi du **25 février 2008** : instauration de la **rétenction de sûreté**

- Possibilité de priver de liberté (pour une durée indéterminée) les personnes ayant déjà exécutées leur peine, SI :
 - elles ont été condamnées à 15 ans de réclusion pour crimes commis sur mineur, assassinat, meurtre, torture, acte de barbarie, viol, enlèvement ou séquestration.
 - elles présentent une dangerosité marquée par une probabilité élevée de récidive car elles souffrent d'un **trouble grave de la personnalité**.
- Les mesures de sûreté sont :
 - l'interdiction de rencontrer les victimes ou de se rendre dans certains lieux ;
 - la rétenction dans des centres dédiés ;
 - l'admission dans un hôpital psychiatrique (HP) pour une durée indéterminée.

Note : Les parties V et VI de ce cours ne seront pas forcément traitées toutes les deux en CM.

V. Psychiatrie et radicalisation

1) Définition

Désigne le processus par lequel un individu ou un groupe adopte une **forme violente d'action** liée à une **idéologie extrémiste** à contenu politique, social, économique ou religieux. Cette violence idéologisée pousse au terrorisme.

1) Lien entre radicalisation et troubles mentaux ?

La **folie de la radicalisation** est une idée avancée par certains experts mais contestée par d'autres qui, soucieux de ne pas utiliser la psychiatrie à des fins sécuritaires, considèrent que la radicalisation n'a pas de rapport avec une maladie mentale.

Attention aux **amalgames** :

- la proportion de sujets radicalisés souffrant de TM s'étendrait de 0 à 35 %...
- la radicalisation peut être considérée comme un **"fait social total"** qui s'inscrit dans une **"niche écologique"** ; les conditions de cet environnement entraînent l'éclosion d'une épidémie sociale et psychologique puis son extinction dans un espace culturel et historique donné.

Attention également aux **définitions trop génériques des notions** :

- plusieurs degrés de radicalisation avec ses conséquences sont distingués
- tout comme dans le champ de la psychiatrie (la santé mentale ne doit pas être confondue avec la maladie mentale, il s'agit de deux notions différentes)

La souffrance, les difficultés psychiques voire les troubles de la personnalité peuvent constituer des facteurs de risque de radicalisation mais ils n'entraînent pas pour autant nécessairement la radicalisation.

Le **risque de passage à l'acte** concerne davantage les personnes défavorisées au passé délinquant ou en quête d'identification à un groupe.

- Rôle de la psychiatrie : intervenir dans les programmes de **prévention** et de suivi des personnes aux côtés d'autres interventions éducatives, sociologiques, familiales...

VI. Psychiatrie et burn out

1) Définition

Se définit comme un **"épuisement physique, émotionnel et mental** qui résulte d'un investissement prolongé dans des situations de travail exigeantes sur le plan émotionnel".

Ne figure dans **aucune classification actuelle des troubles mentaux**.

2) Le syndrome d'épuisement professionnel (SEP)

A partir de recherches réalisées en psychologie sociale, le **SEP** a été conçu comme un "processus de dégradation du rapport subjectif au travail" caractérisé par :

- l'épuisement émotionnel ;
- le cynisme vis à vis du travail ou dépersonnalisation ;
- la diminution de l'accomplissement personnel au travail ;
- de nombreux symptômes : physiques, affectifs, cognitifs, comportementaux, motivationnels.

© **Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.**

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

Il s'avère que les professionnels de santé en activité ou en formation y sont fortement exposés.

Six catégories de **facteurs de risques psychosociaux** sont distinguées :

- L'intensité et l'organisation du travail ;
- Des exigences émotionnelles importantes ;
- Autonomie et marge de manoeuvre ;
- Les relations dans le travail ;
- Conflits ;
- L'insécurité de l'emploi.

Le risque de développer un SEP peut être associé à des antécédents dépressifs ainsi qu'à certains traits de personnalité.

QCM : Maladie psychiatrique et société (5 QCM)

QCM 1 - À propos des spécificités de la psychiatrie :

- A. La psychiatrie est une spécialité médicale.
- B. Les diagnostics en psychiatrie ont toujours une part d'incertitude.
- C. La psychiatrie utilise une approche basée sur la neurologie, la sociologie et la psychologie.
- D. Un bilan sanguin peut permettre le diagnostic de certains troubles mentaux.
- E. La pédophilie n'est jamais considérée comme un trouble mental.

QCM 2 - À propos de l'histoire de la psychiatrie :

- A. Dans l'antiquité grecque, la démonologie a causé la mise à mort de personnes atteintes de troubles mentaux.
- B. Au moment de la révolution française, l'enfermement des malades mentaux va être aboli.
- C. Le développement des hôpitaux au XVIIIe siècle a entraîné l'apparition de centres dédiés aux soins des malades mentaux.
- D. La loi Esquirol de 1838 ordonne à chaque département d'avoir un établissement privé pour les aliénés.
- E. La découverte de molécules psychotropes a entraîné une augmentation du nombre de lits en hôpital psychiatrique.

QCM 3 - À propos des spécificités de la responsabilité du malade mental :

- A. L'article 64 du Code Napoléonien annulait l'infraction si elle était commise par une personne atteinte de troubles mentaux.
- B. Les troubles mentaux peuvent entraîner une perte du libre arbitre.
- C. Une personne atteinte d'un trouble mental qui altère son discernement est punissable par la juridiction si elle est accusée d'avoir commis une infraction.
- D. Les troubles graves de la personnalité sont considérés comme altérant le discernement.
- E. L'avis d'un expert en psychiatrie peut être requis lors d'un procès.

QCM 4 - À propos de la dangerosité du malade mental :

- A. Dû à l'incompréhension et l'imprévisibilité dont ils sont victimes, les malades mentaux sont souvent associés à tort à une dangerosité élevée.
- B. La dangerosité est un état statique, que l'on peut prévoir grâce à des statistiques.
- C. Une lecture clinique suffit pour évaluer la dangerosité.
- D. Le suivi socio-judiciaire (SSJ) post-carcéral peut ne pas avoir de limitation de durée en cas de crime puni par l'enfermement carcéral à perpétuité.
- E. La rétention de sûreté, mesure de la loi de 2008, peut exiger une hospitalisation en hôpital psychiatrique d'une personne ayant déjà exécuté sa peine.

QCM 5 - À propos de La loi du 17 juin 1998 :

- A. Instaure un suivi socio-judiciaire.
- B. Stipule la mise en place systématique d'une injonction de soin.
- C. Permet de diminuer les risques de récidives.
- D. L'injonction de soin est destinée seulement aux auteurs d'infractions à caractère sexuel.
- E. L'injonction de soin ne peut être prononcée qu'après une expertise psychiatrique.

QCM 6 - À propos du Burn Out :

- A. C'est un trouble mental.
- B. Les symptômes sont essentiellement physiques.
- C. Il existe cinq catégories de facteurs de risque psychosociaux.
- D. Le risque de développer un SEP peut être associé à des antécédents dépressifs.
- E. Les professionnels de santé sont plus exposés au risque d'épuisement que d'autres professions.

CORRECTION DES QCM : Maladie psychiatrique et société

QCM 1 - ABC	QCM 2 - C	QCM 3 - BCDE	QCM 4 - ADE	QCM 5 - ACE
QCM 6 - DE				

QCM 1 - ABC

- C. (VRAI) mais la psychiatrie N'EST PAS de la psychologie/neurologie/sociologie.
D. Le diagnostic des troubles mentaux s'appuie uniquement sur des symptômes cliniques, jamais sur des symptômes biologiques (que l'on peut voir sur une IRM, une analyse de sang, un scanner...).
E. Attention au "jamais" : elle peut être considérée comme un TM si elle résulte d'un dysfonctionnement individuel qui affecte le fonctionnement mental.

QCM 2 - C

- A. Démonologie = Moyen Âge (le reste est vrai, attention à lire tout l'énoncé).
B. La révolution va entraîner des modifications dans le traitement des TM (parler avec le malade, l'écouter, le considérer comme malade), la limitation de la répression des malades mais ils sont toujours enfermés dans des asiles.
D. Etablissement public !
E. Une diminution : les médicaments psychotropes ont permis de faire en sorte que les patients atteints de TM ne soient plus obligés d'être hospitalisés en continu.

QCM 3 - BCDE

- A. Il n'annulait pas l'infraction, mais l'élément moral de celle-ci; les éléments matériels et légaux sont valables, mais l'annulation de l'élément moral entraîne de l'action judiciaire.
C. (VRAI) elle est reconnue comme responsable par la loi et demeure punissable.

QCM 4 - ADE

- A. (VRAI) il est en effet erroné d'associer les malades mentaux à une dangerosité élevée; seulement 5% des crimes sont commis par des personnes atteintes de TM.
B. La dangerosité est un état dynamique, donc on ne peut pas l'évaluer grâce à des statistiques (puisque l'évolution individuelle d'une personne n'est pas prévisible).
C. Une lecture clinique (qui s'appuie uniquement sur les faits) est très subjective; elle ne peut pas suffire à évaluer la dangerosité (qui est très difficile à évaluer).

QCM 5 - ACE

- B. L'injonction de soin ne peut être prononcée qu'après qu'une **expertise psychiatrique**.
C. (VRAI) tout comme la loi du 25 février 2008.
D. C'était initialement le cas mais son champ s'est étendu à de nombreuses infractions.

QCM 6 - DE

- A. Le burn-out ne figure dans aucune des classifications actuelles des troubles mentaux.
B. Physique mais aussi affectif, cognitifs comportementaux et motivationnels.
C. Il existe six catégories de risques.

FICHE DE COURS 3 : Co-évolution Homme/maladie

I. Définitions (à connaître ++ bien)

Evolution : concept selon lequel les espèces actuelles descendent d'espèces antérieures par la suite de transformation ayant débuté avec la vie il y a **3,5 milliard années**.

Concept unanimement reconnu selon la Théorie de l'évolution de Lamarck et Darwin.

Micro-évolution : produit ou diminue la diversité au sein d'une espèce ; peut être à l'origine de nouvelles espèces → Néo-Darwinisme.

II. Concept de HARDY-WEINBERG

Ces 2 scientifiques établissent les **conditions pour que les espèces n'évoluent pas**. (*pas réalisable*)

Violations des conditions → évolution possible

Ce concept a permis de mieux comprendre le phénomène de microévolution.

Critères définissant le concept :

Population suffisamment grande pour que l'inverse de son effectif puisse être nul (*ex : une mutation se voit davantage dans une population de 10 sujets que d'un milliard*).

- Hasard → mutation
- Dérive génétique → effets fondateurs, ce n'est pas un événement aléatoire, et les mutations se reproduisent au sein de cette petite population

Être fermé à l'immigration et l'émigration avec une population qui n'aurait pas la même fréquence allélique, et **être fermé aux introgressions**.

Population panmictique : pas de choix conscient ou inconscient, individuel ou sociétal, du génome du conjoint (*choix du conjoint = hasard*)

Ne pas être soumis à des pressions évolutives naturelles ou culturelles, maintenant il y a plus de sélection naturelle (*ex : maladies infectieuses*) que culturelle (*ex : feu*).

Les membres de tout couple procréateur doivent appartenir à la même génération (rare dans populations polygames ou il y a des âges différents et donc un pool génétique différents).

III. Espèce et création d'espèce

1) Théorie de l'évolution

2 théories de l'évolution :

- Accumulation au cours du temps de **phénomènes micro-évolutifs**
- Autres phénomènes encore (car le phénomène micro-évolutif ne crée que la diversité)

Création d'une nouvelle espèce :

- **isolement des populations** : dérive génétique (effet du hasard) (la population ne pourra plus se reproduire avec l'espèce de départ)
- **forte pression de sélection** : soit provoque la création d'espèce mais souvent en provoque sa disparition

2) Durée d'une spéciation

Pour les hommes et les mammifères : **1 million d'années** pour la création d'une nouvelle espèce
Chez l'homme, il y a 3,2 milliards de paires de nucléotides et pourtant un **polymorphisme maximal de 0,1%** (= 99,9% de ressemblance).

La pression de sélection dépend de la durée d'une **génération** (durée de vie pendant laquelle une espèce peut procréer), chez l'homme elle dure **25 ans**.

3) Notion d'espèce

a) Bactéries (notion d'espèce différente de celle des vertébrés supérieurs)

Font parties d'une même espèce si :

- aspect morphologique identique ;
- propriétés communes ;
- partagent des parties de séquences communes d'**ARNr 16S**.

Temps d'une génération : 5-48h (dépend du milieu) car s'auto-reproduit

Tuberculose : agent infectieuse +++ Europe

b) Virus (pas d'espèce)

Les virus ont besoin d'une cellule hôte pour se reproduire, donc sont très différents : ils n'ont donc pas d'espèces car ils ne peuvent pas se reproduire d'eux même.

Ex : Covid 19

- **ARN simple brin**
- 29 000 paires de bases et + de **12 000 mutations**

IV. Facteurs de micro-évolution chez homo-sapiens (200-300 000 ans)

1) Dérive et effets fondateurs : rôle du hasard

Éloignement géographique (ex : *aborigène australien et africain*) ou **culturel** (ex : *langues différentes depuis 450 000 ans, ou religion différentes depuis 4 000 ans*).

Guerre et massacre : restriction de la variabilité du chromosome Y car il y a une disparition de la population masculine.

Maladie frappant au hasard : "Grandes tueuses" ex : *peste de 1348 qui a tué près de 2/3 de la population EU* (effet fondateur par sélection des fréquences alléliques les plus élevées), a entraîné une **diminution de la variabilité des mitochondries** dans le Sud de la France.

2) Migration et contact entre "espèce"

Néandertalien : 2-5% même ADN.

Dénisovien : moins 2% même ADN.

Espèce "fantômes".

Admixture (mélange) entre population et **introgression**.

3) Sélection naturelle

Rôle des **pathogènes** qui ont exercé une pression de sélection forte sur notre espèce.

V. Maladie et sélection naturelle

Les maladies diminuent nos fonctions (dont la fonction de reproduction), donc il y a moins de probabilité de transmettre son génome et donc son fitness, donc sa valeur sélective va être diminuée.

Fitness : **capacité à résister à la sélection naturelle**, très influencée par la culture (ex : vaccin, hygiène, technologie, environnement médical etc.)

Valeur sélective : nombre de descendants qui pourront transmettre leur génome et donc leur fitness.

La sélection naturelle ne joue pas sur les maladies qui touchent les sujets en dehors de leur vie reproductive, donc rôle sélectif différent selon l'âge des sujets.

Exemple :

- **Arthrose** :
 - touche le sujet de 40-60 ans donc **pas de sélection naturelle** car plus de reproduction à cet âge
 - **maladie la + fréquente chez l'homme** (touche 60% population)
- **Covid** :
 - touche mais ne **tue pas les enfants** (tue que personnes > 60 ans n'étant plus en âge de procréer)
 - **pas de rôle sélectif**
 - le temps de disparition du Covid dépend de la vitesse de transmission du virus pas de la sélection naturelle

VI. Sélection naturelle chez l'Homme

1) Pressions environnementales et facteur de MACRO-environnement

Ex de l'altitude : 3 populations y vivent → éthiopiens, tibétains, andins

- **personnes normales** : diminution de la pression en O₂, **essoufflement**
- **andins** : augmentation des globules rouges et de la **viscosité** du sang, nuisible chez 20% des personnes à partir de 40-50 ans, pas de rôle sélectif, lié à la seule pression de l'environnement.
- **tibétains** : pas d'augmentation de l'O₂ mais une **meilleure utilisation grâce à l'introgression de gènes Dénisovien**, les mieux adaptés (se remarque lors des naissances en altitude +++)

2) Pressions environnementales et facteur de MÉSO-environnement

Ex des chasseurs/cueilleurs VS agriculteur : (mode de vie différent)

- Chez les **chasseurs/cueilleurs** la **population est faible** donc les **mutations se transmettent rapidement**.
- Chez les **agriculteurs** la **population est plus grande** et les **maladies infectieuses** se transmettent beaucoup avec les **animaux**.

Les populations finissent par se mélanger et il y a des **introgressions**. Les **chasseurs-cueilleurs** ont incorporé dans leur génome au niveau du **chromosome 6 des gènes des agriculteurs (HLA) qui permettent de se protéger de certaines maladies (notamment infectieuses)**, et les ont gardés. Ces échanges sont **asymétriques** car la distribution des gènes se fait au hasard.

3) Pressions environnementales et facteur de MICRO-environnement

C'est l'environnement du **quotidien**, il change très vite (ex : météo), donc difficile à démontrer.

Théorie du **Darwinisme social** : la sélection naturelle dépend du micro-environnement (ex : degrés d'instruction, milieu de vie...)

Sur le court terme la théorie est validée, mais pas sur le long terme car elle ne s'étend pas sur plusieurs générations (au moins 25).

Les différences sociales pourraient entraîner une surmortalité ou une diminution de la mortalité infantile suivant l'endroit mais cela ne s'étend pas sur du **long terme** donc la **théorie n'est pas validée. Cela n'influe pas sur la sélection naturelle.**

VII. Co-évolution chez l'homme

1) Concept de coévolution

Coévolution : 2 éléments qui évoluent en même temps et dont l'un dépend de l'autre (ex : abeille/fleur)

Pour les **maladies**, elles sont le plus souvent **chroniques** et doivent **exister depuis longtemps**.

Elles sont des facteurs qui sélectionnent l'humain :

- Elles **tuent des millions de personnes avant ou pendant l'âge de procréation** ce qui implique une forte sélection.
- Elles ne sont **pas dues au hasard** (donc pourraient disparaître si la sélection culturelle était supérieure à la sélection naturelle).

Les causes de décès actuelles sont classées en 3 groupes :

- **maladies transmissibles** : infectieuses, parasitaires, nutritionnelles etc, **soumises à la sélection naturelle**
- **maladies non transmissibles chroniques** : personnes âgées, ne touchent pas les personnes en âge de procréation, non soumis à la sélection naturelle (pas de co-évolution)
- **traumatismes** : accidents de la route, arrivent au hasard

Maladie transmissible : beaucoup dans les pays pauvres, aggravés par la dénutrition, les mauvaises conditions de vies et les infections (ex : VIH)

2) Paludisme

Paludisme : maladie **parasitaire** (moustique) liée au climat tropical et à l'élevage (mode de vie Néolithique) : Plasmodium ciblant les GB (au niveau de la glycoprotéine DARC) et les faisant éclater.

- 4 espèces différentes de plasmodium, pas de vaccin
- 1-2 milliards de personnes vivant dans des zones à risques
- **230 millions de personnes atteintes**
- variabilité des sujets → **grande hétérogénéité** des symptômes, évolue vers une **chronicité**
- **enfants < 5 ans** sont les plus grands sujets de décès

Duffy négatif : population africaine **résistante contre plasmodium vivax** car il lui manque la glycoprotéine réceptrice (**DARC**) présente sur la membrane plasmique des globules rouges qui permet au parasite d'entrer dans le GR.

Ex Madagascar :

- mélange de populations **africaines** et **indonésiennes**
- **introgression sur le chromosome 1 des indonésiens** (distribution non liée au hasard) : “Duffy négatif” ⇒ 85% de la population Duffy négatif
- les “Duffy négatif” ont eu plus d’enfants (sélection naturelle ++) tandis que le plasmodium a évolué → il n’a plus besoin de l’antigène Duffy pour établir une infection
- **Mutations ⇒ Le plasmodium est de nouveau pathogène pour l’humain, à cause de la coévolution.**
- *S’il n’y avait pas eu adaptation, le parasite aurait disparu*

Co-évolution : adaptation réciproque des Hommes aux pathogènes et des pathogènes aux hommes, **effort adaptatif permanent**, course aux armements, théorie de la reine rouge de Lewis Carroll.

3) Tuberculose (bacille)

Avant les antibiotiques : bactérie qui touche les **enfants <5 ans**.

Tuberculose :

- **¼ de la population touché par la tuberculose latente** mais ne transmet pas la maladie et n’est pas malade, risque de la développer un jour : 5-15%
- maladie infectieuse qui devient **chronique**
- diversité des mycobactéries → **diversité des symptômes** car coévolution
- pas de vaccin
- cas de co-évolution

VIII. La sélection naturelle évolue aussi

Ex du Covid :

- Il existe un **variant sur le chromosome 3** pouvant impliquer des formes graves du Covid-19.
- Beaucoup de populations portent ce variant, **sauf en Asie orientale**, sans doute à cause d’une sélection naturelle due à un ancien Covid.

Ce qui a pu être un avantage à une époque peut ne plus l’être.

QCM : Co-évolution Homme/maladie (7 QCM)

QCM 1 - Une population humaine respectant les conditions du modèle de Hardy Weinberg doit présenter les conditions suivantes :

- A. Être suffisamment grande pour que l'inverse de son effectif puisse être considéré comme nul.
- B. Être ouverte à l'immigration, à l'émigration mais fermée aux introgressions.
- C. Être non panmictique, c'est-à-dire éviter que les individus choisissent consciemment leur partenaire en fonction de son génotype.
- D. Ne pas être soumise à des pressions évolutives naturelles et culturelles.
- E. Les membres de tout couple procréateur doivent appartenir à la même génération.

QCM 2 - Le paludisme, maladie ancienne, est une étiologie très fréquente. Concernant cette maladie, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le paludisme est une maladie provenant d'une bactérie : le plasmodium.
- B. La sélection naturelle a permis la disparition d'un récepteur membranaire des globules rouges du patrimoine génétique des populations africaines.
- C. Les mécanismes de sélection naturelle et de résistance développés par les populations malgaches, permettent d'éviter toute infection par le P.vivax.
- D. Cet exemple de maladie fait partie d'une des 4 causes de décès actuelles : les maladies transmissibles, les maladies non transmissibles, les traumatismes et les maladies chroniques.
- E. Comme pour le paludisme, des mécanismes de résistance sont aussi retrouvés chez des patients atteints de la Covid.

QCM 3 - Concernant la coévolution de l'Homme et des maladies, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. L'apparition de la vie sur terre date d'environ 500 millions d'années.
- B. Si le modèle d'Hardy Weinberg était respecté, il n'y aurait aucune évolution.
- C. Chez l'homme, une génération est estimée à 75 ans.
- D. Le nombre de mutations connues du Covid est de l'ordre de la centaine.
- E. En microévolution, la dérive désigne le fait que la sélection naturelle est puissante.

QCM 4 - Concernant la coévolution de l'Homme et des maladies, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La sélection naturelle chez l'homme a disparu depuis 2000 ans.
- B. Chez l'homme, il n'y a jamais de sélection naturelle, elle a toujours été culturelle.
- C. Les sujets âgés décèdent souvent de maladies infectieuses, ce qui fait que celles-ci sont un facteur de sélection.
- D. Le fitness ou valeur sélective d'un individu est une valeur qui indique sa capacité à supporter la dérive.
- E. La révolution jennérienne est l'augmentation démographique qui a fait suite à la généralisation du vaccin contre la variole par Jenner.

QCM 5 - Concernant la coévolution de l'Homme et des maladies, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La durée nécessaire d'une spéciation (création d'une espèce) dans l'espèce humaine est de 100 000 ans.
- B. Le virus SARS-COV 2 possède un génome à ADN simple brin.
- C. Chez l'Homme, il y a un polymorphisme de 0,1%.
- D. Les maladies entraînent une augmentation du fitness.
- E. L'arthrose est une maladie très fréquente mais sans valeur de sélection naturelle.

QCM 6 - Concernant la coévolution de l'Homme et des maladies, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Pour parler de coévolution entre l'Homme et une maladie, il faut que celle-ci engage un facteur de sélection important.
- B. Dans le cadre du paludisme, il y a eu une sélection naturelle chez les sujets "Duffy positifs" soit ne possédant pas DARC et donc résistant au plasmodium.
- C. L'altitude est un exemple de méso-environnement, facteur environnemental.
- D. La théorie du Darwinisme social n'étant pas validée, il n'y a actuellement pas de preuve de l'influence du micro-environnement sur la sélection naturelle.
- E. Les maladies chroniques, touchant essentiellement des personnes en âge de procréer, sont un exemple de sélection naturelle.

QCM 7 - Concernant la coévolution de l'Homme et des maladies, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Les virus (tels que le SARS-COV 2) ont de très nombreuses espèces car ils peuvent muter très rapidement.
- B. Pour être d'une même espèce, deux bactéries doivent soit avoir des propriétés communes, soit se ressembler morphologiquement ou partager des séquences d'ARNm 16S communes.
- C. Une génération chez les bactéries est de l'ordre de 5 à 48h.
- D. La distance géographique ou culturelle fait partie d'un effet fondateur.
- E. Les guerres et massacres ont entraîné la restriction de la variabilité du chromosome X.

CORRECTIONS DES QCM : Co-évolution Homme/maladie

QCM 1 - ADE	QCM 2 - BE	QCM 3 - B	QCM 4 - E	QCM 5 - CE
QCM 6 - AD	QCM 7 - CD			

QCM 1 - ADE

B. La population humaine doit être justement fermée à l'immigration et à l'émigration de sujets dont la population parente n'aurait pas les mêmes fréquences alléliques et être fermée aux introgressions (espèces fantômes en Afrique).

C. La population humaine doit être PANMICTIQUE, c'est-à-dire sans choix conscient ou inconscient du génotype du conjoint, lors des unions (la définition était donc vraie).

QCM 2 - BE

A. Le paludisme est une maladie provenant d'un parasite.

B. (VRAI) Les Duffy-Négatifs.

C. Dans le cours il est donné l'exemple de malgaches Duffy-négatifs infectés par le paludisme. Cela est possible car le parasite a rompu sa dépendance à l'antigène Duffy.

D. Il n'y a que trois catégories de causes de décès actuelles : les maladies transmissibles, les maladies non transmissibles (chroniques), les traumatismes.

E. (VRAI) Des patients atteints des formes sévères de la Covid ont des variants particuliers de la région des chromosomes 3 par exemple.

QCM 3 - B

A 3,5 milliards d'années.

C. 25 ans.

D. L'ordre du millier.

E. La dérive est un mécanisme de l'évolution se basant sur la variation aléatoire des fréquences alléliques au sein d'une population et au cours des générations. Elle est donc différente de la sélection naturelle !

QCM 4 - E

A. Pas du tout, elle existe toujours.

B. Les 2 coexistent.

C. Un facteur est "de sélection" s'il touche des individus susceptibles d'avoir des enfants, ici on nous parle de personnes âgées donc aucune sélection ne va s'appliquer. En plus de cela, il est dit dans le cours que les maladies infectieuses touchent surtout des individus jeunes !

D. Sa capacité à supporter la sélection naturelle.

QCM 5 - CE

A. 1 000 000 ans (6 zéros).

B. ARN simple brin.

C. Vrai \Rightarrow on se ressemble à 99,9%.

D. Maladie = DIMINUTION du fitness car diminution des fonctions reproductives et donc moins de transmission du génome aux populations qui suivent.

E. Vrai \Rightarrow car cette maladie ne modifie pas le fitness (les personnes touchées ne sont plus en âge de se reproduire).

QCM 6 - AD

- A. Vrai, la maladie ne doit pas tuer au hasard et doit assurer une sélection naturelle ciblant ainsi certains sujets avant ou pendant l'âge de procréation. (important à comprendre !!).
- B. Ce sont les "duffy négatif" qui ne possèdent pas la DARC et donc qui ont été sélectionnés au fil des générations.
- C. L'altitude est un exemple de MACRO-environnement (l'Homme ne peut pas y échapper !).
- E. C'est le cas des maladies infectieuses, les maladies chroniques n'ont pas de pouvoir de sélection naturelle.

QCM 7 - CD

- A. Il n'y a pas d'espèces chez les virus car ils ne peuvent pas se reproduire d'eux même (besoin d'un hôte).
- B. ARN_{16S} (désolé pour le piège méchant).
- E. Cela à entraîner la restriction du chromosome Y car c'est les hommes qui allaient à la guerre.

FICHE DE COURS 4 : Cancérologie

I. Introduction à la cancérologie

1) Définitions

Tumeur = **néoplasie** (= nouvelle croissance) : prolifération cellulaire **anormale autonome** qui échappe aux mécanismes de la régulation de l'organisme.

Attention ! : une tumeur ne signifie pas cancer (elle peut être bénigne).

Tumeur bénigne : **prolifération cellulaire anormale, autonome** (néoplasie) qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme, mais qui ne produit **pas de métastases** et ne récidive pas si elle est enlevée complètement (Ex : *Adénome* au niveau d'une glande).

Tumeur maligne : en revanche ici, il s'agit bien d'un **cancer** ! C'est une **prolifération cellulaire anormale** qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme qui s'étend à d'autres parties du corps, produit des **métastases** et risque de **récidiver** après son retrait. (Ex : *Adénocarcinome* au niveau d'une glande)

2) Type de cancer

Tissu d'origine du cancer (= tumeurs malignes)	Type de cancer	Exemples
<u>Epithélium</u>	Carcinome	Ep. Glandulaire : <i>adénocarcinome</i> Ep. Malpighien : <i>carcinome épidermoïde</i>
<u>Tissu Conjonctif</u>	Sarcome	T. Adipeux : <i>liposarcome</i> T. Osseux : <i>ostéosarcome</i>
<u>Tissu hématopoïétique</u>	Varie en fonction de la lignée cellulaire	<i>Lymphome</i> ou <i>leucémie lymphoïde</i> (lymphocytes)
<u>Mélanocytes</u>	Mélanome	
<u>Tissu nerveux</u>	Varie en fonction du type cellulaire	<i>Glioblastome</i> (cellules gliales) (tumeur du tissu nerveux la plus fréquente et la plus grave)
<u>Cellules germinales/embryonnaires</u>	Varie en fonction du type cellulaire	<i>Séminome</i> (cellules germinales des testicules) <i>Blastome</i> (tumeur maligne d'origine embryonnaire)

3) Épidémiologie des cancers

Dans le monde :

Le cancer est la **seconde cause** de mortalité derrière les maladies cardiaques.

En 2012 : 14 millions de nouveaux cas et 8 millions de décès (12,5 % des décès planétaires).

En 2050 (augmentation pollution et augmentation population) : 27 millions de nouveaux cas prévus.

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

En France :

Le cancer est la **première cause** de mortalité.

Touche plus les **hommes** que les femmes et surtout les personnes de **plus de 50 ans**.

Le nombre de nouveaux cas et la mortalité sont en **baisse**.

Les tumeurs les plus fréquentes sont les **carcinomes** (au niveau d'un épithélium), et particulièrement :

- **Cancer du poumon** : première cause de décès par cancer. **!/ Exception** : le nombre de cas et la mortalité sont en **augmentation** chez la femme.
- Cancer colorectal (carcinome colorectal).
- Cancer du sein (carcinome mammaire).
- Cancer de la prostate (carcinome prostatique).

II. Facteurs de risque et prévention des cancers

Facteur de risque : attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

Important !/ : Le principal facteur de risque de développer un cancer est **l'âge**.

Environ **10%** des cancers sont **héréditaires**.

Il existe des causes de mortalité par cancer qui sont évitables :

- 1ère cause : Tabac, tabagisme actif et passif (différents types de cancers : poumon, ORL, digestifs, urologiques, gynécologiques)
- 2ème cause : Alcool (même une consommation faible augmente le risque de cancer)

Il existe également d'autres facteurs de risques :

Facteurs de risques	Exemples
Facteurs de risques nutritionnels	<u>Augmente le risque</u> : <i>surpoids, viande rouge, sel, charcuterie, compléments alimentaires à base de bêta carotène...</i> <u>Diminue le risque</u> : <i>activité physique, allaitement, fruits et légumes, fibres...</i>
Facteurs de risques environnementaux et expositions professionnelles	Gaz d'échappement diesel, Formaldéhyde, Amiante (risque de mésothéliome)
Facteurs de risques infectieux	Papilloma virus HPV (<i>quasi-totalité des cancers du col de l'utérus</i>)

40% des cancers pourraient être évités en adoptant une meilleure hygiène de vie.

Dans cette optique, il est possible d'agir sur les facteurs de risques au niveau de la société comme interdire de fumer dans des lieux publics clos, proposer le vaccin anti HPV et anti-hépatite B (cancers hépatiques)...

On peut également dépister pour permettre un traitement curatif (si la lésion est **pré cancéreuse** ou si le cancer est **localisé**) : *mammographie > 50 ans, frottis cervico-utérin de 25 à 65 ans*

Enfin, on peut aussi traiter les lésions précancéreuses : *conisation (enlever une partie du col de l'utérus)...*

III. Cancérogenèse

1) Étapes de la cancérogenèse

La cancérogenèse désigne l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse.

Le cancer résulte de la multiplication de cellules qui échappent aux mécanismes régulant **l'homéostasie tissulaire (prolifération, survie et différenciation cellulaire)** menant à une prolifération illimitée, une survie illimitée et une absence de différenciation cellulaire. Puis ces cellules acquièrent les capacités **d'envahir** les tissus avoisinants (**envahissement locorégional**) et à distance (**métastases**).

C'est un processus multi-étapes prenant des années et dépendant du type de cancer, **agressif** ou **indolent**.

La cancérogenèse se déroule en **3 étapes** :

1. **L'initiation** ⇒ un **facteur cancérigène** (UV, virus HPV) va causer des **lésions** rapides, irréversibles et transmissibles de l'ADN. On obtient une cellule transformée.
2. **La promotion** ⇒ les lésions sont entretenues par l'exposition prolongée, répétée ou continue à une substance (cytokines, facteurs de croissance, hormones ⇒ **facteurs mitogènes**). On obtient un clone de cellules pré-tumorales.
3. **La progression** ⇒ acquisition des capacités de **prolifération** et de **survie cellulaire, perte de différenciation**, acquisition des capacités **d'invasion locale** et de **dissémination à distance**. Il s'agit alors d'un cancer.

2) Exemple de cancérogenèse : carcinome épidermoïde du col utérin

a) État normal

Dans une cellule normale, la protéine suppresseur de tumeur **pRb** est liée avec le facteur de transcription **E2F** ce qui **inhibe** l'action de E2F et ainsi la transcription de gènes impliqués dans la réplication de l'ADN et la progression de la cellule vers la phase S du cycle cellulaire.

⇒ **Dans une cellule normale, la libération de E2F est contrôlée ce qui permet le contrôle de la prolifération cellulaire.**

On retrouve aussi **P53** suppresseur de tumeur qui entraîne la mort par apoptose des cellules qui possèdent des lésions de l'ADN.

Dans un col normal, la surface est lisse, sans lésion et recouverte par un épithélium malpighien (observation par colposcopie). Par frottis cervical et observation au microscope, on sait que les cellules ont un petit noyau et un grand cytoplasme.

b) Infection par le HPV

Effet cytopathogène : le virus se sert des enzymes de la cellule pour se répliquer et synthétiser ses propres protéines. Cela a pour conséquence de donner un aspect morphologique particulier et reconnaissable des cellules, du fait de leur gros noyau = **Koilocytes**.

L'oncoprotéine virale **E7** va se lier à pRB ce qui va provoquer la **libération** du facteur de transcription E2F ce qui va causer une progression du cycle cellulaire et favoriser la **prolifération**.

Ces cellules infectées au niveau basal vont proliférer vers la surface de la cellule, tout en accumulant des mutations au sein de l'ADN, formant une lésion malpighienne intra-épithéliale. Au niveau macroscopique, le col présente d'abord une lésion blanchâtre plane, puis des boursouflures et ulcérations lors de la progression en cancer.

Ce virus à **ADN double brin** est transmissible par contact direct peau/peau ou muqueuse/muqueuse et est responsable des cancers du col de l'utérus.

c) Infection persistante

Le génome viral va **intégrer l'ADN** de la cellule hôte.

Le virus va alors produire la protéine virale **E6** qui va **dégrader P53 et donc inhiber l'apoptose** et **favoriser la survie** de cellules ayant des lésions à l'ADN. Les mutations vont donc s'accumuler et on observe des anomalies de prolifération, de survie et de différenciation.

Dans l'ordre chronologique, les étapes morphologiques de l'évolution d'un cancer épithélial sont : **état normal** ⇒ **dysplasie légère/modérée/sévère** = **carcinome in situ** = **carcinome intra épithélial**.

Le carcinome in situ va envahir d'autres territoires et devenir **invasif** en franchissant la membrane basale et en envahissant le tissu conjonctif sous-jacent.

Le processus de carcinogenèse prend **plusieurs années**.

Les cellules présentent des anomalies **histologiques** :

- Perte de différenciation ;
- Densité accrue des cellules ;
- Les cellules sont identiques à tous les étages de l'épithélium ;
- Les cellules ont l'aspect immature des cellules basales.

Les cellules présentent également des anomalies **cytologiques** :

- Augmentation du volume du noyau +++ ;
- Accumulation d'ADN ⇒ noyau avec beaucoup de chromatine ;
- Contours irréguliers ;
- Perte de volume cytoplasmique.

Un facteur carcinogène est à l'origine des anomalies moléculaires qui s'accumulent.

Ces anomalies entraînent une dérégulation des fonctions de prolifération, de différenciation et de survie.

Si cet état persiste, des anomalies morphologiques vont apparaître et croître au niveau cellulaire et au niveau de l'épithélium (anomalies histologiques) avec des cellules atypiques qui prolifèrent qui sont de moins en moins différenciées.

Important ! : ces anomalies morphologiques croissantes intra-épithéliales se nomment **dysplasies**. Une dysplasie peut être légère (= de bas grade), modérée ou sévère (= de haut grade pour les deux).

3) Extension du cancer

L'extension d'un cancer se fait d'abord par contiguïté des tissus adjacents sous la forme d'une invasion **loco-régionale**.

Ensuite, en passant la barrière épithéliale il va se disséminer **à distance** et former des métastases (=carcinome invasif). Il a franchi la membrane basale et envahi le tissu conjonctif sous-jacent et peut à présent se propager à distance par voie lymphatique (ganglion sentinelle), sanguine, intra-canaire (voies urinaires) et intra-cavitaire (péritoine, plèvre, méninges). La croissance tumorale est permise par néoangiogenèse et addition de protéines de surface pour se cacher des cellules inflammatoires. Après infiltration, le carcinome peut développer des clones mimant la différenciation du tissu d'origine : par exemple en produisant de la kératine intracellulaire (kératinisation), ce qui permet d'identifier les cellules cancéreuses comme des cellules épithéliales (alors qu'elles ne sont plus dans l'épithélium).

4) Génome tumoral

La majorité des cancers surviennent de manière **sporadique** (= occasionnellement) et sont provoqués par des **facteurs carcinogènes** (tabac, HPV...).

Les autres cancers (5-10%) sont des **formes familiales**, héréditaires (*Ex : mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 dans le cancer du sein et de l'ovaire qui sont impliqués dans les réparations des cassures double brin de l'ADN*).

Au cours des divisions cellulaires, des **mutations** s'accumulent. La tumeur primitive et les métastases sont génétiquement différentes, ce sont des **sous-clones** (le traitement peut exercer une pression de sélection sur certains sous-clones).

Les mutations à l'origine du cancer sont **peu nombreuses** (entre 5 et 10) et sont appelées les **mutations conductrices ou driver**. Ces mutations touchent des **oncogènes** ou des **gènes suppresseurs de tumeur**. Il y a un deuxième type de mutations : les mutations dites passagères ou accompagnatrices, qui sont très nombreuses du fait de l'instabilité génétique mais jouent peu de rôle dans le développement du cancer.

Oncogène :

- **Gène dont le gain de fonction** induit la prolifération et/ou la survie cellulaire.
- (Autre définition : gène qui lorsqu'il est **activé** par une mutation donne un avantage sélectif de croissance à la cellule qui le possède.)
- Code pour des protéines induisant la prolifération et/ou la survie cellulaire. Facteurs de transcription, protéines de la signalisation intracellulaire, facteurs de croissance et leurs récepteurs.
- Il peut provenir d'un génome viral (Ex : E7 et HPV).
- Il peut aussi provenir d'une mutation comme par exemple la translocation des gènes ALK et EML4. ALK est un récepteur à activité Tyrosine kinase théoriquement exprimé pendant le développement (signal de transduction pro-prolifératif) mais non exprimé dans les cellules pulmonaires. Après cassure sur le chromosome 2 et réarrangement du brin cassé par retournement, une partie du gène ALK fusionne avec EML4. Grâce au promoteur de EML4, le site enzymatique de ALK est **activé** de façon permanente et indépendamment de son ligand. Les cellules pulmonaires acquièrent ainsi une capacité de prolifération incontrôlée et un adénocarcinome se développe.
- La connaissance de la nature de la mutation est primordiale dans le choix des thérapeutiques. Il existe des molécules thérapeutiques agissant sur la protéine anormalement exprimée. Par exemple, Crizotinib inhibe le site enzymatique de ALK de fonctionner, empêchant le développement tumoral.

Gène suppresseur de tumeur :

- Gène dont **la perte de fonction** favorise la prolifération et/ou la survie cellulaire.
- Autre définition : gène qui lorsqu'il est **inactivé** par une mutation donne un avantage sélectif de croissance à la cellule qui le possède.
- Cette perte de fonction est généralement bi-allélique (le 2ème allèle deviendra inactif dans la cellule tumorale) et peut-être due à une délétion partielle ou totale du gène.
- Ils sont impliqués dans la plupart des **syndromes de prédisposition génétique au cancer** (ex : le gène p53 est le gène le plus souvent concerné : 35 % des mutations. C'est un facteur de transcription impliqué dans la réparation de l'ADN, l'apoptose et la sénescence).
- Ils codent des protéines dont la fonction est anti-proliférative et pro-apoptotique et **contrôlant positivement** la différenciation, et des protéines contrôlant la stabilité du génome

Pour détecter toutes ces mutations, on peut utiliser du séquençage nouvelle génération qui séquence en plus d'un ensemble de gènes, l'ensemble des ARN, les exons ou même l'ensemble du génome.

IV. Diagnostic des cancers

Le dépistage du cancer peut se faire de manière fortuite, par un dépistage organisé (mammographie...), par un dépistage en raison d'un terrain prédisposant (exposition professionnelle, tabac, cancer familial ...). Enfin, le dépistage peut se faire suite à une suspicion clinique ou radiologique, regroupés en 3 grands syndromes :

	Syndrome cachétique et inflammatoire	Syndrome tumoral	Syndrome paranéoplasique
Suspicion clinique ou radiologique	Altération de l'état général et état inflammatoire lié au cancer	Masse compressive envahissante	Tumeur fonctionnelle sécrétante ou maladie auto-immune associée
Signes d'appel cliniques	Ex : asthénie, amaigrissement	Ex : carcinome pulmonaire, toux, hémoptysie	Ex : hypercoagulabilité
Signes d'appel paracliniques biologiques	Ex : élévation de la protéine CRP (inflammation)	Ex : lymphopénie liée à un envahissement médullaire par les cellules cancéreuses	Ex : hyponatrémie (sécrétion inappropriée d'ADH)
Imagerie	Ex : scanner thoracique en cas de symptomatologie respiratoire		

Attention à ne pas confondre dépistage et diagnostic. Le diagnostic d'un cancer est posé par un **examen cytologique** ou **histologique** d'un tissu. Cet examen va renseigner sur la nature de la tumeur, si c'en est une, son **tissu d'origine**, son **site primitif** (organe d'origine)...

V. Evaluation pronostique du cancer

Pour faire une évaluation pronostique d'un cancer, on va chercher :

Son stade ⇒ évaluer l'**extension** du cancer.

Sa classification TNM ⇒ suite à des examens histologiques et radiologiques, évalue la **taille** de la tumeur, le **degré d'envahissement ganglionnaire** et l'existence ou l'absence de **métastases**.

Son grade ⇒ déterminer l'**agressivité** du cancer en associant un ou plusieurs éléments anatomo-cytopathologiques (atypie cytonucléaire, mitoses et index de prolifération).

Ses anomalies moléculaires ⇒ déterminer la mise en place d'une **hormonothérapie** et prédire la réponse à celle-ci (Ex : *expression du récepteur aux oestrogènes dans le cancer du sein et traitement par le tamoxifène qui entre en compétition avec les oestrogènes ce qui va inhiber la croissance tumorale*).

Enfin, pour proposer un traitement adapté au patient, il convient d'évaluer son état général (PS0 à PS4, PS0 étant un état asymptomatique et PS4 étant un état grabataire) et de réaliser un bilan biologique et fonctionnel pour évaluer l'état des différents appareils.

VI. Traitements des cancers

- chirurgie
- radiothérapie
- soins de support
- traitements médicaux (chimiothérapies, thérapies ciblées, hormonothérapies, immunothérapies)

Chimiothérapie : nécessité d'une preuve histologique de cancer. Utilisation seule ou associée à la chirurgie et/ou à la radiothérapie.

Immunothérapie : transfert adoptif de cellules

Ces traitements visent à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales. Pour cela, des cellules immunitaires sont sélectionnées et/ou modifiées en laboratoire puis réinjectées dans l'organisme du patient.

Par exemple, dans le traitement des "CAR – T cells", les lymphocytes T prélevés dans le sang du patient sont génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs spécifiques (pouvant repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales) à leur surface.

Les lymphocytes T modifiés (CAR – T – Cells) sont cultivés en laboratoire et prolifèrent par millions avant d'être réinjectés au patient. Continuant à se multiplier in vivo, les cellules vont pouvoir reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

QCM : Cancérologie (16 QCM)

QCM 1 - A propos des tumeurs :

- A. Une tumeur maligne née de tissu osseux est un ostéosarcome.
- B. Une tumeur bénigne née d'un épithélium est un carcinome.
- C. Certaines tumeurs malignes peuvent toucher les cellules reproductrices.
- D. Un adénocarcinome est une tumeur maligne née de cellules médullaires.
- E. Une tumeur bénigne peut produire des métastases.

QCM 2 - A propos de l'épidémiologie des cancers :

- A. En France, les hommes sont plus touchés que les femmes par les cancers.
- B. Les personnes qui ont plus de 50 ans sont les plus touchées.
- C. Le cancer le plus fréquent est le cancer du poumon.
- D. Dans notre pays, le nombre de nouveaux cas et la mortalité des cancers en général sont en hausse.
- E. Les tumeurs les plus fréquentes sont les adénomes.

QCM 3 - A propos de l'épidémiologie des cancers :

- A. Le principal facteur de risque du cancer est l'âge.
- B. Contrairement à la pensée commune, le tabac n'impacte que peu la survenue de cancers.
- C. En adoptant une meilleure hygiène de vie, 80 % des cancers seraient évités.
- D. L'alcool, même en faible quantité, augmente le risque de survenue de cancers.
- E. On recense 8 millions de nouveaux cas en 2012.

QCM 4 - A propos de la cancérologie :

- A. L'expression du récepteur aux œstrogènes dans le cancer du sein est un marqueur de mauvais pronostic.
- B. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, qui codent pour des protéines impliquées dans la réparation des cassures double brin de l'ADN, augmentent le risque de carcinome du sein et de l'ovaire.
- C. L'immunothérapie consiste à renforcer le système immunitaire du patient pour qu'il soit capable de lutter contre les cellules cancéreuses, c'est le cas du vaccin anti-papillomavirus humain.
- D. Les mutations dites passagères ou accompagnatrices sont peu fréquentes, et jouent ainsi peu de rôle dans le développement du cancer.
- E. Le crizotinib est utilisé dans les cancers du col de l'utérus dans le but de cibler le gène ALK, afin de bloquer la croissance et la propagation tumorale.

QCM 5 - Concernant le diagnostic et le traitement des cancers, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Une augmentation de la CRP due à une inflammation peut évoquer un syndrome tumoral et donner lieu à un dépistage pour suspicion de cancer.
- B. On peut poser un diagnostic de cancer en faisant un examen paraclinique, par exemple en mesurant le taux de sodium dans le sang.
- C. On peut déterminer si une cellule cancéreuse provient d'une métastase ou d'une tumeur primitive en trouvant son organe d'origine grâce à des antigènes spécifiques de cet organe exprimés dans cette cellule.
- D. Un tissu cancéreux d'aspect peu différencié est peu agressif.
- E. La protéine ALK provoque une prolifération de la cellule, elle permet de marquer les cellules cancéreuses en microscopie optique mais est également une cible des inhibiteurs de la tyrosine kinase utilisés dans les traitements anticancéreux.

QCM 6 - Concernant le génome tumoral, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La mutation du gène BRCA1 est héréditaire et prédispose au cancer du sein.
- B. La prise d'un traitement anti-cancéreux peut aboutir à une sorte de "sélection naturelle" des sous-clones les plus résistants, cela est dû à leur hétérogénéité.
- C. Le gène le plus souvent surexprimé dans les cancers est p53 : sa mutation provoque une augmentation de la prolifération cellulaire.
- D. Les mutations des gènes drivers sont graves mais peu fréquentes, alors que les mutations accompagnatrices sont très fréquentes mais moins graves.
- E. Dans la mutation d'un gène réparateur de l'ADN, il faut généralement que les deux allèles soient mutés pour aboutir au développement d'une tumeur.

QCM 7 - A propos des risques de développer un cancer, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le principal facteur de risque du cancer est le tabac.
- B. Même une consommation faible d'alcool augmente les risques de cancer du sein.
- C. L'allaitement diminue le risque de cancer.
- D. Environ 20% des cancers sont héréditaires.
- E. L'amiante augmente le risque de mésothéliome.

QCM 8 - Concernant le cancer, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Une tumeur bénigne ne constitue pas un cancer car, même si elle peut produire des métastases, elle ne récidive pas quand on la retire.
- B. Le nombre de nouveaux cas mondiaux de cancer est en hausse, alors qu'en France il diminue.
- C. Les cancers peuvent être causés par l'hérédité, mais également par des causes évitables, comme le tabac ou l'alcool.
- D. Agir sur les causes évitables du cancer a un grand bénéfice, en effet cela pourrait permettre d'éviter environ 40 % des cancers.
- E. Le dépistage des cancers permet un traitement préventif, car la tumeur est encore localisée.

QCM 9 - A propos du cancer épidermoïde du col utérin, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme.
- B. Les anomalies moléculaires sont responsables d'une dérégulation des fonctions cellulaires de prolifération, de survie et de différenciation.
- C. Un carcinome est dit invasif lorsqu'il n'est plus de surface, c'est-à-dire qu'il a dépassé en profondeur la membrane basale et a envahi le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium.
- D. Il est caractérisé par une augmentation du volume du noyau des cellules.
- E. Il est caractérisé par une densité réduite des cellules.

QCM 10 - A propos des cancers, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le carcinome in situ est intra-épithélial et présente des anomalies morphologiques similaires aux dysplasies sévères.
- B. Diagnostiquer un cancer est permis par l'examen des tissus et des cellules d'un échantillon de tissu tumoral primitif ou métastatique.
- C. Les mutations passagères sont fréquentes mais ont peu d'impact dans le développement des cancers, contrairement aux mutations conductrices, peu nombreuses, qui jouent un rôle important dans ce processus.
- D. On peut mesurer l'index de prolifération de cellules dans un tissu à l'aide d'anticorps anti Ki67.
- E. Les mutations conductrices ne touchent que des gènes suppresseurs de tumeur, gènes dont la perte de fonction favorise le processus oncogénique.

QCM 11 - A propos du cancer, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. En France, le cancer est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiaques.
- B. Parmi les plus de 50 ans, les hommes sont plus atteints du cancer que les femmes en France.
- C. La croissance tumorale nécessite une néo angiogenèse.
- D. La mortalité est en baisse pour tous les cancers.
- E. La tumeur primitive et ses métastases ont des génomes différents, car les mutations évoluent dans le temps et l'espace.

QCM 12 - A propos de la cancérologie, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Tous les cancers du col de l'utérus sont causés par des virus à ADN double brin : les papillomavirus.
- B. La conisation du col utérin est une technique préventive contre le cancer consistant à faire l'ablation d'un fragment du col de l'utérus afin de retirer la partie suspecte.
- C. La promotion d'un cancer est favorisée par des stimuli mitogènes comme des cytokines.
- D. Le facteur de transcription E2F est bloqué par la protéine du rétinoblastome s'ils sont conjugués, empêchant la progression de la cellule dans le cycle cellulaire.
- E. Dans le cancer du col de l'utérus, la protéine virale E7 va stimuler la prolifération cellulaire par libération du facteur de transcription E2F, alors que E6 va induire l'apoptose.

QCM 13 - A propos de la cancérologie, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Une dysplasie modérée est dite de bas grade.
- B. Un carcinome passe de "in situ" à invasif en détruisant la membrane basale.
- C. Les métastases peuvent se former par voie lymphatique et sanguine uniquement.
- D. Les mutations de BRCA1 ou BRCA2 prédisposent à un cancer du sein et de l'ovaire.
- E. BRCA1 et BRCA2 sont des gènes pro-apoptotiques.

QCM 14 - A propos de la cancérologie, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Lors d'une dysplasie sévère, les cellules ont un noyau de grande taille et très chromatique, et des contours irréguliers.
- B. Il y a trois étapes de la cancérogenèse, qui sont dans l'ordre: initiation, progression, promotion.
- C. Lors de l'étape de progression, on a une exposition prolongée à un facteur carcinogène qui entretient et stabilise la lésion initiée.
- D. L'alcool est la deuxième cause de mortalité par cancer évitable, même une consommation faible augmente le risque.
- E. 40 % des cancers pourraient être évités.

QCM 15 - A propos de la cancérologie, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. L'asthénie et l'amaigrissement sont des signes cliniques d'altération de l'état général, qui doivent faire évoquer l'hypothèse d'un cancer dans l'esprit du médecin.
- B. Le diagnostic du cancer peut se faire par l'examen clinique.
- C. Il est important de déterminer l'organe d'origine du cancer après découverte de cellules malignes par analyse anatomo-cytopathologique.
- D. Plus le pourcentage de cellules en division est élevé, plus le score d'agressivité d'un cancer sera élevé.
- E. Il est impossible de faire une chimiothérapie sans preuve histologique de la présence d'un cancer pouvant y être sensible.

QCM 16 - A propos de la cancérogénèse, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La cancérogénèse désigne l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse.
- B. La cancérogénèse se déroule en 3 étapes : l'initiation, la progression puis la promotion
- C. La majorité des cancers surviennent de manière occasionnelle et sont provoqués par des facteurs carcinogènes (tabac, HPV...).
- D. Les mutations à l'origine du cancer touchent des oncogènes qui codent pour des protéines inhibant la prolifération et/ou la survie cellulaire.
- E. Les gènes suppresseur de tumeur sont impliqués dans la plupart des syndromes de prédisposition génétique au cancer.

CORRECTION DES QCM : Cancérologie

QCM 1 - AC	QCM 2 - ABC	QCM 3 - AD	QCM 4 - BC	QCM 5 - CE
QCM 6 - ABDE	QCM 7 - BCE	QCM 8 - BCD	QCM 9 - BCD	QCM 10 - ABCD
QCM 11 - BCE	QCM 12 - ABCD	QCM 13 - BD	QCM 14 - ADE	QCM 15 - ACDE
QCM 16 - ACE				

QCM 1 - AC

- B. Tumeur maligne.
- C. (VRAI) Comme par exemple dans le séminome.
- D. Née d'une glande.
- E. Seules les tumeurs malignes peuvent en produire.

QCM 2 - ABC

- D. En baisse.
- E. Les carcinomes.

QCM 3 - AD

- B. Faux et archi faux, c'est l'un des premiers facteurs de risque (arrêtez tant que vous pouvez :)).
- C. 40 %.
- E. 14 millions (8 étant le nombre de décès).

QCM 4 - BC

- A. Au contraire, car on va pouvoir donner une molécule qui, en entrant en compétition avec les œstrogènes, va inhiber la prolifération cellulaire dépendante de ces œstrogènes et ainsi diminuer la croissance tumorale.
- D. Elles sont fréquentes.
- E. Cancer du poumon (adénocarcinome).

QCM 5 - CE

- A. Un syndrome cachectique et inflammatoire, le reste est vrai.
- B. Cela ne permet pas de poser le diagnostic de cancer, car ça ne donnera qu'une suspicion. Le diagnostic est posé grâce à une biopsie (analyse de tissu tumoral).
- D. Il est particulièrement agressif.

QCM 6 - ABDE

- C. P53 est un gène suppresseur de tumeur, qui sera désactivé par les mutations dans les cancers.

QCM 7 - BCE

- A. C'est l'âge !
- D. 10%.

QCM 8 - BCD

- A. Une tumeur bénigne ne produit pas de métastase.
- E. Un traitement curatif, rien à voir avoir la présence de métastases ou non.

QCM 9 - BCD

- A. C'est le cancer du sein.
- E. La densité est augmentée.

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

QCM 10 - ABCD

E. Touchent également des oncogènes.

QCM 11 - BCE

A. En France, c'est la première cause de mortalité. L'item serait vrai "dans le monde".

D. Attention la mortalité due au cancer du poumon est en hausse chez les femmes.

QCM 12 - ABCD

E. E6 inhibe l'apoptose : ils induisent tous les deux une survie et prolifération cellulaire.

QCM 13 - BD

A. Une dysplasie modérée est de haut grade, comme une dysplasie sévère, les dysplasies légères sont de bas grade quant à elles.

C. Elles peuvent se former aussi par les voies intra-canaliaires (voies excrétrices urinaires), intra-cavitaires (péritoine, plèvre, méninges).

E. BRCA1 et BRCA2 codent des protéines impliquées dans la réparation des cassures double brin de l'ADN.

QCM 14 - ADE

B. C'est initiation, promotion, progression.

C. C'est lors de la promotion.

E. (VRAI) « ne pas fumer, éviter l'alcool, bouger plus, manger mieux ».

QCM 15 - ACDE

B. Par l'examen cytologique/histologique.

QCM 16 - ACE

B. 3 étapes : Initiation, Promotion et Progression.

D. Les oncogènes codent pour des protéines INDUISANT la prolifération et/ou la survie cellulaire (pas d'inhibition ici !).

FICHE DE COURS 5 : Environnement et santé

- Environnement général + santé : aspects de la santé humaine dont la qualité de vie générale/au travail (facteurs physiques, esthétiques, biologiques, sociaux et psychosociaux).
- Le rôle de facteurs environnementaux dans l'apparition de certaines maladies est de plus en plus suspecté.

I. L'environnement

1) Définition

Ensemble des **éléments biotiques** (liés aux êtres vivants) + **abiotiques** (facteurs non vivants : eau, air...) qui entourent une espèce et lui permettent de vivre.

Support de la vie + élément clé de notre survie, dangereusement affecté par nos activités.

2) Source de maladie

Pollution : plusieurs millions de décès prématurés par an dans le monde.

Prise de conscience récente (écologie, meilleure connaissance de l'origine des maladies, développement de la santé publique, maladie plus vécue comme une injustice qu'une fatalité).

France : politique environnementale guidée par les **PNSE** (plans nationaux santé environnement)

- PNSE 1 (2004-2008), PNSE 2 (2009-2013), PNSE 3 (2015-2019) & PNSE 4 (2020-2024)

a) PNSE 3 : continuité + nouvelles questions

- Réduire l'usage des pesticides
- Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens
- Vigilance sur les nanomatériaux
- Réduire la contamination des sols, améliorer la qualité de l'eau
- Qualité de l'air

b) PNSE 4 : "Mon environnement; ma santé"

- Mieux connaître les effets des expositions environnementales sur la santé des populations
- Informer/communiquer/former les professionnels et citoyens
- Réduire les expo. environnementales qui affectent la santé
- +++ d'actions concrètes sur les territoires

- Thématique prioritaire : **qualité de l'air intérieur**

II. Santé/médecine environnementale

1) Définitions

- ❖ **Santé environnementale** : elle vise à prouver et interpréter les liens entre dégradation de l'environnement et santé (via épidémiologie, toxicologie, exposologie)
- ❖ **Médecine environnementale** : prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades atteints de différentes maladies/affections dont on a prouvé leur origine environnementale.

2) Médecine environnementale

Repose sur la classification et la définition de maladies et sur la reconnaissance de leur origine environnementale.

Eléments pouvant avoir un impact néfaste sur notre santé : qualité de l'air, pesticides, ondes électromagnétiques, toxiques alimentaires...

Histoire de la médecine environnementale :

- 1962 : naissance du concept aux Etats-Unis, émis par l'allergologue Theron Randolph (qui décrit le syndrome d'hypersensibilité aux produits chimiques, MCS).
- Années 1980-90: mise en œuvre en Europe (Allemagne surtout) par des médecins généralistes regroupés dans l'Académie de médecine environnementale. Élargissement du domaine pour englober des aspects préventifs et de surveillance de la santé environnementale (biosurveillance).
- Les effets négatifs de l'environnement pour la santé deviennent une source de préoccupation majeure (accident de Tchernobyl en 1986).
- Certains domaines sont liés avec la médecine environnementale : épidémiologie, toxicologie, écologie, médecine tropicale et du travail.

III. Radon et santé

1) Généralités

Il provient de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans la croûte terrestre, il est présent partout à la surface de la planète (proportions variées). Il provient surtout des sous sols granitiques et volcaniques.

→ En France, il est la principale source d'exposition aux **rayonnements ionisants**.

2) Caractéristiques

Physico-chimiques :

- Gaz en conditions ambiantes de température et pression
- Gaz rare
- Inodore et incolore
- Soluble dans l'eau, plus soluble dans les solvants organiques

Nucléaires :

- Émetteur alpha
- 35 isotopes connus (tous radioactifs) dont le **Radon 222**, le plus stable d'entre eux, qui représente la quasi-totalité du radon naturel)

Géographiques :

- Surtout sous-sols granitiques et volcaniques (Bretagne, Vosges, centre de la France, Corse, Pyrénées, Rhône-Alpes)

3) Exposition

Dans l'atmosphère :

- Emission du radon vers l'atmosphère dépend de 2 facteurs :
 - Conditions météorologiques ;
 - Propriétés des sols et roches.

Dans l'eau :

- Dans toutes les eaux naturelles de surface et souterraines.
- Deux origines :
 - Décroissance radioactive du radium dissous dans l'eau (minoritaire) ;
 - Dissolution dans l'eau souterraine d'une partie du radon présent dans la roche (majoritaire) ;
 - La concentration du radon dans l'eau dépend de celle dans la roche, des conditions géochimiques, du temps de séjour de l'eau au sein de cette roche.

Dans les bâtiments : sa concentration dans l'air dépend :

- Des caractéristiques du sol ;
- Des caractéristiques architecturales ;
- De la ventilation, aération et chauffage ;
- Du contact direct avec le sol ;
- De fissures, passage de canalisation à travers les dalles...

4) Exposition professionnelle

Des dispositions spécifiques au radon (en plus de celles de base liées aux rayonnements ionisants) s'appliquent, prévues par le **Code du travail**.

Dans les sous-sols et rez-de-chaussée, et les lieux de travail particuliers (champignonnières, cave, mines...)

Niveaux de référence :

- 300 Bq/m³ : moyenne annuelle de la concentration d'activité du radon dans l'air pour une exposition professionnelle ;
- 100 Bq/m³ : air intérieur des habitations (recommandations OMS).

Evaluation des risques :

- Menée par le salarié compétent désigné ou le conseiller en radioprotection ;
- Dans les zones à potentiels radon ;
- Failles, cavités et autres particularités des sous-sols ;
- Moyens de protection collective existants.

Mesures effectuées si on conclut à un risque de dépassement du niveau de référence.

Moyens de prévention :

- Code du travail ;
- Prévention collective ;
- Obligatoires si le seuil de 300 Bq/m³ est atteint ou dépassé ;
- Ventilation des galeries souterraines ++

5) Métrologie et Biométrie

Différents types de mesure de radon :

- Ponctuelle : durée inférieure à 1h ;
- Intégrée : minimum une semaine ;
- Continue.

Le radon et ses produits de dégradations sont des émetteurs alpha, pas de possibilité de mesure dans l'organisme.

Dépister le radon dans un bâtiment : on mesure la concentration en radon dans l'air dans les différentes pièces, à l'aide d'un dosimètre (mesure intégrée).

- Le dosimètre mesure la concentration de radon présente dans la pièce.
- Les particules alpha émises par le radon heurtent le film du dosimètre, et leur impact est révélé grâce à un procédé chimique.
- Un micro-ordinateur + microscope reconnaissent et comptent les traces de particules alpha du radon.

6) Pathologie : cancer du poumon/bronchopulmonaire

Le radon et ses descendants peuvent pénétrer dans les poumons : **irradiation des voies respiratoires**

Caractéristiques :

- Cancer fréquent, en progression chez les femmes. Principal facteur de risque : tabagisme actif et passif mais d'autres facteurs environnementaux sont reconnus
- Incidence en France : 40 000 nouveaux cas dont 70% chez l'homme
- 11% de l'ensemble des nouveaux cancers chaque année
- 2e cancer le plus fréquent chez l'homme, 3e chez la femme (2e cause de décès par cancer chez la femme)
- Age moyen du diagnostic : 65 ans
- Mauvais pronostic : survie à 5 ans de moins de 20%

Cancer du poumon et radon :

- Radon classé depuis 1987 par le CIRC comme **cancérogène avéré** pour ce cancer : le risque augmente avec la concentration de radon dans l'air et la durée d'exposition.
- Il serait la **2ème cause de cancer du poumon** (derrière le tabac, devant l'amiante)
- 10% des cas de cancer du poumon seraient dus au radon
- 3000 décès par cancer du poumon pourraient être attribuables au radon (soit 10% des décès par cancer du poumon)
- Fumeurs exposés au radon = 3x plus de risque que les non-fumeurs exposés
- Implication du radon dans l'apparition d'autres cancers n'est pas démontrée

7) Prévention

Individuelle : recommandations générales → ouvrir les fenêtres pour aérer, ne pas obturer les sorties d'air, vérifier et entretenir les systèmes de ventilation, faire attention à la qualité de l'air intérieur en cas de travaux de rénovation énergétique.

- Le seuil recommandé par l'OMS pour l'air intérieur des habitations a été divisé par 10, passant de 1000 à 100 Bq/m³.

Collective : Trois plans d'action nationaux de gestion du risque ont été mis en place depuis 2005:

- Les bâtiments existants à usage d'habitation
- Suivi de la réglementation des lieux ouverts au public et de la réglementation applicable aux travailleurs
- Dvp de nouveaux outils de gestion/diagnostic
- Coordination politique (études, recherche)

IV. Pesticides et santé

1) Définitions/classifications

Deux types de pesticides :

- **Phytoprotecteurs/phytopharmaceutiques** (traiter les organismes végétaux) ;
- **Biocides** (détruire/repousser/rendre inoffensifs les organismes jugés nuisibles).

→ Classification des phytoprotecteurs selon leur action :

- Insecticides
- Herbicides
- Fongicides
- Nématicides (vermifuge)
- Rodenticide (rongeurs)
- Défoliants...

→ Classification des phytoprotecteurs selon leur famille chimique (plus d'une centaine) :

- Organochlorés (hydrocarbures chlorés): DDT, DDD
- Organophosphorés (malathion...)
- Carbamates
- Pyréthrinoides
- Triazine
- Pyridines...

→ Classification des biocides:

- Groupe 1 : désinfectants
- G. 2 : produits de protection
- G. 3 : produits de lutte contre les nuisibles
- G. 4 : autres produits biocides

2) Histoire

- Grèce Antique : soufre (insecticide)
- XIXe siècle : développement de la chimie minérale et inorganique
- Années 1930 : développement de la chimie organique
- 1943 : DDT, 1ers organochlorés
- 1944 : herbicide, 2,4-D : composant de l'agent orange pendant la guerre du Viêt-Nam
- 2nd guerre mondiale : organophosphorés

3) Exposition de l'organisme humain

Voies d'exposition : Digestive, respiratoire, cutanée, oculaire

Degré d'exposition : Dosage des substances actives/métabolites dans une matrice biologique, biosurveillance de l'**InVS (Institut national de veille sanitaire)**.

- ❖ Exemple de la cohorte Pélagie en Bretagne : Perturbateurs endocriniens, étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance. Suivi de 3500 mères-enfants réalisé depuis 2002.
- ❖ Exemple de la cohorte chlordécone en Guadeloupe : Insecticide présentant des propriétés hormonales de type oestrogénique (employé dans les plantations de bananes aux Antilles françaises de 1973 à 1993: pollution des sols, contamination de la population)

Le degré d'exposition à un produit dépend de multiples facteurs :

- Type de formulation
 - Propriété physico-chimiques
 - Techniques de préparation
 - Conditions d'utilisation
- Après exposition, il y a distribution dans les organes, puis action ou stockage (organochlorés +++)

Peu d'études en milieu professionnel pour évaluer l'imprégnation.

Exposition en France à de nombreux produits encore inconnus.

4) Intoxications

Intoxications aiguës : centre antipoison, toxicovigilance

- **Rares mais grave**
- Dépend de la quantité, concentration, taux d'absorption du produit

Intoxication aiguë aux organophosphorés : inhibiteurs de cholinestérases = **accumulation d'acétylcholine**

- Réponse exagérée des récepteurs cholinergiques
- **Syndromes muscariniques et nicotiniques** :
 - ◆ Nausées, vomissements, diarrhées ;
 - ◆ Myosis, bradycardie et hypotension, dyspnée, paralysie muscles respiratoires ;
 - ◆ Tachycardie, hypertension ;
 - ◆ Coma convulsif, paralysie des centres respiratoires ;
 - ◆ Le décès peut survenir rapidement, en 5-10min en cas de fortes concentrations (antidote : atropine et pralidoxime).

Intoxications chroniques : données majoritairement **professionnelles** car les agriculteurs sont exposés à des doses relativement importantes

- ★ Difficilement identifiable et transposable à la population générale : études rétrospectives, expositions cumulées, autres facteurs de risques, maladies plurifactorielles...

5) Maladie de Parkinson

Dégénérescence des **neurones dopaminergiques** de la substance noire :

- Étiologie inconnue ;
- Généralement > 60 ans ;
- Triade parkinsonienne : tremblements de repos, hypertonie plastique, akinésie.

Historiquement : exposition accidentelle au MPTP (drogue), qui présente une analogie structurale avec le Paraquat (pesticide).

- plus de cas de Parkinson en zone rurale
- Multiples études rétrospectives, concluant à une augmentation du risque de 50 à 90%
- 2006 : reconnaissance en maladie professionnelle
- 4 mai 2012 : Décret incluant la maladie de Parkinson dans les maladies professionnelles de la Mutualité Santé Agricole (MSA) : indemnisable
- Mais aucune catégorie de phytosanitaires directement identifiée

Méta-analyse de 2016 : 23 publications au total, association forte (>50%) entre **exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Parkinson**

6) Le glyphosate

Herbicide de la famille des aminophosphonate glycine, découvert dans les années 1950

- 1974 : brevet du Roundup par **Monsanto** (un des pesticides les plus utilisés dans le monde) ;
- 1996 : plantes OGM résistantes au glyphosate "Roundup Ready" ;
- 2000 : expiration des brevets de Monsanto ;
- 2020 : herbicide le plus vendu au monde.

Dangerosité :

- 2011 : classé **perturbateur endocrinien "possible"** par l'**ANSES** (agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ;
- 2012 : étude du **Criigen** (Comité de recherche et d'information indépendante sur le génie génétique) controversée ;
- 2015 : classé **cancérogène "probable"** par le centre de recherche international sur le cancer (CIRC) ;
- Risque pour les consommateurs : rôle de l'**EFSA** (autorité européenne de sécurité des aliments) : 2021.

Peu d'études :

- AHS : 2017, pas d'association significative
- Méta-analyse, 2019 : sur-risque de LNH (+41%)
- Etude de 3 cohortes, 2019 : sur-risque de lymphome B à grandes cellules (limitée par la classification non différentielle des herbicides)

En France :

- ❖ 2017 : annonce de la sortie du glyphosate fin 2020, interdiction dans les jardins et espaces publics ;
- ❖ 2019 : interdiction de vente aux particuliers ;
- ❖ France = 1er utilisateur en Europe ;
- ❖ Prévision pour 2021 : Diminution de 50% de l'utilisation.

L'Union Européenne a autorisé l'utilisation du glyphosate jusqu'en décembre 2022.

V. **Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques**

1) Appellations

- Diagnostic individuel : **syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques**
- Diagnostic collectif : **syndrome des bâtiments malsains**
- **Intolérance environnementale idiopathique (IEI)** : symptômes médicalement inexpliqués rapportés par les patients en lien avec une exposition à certaines composantes de l'environnement extérieur ou intérieur
- IEI-MCS : syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques

Médicalement **inexpliqué**, comme :

- ★ Fibromyalgie
- ★ Syndrome de la fatigue chronique
- ★ Syndrome de la guerre du golfe
- ★ Hypersensibilité aux champs électro magnétiques

2) Caractéristiques et épidémiologie

Symptômes variés attribués à la perception, souvent olfactive, d'une substance chimique de l'environnement et jugée nocive par le patient.

Diagnostic difficile, très souvent confondus avec une atteinte respiratoire/allergique.

Prédominance féminine (1,5 femmes pour 1 homme), âge moyen 45-50 ans, pas de disparités selon les catégories socioéconomiques.

QCM : Environnement et santé (12 QCM)

QCM 1 - À propos de la relation entre environnement et santé :

- A. Les éléments biotiques sont des facteurs liés à l'activité des êtres vivants.
- B. La pollution est la cause de plusieurs millions de décès prématurés chaque année dans le monde.
- C. En France, la politique environnementale est guidée par les PNSE.
- D. L'environnement n'a pas d'influence négative sur la santé de la population.
- E. La thématique prioritaire du PNSE 4 (2020-2024) est la réduction des pesticides.

QCM 2 - À propos de la relation entre environnement et santé :

- A. Le PNSE 4 est en continuité des plans précédents avec de nouvelles questions telles que la réduction de l'usage des pesticides.
- B. Le PNSE 3 a eu lieu de 2009 à 2013.
- C. Un des axes principaux du PNSE 4 est de réduire les expositions environnementales affectant notre santé.
- D. La prise de conscience du rôle de l'environnement comme source de maladies est récente.
- E. L'environnement est un ensemble d'éléments seulement biotiques qui entourent une espèce et lui permettent de vivre.

QCM 3 - À propos de la santé et la médecine environnementale :

- A. La médecine environnementale vise à prouver le lien entre une maladie et son origine environnementale.
- B. La médecine environnementale ne prend en charge que les patients atteints de maladies dont l'origine environnementale a été prouvée.
- C. Les ondes électromagnétiques peuvent avoir un impact négatif sur notre santé.
- D. Theron Randolph, allergologue américain, est à l'origine du concept de la médecine environnementale.
- E. La toxicomanie est un des domaines qui est lié à la médecine environnementale.

QCM 4 - À propos du radon :

- A. Il provient de la désintégration de l'uranium.
- B. Il n'est présent que dans certaines zones, majoritairement des sous-sols granitiques et volcaniques.
- C. Ses isotopes ne sont pas tous radioactifs.
- D. Il est la principale source, en France, d'exposition aux rayonnements ionisants.
- E. C'est un émetteur alpha.

QCM 5 - À propos du radon et de la santé :

- A. L'origine majoritaire du radon dans l'eau est la décroissance du radium déjà présent dans l'eau.
- B. La ventilation d'un bâtiment peut avoir des conséquences sur la concentration en radon actif.
- C. Pour prévenir une concentration trop importante dans l'air, les dispositions sont celles liées aux rayonnements ionisants de base.
- D. 100 Bq/m³ est la référence de concentration de radon dans l'air, par an et pour une exposition professionnelle.
- E. Si le niveau de concentration de radon dans l'air dépasse 300 Bq/m³ pour une exposition professionnelle, des mesures sont obligatoirement prises.

QCM 6 - À propos du radon et de la santé :

- A. Le Radon 222 est l'isotope le moins stable parmi les 35 isotopes connus du radon.
- B. La prévention du risque d'exposition au radon repose principalement sur la ventilation des galeries souterraines.
- C. Il est possible de mesurer la concentration en radon dans l'organisme.
- D. Le dosimètre est une mesure intégrée permettant de dépister le radon dans un bâtiment.
- E. En France, il existe des mesures de prévention individuelle et collective pour faire face aux effets du radon sur la santé.

QCM 7 - À propos du radon et de la santé :

- A. Le radon et ses descendants peuvent pénétrer les poumons et ainsi irradier les voies respiratoires.
- B. Le radon est la troisième cause de cancer du poumon.
- C. Le radon est classé comme cancérigène avéré pour le cancer du poumon.
- D. 3000 décès par an du cancer du poumon seraient liés au radon.
- E. Le risque de cancer du poumon augmente avec la concentration en radon à laquelle est exposé le patient.

QCM 8 - A propos des pesticides :

- A. Les biocides servent à traiter les organismes végétaux.
- B. Les rodenticides sont des biocides.
- C. Le malathion est un organophosphoré.
- D. Les organophosphorés apparaissent après la seconde guerre mondiale.
- E. Le DDT et les premiers organochlorés apparaissent au XIXe siècle.

QCM 9 - A propos des pesticides et de la santé :

- A. Les voies digestives et oculaires font partie des voies d'exposition aux pesticides.
- B. Les organochlorés sont particulièrement stockés dans les organes.
- C. Il y a beaucoup d'études sur l'imprégnation des pesticides dans l'organisme en milieu professionnel.
- D. Les intoxications aiguës nécessitent systématiquement d'amener la victime dans un centre antipoison.
- E. L'intoxication aiguë aux organophosphorés entraîne une diminution d'acétylcholine.

QCM 10 - A propos des pesticides et de la santé :

- A. Les intoxications chroniques aux pesticides touchent davantage les professionnels.
- B. Aucune étude n'a démontré de lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson.
- C. Le glyphosate est classé comme cancérigène avéré par le CIRC.
- D. Le glyphosate est classé comme perturbateur endocrinien possible.
- E. Certaines études ont démontré que le glyphosate entraînait un sur-risque de lymphome B à grandes cellules.

QCM 11 - A propos de la maladie de Parkinson :

- A. Elle entraîne une dégénérescence des neurones adrénergiques de la substance noire.
- B. Les tremblements au repos, l'hypotonie posturale et l'akinésie forment la triade parkinsonienne.
- C. La maladie de Parkinson a été reconnue comme maladie professionnelle en 2016.
- D. Il y a plus de cas de Parkinson en zone rurale qu'en zone urbaine.
- E. Les herbicides augmentent plus le risque d'apparition de la maladie de Parkinson que les autres catégories de pesticides.

QCM 12 - A propos du syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques :

- A. C'est un syndrome qui s'explique médicalement par la perception d'odeurs chimiques.
- B. C'est une intolérance environnementale idiopathique.
- C. Les intolérances environnementales idiopathiques présentent des symptômes toujours associés à la perception olfactive d'un élément de l'environnement.
- D. Son diagnostic est difficile.
- E. Il existe une prédominance féminine pour ce syndrome.

CORRECTION DES QCM : Environnement et santé

QCM 1 - ABC	QCM 2 - CD	QCM 3 - BCD	QCM 4 - ADE	QCM 5 - BE
QCM 6 - BDE	QCM 7 - ACDE	QCM 8 - CD	QCM 9 - ABCD	QCM 10 - ADE
QCM 11 - D	QCM 12 - BDE			

QCM 1 - ABC

- D. L'environnement, de plus en plus affecté par nos activités, peut être source de maladies, liées par exemple à la contamination de l'eau...
- E. La thématique prioritaire du PNSE 4 est la qualité de l'air intérieur.

QCM 2 - CD

- A. La réduction de l'usage des pesticides est un des axes du PNSE **3**.
- B. Le PNSE 3 a eu lieu de 2015 à 2019.
- E. C'est un ensemble d'éléments biotiques et abiotiques.

QCM 3 - BCD

- A. C'est la définition de la SANTE environnementale.
- E. La toxicologie ! Qui est l'étude des poisons.

QCM 4 - ADE

- B. Il est présent partout à la surface de la planète.
- C. Tous ses isotopes (35) sont radioactifs.

QCM 5 - BE

- A. C'est la dissolution du radon déjà présent dans les roches.
- C. Il y a des dispositions spécifiques au radon en plus de celles de base.
- D. 100 Bq/m³ = référence pour l'air intérieur des habitations

QCM 6 - BDE

- A. Il est le plus stable.
- C. C'est impossible car le radon et ses produits de dégradation sont des émetteurs alpha.

QCM 7 - ACDE

- B. 2ème.

QCM 8 - CD

- A. Phytosanitaires : organismes végétaux / biocides : nuisibles
- B. Rodenticides = phytosanitaires
- E. Ils apparaissent en 1943.

QCM 9 - ABCD

- E. Entraîne une inhibition des cholinestérase qui entraîne une accumulation d'acétylcholine

QCM 10 - ADE

- B. La méta-analyse de 2016 (23 études) montre une association forte (+50%) entre pesticides et risque de contracter la maladie.
- C. Cancérigène probable.

QCM 11 - D

- A. Neurones dopaminergiques.
- B. Triade parkinsonienne : tremblements au repos, hypertonie plastique, akhésie.
- C. 2006.
- E. Aucune catégoriè particulière de pesticides a été identifiée comme causant la maladie de Parkinson.

QCM 12 - BDE

- A. Ce syndrome ne s'explique pas médicalement.
- C. Les IEI sont associés à des symptômes qui peuvent se déclencher par n'importe quel type de perception d'un élément de l'environnement.

FICHE DE COURS 6 : La sénescence cellulaire et le vieillissement

I. La sénescence cellulaire

1) La sénescence

Désigne un **programme cellulaire** activé en réponse à un **stress sub-létal** (qui entraîne un état proche de la mort).

- Elle conduit à :
 - un **arrêt stable du cycle cellulaire** ;
 - une **résistance à l'apoptose** ;
 - des **modifications nucléaires et morphologiques** ;
 - une **dysfonction des organites intracellulaires** (lysosomes, mitochondries...) ;
 - l'acquisition d'un **phénotype sécrétoire** (SASP).

2) Caractéristiques d'une cellule sénescence

Phénotype sécrétoire :

- **facteurs sécrétés** : cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, protéases ;
- **vésicules extracellulaires**.

Modifications morphologiques : dysfonction des organites intracellulaires : **lysosomes** (activité de la beta-galactosidase), **mitochondries** (production de ROS).

Arrêt stable du cycle cellulaire : modifications nucléaires : **dommages à l'ADN**, **perte de lamine B1**, **épigénétiques**.

Résistance à l'apoptose :

- production de **ROS** ;
- **métabolisme dérégulé** ;
- activation de **voies de survie**.

3) Mourir ou survivre

Suite à un **stress**, une cellule normale a **3 possibilités** :

- **mort cellulaire** ;
- **transformation cellulaire et immortalisation** avec **résistance à l'apoptose** et **prolifération** ;
- **sénescence cellulaire** avec **résistance à l'apoptose** et **arrêt du cycle cellulaire**.

Un **stress** sur des cellules à **fort potentiel réplicatif** (progénitrices) entraîne une **résistance à la mort cellulaire** provoquant un **cancer**.

Un **stress** sur des cellules à **faible potentiel réplicatif** (différenciées) entraîne une **mort cellulaire** provoquant une **maladie dégénérative**.

- **Bénéfique** : la sénescence **empêche le développement de cancers et de maladies dégénératives** ;
- **Délétère** : la **pléiotropie antagoniste** (bénéfice précoce et effet néfaste tardif).

4) Mécanismes d'induction de la sénescence

Facteurs **intrinsèques** : stress réplicatif, activation d'oncogènes, dommages à l'ADN, défauts de réparation,

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

Sauf autorisation, la vente, la diffusion totale ou partielle de ce polycopié sont interdites

altérations épigénétiques, métabolites, stress oxydant, raccourcissement ou dommages des télomères...

Facteurs **extrinsèques** : chimiothérapie, irradiation, UV, composés mutagènes, infections virales...

Établissement de la sénescence :

- **initiation** de la sénescence : **arrêt du cycle cellulaire** ;
- sénescence **précoce** : **remodelage de la chromatine** ;
- sénescence **tardive** : **diversification du phénotype sénescant**.

Voies moléculaires contrôlant l'**arrêt du cycle cellulaire** :

- voie de réponse aux **dommages à l'ADN** (DDR) : activation du facteur de transcription de **p53**
- **modifications épigénétiques** : activation du locus **INK4**.

L'inhibition de la progression dans le cycle cellulaire grâce à l'activation de facteurs de la famille des **CDKIs** (inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines) entraîne un arrêt stable en **G0/G1** par l'**inhibition de l'activité de la pRB** (protéine du rétinoblastome).

La **limite d'Hayflick** définit le nombre de fois qu'une cellule peut se diviser avant que la division cellulaire ne devienne impossible et que la cellule entre en sénescence.

Raccourcissement des télomères :

- lors des **mitoses** ;
- **seuil critique** : réponse aux **dommages à l'ADN** engagée dans les cellules somatiques ;
- maintien de la longueur des télomères dans les cellules souches par la **Telomerase reverse transcriptase, ADN polymérase ARN-dépendante**, nommée **TERT**. L'ARN de cette Telomerase, servant de matrice à la synthèse d'ADN, est appelée **TERC**.

II. Les conséquences biologiques de la sénescence

1) Conséquences de la sénescence dans la temporalité

On retrouve des cellules sénescentes :

- durant les premières années de développement : **sénescence embryonnaire** ;
- durant l'enfance et l'âge adulte : **sénescence aiguë** ;
- en fin de vie : **sénescence chronique**.

Conséquences biologiques à **court terme** :

- **suppression de tumeur** ;
- **dommages tissulaires limités** ;
- **développement embryonnaire**.

Conséquences biologiques à **long terme** :

- **tumorigenèse** ;
- **vieillesse tissulaire**.

2) Sécrétome associé à la sénescence

Selon le type cellulaire, le sécrétome associé à la sénescence (**SASP**) engendre une **modulation du microenvironnement** de par la sécrétion de facteurs de croissance, de chimiokines, de cytokines ou encore de protéases pouvant entraîner :

- une **angiogénèse** ;
- une **réparation tissulaire** ;
- une **prolifération cellulaire** ;

- une **inflammation**.

Les facteurs sécrétés par une cellule entrée en sénescence précoce (primaire) peuvent entraîner une sénescence tardive (secondaire) sur cette **même cellule** par communication **autocrine** ou sur une **cellule différente** par communication **paracrine**.

Pour **contrer la propagation** de la sénescence paracrine dans un tissu, il y a recrutement des **cellules immunitaires** (chimiokines) servant de **médiateurs pro-inflammatoires** : on parle de **clairance**.

3) Conséquences physiopathologiques de la sénescence

À **court terme** (sénescence aiguë), la **clairance** permet de contrer la sénescence et conduit à une **cicatrisation** du tissu.

À **long terme** (sénescence chronique), la sénescence provoque une **inflammation** dans le tissu entraînant des **pathologies dites "associées à l'âge"**.

Les conséquences **bénéfiques** provoquées par le SASP sont donc :

- **suppression tumorale** ;
- **cicatrisation** ;
- activation et recrutement des **cellules immunitaires** ;
- plasticité cellulaire lors du **développement embryonnaire**.

Alors que les conséquences **délétères** sont :

- **tumorigenèse** ;
- **dysfonction tissulaire et vieillissement** ;
- **échappement tumoral** ;
- **épuisement du stock de cellules progénitrices** ;
- **renforcement de la sénescence**.

III. La sénescence et le vieillissement

1) Caractéristiques du vieillissement

12 caractéristiques du vieillissement qui interagissent **ensemble** :

- dépendantes du **temps**, qui interagissent avec le **processus du vieillissement** ;
- **accélèrent le vieillissement** si elles sont **augmentées** expérimentalement ;
- **freinent, arrêtent ou inversent le vieillissement** si elles sont **inhibées** expérimentalement.

2) Pathologies associées à l'âge

Les **syndromes progéroïdes** sont des **maladies génétiques rares** présentant des signes cliniques et des caractéristiques moléculaires retrouvés au cours du **vieillissement** :

- **laminopathies** : mutation dans le gène LMNA, épissage alternatif prélamine A farnésylée, progerin, exemple : Hutchinson-Gilford Progeria ;
- **défaut de réparation de l'ADN** : défaut des hélicases RecQ, syndrome de Werner ; défaut de NER protéines de réparation nucléaire par excision, syndrome de Cockayne.

Les **sénothérapies** :

- un **sénolytique** induit la **destruction des cellules sénescents** ;
- une **sénothérapie alternative**, dite **séno-morphique** (ou sénostatique), consiste à **bloquer**, voire inverser, les **mécanismes intracellulaires pro-sénescents** tout en **maintenant l'arrêt prolifératif** ;

⇒ Les **sénolytiques** sont souvent associés à des **thérapies anticancéreuses**.

QCM : La sénescence cellulaire et le vieillissement (5 QCM)

QCM 1 - A propos de la sénescence cellulaire :

- A. Il s'agit d'un programme cellulaire activé en réponse à un stress.
- B. Elle entraîne l'apoptose.
- C. Elle peut conduire à des modifications nucléaires et des dysfonctions d'organites dans la cellule.
- D. La production de ROS entraîne une dysfonction des lysosomes.
- E. Une cellule sénescence présente un phénotype sécrétoire particulier.

QCM 2 - A propos de la sénescence cellulaire :

- A. Un stress sur des cellules à fort potentiel réplicatif (différenciées) entraîne une résistance à la mort cellulaire provoquant un cancer.
- B. La sénescence cellulaire peut uniquement être induite par des facteurs intrinsèques.
- C. Lors de l'initiation de la sénescence, il y a remodelage de la chromatine.
- D. Lorsqu'il y a des dommages sur l'ADN, il y a activation du facteur de transcription p53 qui contrôle l'arrêt du cycle cellulaire.
- E. La pRB permet à la cellule de progresser dans le cycle cellulaire.

QCM 3 - A propos de la sénescence cellulaire :

- A. Les facteurs CDKIs entraînent un arrêt stable de la cellule en G2.
- B. Le locus INK4 est activé en réponse à des modifications épigénétiques.
- C. Pour connaître le nombre de divisions qu'une cellule peut faire avant d'entrer en sénescence, on utilise la limite d'Hayflick.
- D. La télomérase permettant de maintenir la longueur des télomères est nommée TERT.
- E. La longueur des télomères dans une cellule est maintenue par une télomérase ADN polymérase ADN-dépendante.

QCM 4 - A propos des conséquences biologiques de la sénescence :

- A. A court terme, la sénescence joue un rôle dans la tumorigénèse.
- B. Le SASP peut entraîner une angiogenèse, une inflammation ou encore une prolifération cellulaire.
- C. La sénescence autocrine désigne l'entrée en sénescence d'une cellule suite à la sécrétion de facteurs du SASP par une cellule sénescence voisine.
- D. La clairance permet de contrer la propagation de la sénescence dans un tissu par le recrutement de cellules immunitaires.
- E. La sénescence a des conséquences bénéfiques lors du développement embryonnaire.

QCM 5 - Concernant la sénescence et le vieillissement, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Les syndrômes progéroides sont des maladies génétiques courantes.
- B. Les laminopathies concernent une mutation du gène LMNA.
- C. Le syndrome de Werner est dû à un défaut de NER (protéines de réparation nucléaire).
- D. Un sénio-morphe entraîne la destruction des cellules sénescences.
- E. Les sénolytiques et les thérapies anticancéreuses sont rarement associés.

CORRECTION DES QCM : Les différents aspects du vieillissement

QCM 1 - ACE	QCM 2 - DE	QCM 3 - BCD	QCM 4 - BDE	QCM 5 - B
-------------	------------	-------------	-------------	-----------

QCM 1 - ACE

- B. Elle entraîne une résistance à l'apoptose.
- D. La production de ROS entraîne une dysfonction des mitochondries. C'est l'activité de la beta-galactosidase qui entraîne une dysfonction des lysosomes.

QCM 2 - DE

- A. Attention à ce qu'il y a écrit entre parenthèses ! Une cellule à fort potentiel réplicatif est dite progénitrice.
- B. Elle peut également être induite par des facteurs extrinsèques (chimiothérapies, UV, infections...).
- C. Il y a remodelage de la chromatine lors de la sénescence précoce.
- E. (VRAI) C'est pour cela que l'inhibition de l'activité de la pRB entraîne un arrêt du cycle cellulaire.

QCM 3 - BCD

- A. Les CDKIs entraînent un arrêt stable de la cellule en G0/G1.
- E. Cette télomérase est ADN polymérase ARN-dépendante. En effet, elle utilise une matrice d'ARN (TERC) comme modèle pour synthétiser l'ADN.

QCM 4 - BDE

- A. A court terme, la sénescence joue un rôle dans la suppression de tumeur.
- C. Il s'agit de la sénescence paracrine.

QCM 5 - B

- A. Ce sont des maladies génétiques rares.
- C. Le syndrome de Werner est dû à un défaut de hélicases RecQ.
- D. Un sénio-morphique bloque les mécanismes intracellulaires pro-sénescents mais ne détruit pas la cellule.
- E. Au contraire, ils sont souvent associés.

MODULE 4 : PATHOLOGIES EMBLÉMATIQUES ILLUSTRÉS PAR DES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE RECHERCHE

FICHE DE COURS 1 : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies

I. Introduction

Au XVII^e siècle :

Expérience de **John Mayow** : respiration/combustion : Il place une souris ou une bougie allumée sous une cloche renversée sur une coupelle d'eau, égalise les pressions entre intérieur/extérieur de la cloche grâce à une paille ⇒ la bougie s'éteint et la souris meurt peu de temps après que le niveau d'eau augmente d' $\frac{1}{14}$ de volume. Les 2 ont consommé un gaz présent dans l'air (O_2) diminuant la pression dans la cloche provoquant un effet d'aspiration de l'eau.

Au XVIII^e siècle :

Joseph Priestley : concentre les rayons du Soleil en direction d'un tube en verre contenant de l'HgO (oxyde de mercure) ⇒ cela libère un gaz qui augmente le temps de vie de la souris, ou la puissance de la flamme.

Antoine Lavoisier :

- Expériences **quantitatives** sur l'oxydation de l'étain : si étain chauffé dans un contenant fermé, la masse ne varie pas alors que si contenant ouvert, la masse de l'étain augmente de façon **proportionnelle** à la masse d'air entrée dans le contenant)
- Prouve que l'air est composé de l'« air vital » (O_2 , essentiel à la combust° et la respirat°) et de l'azote.
- Renomme "l'air vital" en "oxygène" puisqu'il pensait que l'oxygène composait tous les acides alors que c'est l'**hydrogène** ! (H^+)

Il y a 3,5 milliards d'années : La vie apparaît sous forme de procaryotes primitifs. Ils utilisaient la **glycolyse anaérobie** : nécessaire car il n'y a **pas besoin d' O_2** , l'énergie étant extraite directement du glucose, mais peu rentable car seulement 2 ATP par glucose.

Il y a 2,7 milliards d'années : l'**activité des cyanobactéries** provoque l'enrichissement de l'atmosphère terrestre en O_2 et la formation d'une **couche d'ozone** (O_3) protégeant les êtres vivants des UV.
En parallèle, des **roches carbonatées** se forment, **piègent le CO_2** diminuant ainsi l'effet de serre.

L' O_2 est **peu soluble dans l'eau**, c'est un **gaz inodore, incolore et insipide**. Il permet la **glycolyse aérobie** et le fonctionnement du **cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative** (= meilleur rendement énergétique : **36 ATP/glucose**).

L' O_2 est régénéré par les végétaux chlorophylliens (photosynthèse) et sa quantité a fluctué au travers des millénaires proportionnellement à l'abondance de végétaux ⇒ maximum (30%) atteint au Carbonifère contre **20,9% à notre époque**.

Glycolyse anaérobie (dès les procaryotes)	Glycolyse aérobie (depuis la production d'O ₂)
<ul style="list-style-type: none"> - universelle (tous les êtres vivants l'utilisent) - chaîne métabolique cytoplasmique (pas besoin de mitochondries) - le plus ancien mode de conversion d'énergie - peu rentable : 2 ATP/Glucose - rapide : primordiale en condition hypoxique 	<ul style="list-style-type: none"> - rentable +++ - conditionne le métabolisme basal - protecteur, mais nocif à un certain seuil ERO

II. O₂ et la vie aquatique

50% de l'O₂ est fabriqué par des phytoplanctons mais il est difficilement accessible.

L'O₂ est **faiblement soluble** dans l'eau ⇒ pour 1 L d'eau on a **28 fois moins** d'O₂ que pour 1 L d'air.

Hémoglobine :

- L'Hb apparaît tôt dans l'évolution
- **40%** du volume sanguin est consacré au transport d'O₂ ⇒ GR contenant l'hémoglobine
- On la retrouve dans presque tout le règne animal

Chez le poisson :

- La captation de l'O₂ au niveau des branchies se fait selon un mécanisme voisin à celui des poumons.
- **1 seul ventricule**, puis le sang sous pression passe dans les branchies pour être oxygéné, puis passe dans les organes.
- Le transport de l'O₂ dans le sang des poissons se fait par une hémoglobine très semblable à celle des oiseaux et des mammifères.
- Les **poissons des glaces** n'ont **pas d'hémoglobine** car l'O₂ est plus soluble en eau froide.
- Lungfish : poisson avec une ébauche de poumons (sacs d'air) qui leur permet de respirer dans la boue malgré l'évaporation de l'eau en été dans les lacs

Chez les batraciens : respiration cutanée et compensation pulmonaire si besoins supérieurs

III. Mammifères

Les mammifères sont apparus il y a 200 millions d'années et ont développé un système d'isolation thermique : ils sont **homéothermes**. Les poissons sont eux **poïkilothermes**, leur température variant avec celle du milieu.

- Les mammifères ont une **quantité de mitochondries**, un **métabolisme basal** et maximum et des **besoins énergétiques** quotidiens **bien plus élevés** que les poissons.
- Les deux peuvent développer une puissance maximale similaire, mais sur des durées bien plus longues pour les mammifères : quelques heures (mammifères) vs quelques minutes (poissons)
- Le système de respiration des mammifères est **biventriculaire à haute pression**, les performances circulatoires sont plus importantes. On retrouve une grande et une petite circulation, qui ont des pressions différentes (petite circulation allant vers les poumons = 30mmHg ; grande circulation allant vers les organes = 100mmHg).

- Les poissons ont un système de circulation à une seule pompe (**monocirculatoire**) à **basse pression** (30 mmHg). La pompe ne peut irriguer que l'organe d'échange ou les tissus périphériques, pas les 2 en même temps, ainsi quand l'un est irrigué, il reste peu de pression pour la distribution du sang oxygéné vers l'autre.
Le système est **peu efficace** et conduit à une **forte acidification** en cas d'effort intense (fatigue +++)

IV. Oxygène et altitude

La quantité d'O₂ dans l'atmosphère est la même partout sur la planète : **20,9%**.

Attention ! Sa **disponibilité** dépend de la **PP(O₂)** = pression partielle de l'air inhalée.

Au niveau de la **mer** on a : PP(O₂) = **150 mmHg** et à **4500m** d'altitude on a PP(O₂) = **75 mmHg**

→ plus on monte en altitude, moins l'O₂ est disponible.

V. Le stress oxydant

Formation d'**espèces réactives de l'O₂ (ERO)** : due à une atmosphère oxydante, et accrue par l'exercice physique, le tabac, les rayonnements ionisants. Un grand nombre de maladies est associé à une surproduction d'ERO.

Stress oxydant de la mitochondrie : au niveau de la chaîne de transport des électrons, il peut y avoir **une fuite d'électron** qui associée aux fortes quantités d'O₂ absorbé par les mitochondries génère des anions superoxyde (O₂⁻)

Dans le cas des **cellules endothéliales** : La pression en O₂ du sang artériel est de 100 mmHg. On y trouve peu de mitochondries, afin de minimiser le risque de stress oxydant dans ces cellules très exposées à l'O₂.

Lors de la **phagocytose**, la concentration en O₂ augmente et active la NADPH oxydase qui transfère des électrons sur l'O₂ pour former des espèces réactives de l'oxygène dans le phagosome. Ce mécanisme permet la destruction des microorganismes phagocytés.

ERO	O ₂ ⁻ : anion superoxyde	H ₂ O ₂ : peroxyde d'hydrogène	OH [•] : radical hydroxyle	demi-vie très courte réaction instantanée
Mécanismes de détoxification endogènes (enzymes)	SOD Superoxyde Dismutase Très grande quantité dans les mitochondries pour diminuer le stress oxydant lié au métabolisme aérobie	Catalases ou GSH Peroxydase	"It is too late"	surcharge ERO si défaillante

Les antioxydants permettent une détoxification passive en empêchant les réactions d'oxydations néfastes provoquées par les ERO. Elles sont complémentaires aux enzymes ci-dessus. On y retrouve les vitamines E et C, les caroténoïdes et certains polyphénols.

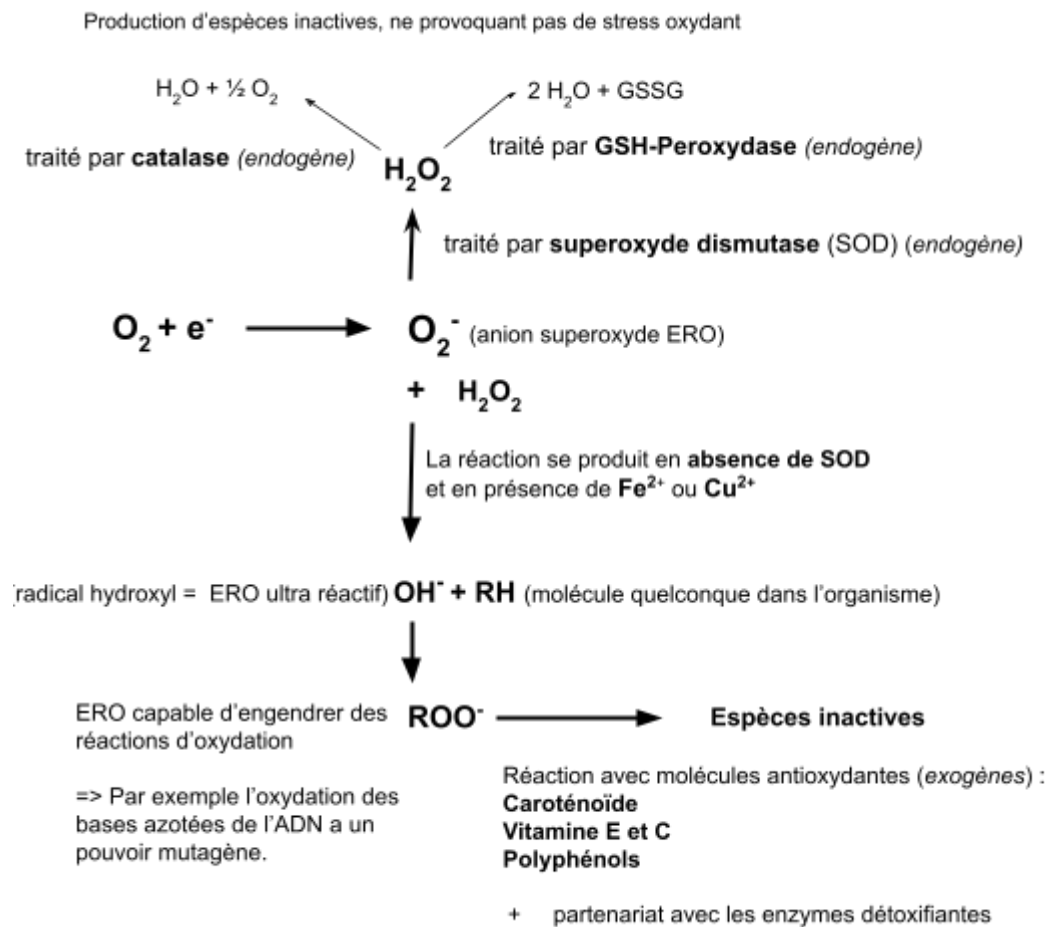
Hypoxémie : diminution de la **quantité d'O₂ dans le sang**.

Ischémie : diminution de l'**apport** sanguin artériel à un tissu.

Stress oxydant = la "rançon" contre le progrès en O₂

© Tous droits réservés au Tutorat Associatif Toulousain.

64



QCM : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies (10 QCM)

QCM 1 - A propos de l'oxygène :

- A. C'est un gaz très soluble dans l'eau.
- B. Les superoxydes dismutases sont des espèces réactives de l'oxygène.
- C. Durant la phagocytose, la consommation cellulaire en oxygène diminue.
- D. La glycolyse anaérobie se produit en absence d'oxygène.
- E. Certaines vitamines empêchent ces réactions d'oxydation.

QCM 2 - Concernant l'oxygène et sa disponibilité :

- A. La disponibilité de l'oxygène diminue lorsque la température du liquide diminue.
- B. Il y a 30% d'O₂ dans l'atmosphère terrestre.
- C. Malgré son rôle indispensable, l'oxygène est aussi à l'origine du stress oxydant dû à la création des espèces réactives de l'oxygène.
- D. L'activité des Cyanobactéries a permis l'enrichissement en O₂ de l'atmosphère et la création de la couche d'O₃ protectrice.
- E. Sa disponibilité dans l'air est augmentée lorsqu'on se trouve en haute montagne.

QCM 3 - Concernant le métabolisme de l'O₂ :

- A. Il n'y avait pas de vie sur terre avant l'apparition de l'oxygène.
- B. La glycolyse aérobie permet de fournir de l'énergie à la cellule en l'absence d'O₂.
- C. La glycolyse anaérobie est le plus ancien mode d'obtention d'énergie et est partagée par tous les êtres vivants.
- D. La glycolyse anaérobie nécessite la présence de mitochondries dans la cellule.
- E. La glycolyse anaérobie est très rapide.

QCM 4 - À propos de l'O₂ :

- A. Il est indispensable à la glycolyse anaérobie.
- B. La solubilité de l'O₂ dans l'eau varie dans le même sens que la température.
- C. La grenouille absorbe l'O₂ à la fois par ses poumons et par sa peau.
- D. L'appareil circulatoire des mammifères est plus efficace que celui des poissons.
- E. Les phagocytes utilisent la formation d'espèces réactives de l'O₂ pour détruire les corps phagocytés.

QCM 5 - Concernant les espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

- A. Leur formation augmente avec les rayonnements ionisants.
- B. Leur formation diminue avec l'exercice physique intensif.
- C. Elles ont une demi-vie très longue.
- D. L'organisme possède des moyens de défense contre ces dernières.
- E. La phagocytose utilise les propriétés toxiques des ERO pour détruire les microbes.

QCM 6 - A propos de l'O₂ :

- A. La glycolyse aérobie est plus rentable (en termes de production d'ATP) que la glycolyse anaérobie.
- B. 50% de l'O₂ consommé est produit par les phytoplanctons.
- C. Les batraciens utilisent leur respiration pulmonaire de façon constante.
- D. La densité d'espèces vivantes est plus importante dans les eaux polaires.
- E. Aucun facteur extérieur n'augmente la production d'ERO.

QCM 7 - A propos du stress oxydant :

- A. Seules des enzymes permettent de s'en défendre.
- B. Beaucoup de maladies sont dues à une surproduction d'ERO.
- C. Plus il y a de mitochondries dans une cellule, plus il y a de risque de stress oxydant.
- D. Il n'y a pas de stress oxydant dans les mitochondries.
- E. La superoxyde dismutase est un exemple d'enzyme de détoxification.

QCM 8 - A propos de l'O₂ :

- A. Antoine Lavoisier a réalisé les 1^{ères} expériences qualitatives sur l'O₂.
- B. Le pourcentage en O₂ dans l'atmosphère varie selon l'endroit où l'on se trouve sur la planète.
- C. L'oxygène est présent dans tous les acides.
- D. Au niveau de la mer, la pression partielle en O₂ est de 150 mmHg.
- E. Plus on se rapproche du niveau de la mer, plus la disponibilité de l'O₂ est grande.

QCM 9 - A propos du stress oxydant :

- A. La superoxyde dismutase détoxifie l'anion superoxyde (O₂⁻) en radical hydroxyl (OH⁻).
- B. La concentration de superoxyde dismutase est importante au niveau de la mitochondrie.
- C. Le stress oxydant est toujours néfaste pour la cellule.
- D. La quantité de mitochondries est faible au niveau des cellules endothéliales.
- E. Les polyphénols favorisent le stress oxydant.

QCM 10 - A propos de l'O₂ :

- A. Les homéothermes ont besoin de plus d'apports énergétiques que les poïkilothermes.
- B. Le système ventriculaire des mammifères les rends enclin à l'acidose.
- C. Les poissons sont bien isolés thermiquement.
- D. La puissance maximale développée par les mammifères est supérieure à celle des poissons.
- E. Le ventricule des poissons peut à la fois irriguer les tissus périphériques et les branchies.

CORRECTION DES QCM : Captation, transport et utilisation de l'oxygène et ses anomalies

QCM 1 - DE	QCM 2 - CD	QCM 3 - CE	QCM 4 - CDE	QCM 5 - ADE
QCM 6 - ABD	QCM 7 - BCE	QCM 8 - DE	QCM 9 - BD	QCM 10 - A

QCM 1 - DE

- A. Il est peu soluble.
- B. Elles luttent justement contre le stress oxydant.
- C. La consommation s'élève pour former des EROs.
- E. (VRAI) Notamment la vitamine C et la vitamine E.

QCM 2 - CD

- A. Elle augmente.
- B. 20,9%.
- E. La pression partielle diminue lorsque l'on monte en altitude.

QCM 3 - CE

- A. L'O₂ est apparu il y a 2,7 milliards d'années alors que les procaryotes primitifs sont apparus il y a 3,5 milliards d'années.
- B. C'est la glycolyse anaérobie.
- C. (VRAI) depuis 3,5 milliards d'années.
- D. Elle est cytoplasmique et ne nécessite pas d'organites membraneux.
- E. (VRAI) elle se réalise lors de la contraction musculaire en cas d'effort intense.

QCM 4 - CDE

- A. Aérobie (chaîne respiratoire mitochondriale).
- B. Sens inverse : sa solubilité augmente aux basses températures.
- D. (VRAI) la captation et la distribution de l'O₂ sont meilleures.

QCM 5 - ADE

- B. Elle augmente.
- C. Elle est très courte.
- D. (VRAI) des enzymes et des petites molécules telles que les vitamines et certains polyphénols.

QCM 6 - ABD

- C. Ils utilisent de façon constante la respiration cutanée, et celle pulmonaire en cas de besoins importants comme pendant l'été.
- D. (VRAI) plus la température de l'eau est basse, plus la biodisponibilité de l'O₂ augmente.
- E. Le tabac ou les rayons ionisants par exemple augmentent la production d'ERO.

QCM 7 - BCE

- A. Les vitamines C et E, les caroténoïdes et certains polyphénols le permettent aussi.
- D. Si, dû à la réaction de l'O₂ avec des électrons.

QCM 8 - DE

- A. Expériences **quantitatives**.
- B. Le pourcentage en O₂ est le même partout, c'est la pression partielle qui diffère.
- C. L'**hydrogène** (H⁺) est présent dans tous les acides.

QCM 9 - BD

- A. Elle détoxifie l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Le radical hydroxyl est un ERO !
- C. Le stress oxydant est nécessaire à la signalisation cellulaire + la protection contre les pathogènes.
- E. Les polyphénols sont des antioxydants exogènes, ils contrecarrent le stress oxydant.

QCM 10 - A

- B. Non, c'est le cas des poïkilothermes qui utilisent préférentiellement le métabo anaérobie et accumulent de l'acide lactique.
- C. Leur température varie avec celle du milieu.
- D. C'est la même puissance, juste pour des durées différentes $m \gg p$.
- E. C'est le défaut des poissons, ils ne peuvent pas irriguer les 2 en même temps car la pression développée est trop basse.

FICHE DE COURS 2 : Aquaporines

I. Démarche expérimentale en physiologie et paradigme de l'eau

En physiologie, soit on part d'une molécule qu'on cherche à caractériser, soit on part d'un évènement que l'on cherche à comprendre.

Une membrane est constituée d'une bicouche phospholipidique qui limite fortement la diffusion passive transmembranaire de l'eau. Pourtant, certaines cellules (ex : cellule tubulaire rénale) sont très perméables à l'eau : pourquoi ?

Il doit exister une **protéine canal** permettant le passage de l'eau. Grâce aux expériences sur les hématies, on sait aussi que cette perméabilité est inhibée par **HgCl₂** (chlorure de mercure). On sait également que la **sélectivité** de la protéine canal est élevée (seulement H₂O passe).

II. Découverte d'AQP1

Une protéine de **28 kDa** est d'abord découverte : CHIP 28. L'ADNc de cette protéine est inséré dans des **ovocytes de Xénope** qui sont naturellement imperméables et hypertoniques → ils gonflent par hyperperméabilité (cela veut dire que CHIP28 a permis l'entrée d'eau en grande quantité dans l'ovocyte)

CHIP28 = Aquaporine 1 (AQP1)

AQP1 a une organisation tétramérique c'est-à-dire qu'elle est constituée de 4 sous-unités et possède au centre de son canal une **zone de fort rétrécissement** de la taille d'une molécule d'eau. Cette zone fixe le HgCl₂ grâce à un résidu cystine, capable de couper le mercure, ce qui entraîne l'obturation du canal. HgCl₂ est le seul inhibiteur connu des aquaporines.

Dans la zone de rétrécissement, il y a une **zone de répulsion électrostatique** (charge +) permettant ainsi d'empêcher les ions H⁺ de passer ce qui permet de **maintenir le pH** (les molécules d'eau sont neutres : elles passent).

Cette protéine peut, par glycosylation, atteindre une taille de 40 kDa.

III. Découverte d'AQP2

Chez le rat, la présence d'**ADH** (hormone anti-diurétique qui stimule la réabsorption rénale d'eau, cf cours de physio) permet la **réabsorption d'eau** au niveau du **néphron distal** (facultatif : que si ADH présente) mais AQP1 est absente de cette partie. La protéine identifiée possède 45 % d'homologie avec AQP1 : **AQP2**.

Rappel : défaut d'hydratation → augmentation de l'osmolalité plasmatique → augmentation d'ADH → augmentation de la réabsorption (diminution du volume urinaire).

IV. Mutations et autres aquaporines

1) Mutation d'AQP1

Une variation allélique d'AQP1 existe : le groupe sanguin Colton a-/b- → les hématies deviennent moins perméables à l'eau. Mais c'est tout ! Pas d'anémie, d'hémolyse, de perte majeure d'eau : les sujets sont en bonne santé. AQP1 est si importante que même en cas d'invalidation totale, son rôle est effectué par d'autres molécules compensatrices.

2) Mutation d'AQP2

Chez l'humain AQP2 est indispensable pour concentrer les urines en diminuant leur volume. Des mutations (**autosomique** récessive) d'AQP2 peuvent être impliquées dans des **diabètes insipides** (qui sont la conséquence d'un déficit en ADH ou de réponse à cette hormone).

En effet, l'administration d'ADH augmente le **Pf (coefficient de perméabilité)**. Avant ADH, AQP2 se trouve en grande partie dans des vésicules intra-cytosoliques sous apicales. Mais pendant ADH, elle est présente à la membrane apicale. Après washout, AQP2 est de retour dans les vésicules → **il y a donc un rapport étroit entre AQP2 et ADH au niveau du néphron : l'ADH augmente la perméabilité des canaux collecteurs via l'expression apicale d'AQP2.**

3) AQP7 et AQP9

/!\ Ce ne sont pas des mutations, mais d'autres types d'AQP

AQP7 : elle est présente dans les capillaires du **tissu adipeux**

AQP9 : elle est présente au pôle basal des **hépatocytes**

Ces aquaporines sont dites **aquaglycéroporines** car elles permettent le passage d'eau et **glycérol**.

En cas de jeûne ou de privation d'insuline, l'expression des ces aquaporines augmente. De plus, l'augmentation du cortisol stimule en parallèle la formation du glycérol par le tissu adipeux diffusant par les aquaporines pour aller jusqu'au foie pour réaliser la néoglucogenèse → augmentent la glycémie.

QCM : Aquaporines (4 QCM)

QCM 1 - A propos des aquaporines, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Les aquaporines sélectionnent les molécules d'H₂O par leur taille et par répulsion électrostatique pour les laisser transiter.
- B. Les ovocytes de Xénope, naturellement imperméables, deviennent hyperperméables après expression membranaire de CHIP28, permise par l'insertion du cDNA de CHIP28.
- C. Chez le rat, la réabsorption d'eau au niveau du néphron distal est permise par l'expression d'AQP2 à l'apex des cellules du canal collecteur.
- D. L'ADH permet la migration d'AQP2 du pôle apical vers des vésicules sous-apicales dans les cellules du canal collecteur.
- E. L'expression d'AQP7 augmente à la surface des cellules des capillaires périadipocytaires en situation de jeûne, inversement proportionnellement à la concentration plasmatique en insuline.

QCM 2 - A propos des expériences autour des aquaporines :

- A. Le chlorure de mercure (HgCl₂) bloque le port des aquaporines.
- B. Lorsque AQP2 résiste à l'hormone ADH, on développe un diabète sucré.
- C. En western blot, la présence de deux formes différentes d'aquaporine signe une glycosylation.
- D. L'ADH modifie la distribution cellulaire d'aquaporines et permet ainsi d'augmenter la perméabilité proche d'un facteur 5.
- E. La sortie du glycérol du tissu adipeux par AQP7 permet de stimuler la néoglucogenèse hépatique par l'intermédiaire d'AQP9.

QCM 3 - On s'intéresse aux propriétés des aquaporines : protéines canaux responsables du transport de l'eau, et leur interaction avec l'ADH, hormone anti-diurétique chez le rat.

Figure 1 :

Concentration des urines avec (+) ou sans (0) injection d'ADH

* différence significative ($p < 0,05$)

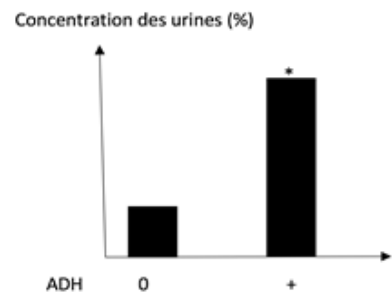
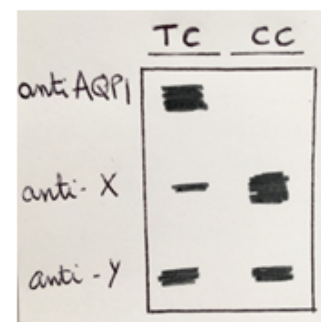


Figure 2 :

Western Blot de fragment de rein de rats correctement hydratés : TC = tubule contourné, CC = canal collecteur, avec des anticorps anti AQP1, anti X et anti Y.

On obtient les mêmes résultats en faisant un Western Blot de fragments de rein de rats chez lesquels on a induit un diabète insipide.



- A. La concentration des urines est le reflet de la réabsorption rénale.
- B. Les Figures 1 et 2 nous indiquent que la réabsorption d'eau au niveau du canal collecteur s'effectue grâce à AQP1.
- C. Le composé X pourrait correspondre à l'ADH.
- D. Le composé X pourrait correspondre à une autre aquaporine qu'AQP1.
- E. Dans le diabète insipide est expliqué par un déficit ou une absence d'AQP1.

QCM 4 - On s'intéresse aux propriétés de l'AQP1, aquaporine 1.

Pour cela on utilise des ovocytes de Xénope qui est un crapaud pondant ses œufs dans l'eau douce (milieu hypotonique par rapport au contenu osmotique important de l'ovocyte). Ces ovocytes ne possèdent pas d'aquaporines. On insère des ADNc (cDNA) d'AQP1 dans certains ovocytes de Xénope (cDNA +). On utilise également du chlorure de mercure HgCl_2 .

Figure 1 :

Perméabilité des ovocytes de Xénope à l'eau avec (+) ou sans (0) cDNA AQP1 ou HgCl_2 .

* différence significative ($p < 0,05$)

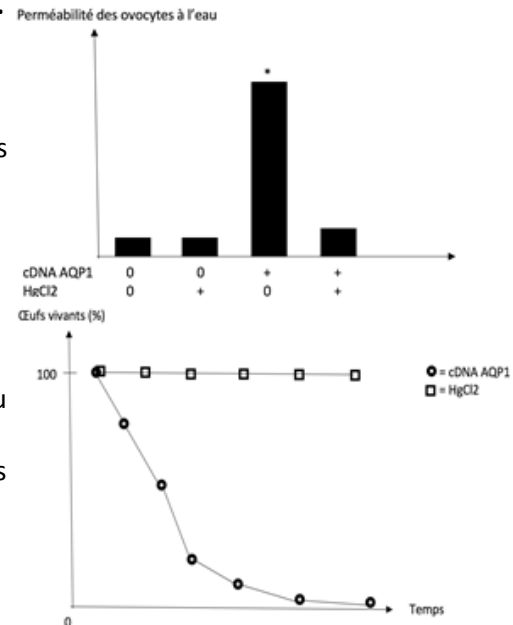
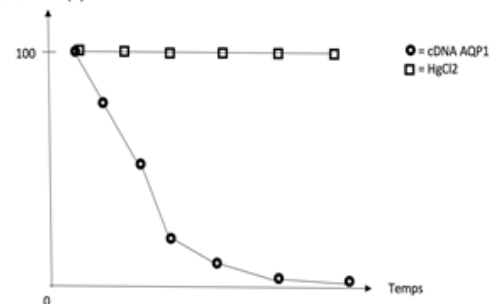


Figure 2 :

Oeufs de Xénope vivants dans de l'eau douce en fonction du temps.

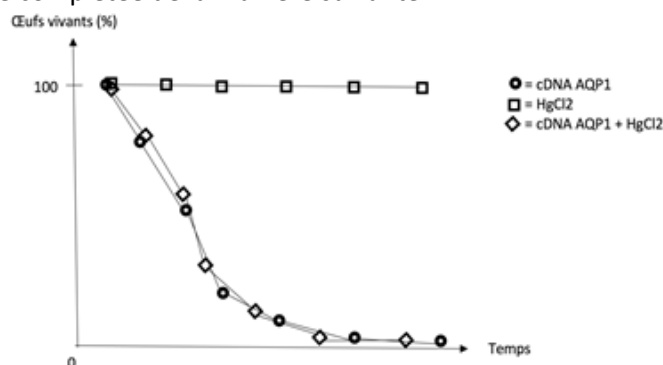
Les ronds représentent les ovocytes cDNA + et les carrés des ovocytes sauvages dans un milieu riche en HgCl_2 .



A. AQP1 est responsable de la mort des œufs de Xénope car elle diminue la perméabilité des ovocytes à l'eau.

B. HgCl_2 n'est pas létal pour les œufs sauvages de Xénope car il diminue la perméabilité en obturant les molécules canalaire AQP1, empêchant ainsi l'eau douce de rentrer massivement dans l'ovocyte (ce qui le ferait exploser).

C. La Figure 2 pourrait être complétée de la manière suivante :



D. L'absence de symptômes chez les humains (a-/b-) peut être expliquée par la présence d'autres aquaporines qui compensent l'absence d'AQP1.

E. Si on insère un cDNA AQP1 (a-/b-) dans des ovocytes de Xénope, les œufs, dans un milieu hypotonique tel que l'eau douce, explosent.

CORRECTION DES QCM : Aquaporines

QCM 1 - ABCE	QCM 2 - ACDE	QCM 3 - AD	QCM 4 - D	
--------------	--------------	------------	-----------	--

QCM 1 - ABCE

D. Des vésicules vers le pôle apical.

QCM 2 - ACDE

B. Il s'agit du diabète nephrogène insipide → sans AQP2 les urines ne sont plus concentrées.

QCM 3 - AD

B. Il n'y a pas d'AQP1 au niveau du CC (Figure 2).

C. voir D.

D. Vrai c'est l'AQP2.

E. Absence de **réponse** à l'ADH, le WB est normal.

QCM 4 - D

A. Faux : elle augmente la perméabilité (Figure 1).

B. Faux : pas d'effet car pas d'AQP1.

C. Faux : HgCl_2 diminue la perméabilité à l'eau chez les ovocytes cDNA AQP1 + (Figure 1), donc les œufs devraient survivre.

Le groupe sanguin Colton (a/b) correspond à une variation allélique d'AQP1.

La mutation inactivante AQP1 (a-/b-) est asymptomatique chez l'humain.

E. Faux : l'énoncé précise qu'il n'y a pas d'aquaporines dans les ovocytes de Xénopes, donc si on ne met pas d'AQP1, l'ovocyte reste imperméable à l'eau et l'œuf survit.

FICHE DE COURS 3 : La polyarthrite rhumatoïde

Si les cours sont faits par les mêmes enseignants que l'année précédente, ce cours fait **ÉNORMÉMENT** appel aux techniques d'étude des protéines et à l'immunoanalyse vue au début de l'UE 11.

I. La maladie, mécanismes et auto-anticorps

1) La maladie

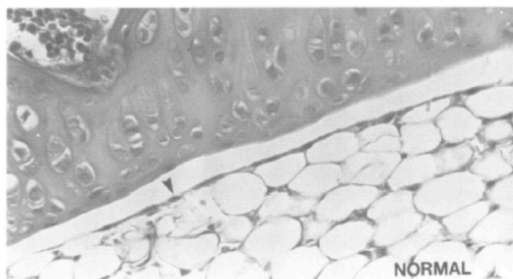
La polyarthrite rhumatoïde est une **maladie inflammatoire auto-immune** très fréquente (entre 0,5% et 1% de la population) qui touche les articulations. C'est une maladie chronique qui détruit le tissu synovial, puis le cartilage et ensuite l'os, ce qui peut conduire à la destruction de l'articulation.

Rappel : maladie auto-immune → le système immunitaire ne reconnaît plus le soi, il se retourne contre les antigènes du soi.

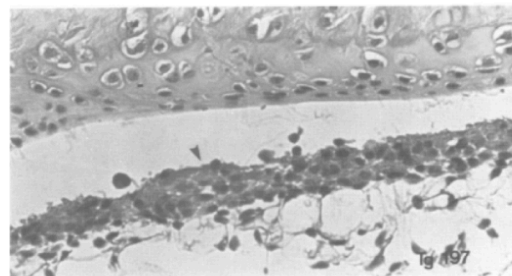
On peut évaluer le nombre d'articulations atteintes et la gravité de l'atteinte. On établit un score proportionnel à la sévérité des atteintes articulaires :

- grade 0 : normal,
- grade 1 : œdème,
- grade 2 : déformation,
- grade 3 : ankylose (flexion réduite)

Articulation saine



Articulation d'un individu atteint de Polyarthrite Rhumatoïde



2) Mécanisme

Une cellule dendritique présente l'**épitope citrulliné** à un lymphocyte T CD4 grâce au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Déclenchement de l'activation du lymphocyte T et sécrétion d'interleukines 2 (IL-2) :

Coopération Lymphocyte T et B Sécrétion d'interleukines 6 (IL-6) Différenciation du lymphocyte B en plasmocyte → Sécrétion d' auto-anticorps	Contact cellulaire avec Macrophage Sécrétion d'interleukines 15 (IL-15) Sécrétion de TNF α par les macrophages → Inflammation par IL-6 et IL-1 β	Le ligand RANKL active les monocytes (pré ostéoclastes) Différenciation en ostéoclastes → Érosion osseuse
--	--	--

Les auto-anticorps produits sont des **ACPA** : **Auto-anticorps Contre les Protéines Citrullinées**. Ils se retrouvent dans le sérum des patients.

On y retrouve les **AFA (= Auto-anticorps Anti-Filaggrine)** aussi appelés **APF (= Facteur Anti-Périnucléaire)**, **AKA (= Anticorps Anti-Kératine)**, **AFibA**. Ce sont des auto-anticorps de classe G dirigés contre des **variants acides et hydrosolubles de la (pro)filaggrine**.

Ces cibles sont des **protéines citrullinées** : leurs épitopes ont subi une modification post-traductionnelle qui transforme les résidus "arginine" en résidus "citrulline" (la désimination ou citrullination) réalisée par la Peptidase Arginine Désiminase (PAD).

La citrulline est obligatoire dans les épitopes reconnus par les AFA, mais n'est immuno-réactive que pour certaines séquences d'acides aminés permissives fréquentes sur la (pro)filaggrine. On retrouve des protéines citrullinées dans les **membranes synoviales** et dans **l'épithélium**. Les cibles synoviales principales des AFA sont les chaînes α et β citrullinées de la Fibrine.

Les ACPA ont un grand intérêt clinique, ils font partie des critères diagnostiques de sociétés de Rhumatologie. L'identification de leurs cibles a permis le développement de techniques (immunotransfert et ELISA) permettant leur détection.

II. Traitements

1) Traitements classiques

- Douleur : **paracétamol**
- Inflammation : **corticoïdes**
- Désordre immunitaire : **immunosuppresseurs** (méthotrexate)

2) Biothérapies

Utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaire (dont les anticorps) ou cellulaires pour majoritairement améliorer les symptômes et parfois rechercher une rémission prolongée.

- **Abatacept :**

Cible la **co-stimulation positive** des lymphocytes T et des cellules dendritiques.

La co-stimulation positive des lymphocytes T a lieu lors de la présentation de l'antigène par la cellule dendritique entre le CMH et le TCR du lymphocyte. En parallèle de ce contact entre les deux cellules, la **cellule dendritique présente un complexe CD80/86** qui se lie au **complexe CD28 du lymphocyte T**. Si cette liaison n'a pas lieu, le lymphocyte T est dans un état d'anergie et n'est plus activable ou entre en apoptose. Quand le lymphocyte T est activé, il va exprimer le **CTLA4** (molécule de co-stimulation négative) qui peut interagir avec **CD80/86** avec une beaucoup **plus grande affinité que CD28**. Il y a donc une **compétition** entre **CTLA4 et CD28** avec le premier qui **freine** l'activation et entraîne une signalisation inhibitrice de l'activation du lymphocyte T.

L'abatacept (CTLA-4-Ig) est composé d'un fragment Fc d'IgG1 et 2 domaines extracellulaires de CTLA-4. Il se lie au **complexe CD80/86**. Il empêche alors la co-stimulation positive.

- **Rituximab :**

C'est un anticorps chimérique qui se fixe au **lymphocyte B CD20** (rituximab = Ac anti-CD20). Il entraîne la lyse de la cellule par cytotoxicité envers le complément ou par cytotoxicité envers l'anticorps propre. Par l'intermédiaire de son FC, il permet l'activation des lymphocytes NK qui vont dégranuler et produire dans l'environnement extracellulaire des produits toxiques pour tuer les lymphocytes B. Cela va entraîner une réaction **pro-apoptotique** ou un **arrêt de la croissance et de la différenciation** des lymphocytes B en plasmocytes empêchant la sécrétion d'auto-anticorps.

- **Les Anti-TNF :**

Le TNF a un rôle anti-tumoral, inflammatoire, hépatotoxique et dans la réponse immunitaire anti-infectieuse.

En se fixant à son récepteur, le TNF entraîne :

- Inflammation
 - Voie 1 : MAP-kinases → prolifération des cellules pro-inflammatoire
 - Voie 2 : facteur de transcription NF- κ B en se fixant à IL-6 ou IL-1 β
 - Voie 3 : JNK, phosphorylation de AP1
- Accumulation de ROS
 - Induction de nécrose → effet anti-tumoral, réponse immunitaire anti-infectieuse
- Apoptose
 - Voie des Caspases → hépatotoxicité, effet anti-tumoral

Tous les Anticorps Anti-TNF sont des anticorps d'isotypes IgG1. Ils se fixent au TNF. Le TNF est alors incapable de se fixer à son récepteur.

Anticorps chimériques	Anticorps humanisés	Anticorps humains	Anticorps monoclonaux de fusion
Infliximab	Certolizumab = 1 fragment Fab + PEG	Adalimumab Golimumab	Etanercept = récepteur p75 TNF + site Fc

NB : L'Etanercept agit sur le TNF α et le TNF β alors que les autres anti-TNF agissent seulement sur le TNF α .

Effets : diminuent le nombre d'articulations atteintes, et la gravité de l'atteinte.

Effets indésirables : tumeurs (lymphomes), infections bactériennes, hépatites.

Efficacité de 70% chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

- **Tocilizumab :**

C'est un anticorps humanisé qui se fixe à toutes les formes du **récepteur de l'IL-6** (complexe hétérotrimérique membranaire ou soluble). La signalisation via le récepteur soluble consiste en une signalisation en **trans** entraînant une translocation du récepteur à la membrane. Le tocilizumab empêche la **cytokine pro-inflammatoire IL-6** de se fixer à son récepteur. Ainsi la signalisation inflammatoire par JAK/STAT n'est pas activée.

- **Anakinra :**

C'est un ligand qui neutralise l'activité biologique de l'**interleukine-1 β (IL-1 β)** par inhibition compétitive de la liaison de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β à son récepteur. La signalisation inflammatoire par NF κ B et par les MAPK n'est pas activée.

QCM : La polyarthrite rhumatoïde (7 QCM)

QCM 1 - À propos des Auto-anticorps Contre les Protéines Citrullinées :

- A. Tous les ACPA sont des isotypes IgI.
- B. Les cibles synoviales majeures des ACPA sont des formes citrullinées des chaînes α et β de fibrine.
- C. Les cibles des ACPA sont des variants basiques hydrosolubles de (pro)filaggrine.
- D. La citrullination est une modification post-traductionnelle.
- E. Les auto-anticorps purifiés à partir de sérums de patients sur du fibrinogène humain citrulliné reconnaissent toutes les cibles épithéliales et synoviales des ACPA.

QCM 2 - À propos des mécanismes de la Polyarthrite Rhumatoïde :

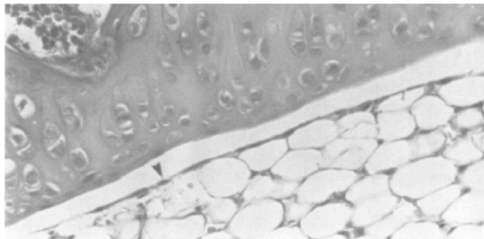
- A. La cellule dendritique présente l'antigène par le TCR au CMH du lymphocyte T.
- B. Les interleukines IL-6 et IL-1 β sont des cytokines pro-inflammatoires.
- C. Suite à la sécrétion d'IL-6, le lymphocyte T se différencie en Plasmocyte.
- D. Le ligand RANKL active les monocytes qui se différencient en ostéoblastes.
- E. La co-stimulation positive entre le complexe CD80/86 de la cellule dendritique et le complexe CD28 du lymphocyte T est nécessaire en parallèle du contact CMH / TCR à l'activation du lymphocyte T.

QCM 3 - À propos des biothérapies :

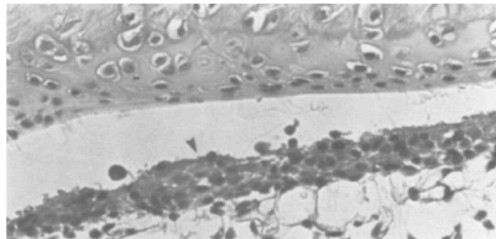
- A. L'infliximab, le Certolizumab, l'Adalimumab, le Golimumab et l'Abatacept sont des Anti-TNF.
- B. Le Tocilizumab et l'Anakinra ciblent la signalisation des cytokines pro-inflammatoires.
- C. Le traitement par Anti-TNF augmente le nombre d'articulations atteintes et la gravité de l'atteinte.
- D. Le Rituximab se fixe aux lymphocytes B CD20.
- E. L'Abatacept lutte directement contre les molécules de l'inflammation.

QCM 4 - Soient 3 patients : un patient contrôle (C) et deux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR1 et PR2). PR2 reçoit régulièrement un traitement efficace contre sa pathologie.

De plus vous disposez de ces 2 coupes histologiques :



Coupe n°1



Coupe n°2

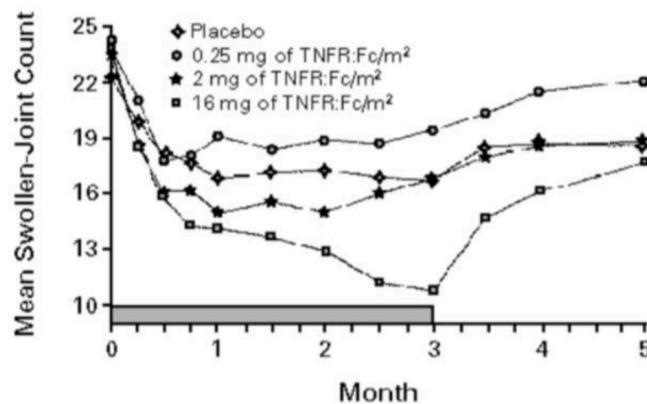
Citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le patient C aura probablement un score 3 sur l'échelle d'évaluation d'atteintes articulaires.
- B. La coupe numéro 2 pourrait correspondre au patient PR1.
- C. La coupe numéro 1 pourrait correspondre au patient PR2.
- D. Une prise de corticoïdes diminuerait l'inflammation présente sur l'image 1.
- E. Il n'y a pas de risque à donner de l'infliximab au patient C dans le cadre d'une prise en charge préventive à la Polyarthrite Rhumatoïde.

QCM 5 - Suite du QCM précédent :

Vous aviez auparavant compté le nombre d'articulations enflées d'un groupe de patients, incluant les patients C, PR1 et PR2. Mais vous étiez légèrement distrait par l'arrivée soudaine de votre partenaire et vous avez commis 2 erreurs : vous n'avez pas inclus tous les patients dans votre décompte et vous avez oublié quel patient correspondait à quel compte.

Voici le graphique obtenu : La période grisée correspond à la prise d'un traitement.



Citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le patient C n'est pas concerné par ce graphique.
- B. Le patient PR1 avant tout traitement ou prise en charge peut être associé à la courbe placebo.
- C. L'efficacité du traitement est inversement proportionnelle à la dose de traitement injectée.
- D. Il semble que sur la durée, la dose de 2 mg/m² n'ait une efficacité que peu supérieure à celle du placebo.
- E. L'arrêt du traitement entraîne une remontée rapide de l'inflammation des articulations.

QCM 6 - À propos des anticorps Anti-TNF :

- A. L'Infliximab est un anticorps chimérique.
- B. L'Adalimumab et le Golimumab sont des anticorps humanisés.
- C. Les Anti-TNF ont aussi des effets indésirables, par exemple ils peuvent provoquer des tumeurs, des infections bactériennes ou des hépatites.
- D. Tous les anticorps Anti-TNF sont des anticorps d'isotypes IgG2.
- E. Le TNF α , entre autres, un rôle anti-tumoral et un rôle anti-inflammatoire.

QCM 7 - À propos des anticorps Anti-TNF :

- A. Le Tocilizumab active la signalisation inflammatoire par JAK/STAT.
- B. L'Anakinra est un ligand qui neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 β par inhibition compétitive de la liaison de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β à son récepteur.
- C. Le Certolizumab est constitué d'un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG).
- D. Les Anti-TNF se fixent au TNF ce qui le rend lui-même incapable de se fixer à son récepteur.
- E. L'Abatacept est un anticorps monoclonal de fusion.

CORRECTION DES QCM : La polyarthrite rhumatoïde

QCM 1 - BDE	QCM 2 - BE	QCM 3 - BD	QCM 4 - B	QCM 5 - ADE
QCM 6 - AC	QCM 7 - BCD			

QCM 1 - BDE

- A. IgG.
- C. Acides.
- D. (VRAI) elle est réalisée par la Peptidase Arginine Désiminase : la PAD.

QCM 2 - BE

- A. La cellule dendritique présente l'antigène par le CMH au TCR du lymphocyte T.
- B. (VRAI) le TNF α est aussi une cytokine pro-inflammatoire.
- C. Attention, c'est le lymphocyte B qui se différencie en Plasmocyte.
- D. OstéoClastes, les ostéoblastes construisent l'os, les ostéoclastes les détruisent.
- E. VRAI, Le contact CMH / TCR seul entraîne l'apoptose, si il est accompagné du contact CD80/86 / CTLA-4, il entraîne l'arrêt du cycle cellulaire.

QCM 3 - BD

- A. L'infliximab, le Certolizumab, l'Adalimumab, le Golimumab et l'Etanercept sont des Anti-TNF. L'Abatacept cible la co-stimulation positive entre cellules dendritiques et lymphocytes T.
- C. Diminue.
- E. Il lutte contre la co-stimulation positive entre cellule dendritique et lymphocyte T, non contre la production de TNF α , IL-6 et IL-1 β par les macrophages.

QCM 4 - B

- A. Le score 3 correspond à l'ankylose, un patient sain aura un score 0.
- C. La coupe 1 est une coupe saine.
- D. L'image 1 est saine, il n'y a pas d'inflammation, le patient ne nécessite donc pas de corticoïdes.
- E. L'infliximab va faire diminuer le TNF α et donc favoriser le développement cellulaire type cancer par exemple.

QCM 5 - ADE

- B. Le placebo correspond quand même à un traitement car on voit bien que le nombre d'articulations gonflées diminue au cours du temps et remonte à la fin du traitement à 3 mois.
- C. L'efficacité de 16 mg/m² est supérieure à celle de 2 mg/m² ou de 0,25 mg/m² donc plus la dose est forte plus c'est efficace.

QCM 6 - AC

- B. ATTENTION ! L'Adalimumab et le Golimumab sont des anticorps humains et non pas des anticorps humanisés.
- D. Tous les anticorps Anti-TNF sont des anticorps d'isotypes IgG1 (attention de bien lire les items jusqu'au bout !!).
- E. Le TNF a bien un rôle anti-tumoral mais il a un rôle inflammatoire (et non pas anti-inflammatoire).

QCM 7 - BCD

- A. Au contraire avec le Tocilizumab, la signalisation inflammatoire par JAK/STAT n'est pas activée.
- E. C'est l'Etanercept qui est un anticorps monoclonal de fusion.

FICHE DE COURS 4 : Hypercholestérolémie familiale

I. Généralités

Les pathologies cardiovasculaires sont la 1^{er} cause de décès dans les sociétés modernes

Il existe beaucoup de facteurs de risque dont le **cholestérol** comme l'ont montré de nombreuses études (normal : 2g/l ; risque x2 si 2,5g/l ; x4 si 3g/l...). On a pu minimiser l'impact de ces maladies par 2 approches : une meilleure prise en charge des infarctus, AVC... et une prévention renforcée.

Définition de l'hypercholestérolémie familiale (FH) :

- Maladie où la concentration de cholestérol circulant est anormalement élevée
- Maladie fréquente, monogénique (un seul gène), c'est une erreur innée du métabolisme
- Transmission **autosomale dominante** (les 2 parents présentent chacun un allèle muté) :
Hétérozygote : 1/500 individus
Homozygote : 1/10⁶

Signes de la maladie :

- Hypercholestérolémie (surtout sur la fraction LDL)
- Xanthomes (dépôts graisseux de cholestérol au niveau des macrophages souvent visibles en regard des articulations)
- Maladie coronarienne prématurée (accidents CV très précoces)

Individu sain : cholestérol plasmatique < 5 mM

Hétérozygote pour FH : cholestérol plasmatique 9 à 13 mM

Homozygote pour FH : cholestérol 16 à 25 mM, infarctus avant 30 ans

Cause :

L'élévation isolée du cholestérol-LDL est une preuve de l'effet athérogène des LDL. On ne voit pas d'autres facteurs de risque que celui de l'hypercholestérolémie, qui atteste d'un **rôle pro-athérogène (→ modifie la structure des artères), plutôt des LDL.**

Hypothèse de Goldstein & Brown : Transmission autosomale dominante, donc ce n'est pas un déficit enzymatique mais un **défaut de régulation dans l'homéostasie du cholestérol**

Démarche de recherche :

Approche méthodologique :

1. **Modèle cellulaire**: issue de fibroblastes de patients = modèle d'étude fiable
2. **Dosage de l'HMG-CoA réductase** (étape limitante de la synthèse du cholestérol)

II. Régulation de l'HMG-CoA réductase dans les fibroblastes

- **Expérience :**

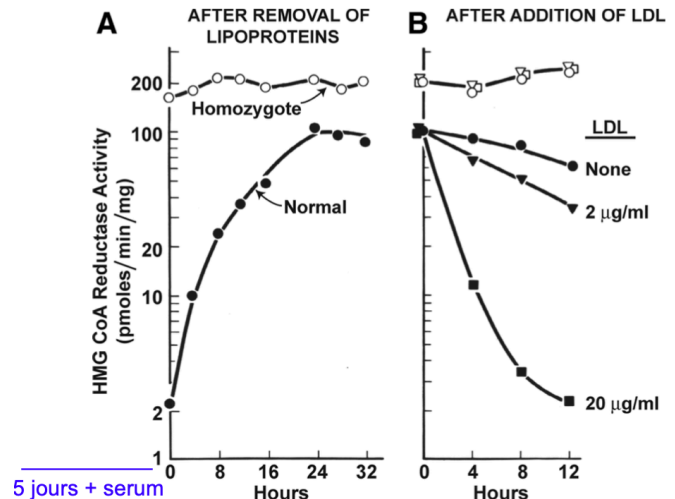
Les fibroblastes normaux et malades sont nourris (glucose + facteurs de croissance (sérum animal)). Les cellules sont ensuite cultivées avec du sérum contenant lipide et cholestérol. Au Temps 0 de l'expérience, on enlève le sérum. A différents temps, on mesure activité de cette enzyme :

- Résultats :

En A l'activité au temps 0 de l'enzyme est basse, et dans les heures qui suivent le retrait de sérum, l'activité est multipliée par 50.

En B on ajoute du cholestérol sous forme de lipoprotéines dans le milieu de culture, on observe un effondrement de cette même activité. Cet **effet est dose-dépendant**.

Les cellules homozygotes avec la même expérience, l'activité de HMG-CoA réductase est très élevée, puis elle reste stable au cours du temps. Même en rajoutant des LDL, l'activité n'est pas inhibée.



- Conclusion :

Dans les cellules normales :

- Diminution de l'activité de l'HMG-CoA réductase par des lipoprotéines seulement les LDL donc possible implication d'un **récepteur aux LDL** (HDL pas d'effet)
- LDL actives à très faible concentration (nM) → implication d'un récepteur à haute affinité ?

Dans les cellules de FH :

Activité de l'HMG-CoA réductase élevée et non régulée par les LDL → défaut de l'enzyme ?

Cette hypothèse est fausse car l'activité a diminuée après l'ajout de cholestérol non-LDL

III. Cause de l'hypercholestérolémie familiale

- Hypothèse :

Défaut dans la capacité à extraire le cholestérol des LDL un récepteur de surface ?

- Expérience :

Internalisation et dégradation à 37°C de ¹²⁵I-LDL (donc marquées radioactivement)

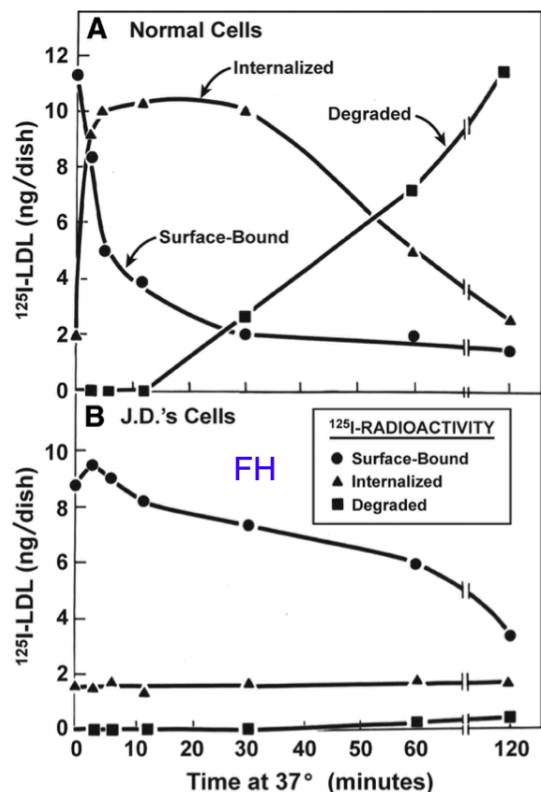
- Cellules normales
- Cellules du patient JD (forme de FH par défaut de l'internalisation)

● **Lié à la surface** : relargable par l'héparine

▲ **Internalisé** : non relargable par l'héparine

■ **Dégradé** : non précipitable par de l'acide trichloracétique.

(Les LDL sont en partie constitués de protéines, ils peuvent être dégradés en acide aminé). L'acide trichloracétique permet la précipitation des protéines mais pas la précipitation des acides aminés. Ainsi "non précipitable par de l'acide trichloracétique" signifie que les LDL sont dégradés en acide aminé.



par

- Résultat :

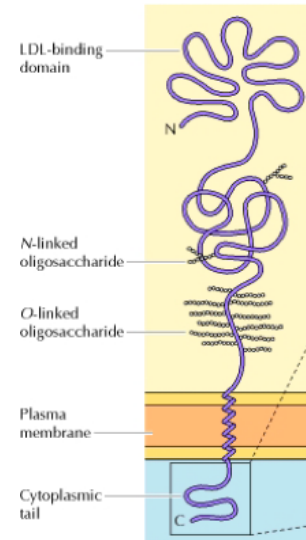
Cellule normale : la quantité liée à la surface diminue alors que la quantité internalisée et dégradée augmente.

Cellule JD : la quantité liée à la surface diminue cependant la quantité internalisée reste stable ainsi que la quantité dégradée (pas d'internalisation = pas de dégradation intracellulaire)

IV. Récepteur aux LDL

Structure :

- En **extracellulaire** : beaucoup de résidus acides (charge -) → interactions ioniques avec **apoB**, beaucoup de cys → boucles
- Juste avant **partie membranaire** : sites de N ⇒ homologie de structure avec le précurseur de EGF et O glycosylation ⇒ recyclage de la MP (important processing)
- 1 seul passage membranaire en hélice alpha
- Partie **intra cellulaire** : signaux d'internalisation (les patients **HF ont 1 mutation** dans ce domaine).

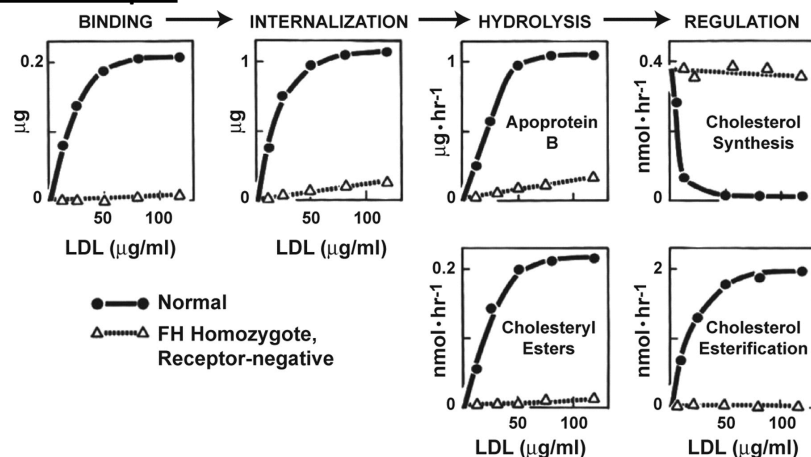


Défauts :

Les anomalies du LDL-R concernent un défaut génétique (+ de 1250 mutations) comme :

- allèles nuls = le récepteur n'est pas synthétisé
- défaut de transport RE-Golgi = n'atteint pas la surface cellulaire
- défaut de liaison des LDL
- défaut d'internalisation
- défaut de recyclage = peut lier, internaliser, mais ne peut pas revenir à la surface cellulaire une fois endocyté

Endocytose et actions métaboliques :



L'individu sain lie, internalise et hydrolyse normalement, ainsi un rétrocontrôle sur la synthèse de cholestérol s'effectue.

Le patient ne possède aucun LDL-R, on observe que la liaison est défectueuse dans les cellules qui n'ont pas de récepteur. Ainsi, l'internalisation et l'hydrolyse ne peuvent se produire normalement, de par le défaut en amont : "l'impossibilité de liaison entre LDL et LDL-R (car inexistant)" à la place de la liaison entre LDL et LDL-R. La régulation qui vient ensuite est incorrecte : du cholestérol est synthétisé.

Régulation de l'homéostasie du cholestérol :

Il existe une réponse régulatrice de l'expression des gènes de l'HMG CoAR et du récepteur au LDL par des protéines et facteurs de transcription.

SREBP : facteur de transcription.

SCAP : protéine permettant le clivage (= activation) de SREBP.

SRE : Les gènes qui codent pour l'HMG CoA réductase et le récepteur au LDL possèdent dans la région promotrice 5' des séquences SRE: éléments de réponse au stérol.

bHLH (*basic helix loop helix*) : régions du facteur SREBP qui reconnaît les séquences SRE.

Cellule avec besoins de cholestérol	Cellule sans besoins de cholestérol
<ol style="list-style-type: none">1. Lorsque le taux de cholestérol est insuffisant, le cholestérol lie moins de SCAP, ainsi SCAP va perdre son rôle de rétention sur SREBP au niveau du RE.2. SCAP + SREBP migrent vers le golgi et subissent un clivage protéolytique de SREBP par les protéases S1P (protéases du site 1)3. SREBP est ensuite clivé par la protéase S2P (protéase du site 2). Le domaine bHLH est alors transloqué du golgi au noyau et active la transcription des gènes du LDL-R et de l'HMG-CoAR <p>→ Production et endocytose</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Lorsque le taux de cholestérol est suffisant, SREBP est retenu dans la membrane du RE par la protéine SCAP en présence de cholestérol car le cholestérol se lie à SCAP.2. Rétrocontrôle négatif : inhibition de l'activation de facteurs de transcription (bHLH) <p>→ Ralentissement de la production et de l'endocytose</p>

V. Hypercholestérolémie et athérosclérose

Les LDL circulant dans un vaisseau délivrent leur contenu par le récepteur des lipoprotéines. Une petite partie des LDL peut passer l'endothélium et se retrouver dans l'intima (plus il y a de LDL circulants, plus il y en a qui entrent dans l'intima).

Dans l'intima : oxydation des LDL, qui ne sont plus reconnues par les LDL-R mais se lient à la famille des récepteurs scavengers présents à la surface des monocytes et des macrophages.

Les monocytes/macrophages produisent des chimiokines et s'enrichissent en esters de cholestérol et en cholestérol, prenant un aspect spumeux (foam cells = spumeuses)

Accumulation de **cellules spumeuses + LDL oxydés** = épaissement de la paroi vasculaire = **plaque d'athérome**.

Le collagène **active les plaquettes**, ce qui peut provoquer une **rupture de la plaque** et déclencher une hémorragie → **thrombose (un caillot bouchant l'artère)**

Dans le cas où il n'existe plus le récepteur LDL (= FH), les lipoprotéines peuvent être captées par les cellules de façon non récepteur – médiée, ce type de liaison est strictement proportionnel linéaire.

Ce phénomène est particulièrement fréquent avec les artères coronaires, cérébrales et des membres inférieurs.

Leçon : 3 concepts :

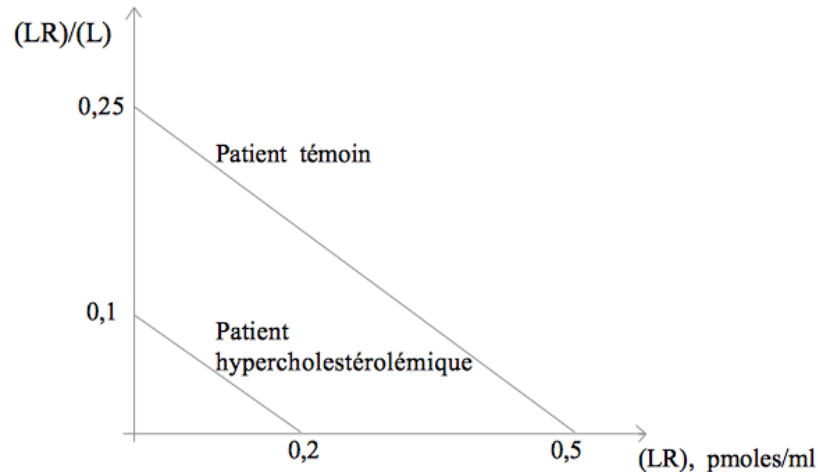
- Tri sélectif de protéines au niveau de la membrane cellulaire
- Endocytose récepteur médiée
- Boucle de régulation des récepteurs → effet hypocholestérolémiant des statines.

Traitement par statines : inhibiteurs de HMG-CoA réductase permettent donc de bloquer la biosynthèse de cholestérol. Mais d'autres effets :

- On active la transcription de HMG-CoA réductase, mais elle reste inactive
- On augmente le nombre de récepteur aux LDL, donc on capte les LDL circulants
- On augmente l'effet protecteur vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires
⇒ prévention de l'athérogénèse

QCM : Hypercholestérolémie familiale (9 QCM)

QCM 1 - On cherche à déterminer les caractéristiques de liaison des LDL aux LDL-récepteurs d'un patient atteint d'hypercholestérolémie familiale. Pour cela on le compare à un patient dit « témoin ». On mesure les liaisons sur des cellules en culture à 4°C pendant 120 min. On fait ces expériences avec 1 ml contenant 2.10^5 cellules. On obtient la représentation de Scatchard suivante :



- A. L'affinité du LDL pour le LDL-récepteur du patient témoin est de 2.10^{12} M.
- B. L'hypercholestérolémie entraîne une baisse d'affinité des récepteurs.
- C. L'hypercholestérolémie entraîne l'apparition d'un nouveau type de récepteur.
- D. Il y a environ 1 500 000 récepteurs par cellule.
- E. L'hypercholestérolémie fait chuter d'un facteur 2,5 le nombre de récepteurs aux LDL.

QCM 2 - A propos des récepteurs aux LDL (LDL-R) :

- A. Ils possèdent 5 domaines dont la partie COOH-terminale extracellulaire correspond au site de liaison aux LDL.
- B. Lors de la liaison avec son récepteur, le LDL fusionne avec la membrane de la cellule et libère son contenu dans le cytoplasme.
- C. Lorsque la cellule est enrichie en cholestérol, un mécanisme de signalisation intracellulaire permet de réprimer la synthèse du LDL-R à sa surface.
- D. Les LDL-R reconnaissent également l'apolipoprotéine A1.
- E. Ils possèdent 2 domaines extra-cellulaires connus, qui sont le site de liaison aux LDL et une région comportant des chaînes sucrées.

QCM 3 - L'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire, d'origine génétique, autosomique dominante, due à un défaut en LDL-R partiel ou complet.

Pour être sûr de la responsabilité du LDL-R dans cette maladie, nous créons des souris KO pour le gène des LDL-R.

Vous vous attendez à :

A. Chez une souris hétérozygote pour cette invalidation : une augmentation du temps de résidence des LDL dans le plasma.

B. Chez une souris homozygote pour cette invalidation : une augmentation d'environ un facteur 2 du temps de 1/2 vie des LDL dans le plasma et une absence d'internalisation du LDL-R.

On cherche à présent à caractériser chez des patients le type de mutation qu'ils présentent. On soupçonne un problème au niveau du domaine intracellulaire.

Pour cela, on a séquencé la partie correspondante à ce domaine chez un sujet sain et chez des patients.

Sujet sain : 5'.....ATCTTGCCTATGTA.....3'
 Ile Leu Arg Tyr Val

Patients 1 à 8 : 5'.....CTCTTGCCTATGTA.....3'

Patients 9 à 11 : 5'.....ATCTTCGCTATGTA.....3'

Patient 12 : 5'.....ATCTTGCCTAAGTA.....3'

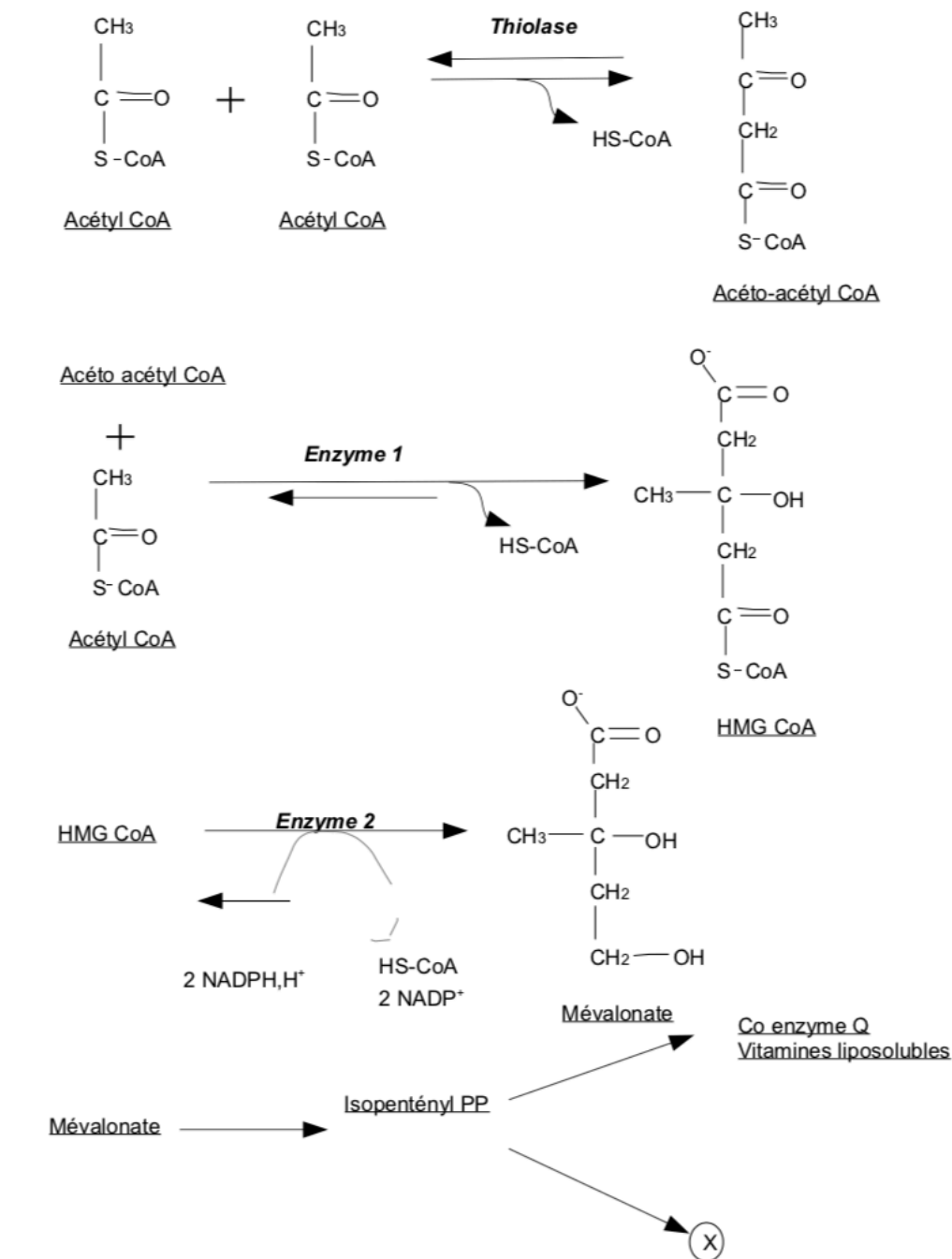
Les patients 2, 4, 8 et 12 sont hétérozygotes dans cette portion du gène (on ne représente que l'allèle malade).

C. Chez les patients 2, 4, 8 et 12, on observe une très nette diminution de l'efficacité des LDL-R.

D. La mutation chez les patients 9 à 11 crée un décalage du cadre de lecture ce qui, pour l'ensemble des patients présentés, correspond potentiellement à la forme de mutation la moins sévère.

E. Il y a de fortes probabilités pour que chez les patients 9 à 11 on observe une délétion d'une partie de la séquence des LDL-R, tout comme chez le patient 12.

QCM 4 - À propos de la synthèse de cholestérol :



- A. Elle est finement régulée par la disponibilité en cholestérol.
- B. L'enzyme 1 est l'HMG-CoA réductase. C'est l'étape limitante et régulatrice de la biosynthèse du cholestérol.
- C. La molécule X correspond à du cholestérol ester.
- D. Après un repas riche en lipides, on a une augmentation des LDL circulant ce qui va entraîner une diminution de la synthèse endogène de cholestérol.
- E. D'un point de vue général, l'apport de cholestérol agit en réprimant au niveau transcriptionnel la synthèse de l'HMG-coA réductase et du LDL-R.

QCM 5 - A propos du cholestérol et des récepteurs :

- A. L'excès de cholestérol inhibe la synthèse des récepteurs LDL mais n'influence pas l'endosynthèse de cholestérol.
- B. Les LDL-récepteurs sont endocytés, la cellule récupère le cholestérol, puis le récepteur est soit détruit soit recyclé à la surface.
- C. Normalement SCAP active 2 protéases qui clivent SREBP sur la membrane du RE. SREBP va ensuite maturer dans le Golgi puis va interagir avec les éléments de réponse des gènes.
- D. Lors d'un excès de cholestérol, celui-ci bloque SCAP, et SREBP n'active plus les gènes : le taux de synthèse de LDL-récepteur augmente.
- E. Les LDL qui restent trop longtemps dans le sang finissent par s'oxyder, éclatent et forment des plaques d'athérosclérose.

QCM 6 - A propos des LDL récepteurs :

- A. Un régime riche en cholestérol entraîne la réduction de la transcription des LDL récepteurs.
- B. La libération du cholestérol dans la cellule va activer la transcription de l'HMG coA réductase.
- C. L'hypercholestérolémie familiale est caractérisée par l'inhibition de la transcription des récepteurs au LDL.
- D. En France, le nombre d'individus homozygote pour l'hypercholestérolémie familiale est estimé à 1/1 000 000.
- E. L'endocytose des LDL conduit à une inhibition de l'expression des LDL récepteurs.

QCM 7 - A propos des statines :

- A. Les statines sont des médicaments efficaces dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale.
- B. Elles entraînent la diminution de la synthèse du LDL récepteur dans les cellules endogènes.
- C. Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de la HMG coA réductase.
- D. Elles inhibent la synthèse exogène de cholestérol.
- E. Elles diminuent le taux sanguin des LDL circulantes en favorisant leur endocytose.

QCM 8 - A propos de l'hypercholestérolémie Familiale :

- A. Il y a plus de 12500 mutations d'allèles qui correspondent à des mutations génétiques.
- B. Les allèles nuls ont pour conséquence la synthèse de la protéine et non celle du récepteur.
- C. La concentration normale du cholestérol dans le plasma est de 5 mMol.
- D. Sur le plan clinique, on voit apparaître des xérès.
- E. Le facteur de transcription de SCAP est bHLH.

QCM 9 - A propos de l'hypercholestérolémie Familiale

- A. L'HF est une maladie qui se traduit par une grande concentration de cholestérol dans les cellules.
- B. La démarche de recherche pour répondre à la problématique de l'HF correspond au modèle cellulaire et au dosage de l'HMG-CoA Réductase.
- C. Lors de l'étude du modèle cellulaire, on regarde principalement les hépatocytes.
- D. Les SRE sont des séquences d'ARN au niveau des régions promotrices de certains gènes.
- E. Les défauts de recyclage sont des anomalies moléculaires qui ne permettent pas au récepteur une fois qu'il est internalisé d'être ré-exprimé à la surface.

CORRECTION DES QCM : Hypercholestérolémie familiale

QCM 1 - DE	QCM 2 - C	QCM 3 - ABE	QCM 4 - ADE	QCM 5 - BE
QCM 6 - ADE	QCM 7 - CE	QCM 8 - C	QCM 9 - BE	

QCM 1 - DE

- A. On sait que $(LR_{max})/K_d = 0,25$ (intersection avec l'axe des ordonnées) donc par exemple pour le témoin : $K_d = 0,5/0,25 = 2$ pmoles/ml = $2 \cdot 10^3$ pmoles/l = $2 \cdot 10^{-9}$ moles/l.
- B et C. Les 2 courbes ont le même K_d : même affinité et même type de récepteur. Seul le nombre de ces récepteurs changent.
- D. On a 1 ml et $2 \cdot 10^5$ cellules et 0,5 pmoles/ml de récepteurs. Donc 0,5 pmoles pour $2 \cdot 10^5$ cellules $\Rightarrow 0,25 \cdot 10^{-17}$ mole pour 1 cellule. On multiplie par le nombre d'Avogadro pour avoir le nombre de récepteurs : 1 500 000 récepteurs par cellule.

QCM 2 - C

- A. NH₂-terminale extra-cellulaire.
- B. La liaison du LDL à son récepteur entraîne un mécanisme d'endocytose du récepteur: le LDL est entièrement endocyté par la cellule puis est délivré aux lysosomes qui le dégradent. (voir cours)
- D. LDL contiennent apoB, HDL contiennent apoA1.
- E. 3 domaines extra-cellulaires : les 2 cités et la région présentant une homologie de structure avec le précurseur de l'EGF.

QCM 3 - ABE

- C. Chez les hétérozygotes, la diminution n'est pas forcément très marquée puisque la moitié des récepteurs sont normaux.
- D. C'est la mutation faux-sens qui serait la moins sévère car une homologie entre les acides aminés (le normal et celui de la mutation) est possible. Cela permet alors de garder une conformation globale proche du récepteur non muté, et donc moins de conséquences.

QCM 4- ADE

- B. Enzyme 1 = HMG-coA synthase / Enzyme 2 = HMG-coA réductase.
- C. On obtient du cholestérol non estérifié.

QCM 5 - BE

- A. Inhibe l'HMGCo-A synthase.
- C. Les deux protéases S1P et S2P agissent au niveau de Golgi (voir schéma du cours).
- D. Au contraire, les LDL-récepteurs diminuent.

QCM 6- ADE

- B. La libération du cholestérol inhibe la transcription de l'HMG coA réductase.
- C. Il n'y a pas d'inhibition.

QCM 7 - CE

- A. Les statines ne sont pas efficaces pour l'hypercholestérolémie familiale car les récepteurs ne sont pas fonctionnels.
- B. Elles augmentent la synthèse du LDL-R dans les cellules endogènes.
- D. Elles inhibent la synthèse **endogène** de cholestérol.

QCM 8 - C

- A. Il n'y en a que 1250 (même si c'est déjà énorme).
- B. Dans les allèles nuls, la protéine n'est même pas synthétisée ce qui fait qu'il n'y a pas de récepteur.
- D. Ce sont des xanthomes que l'on voit apparaître, les xérès sont des vins.
- E. C'est le facteur de transcription de SREBP qui est bHLH.

QCM 9 - BE

- A. Faux c'est dans le plasma que l'on retrouve une grande concentration de cholestérol.
- C. Les fibroblastes...
- D. Ce sont des séquences d'ADN.

FICHE DE COURS 5 : Phénylcétonurie

La **phénylcétonurie (PCU)** est une « erreur innée du métabolisme » due à un défaut génétique altérant le métabolisme de certains acides aminés. Elle est **la plus fréquente des aminoacidopathies** (=troubles du métabolisme touchant les AA) mais aussi la première dont on a compris la cause et qui a pu bénéficier d'un traitement et d'un dépistage.

I. L'histoire d'une découverte

Dans les années 30, une mère remarque que ses 2 enfants ont un retard mental et une odeur de moisi / de souris, et le signale à son médecin. Celui-ci, A. Fölling, réalise un test avec du chlorure ferrique sur l'urine des enfants qui conduit à l'isolement et l'identification de l'**acide phénylpyruvique**.

Un test de dépistage est alors mis en place et permet de détecter 2% de positifs parmi des enfants atteints d'un retard mental.

Ce test permet de réaliser un régime diététique assez tôt pour prévenir ce retard mental.

II. Signes cliniques

1) Manifestation de la maladie

Elle cause un **retard mental** progressif (en raison de la toxicité de l'accumulation de phénylalanine), des troubles du comportement, de l'épilepsie, de l'eczéma. Mais aussi une **hypopigmentation** (peau claire, yeux bleus) ainsi qu'une **odeur de moisi/souris**.

2) La forme maternelle de PCU

Une femme enceinte atteinte de PCU doit être prise en charge médicalement pour réduire le taux circulant de phénylalanine, au risque sinon d'intoxiquer son fœtus. En effet, cette maladie a un **effet tératogène**, entraînant notamment des anomalies cardiaques, un retard de croissance et parfois une dysmorphie faciale ainsi qu'une petite taille. S'il naît, l'enfant souffrira aussi d'un retard mental profond.

III. Une anomalie métabolique

1) Métabolisme normal de la phénylalanine

La phénylalanine est un **acide aminé essentiel, neutre**, provenant de l'alimentation et du catabolisme protéique (déclenché en période de jeûne notamment).

La **L-phénylalanine hydroxylase** (= PAH) métabolise la **Phe en Tyr**.

C'est un métabolisme majoritairement hépatique avec un **cofacteur** : le **BH4** (synthétisé à partir de GTP).

Ce cofacteur est **indispensable** pour plusieurs hydroxylases d'AA aromatiques :

- Phe → Tyr
- Tyr → L-DOPA → Dopamine → Noradrénaline → Adrénaline
- Trp → 5-OH-Trp → sérotonine

Ainsi, en cas d'anomalie de synthèse du BH4, non seulement la synthèse de Tyr est altérée, mais celles de L-DOPA et de 5-OH-Trp le seront aussi (et donc celles des produits finaux associés).

2) Métabolisme pathologique de la phénylalanine

Lorsque la quantité de Phe devient $> 120 \mu\text{M}$, on parle d'**hyperphénylalaninémie** ce qui entraîne une neurotoxicité.

Si Phe n'est pas métabolisée en Tyr, il y a formation de **dérivés toxiques** tels que l'**acide (phényl)pyruvique**. Ces dérivés se forment normalement chez tous les individus, ils sont juste présents en plus grandes quantités chez les patients souffrant de PCU. Ils seront excrétés dans les urines (d'où l'odeur).

IV. Une anomalie génétique

Dans 98% des cas de PCU, il y a une anomalie génétique du chromosome 12 du **gène de la phénylalanine hydroxylase (PAH)**.

Et dans le cas d'une hyperphénylalaninémie, c'est un déficit enzymatique du métabolisme de régénération ou de synthèse de BH4.

La Tyr devient donc un AA essentiel (elle ne peut plus être synthétisée par le corps)

La PCU est une maladie **autosomale récessive** dont la prévalence est d'environ **1/10 000** en Europe avec plus de 500 mutations décrites dont la moitié sont des mutations faux-sens.

V. Traitement et suivi

Un régime pauvre en phénylalanine est nécessaire, pour cela il doit être :

- hypoprotidique (+ sans aspartame !!! qui contient de la Phe) ;
- apports contrôlés de Phe ;
- substituts de protéines sans Phe (glycomacropeptide qui est une protéine du petit lait qui ne contient pas de Phe) ;
- le plus tôt possible (dans les 2 premières semaines de vie) et jusqu'à 10 ans au moins (et 12-15 au mieux) ;
- nécessite une surveillance biologique régulière ;
- reprise du régime avant grossesse = impératif !

Test au BH4 : on va administrer au jeune patient du BH4 pour savoir si oui ou non l'addition de BH4 permet de corriger l'anomalie. Si elle le permet cela veut dire que ce BH4 était important et que le problème venait de ce défaut en BH4.

Il est possible de corriger à 100% les signes cliniques si le régime est commencé dès la naissance et jusqu'à l'adolescence. Après il reste nécessaire de poursuivre un régime mais allégé.

Cependant, des patients qui portaient des mutations de la PAH répondaient aussi à l'addition dans le régime de BH4.

Globalement, toutes ces formes d'hyperphénylalaninémie qui répondent au traitement par BH4 sont dites des **formes BH4-sensibles** :

- Soit un véritable trouble du métabolisme du BH4
- Soit des mutations de la PAH qui restent « sensibles » à ce BH4 mais par un effet chaperon.

Le fait d'apporter le co enzyme permet en partie de corriger la conformation de la PAH qui est mutée et de restaurer en partie son activité enzymatique.

Aujourd'hui il faut donc faire systématiquement ce test au BH4 chez un enfant que l'on dépiste pour savoir si oui ou non on va pouvoir corriger son anomalie en lui donnant le BH4.

VI. Dépistage

1934 : test urinaire avec le chlorure ferrique (il fallait attendre quelque mois de vie pour trouver les composées ou dérivés dans les urines).

1950-60 : tests sur couches humides

1960 : tests sanguins de Guthrie permettant de dépister l'excès de phénylalanine à partir d'une goutte de sang récupérée au 3ème jour de vie du bébé dans son talon.

- A l'époque, Guthrie avait développé un test qui ne se fait plus ainsi aujourd'hui ; un test d'inhibition bactériologique : les bactéries ne pouvaient proliférer qu'en présence de phénylalanine.
- Croissance de bactéries (inhibition compétitive)

1961 : dépistage systématique aux USA

1978 : **dépistage systématique en France**, test fluorimétrique

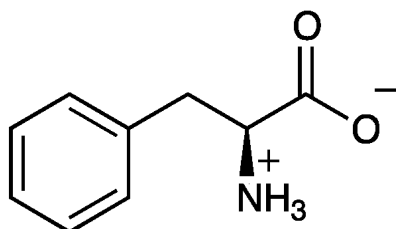
2013 : dépistage systématique par LC-MS-MS

Aujourd'hui, on ne doit plus voir de retard intellectuel lié à cette maladie métabolique.

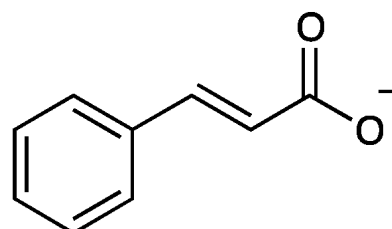
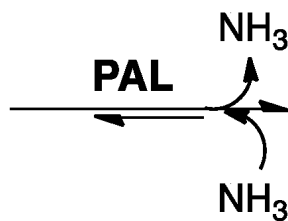
Cela signifie qu'elle a disparu au niveau clinique.

VII. Nouvelles stratégies thérapeutiques

- Diminuer le transport de Phe dans le cerveau : agit au niveau de la barrière hémato-encéphalique en bloquant un des transporteurs qui fait passer la phénylalanine vers le cerveau : les **transporteurs des AA neutres volumineux (= LAT1)**.
- Supplémentation en BH4 : permet l'amélioration et la restauration 3D de la PAH pour retrouver une conformation à peu près correcte donc une fonction à peu près correcte grâce à l'effet chaperon..
- Thérapie génique : peu concluante.
- Traitement par PAL (Phénylalanine ammoniaque lyase) : enzyme venant d'autres espèces vivantes, qui peut métaboliser une partie de la phénylalanine consommée en excès. Elle la transforme en l'acide cinnamique au lieu de la Tyr



L-phenyl alanine



(E)-cinnamic acid

QCM : Phénylcétonurie (6 QCM)

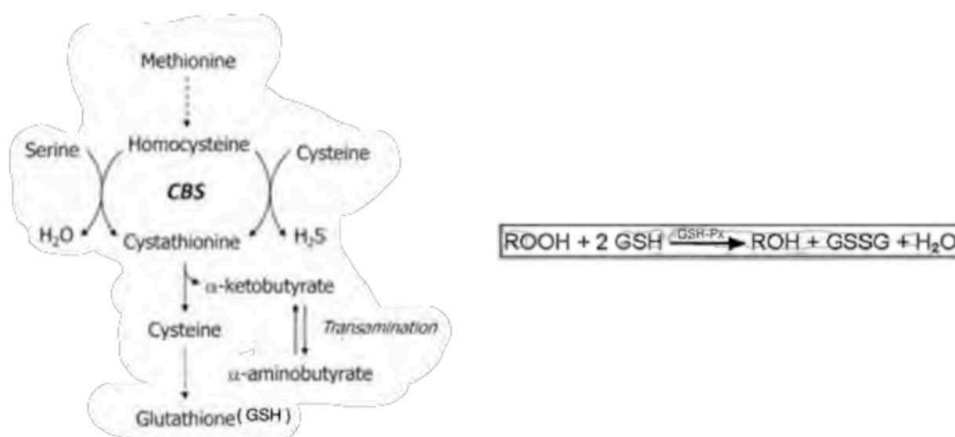
QCM 1 - À propos de la phénylcétonurie (PCU) :

- A. Un patient atteint de PCU présente une hyperphénylalaninémie qui peut être responsable d'un retard mental du fait de la neurotoxicité de la phénylalanine en excès.
- B. Un patient atteint de PCU présentera un excès de production de mélanine.
- C. Si le test de supplémentation au BH4 est positif, on pourra affirmer que la mutation responsable de la PCU chez le patient se situe sur un gène codant pour une enzyme impliquée dans la synthèse ou le métabolisme du BH4, et pas sur la PAH.
- D. Lorsqu'une femme est atteinte de PCU, il y aura un suivi très précis de son traitement si elle envisage une grossesse, pour éviter le risque de fœtopathie.
- E. C'est une maladie fréquente, ce qui explique son dépistage néonatal systématique.

QCM 2 - A l'instar de la phénylcétonurie, l'homocystinurie est une maladie métabolique héréditaire. Elle est due à un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS), entraînant un déficit en cystéine.

Le métabolisme de la cystéine est présenté dans le schéma ci-dessous.

On détaille aussi le fonctionnement de la glutathion peroxydase (GSH-Px), qui est un puissant antioxydant.



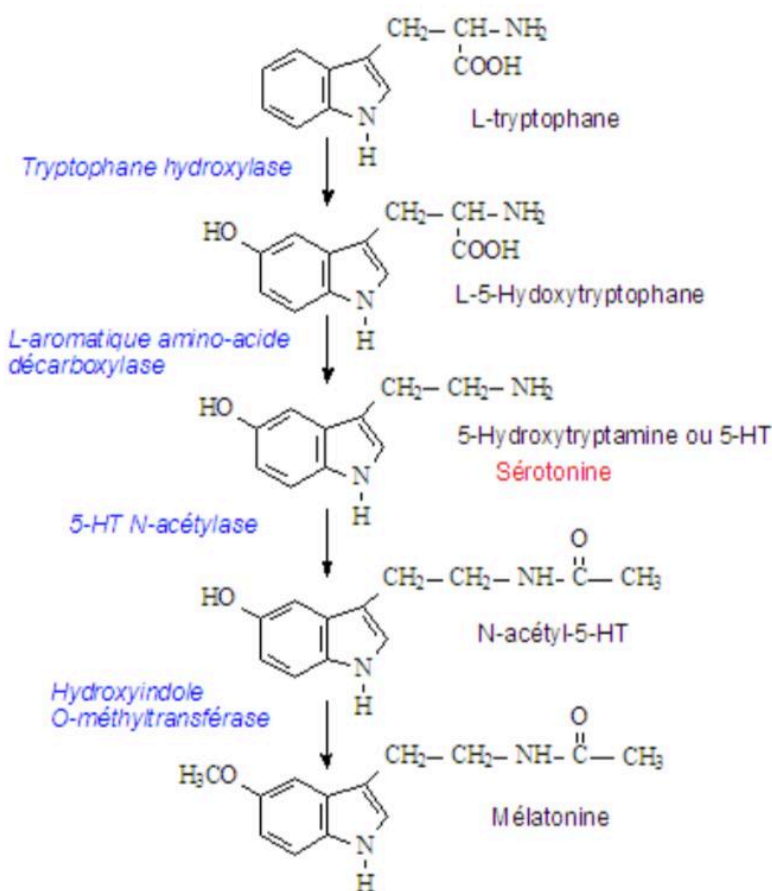
- A. Il est probable de retrouver une accumulation de méthionine et d'homocystéine chez un enfant souffrant de cette maladie.
- B. Cet enfant aura aussi probablement une accumulation de glutathion.
- C. Un régime alimentaire très pauvre en méthionine aggraverait les symptômes de la maladie.
- D. Il est probable que cet enfant subisse plus les effets du stress oxydant qu'un enfant sain.
- E. En supplémentant l'enfant en sérine, substrat de la CBS, la synthèse de cystéine sera accrue.

QCM 3 - Suite du QCM précédent :

L'enzyme qui se nomme méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) permet la réduction de la 5-10-diméthyltétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate, elle donne ainsi un méthyle permettant la reméthylation de l'homocystéine en méthionine :

- A. En cas de mutation inhibitrice de la MTHFR, on retrouve une accumulation de 5-10-diméthyltétrahydrofolate plasmatique et rachidien.
- B. Un déficit en MTHFR entraîne un déficit en homocystéine.
- C. Ce déficit en MTHFR peut entraîner une homocystéinurie avec hypométhioninémie.
- D. Un régime alimentaire appauvri en méthionine serait bénéfique en cas de mutation inhibitrice de MTHFR.
- E. La surexpression du gène de la MTHFR peut permettre de rééquilibrer une homocystinurie due à un déficit en CBS.

QCM 4 - Le tétrahydrobioptérine (BH4) est un cofacteur essentiel dans la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane via la tryptophane hydroxylase comme illustré sur l'image suivante :



On note que la mélatonine est une hormone responsable du sommeil :

- A. Si un patient présente un déficit en BH4, il accumulera du tryptophane.
- B. Chez un patient présentant un déficit en L-aromatique amino-acide décarboxylase, administrer un médicament inhibiteur de la recapture de la sérotonine avant d'aller dormir améliorera la qualité du sommeil.
- C. Si un patient présente un déficit en BH4, il aura des troubles du sommeil.
- D. Si un patient présente un déficit en tryptophane hydroxylase, il accumulera de la phénylalanine.
- E. Si un patient présente un déficit en BH4, il accumulera de la phénylalanine.

QCM 5 - A propos de la phénylcétonurie :

- A. Les principaux signes sont : une odeur de moisi, une hyperpigmentation et un retard mental progressif.
- B. La phénylalanine est un acide aminé essentiel.
- C. La phénylalanine est un acide aminé provenant uniquement de l'alimentation.
- D. La PAH est trouvée principalement dans les hépatocytes.
- E. Il existe une petite minorité des patients atteints par une hyperphénylalaninémie ne possédant aucune mutation.

QCM 6 - A propos de la phénylcétonurie :

- A. Elle constitue la plus fréquente des aminoacidopathies.
- B. Le traitement par la Phénylalanine ammoniac lyase est une stratégie thérapeutique indiqué dans la phénylcétonurie.
- C. L'objectif dans le traitement de la phénylcétonurie est d'avoir un régime pauvre en phénylalanine donc hyperprotidique.
- D. A partir d'une concentration de phénylalanine de 120mM on parle d'hyperphénylalaninémie.
- E. Les glycomacropeptides sont des substituts de protéines sans Phe.

CORRECTION DES QCM : Phénylcétonurie

QCM 1 - AD	QCM 2 - AD	QCM 3 - ACE	QCM 4 - ABCE	QCM 5 - BDE
QCM 6 - ABE				

QCM 1 - AD

- B. Au contraire, il y aura un manque de production de mélanine en raison d'un manque de tyrosine (précurseur de la mélanine), c'est pour cela que les patients atteints de PCU présentent une hypopigmentation (manque de mélanine).
- C. On ne peut pas l'affirmer puisque certaines mutations de la PAH, dites BH4-sensibles, entraînent une amélioration des symptômes par apport de BH4 par effet chaperon.
- E. Bien que cette pathologie soit rare (1 naissance sur 10 000), le dépistage est tout de même systématique.

QCM 2 - AD

- A. (VRAI) Ce sont des précurseurs de la cystéine qui sont métabolisés par la CBS.
- B. Bien au contraire, la maladie entraîne un déficit en cystathionine et en cystéine donc il y aura peu de glutathion.
- C. Le but du régime alimentaire est d'éviter l'accumulation de méthionine, qui ne pourra pas être métabolisée en cystéine. Les symptômes devraient donc diminuer avec ce régime.
- D. (VRAI) La glutathion peroxydase a un rôle important dans la destruction des hydroperoxydes qui sont néfastes pour la santé. Ici, cette enzyme est diminuée du fait d'un manque de production de glutathion.
- E. La CBS est en déficit, ce n'est pas augmenter la quantité de ses substrats qui augmentera la quantité de ses produits ! Les substrats vont juste s'accumuler.

QCM 3 - ACE

- B. C'est l'inverse, il y aura un déficit en méthionine car il n'y aura plus méthylation de l'homocystéine pour former la méthionine.
- C. (VRAI) Il y a un déficit de production de méthionine qui entraîne une accumulation d'homocystéine et donc son élimination urinaire accrue.
- D. Ici il y a un déficit de production de méthionine, il faut donc au contraire en apporter par l'alimentation.
- E. (VRAI) On diminue la concentration d'homocystéine dans le sang donc dans les urines.

QCM 4 - ABCE

- B. (VRAI) Oui, chez ce patient la sérotonine est moins produite donc la mélatonine aussi. Le fait d'augmenter la sérotonine (en inhibant sa recapture) permet une production accrue de mélatonine, donc il sera plus facile de s'endormir.
- C. (VRAI) Par diminution de la mélatonine.
- D. Pas de rapport, il accumulera de la phénylalanine si c'est la phénylalanine hydroxylase qui est touchée ou si il y a un déficit en BH4.

QCM 5 - BDE

- A. Hypopigmentation !!
- C. De l'alimentation et du catabolisme protéique également.

QCM 6 - ABE

- C. Hypoprotidique !!
- D. C'est à partir de 120µM qu'on parle d'hyperphénylalaninémie

FICHE DE COURS 6 : Cancer du sein

I. Épidémiologie

Cancer féminin le plus fréquent : **1,2 millions** de nouveaux cas par an, dont 53 000 en France = **1/8 femme**.
Première cause de mortalité par cancer : **500 000 décès par an** dont 11 000 en France.
L'incidence est en augmentation entre 1990 et 2010 (car on a plus de capacités à diagnostiquer), elle est stable actuellement.

II. Histoire naturelle

Tumeur dite solide.

Pré-cancer biologique : un facteur carcinogène entraîne une mutation.

Pré-cancer microscopique

Pré-cancer macroscopique

→ **Pré-cancer** = réversible naturellement.

Cancer pré-clinique : nombre de cellules cancéreuses suffisant, masse tumorale autonome mais indétectable.

Cancer clinique : premiers symptômes.

Le cancer est visible au stade de 10^9 cellules (tumeur d'environ 1g) = 30 doublements.

Il y a environ **8 ans de latence** avant le stade tumoral.

Structure anatomique des seins :

- Lobule = ensemble de glandes qui permet de sécréter le lait
- Le lait est conduit dans les canaux galactophoriques, pour arriver au mamelon.
- Il y a des **tumeurs intralobulaires et intracanalaires**.

Les cancers du sein ont tendance à migrer au niveau lymphatique, osseux, hépatique, pulmonaire...

III. La biologie du cancer du sein

Il faut retenir dans un premier temps les **évolutions métastatiques**, c'est-à-dire une cassure de la lame basale et une diffusion des cellules cancéreuses.

À différents niveaux il existe des moyens pour lutter contre cette évolution :

- Au niveau local : diminution de la tumeur avec des moyens **chirurgicaux** (exérèse, segmentectomie ou mastectomie = retirer tout le sein).
- Au niveau régional (la tumeur commence à se propager au niveau des ganglions) : on utilise ici la **radiothérapie** qui traite de façon locorégionale = chaîne de ganglions et autour de la zone.
- Au niveau systémique (métastases un peu partout), les métastases sont visibles ou invisibles. Le but est donc de traiter tout l'organisme grâce à la **chimiothérapie** qui va bloquer les cellules (division cellulaire), ce qui a pour conséquences une perte de cheveux, des problèmes de foie car ce sont des cellules qui se renouvellent "constamment" par division cellulaire.

IV. Les mécanismes moléculaires

Le but de connaître ces mécanismes est de définir le type de tumeur afin d'adapter le traitement.

Il existe 2 types de récepteurs :

- **Récepteur "nucléaire" :**
 - Au niveau du cytoplasme
 - Récepteur des oestrogènes RE
 - A un gène cible : le récepteur de la progestérone PR. Donc si l'oestrogène est actif alors la progestérone sera aussi active.
- **Récepteur à activité tyrosine kinase :** HER2 qui entraîne une amplification génique et donc une surexpression.

Ces récepteurs constituent donc une cible thérapeutique :

- Anti-oestrogènes
- Anti-HER2
- Anti-PI3K (intermédiaire phosphorylé)
- Anti-CDKi (niveau transcriptionnel).

Cependant il peut y avoir une résistance aux traitements : les cellules tumorales **s'adaptent au traitement** : il faut donc bloquer les autres voies.

V. Résolution des QCM

1) Classification immunohistochimique

Tumeurs Récepteurs hormonaux positifs (RE+/RP+) :

On utilise l'immunohistochimie (IHC), on colore le tissu qu'on veut analyser grâce à des anticorps contre les récepteurs à l'oestrogène.

Tumeurs HER2 +++ :

On utilise un IHC qui visualise la protéine mais si on a un doute on réalise une FISH (fluorescence in situ).

Le cancer du sein sera mieux soigné si les récepteurs aux hormones sont RE+/RP+ ou à la protéine HER2 +.

À l'inverse, si la tumeur est **triple négative** (RE-, RP-, HER2-) se sera plus difficile à traiter sachant que l'on ne pourra pas utiliser d'inhibiteurs de RE/RP ou HER2.

Pour les QCMs, il faut apprendre à reconnaître le type de tumeur sur des photographies en noir et blanc . Plus la photographie a des taches foncées plus l'hormone ou la protéine est présente. On pourra donc cibler un meilleur traitement.

2) Classifications moléculaire/génomiques

Les différents cancers du sein expriment de nombreux gènes qui sont en lien avec la survie. On arrive à faire des sous types de tumeurs en lien direct avec la survie afin de traiter différemment certaines patientes.

(Cf graphique du cours et s'entraîner avec les QCM et TD).

VI. Cancers du sein héréditaires

Les cancers du sein héréditaires représentent 5 à 10% des cancers du sein.

Les gènes impliqués dans la recombinaison homologe subissent des mutations :

- Mutations de BrCa1 = 65% risque de cancer du sein
- Mutations de BrCa2 = 45% risque de cancer du sein

VII. Médecine personnalisée

1° Le dépistage : Autopalpation, gynécologue et mammographies.

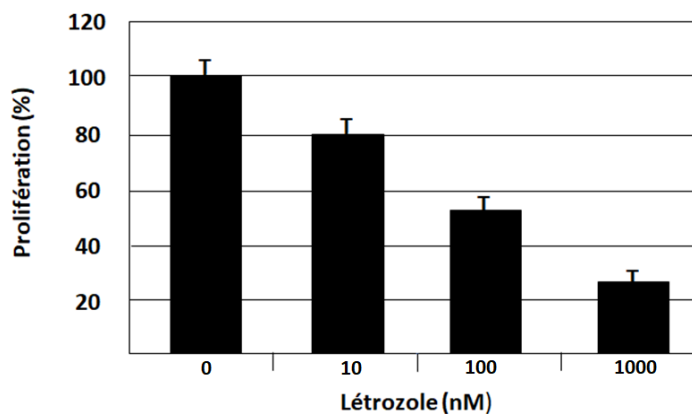
2° Le diagnostic : Biopsie puis classification anatomopathologique RE, RP, HER2. Dans certains cas, la signature génétique peut être une aide au diagnostic.

3° Les traitements : chirurgie, radiothérapie, traitements ciblés : RE, HER2, PI3K,... ou chimiothérapie. Ils sont le résultat d'un choix thérapeutique de l'oncologue.

4° Le suivi : réalisé par un oncologue jusqu'à la guérison ou bien s'il y a récurrence on recommence les traitements.

VIII. Thérapeutique et lecture des graphiques

Effet du Létrozole (anti-aromatase) sur la prolifération des cellules MCF-7 :



Dans ces expériences, il faut au moins faire 3 fois l'expérience pour avoir un résultat assez sûr.

→ Sur ce graphique on observe des **cellules contrôles** : c'est-à-dire que le traitement n'a pas été utilisé et que la prolifération des cellules cancéreuses est à 100%. On regarde toujours ce modèle pour **comparer** les autres barres du graphique.

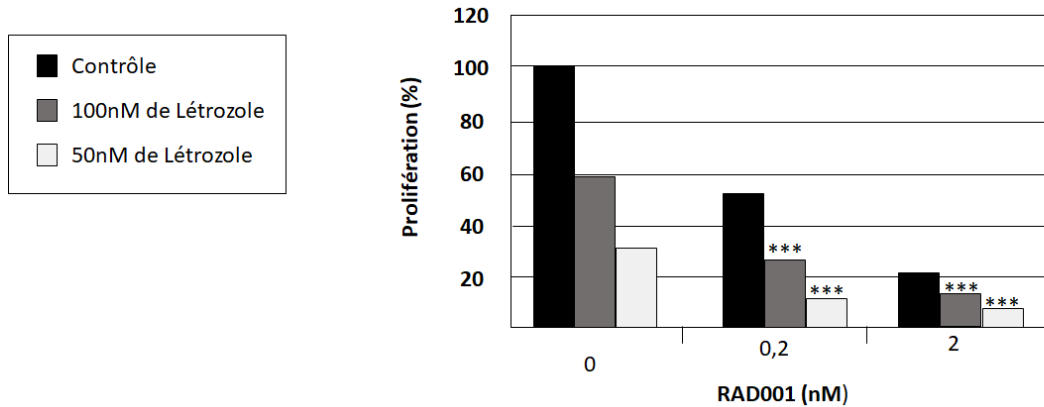
→ On observe de plus que, au fur et à mesure **plus on ajoute de Létrozole** plus il y a une **diminution de la prolifération** des cellules qui poussent en amas.

→ On se rend également compte qu'on ne bloque pas complètement la prolifération...
Donc, on va faire une combinaison de 2 molécules

Effet de la combinaison du Létrozole et de Rad001 (inhibiteur au niveau de PI3K) sur la prolifération de cellules MCF-7 :

On diminue encore plus la prolifération des cellules :

- Rad001 fait diminuer la prolifération
- La combinaison Rad001 + Létrozole fait plus diminuer la prolifération que les deux médicaments séparés



ATTENTION : Pour que ce soit significatif, il faut au moins un *.

→ Lorsque l'on parle de **prolifération**, il faut penser qu'on parle de **traitements cytotostatiques** : on bloque seulement la prolifération, si le traitement s'arrête la prolifération peut repartir.

→ Et pour les graphiques parlant des cellules non viables, ce sont des **traitements cytotoxiques** : l'**apoptose des cellules cancéreuses**.

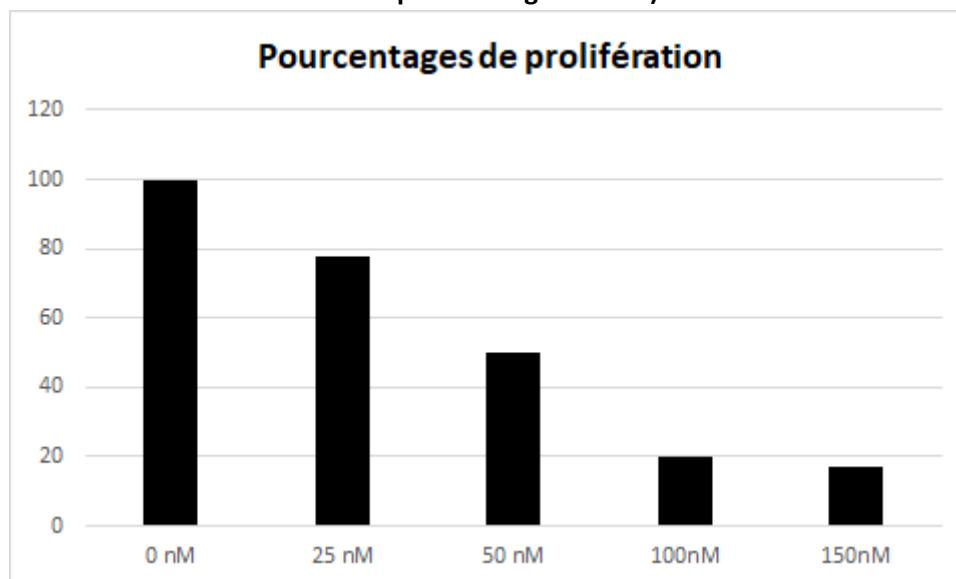
Pense à beaucoup t'entraîner ! C'est la clé pour la réussite de ces QCM...

QCM : Cancer du sein (5 QCM)

QCM 1 - Un anti-aromatase inhibant la synthèse des oestrogènes, le FEMARA, est testé chez une patiente atteinte du cancer du sein.

On lui administre des doses croissantes du FEMARA et on cherche à voir son efficacité.

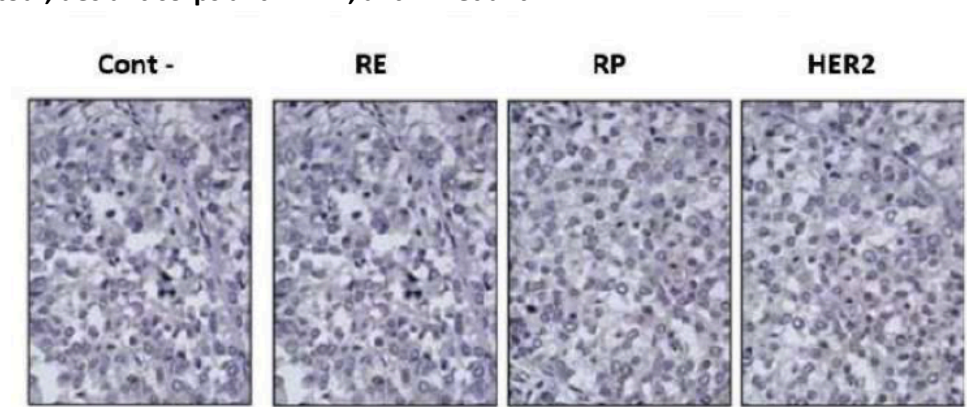
(Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs.)



Vous pouvez affirmer que :

- A. Le contrôle montre que la prolifération des cellules tumorales est faible.
- B. L'effet du FEMARA est dose-dépendant.
- C. Même si la tumeur de la patiente avait été RE- (négative), les résultats obtenus auraient été similaires.
- D. Si la tumeur est RE/RP positive et HER2 négatif, ce médicament sera efficace.
- E. Ce médicament à lui seul peut suffire à éliminer la production de cellules tumorales.

QCM 2 - On veut définir la classe d'une tumeur du sein, pour cela on réalise un test d'immunohistochimie avec, tour à tour, des anticorps anti-HER2, anti-RE et anti-RP.



Vous pouvez affirmer que :

- A. Cette tumeur est triple positif.
- B. Cette tumeur est triple négatif.
- C. Sur cette tumeur, on pourra utiliser de façon efficace des traitements anti-aromatases.
- D. De façon générale, ce type de cancer est très agressif.
- E. Cette analyse pourra être complétée si nécessaire par une classification moléculo-génomique.

QCM 3 - Des chercheurs s'intéressent à l'effet de différentes combinaison de molécules dans le cadre de la personnalisation du traitement contre le cancer du sein chez deux patientes :

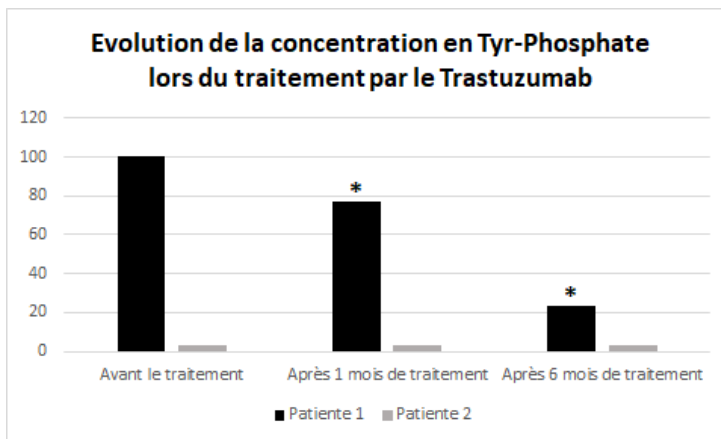
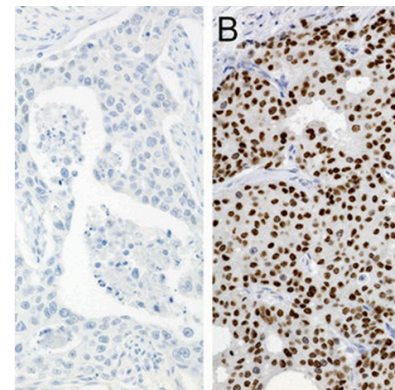


Figure 1



Immunohistochimie avec anticorps anti-HER2 réalisée chez un témoin (A) et chez la patiente 1 (B)

Figure 2

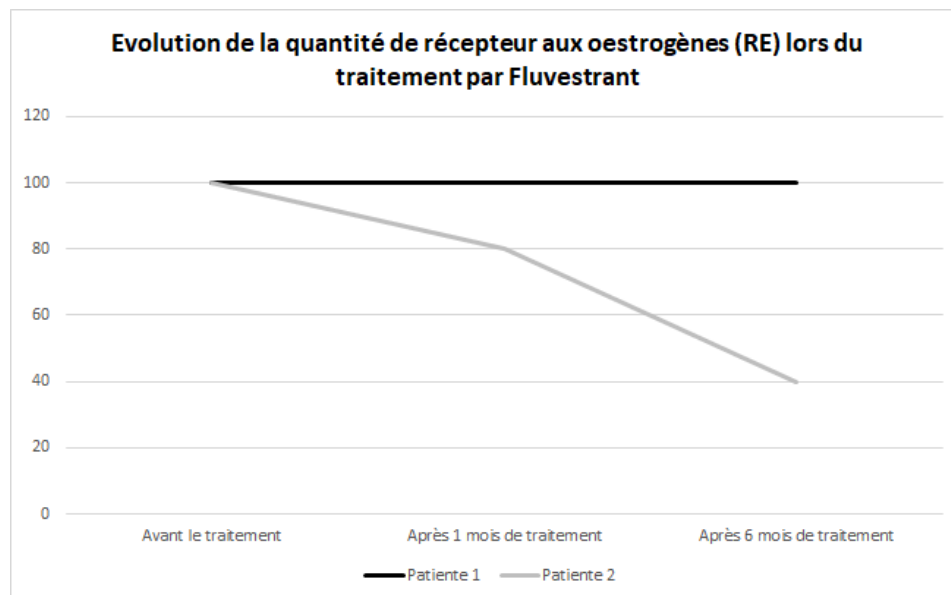
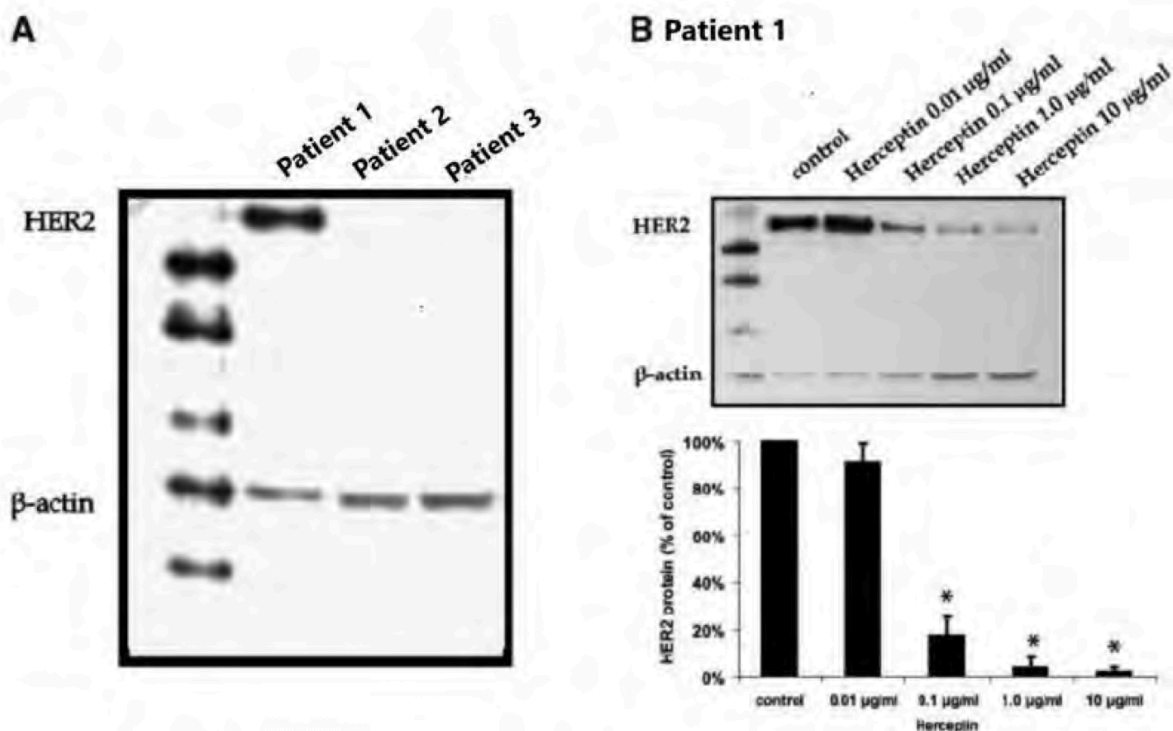


Figure 3

- A. Après 1 mois de traitement avec le trastuzumab, la concentration en tyrosine-phosphate est nettement diminuée chez la patiente 2.
- B. Le trastuzumab est un traitement sous forme d'anticorps humanisés.
- C. Aux vues des résultats de l'immunohistochimie et de l'efficacité du traitement par trastuzumab, la tumeur de la patiente 1 doit surement être HER2+.
- D. Le Fulvestrant permet de dégrader les récepteurs RE.
- E. La patiente 2 doit surement avoir une tumeur HER2+/RE+/RP+.

QCM 4 - Les QCMs 4 et 5 sont liés :

Vous êtes en stage à l'Oncopole et avez face à vous 3 patientes atteintes d'une tumeur au niveau du sein. Vous cherchez à déterminer si leurs tumeurs sont HER2+. Pour cela, vous effectuez un Western Blot (Figure A) utilisant des anticorps anti-HER2 sur des lignées de cellules cancéreuses des 3 patients. Vous utilisez aussi des anticorps anti- β -actine pour contrôle.



Lorsque vous interrogez la Patiente 1, elle vous apprend qu'elle était déjà sous traitement : elle prenait du Herceptin, un médicament comprenant un anticorps monoclonal. Son ancienne oncologue lui avait fait tester plusieurs doses du médicament et avait à chaque fois effectué un Western Blot avec des anticorps anti-HER2 sur les cellules cancéreuses, 6 jours après le début du traitement.

L'expression des protéines HER2 a été mesurée, et vous est aujourd'hui donnée sous la forme de pourcentage dans un graphique (Figure B).

*** : signifie significatif.**

À propos de ces expériences, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Généralement, afin de vérifier si une tumeur est HER2+, on effectue une immunohistochimie.
- B. Les tumeurs au niveau du sein sont plus souvent HER2+ que RE+.
- C. Il semble que seule la patiente 1 possède une tumeur HER2+.
- D. L'anatomopathologie rentre dans une démarche de traitement.
- E. La connaissance de l'anatomopathologie d'une tumeur permet d'adapter le traitement à la patiente.

QCM 5 - À propos de la patiente 1, citez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. L'anticorps monoclonal composant le Herceptin cible la protéine HER2.
- B. L'efficacité du traitement semble augmenter avec la dose donnée.
- C. Une petite dose d'Herceptin, telle que 0,01 μ g/mL permet déjà une diminution efficace de l'expression des cellules cancéreuses HER2+.
- D. L'Herceptin constitue un traitement ciblé, déterminé par l'oncologue de la patiente.
- E. Une tumeur étant déjà RE+, ne pourra pas être aussi HER2+.

CORRECTION DES QCM : Cancer du sein

QCM 1 - BD	QCM 2 - BDE	QCM 3 - BCD	QCM 4 - ACE	QCM 5 - BD
------------	-------------	-------------	-------------	------------

QCM 1 - BD

- A. Le test contrôle est celui à 0 nM de médicament, on remarque donc que sur l'axe des ordonnées qu'il est à 100 soit 100% de proliférations.
- B. (VRAI) : Plus on augmente la dose de médicament, plus le pourcentage de prolifération baisse.
- C. Si la tumeur est RE-négative, c'est qu'elle n'a pas de récepteurs aux oestrogènes donc cela ne servirait à rien d'administrer un anti-aromatase.
- D. (VRAI) C'est un anti-aromatase, il agira donc sur le récepteur aux oestrogènes en le bloquant.
- E. On voit que l'efficacité dose 100 et 150 nm sont très proches et pas entièrement efficaces.
- On peut considérer que l'efficacité du médicament va cesser d'augmenter au-delà d'une certaine dose. Le médicament à lui seul ne pourra donc pas inhiber l'ensemble de la prolifération cellulaires même avec l'augmentation de doses.

QCM 2 - BDE

- A. Cette femme est triple négatif car il n'y a aucune coloration qui ressort.
- C. Cette tumeur est de type triple négatif donc elle n'exprime pas les récepteurs aux oestrogènes. Utiliser des anti-aromatases ici n'aurait aucun intérêt.
- D. (VRAI) Ce cancer est de type triple négatif, donc de façon générale, il sera plus agressif que les autres car les cellules sont indifférenciées.
- E. (VRAI) Comme c'est un triple négatif, il pourrait être intéressant de rechercher l'expression de gènes.

QCM 3 - BCD

- A. Chez la patiente 1.
- C. (VRAI) Les tyrosines phosphates sont produites par des récepteurs à activités tyrosine kinases, tels que HER2.
- E. Avant traitement par le Trastuzumab, la concentration de tyrosine phosphate est minime et n'évolue pas avec le traitement, donc la tumeur n'est sûrement pas HER2+.

QCM 4 - ACE

- A. (VRAI) En effet, cela permet une technique moins invasive qu'une biopsie. Dans le doute, on peut compléter notre examen par une FISH.
- B. C'est l'inverse.
- D. C'est lors des étapes de dépistage et de diagnostic, le traitement sera ciblé par rapport à ces recherches-là.

QCM 5 - BD

- A. Il n'y a rien qui le prouve dans ces expériences, on sait seulement que cet anticorps monoclonal diminue l'expression de HER2 mais cela pourrait très bien être dû à une inhibition d'un précurseur de HER2.
- C. À cette dose, les résultats sont non-significatifs. Le traitement n'est donc pas efficace.
- E. Bien sûr que si !

FICHE DE COURS 7 : Bêta thalassémie

I. L'hémoglobine

1) Origine et développement

L'hémoglobine est un tétramère de 2 sous-unités de chaîne α et 2 de sous-unité de chaîne β . L'hème est un endroit de la protéine contenant du fer permettant de capter l'oxygène dans le sang.

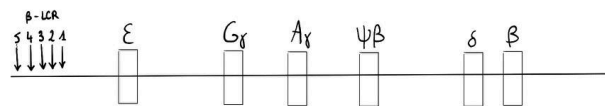
Au début du développement de l'embryon, le **sac vitellin** est l'endroit de production des chaînes ϵ et ζ . Au fur et à mesure de son développement et jusqu'à la naissance d'autres tissus prennent le relais.

Dans l'ordre : **Sac vitellin** -> **foie** -> **rate** -> **moelle osseuse**.

La nature des chaînes change lors du développement. Lors de son apparition α est majoritaire. Le **foetus** possède alors 2 chaînes α et 2 γ ayant la fonction de pomper l'oxygène de la mère vers lui-même.

Une fois qu'il né, on trouve le système **adulte** : $\alpha_2\beta_2$ ou $\alpha_2\delta_2$.

Ces gènes sont organisés dans le génome dans **l'ordre dans lequel ils s'expriment lors du développement** jusqu'à l'âge adulte. On trouve dans l'ordre pour le gène de la beta-globine : ϵ , 2 formes γ différentes, un **pseudogène** (existait de façon active à un moment souvent par duplication mais qui est devenu inactif par mutation -> pas de protéine), δ et β .



2) Organisation

Chromosome 11 -> isolat des gènes de la β -globine.

Chromosome 16 -> isolat des gènes pour α -globine.

Les isolats sont des particularités de gènes qui sont regroupés entre eux mais isolés dans une boucle chromatinienne fermée sur elle-même de 100k pdb. La zone intérieure contenant les gènes est isolée du reste du génome permettant une **autonomie en termes d'expression**.

LCR = locus contrôle region, présentes aux extrémités (début et fin). Cette zone contrôle à distance tous les gènes pour le **niveau d'expression** en interagissant avec les promoteurs et avec la **spécificité d'expression/tissulaire**. Elles sont aussi impliquées dans la **réplication**.

II. Maladies héréditaires de l'hémoglobine

Ce sont les maladies génétiques les plus **fréquentes** au niveau mondial. Elles représentent **7%** de la population mondiale et possèdent une diversité de modification du génome extrêmement importante.

Les bêta thalassémies représentent environ 300 000 cas, avec 60 000 nouveaux cas par an.

On retrouve 2 grandes familles de maladies d'hémoglobines :

1) Les drépanocytoses

Les globules rouges sont en forme de **faucille** (hématies falciformes). Les mutations donnent une quantité d'hémoglobine **normale** mais des **chaînes β anormales** qui fonctionnent mal, ou pas du tout.

Exemple fréquent : Glu \rightarrow Val au 7^e acide aminé, HbA devient HbS.

2) Les bêta-thalassémies

Contrairement aux drépanocytoses, elles n'ont pas de défaut de fonction mais un **défaut de production** qui devient anormale.

Selon les régions du monde, les changements au niveau du génome sont différents. La bêta-thalassémie est surtout présente dans les zones **intertropicales**, associées à une forte présence de la **malaria**. Chez les **hétérozygotes** (un allèle défectueux et un allèle normal), le fait d'avoir un allèle muté leur confère une **protection contre la malaria** qui joue un rôle de sélection.

Les mutations apparaissent sur différentes régions : promoteurs, introns, enhancer, zones de contrôle de l'expression. Elles varient en fonction de la position géographique.

Sur la plan clinico-biologique, elles sont caractérisées en fonction de leur sévérité :

- B0 = + sévère, pas de synthèse.
- B+ = réduction sévère de l'expression mais reste de l'hémoglobine.
- B++ = réduction modérée de synthèse.
- Be = 26^e base de la sq codante, G \rightarrow A, Glu \rightarrow Lys, active un site cryptique d'épissage, introduisant un GT. Il y a apparition d'introns qui empêchent la production d'ARNm. Cette forme est surtout retrouvée en Asie du sud-est, au Vietnam et dans les pays voisins.

3) Approches thérapeutiques

La transfusion sanguine permet d'apporter de l'hémoglobine intact à des patients qui sont déficients. Selon le degré de sévérité, la transfusion peut apparaître très tôt dans la vie du patient.

Pour une transfusion il faut qu'un membre de la famille soit compatible ce qui fait qu'un certain nombre de patients se retrouve sans solution. L'intérêt de la thérapie génique est de modifier génétiquement les cellules afin de faire produire une globine correcte au patient. La transfusion reste réservée aux formes très sévères sans possibilité de greffe de moelle osseuse ni de transfusion.

Eléments **favorables** à la thérapie génique :

- Provient de la moelle osseuse : récupération possible des **cellules souches hématopoïétiques** (donne tous les types de cellules du sang). Modification et réinjection au patient après culture.
- **Correction ex vivo du gène Hbb** (gène de la bêta-globine).
- Greffe **autologue**.

Eléments **défavorables** :

- Réussir à faire réexprimer dans les cellules la protéine au bon niveau \rightarrow **expression équilibrée** par rapport à la chaîne α .
- Insertion d'une séquence extérieure \rightarrow pas de maîtrise sur l'endroit où elle s'insère (mutagenèse insertionnelle). Elle est souvent insérée dans des zones avec des proto-oncogènes entraînant des **leucémies**.

III. Rétrovirus

1) Constitution

Ils possèdent un génome à **ARN simple brin 5' -> 3'**. On trouve aux extrémités des **LTR**, importantes pour la **transcription** des gènes du rétrovirus et pour l'**insertion** dans le génome. Le rétrovirus est constitué d'une membrane (nucléocapside), d'une enveloppe avec des spikes (protéines) en forme de tête d'épingle.

Séquences (celles en gras sont à connaître absolument) :

- **psy** -> encapsidation.
- **gag** -> code pour des glycoprotéines.
- **pol** -> code pour la polymérase (possède une fonction de l'intégrase et de transcriptase inverse).
- **env** -> code pour des protéines de l'enveloppe.

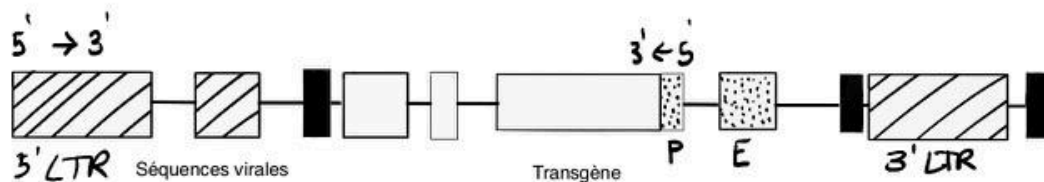
2) Cycle viral

Lors du cycle viral, le virus arrive à la surface d'une cellule possédant des récepteurs reconnaissant les protéines sa surface. Cela permet l'intégration dans la cellule et libère l'ARN.

Chez les virus, il faut **toujours passer par l'adn**. Il y a alors copie d'ARN en l'ADN grâce à la **transcriptase inverse**. Elle possède aussi une activité **ribonucléase H** pour détruire l'ARN. Une fois la copie terminée, le génome viral devient insérable. Ensuite le gène exprime l'ADN inséré, produit de l'ARNm puis des particules virales etc.

3) Constitution des vecteurs viraux

Pour créer des vecteurs on utilise les propriétés des propriétés des rétrovirus faisant partie de la sous-famille des lentivirus (comme le HIV). Il faut enlever les parties dangereuses permettant de faire des particules virales.



Rayures : Éléments du génome viral important pour l'intégration = **LTR**.

Noir : Modification de sécurité pour qu'il n'y ait pas d'échappement de production d'ARN aberrant ou d'insertion au mauvais endroit. Bloque la traduction qui ne serait pas bonne et ajout des isolateurs (gène qui isole ce qu'il se passe dans l'unité génétique par rapport aux unités adjacentes).

Sans motif : Partie la plus importante, ce qu'on veut insérer. Gène de la bétoglobine modifiée pour enlever les introns. Thréonine 387 remplacée pour plus d'efficacité, de stabilité et permettre de séparer la globine normale de la fonctionnelle grâce aux propriétés physico-chimiques.

Avec des points : Promoteur endogène permettant l'expression du gène dans les GR uniquement. L'enhancer augmente le niveau d'expression et la spécificité d'expression dans le GR (partie du LCR).