



B 2.1 – 19-20

Ecole de Médecine

Module

**Cellules, organes,
systèmes**

Gouvernance du module

Coordinateur du module 2.1

Christian Widmann (Département de Physiologie) Tél. 021 692 5123

Coordinateur de la 2^{ème} année

Romano Regazzi (Département de Neurosciences Fondamentales)

Enseignants

Cours ex-cathedra:

Bourhis J	Jean.Bourhis@chuv.ch	Radio-oncologie
Buclin T	Thierry.Buclin@chuv.ch	Pharmacologie
Cotecchia S	Susanna.Cotecchia@unil.ch	Pharmacologie
Dotto GP	Paolo.Dotto@unil.ch	Transduction du signal
Gonzalez E	Elena.Gonzalez-Rodriguez@chuv.ch	Endocrinologie
Marino L	Laura.Marino@chuv.ch	Endocrinologie
Meuli R	Reto.Meuli@chuv.ch	Radiologie
Meuwly JY	Jean-Yves.Meuwly@chuv.ch	Radiologie
Prior J	John.Prior@chuv.ch	Médecine nucléaire et imagerie moléculaire
Schild L	Laurent.Schild@unil.ch	Pharmacologie
Stamenkovic I	Ivan.Stamenkovic@chuv.ch	Pathologie
Sykiotis G	Gerasimos.Sykiotis@chuv.ch	Endocrinologie
Widmann C	Christian.Widmann@unil.ch	Histologie/embryologie des glandes endocrines

TP et vignettes cliniques

Kellenberger S	Stephan.Kellenberger@unil.ch	Apprentissage en ligne de pharmacologie
Letovanec I	Igor.Letovanec@unil.ch	TP pathologie générale
Marino L	Laura.Marino@chuv.ch	Vignettes cliniques
Schneider P	Pascal.Schneider@unil.ch	TP biochimie
Sykiotis G	Gerasimos.Sykiotis@chuv.ch	Vignettes cliniques
Widmann C	Christian.Widmann@unil.ch	TP histologie

Table des matières

Gouvernance du module	i
Table des matières	ii
1. Descriptif du module	1
2. Prérequis	2
3. Objectifs d'apprentissage	3
3.1. Buts	3
3.2. Objectifs généraux	4
3. Objectifs d'apprentissage	3
3.1. Buts	3
3.2. Objectifs généraux	4
3.3. Objectifs spécifiques	5
3.3.1. La transduction du signal Paolo Dotto	5
3.3.2. Les récepteurs, interaction avec les ligands Susanna Cotecchia	8
3.3.3. Pharmacologie et toxicologie générale Susanna Cotecchia / Laurent Schild	8
3.3.4. Réponse de la cellule à une agression Ivan Stamenkovic	9
3.3.5. Les effets des radicaux libres. Ivan Stamenkovic	9
3.3.6. Mort cellulaire: nécrose et apoptose Ivan Stamenkovic	10
3.3.7. Perturbations de l'homéostasie tissulaire Ivan Stamenkovic	10
3.3.8. Radiobiologie cellulaire Jean Bourhis	10
3.3.9. Introduction à l'endocrinologie Elena Gonzalez Rodriguez	11
3.3.10. Synthèse des hormones peptidiques Elena Gonzalez Rodriguez	11
3.3.11. Synthèse d'hormones stéroïdiennes Elena Gonzalez Rodriguez	11
3.3.12. Régulation de la croissance par l'hormone de croissance Elena Gonzalez Rodriguez	12
3.3.13. Régulation du métabolisme par les hormones thyroïdiennes Elena Gonzalez Rodriguez	12
3.3.14. Le système nerveux autonome Susanna Cotecchia	12
3.3.15. Bases de la radiologie et de la médecine nucléaire Reto Meuli, Jean-Yves Meuwly et John Prior	13
3.3.16. Histologie/embryologie du système endocrinien Christian Widmann	13
3.3.17. Raisonnement en endocrinologie clinique Gerasimos Sykiotis	13
4. Déroulement du module	14
4.1. Organisation du calendrier horaire	14
4.2. Approches pédagogiques	14
4.2.1. Cours Gerasimos Sykiotis	14
4.2.2. Vignettes cliniques Elena Gonzalez-Rodriguez / Gerasimos Sykiotis	14
4.2.3. Travaux pratiques Pascal Schneider	15
4.2.4. Apprentissage en ligne "Applications pharmacocinétiques" Stephan Kellenberger	17
5. Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)	18

Descriptif du module

Le corps est composé de $7,5 \times 10^{13}$ cellules qui ne sont pas toutes uniques: en bonne partie, elles s'organisent sous forme d'organes. Ceci présuppose un système qui intègre la régulation du fonctionnement des cellules individuelles. Par ailleurs, les organes ont des fonctions vitales, dont l'intégration fonctionnelle est essentielle pour que l'organisme fonctionne correctement. Ce module fournit des réponses aux questions principales concernant ces systèmes de régulation inter-cellulaires et inter-organes.

Les systèmes de régulation comprennent la régulation hormonale et la régulation nerveuse. Les questions essentielles sont: quels sont les organes qui produisent les hormones, comment la libération de ces hormones est-elle régulée et de quels mécanismes la cellule dispose-t-elle pour répondre à un signal hormonal? L'hypothyroïdie et l'acromégalie permettront de montrer l'impact d'une pathologie dans un système de régulation hormonale sur le fonctionnement d'un autre organe ou de tout l'organisme.

La pathologie intervient également au niveau de la cellule. Que se passe-t-il si une hormone stimule trop une cellule? En quoi est-ce qu'une anomalie de la régulation du cycle cellulaire perturbe l'homéostasie tissulaire? Quelles agressions perturbent la cellule? Dans ce contexte, nous nous adressons à la radiobiologie et aux produits chimiques toxiques (comme l'alcool ou la fumée) qui menacent la cellule.

Finalement, seront posées des questions concernant les possibilités d'intervenir dans ces pathologies par voies pharmacologiques

Prérequis

Biochimie

- connaissances de la composition chimique des cellules et des organelles intracellulaires
- connaissances de base du métabolisme cellulaire

Pathologie générale

- connaissances de base de la structure fonctionnelle des cellules et de la physiologie cellulaire

Pharmacologie, toxicologie

- connaissances de base de la structure fonctionnelle des cellules notamment au niveau de la:
 - . membrane cellulaire (électrophysiologie, récepteur)
 - . signalisation intracellulaire
- connaissances de chimie organique (liaisons covalentes, électrostatiques, hydrophobes; cinétique enzymatique)
- anatomie et physiologie du système nerveux autonome
- différents types de récepteurs et transduction du signal
- facteurs de transcription

Morphologie

- histologie générale du système nerveux
- récepteurs membranaires
- neurotransmetteurs
- anatomie fonctionnelle de la moelle épinière
- innervation périphérique

Endocrinologie générale

- connaissances de base de la structure fonctionnelle des cellules et de la physiologie cellulaire notamment au niveau de la:
 - . membrane cellulaire
 - . transduction des signaux

Radiobiologie, imagerie médicale

- connaissances de base en radiophysique, radiobiologie et en physique de l'imagerie médicale (radiologie conventionnelle, tomographie par émission de positons, résonance magnétique, ultrasonographie et médecine nucléaire).

Objectifs d'apprentissage

3.1. Buts

La communication entre les compartiments fonctionnels de la cellule, entre les cellules dans un organe et entre les systèmes qui composent l'organisme sont des mots-clés. En ce qui concerne la coordination fonctionnelle entre les différents organes, les bases de la régulation endocrine et le système nerveux autonome sont des sujets essentiels. La biologie cellulaire et la biochimie reprennent la signalisation intra- et intercellulaire. La pathologie générale permettra d'aborder le dysfonctionnement de la cellule, y compris lors d'exposition à des facteurs étiologiques, tels que les toxicités médicamenteuses et les rayons ionisants. La pharmacologie générale permettra de discuter des approches médicamenteuses pour intervenir face à ces dysfonctionnements. Pour conclure, l'imagerie médicale introduira l'utilisation des différentes techniques pour l'apprentissage de l'anatomie morphologique et fonctionnelle, sujet important tout au long de cette année.

3.2. Objectifs généraux

Au terme de ce module, l'étudiant-e:

- connaît les modalités de signalisation intercellulaire, les mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle de différenciation de croissance de la cellule
- connaît comment la transduction des signaux intracellulaires a lieu au niveau fonctionnel et moléculaire dans le contexte du contrôle du potentiel de la cellule souche et du cycle cellulaire
- connaît la biosynthèse des hormones peptidiques et stéroïdes
- saisit l'importance du concept de l'homéostasie tissulaire et les mécanismes (mort cellulaire, prolifération cellulaire) impliqués
- connaît la topographie des organes endocriniens, leur histologie et embryologie
- connaît l'organisation du système nerveux autonome et sa structure histologique
- comprend les principes fondamentaux de la pharmacologie générale (notamment la pharmacodynamique et la pharmacocinétique) et de la toxicologie générale
- comprend comment les images en médecine se font et quelle pourrait être leur contribution au processus diagnostique.
- connaît les différentes techniques d'imagerie médicale.

3.3 Objectifs spécifiques

3.3.1. La transduction du signal

Principes généraux

Enseignant : **Paolo Dotto**

De quoi dépend la liaison du ligand à un récepteur? Comment exprime-t-on l'affinité de liaison du ligand à un récepteur? Comment identifie-t-on un récepteur à la surface de la cellule? Quelles classes majeures de récepteurs trouve-t-on à la surface de la cellule? Qu'est-ce qu'un facteur de croissance?

Quel est le mode d'action de la transduction du signal? Quelles sont les deux classes majeures de protéines intermédiaires de la transduction du signal? De quoi est composée la cascade de transduction du signal? Quelles sont les cibles de la cascade de signalisation? Définir amplification, spécificité, inactivation du signal. Quels rôles jouent les molécules du type « seconds messagers »? Quelle est la pertinence clinique des études de transduction du signal?

Au sujet des protéines kinases et phosphatases: appliquer la classification, et expliquez le cycle, le site catalytique, le domaine régulateur (définition, structure et rôle). Expliquer la régulation intrinsèque et extrinsèque de l'activité de la protéine kinase.

Les récepteurs couplés à la protéine G

Enseignant : **Paolo Dotto**

Comment peut-on classer les protéines G? Quelles sont les sous-unités des grandes protéines G? Nommer les classes majeures des protéines G trimériques et leurs effecteurs associés. Quelle est la fonction de $G\alpha$, des protéines $G\alpha$ et $G\beta\gamma$ du complexe $G\alpha$ -GTP? Expliquer le cycle des protéines G. Quel est le rôle des effecteurs? Définissez les GEFs ; quel rôle jouent-ils au niveau de la protéine G? Définissez les GAPs ; quel rôle jouent-ils au niveau de la protéine G? Quels sont les différents récepteurs couplés à la protéine G? Quel rôle jouent les récepteurs couplés à la protéine G?

Définissez la structure et la fonction de l'adénylate cyclase. Comment l'AMPc retourne-t-il à un niveau basal? Comment la voie de signalisation de l'AMPc/PKA est-elle contrôlée à l'intérieur de la cellule? Expliquez comment AMPc/PKA contrôlent l'expression de gènes.

Biochimie Physiologie

Les récepteurs Tyrosine-Kinases (RTKs)

Enseignant : **Paolo Dotto / Berna Özdemir**

Paolo Dotto

Expliquer la structure et la fonction des récepteurs tyrosine-kinase. Décrire le rôle de la voie de signalisation TK. Indiquer le principe de la phosphorylation de Tyr. Nommer les étapes de l'activation de RTK. Quelles sont les cascades majeures de signalisation induites par l'activation de RTK?

Comment se lient les protéines cytosoliques? Expliquer le domaine SH2. Comment s'active la kinase src, comment cette activité est-elle régulée?

Berna Özdemir (2 heures de cours)

Connaître l'importance des RTK pour le développement des inhibiteurs pour l'oncologie/thérapies ciblées

Connaître le principe d'action des inhibiteurs des RTK

La voie Ras-MAPK

Enseignant : **Paolo Dotto**

Décrire et expliquer le fonctionnement des (super)familles Ras et des complexes Ras-GDP. Décrire le mécanisme de fonctionnement GDP/GTP, l'effet de la protéine Sos sur GDP. Comment agit GTP?

Comment est activée la cascade MAPK. Définir le rôle de la kinase Raf, Ras-Raf, MEK-MAPK. Expliquer le contrôle de la transcription par activation de MAPK.

Quel est le rôle de la transduction des signaux dans la transformation cellulaire? Discuter dans ce contexte Ras et Src.

Les voies de phospholipase, protéine kinase C et de la signalisation calcique

Enseignant : **Paolo Dotto**

Quelle est la fonction de l'enzyme PLC- β ? Qu'est-ce que le phosphatidylinositol? Comment fonctionnent les seconds messagers DAG et IP₃? Que contrôle l'activation de PKC et qu'en résulte-t-il?

Expliquer la structure et le rôle du phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) en prenant en compte RTK/PI3 kinase.

Quel est le rôle du calcium et celui de la calmoduline dans la signalisation? Citer les principales enzymes calmoduline-dépendantes. Quelle est la structure et la fonction de la calcineurine?

Les voies phosphatidyl inositol, Akt et TOR

Enseignant : **Paolo Dotto**

Quelle est la fonction de la PI3 kinase? Et des phosphates PI₃? Définir le mécanisme de l'activation de la kinase PKB (Akt) et sa fonction. Définir les fonctions de PTEN. Définir TOR et comment il contrôle la croissance cellulaire, la différenciation et/ou la survie cellulaire?

Quel est le rôle de la transduction des signaux dans la transformation cellulaire? Discuter dans ce contexte PKB, PTEN and TOR.

Récepteurs des cytokines

Enseignant : **Paolo Dotto**

Citer la structure des cytokines et les différents récepteurs de cytokines. Comment un récepteur de cytokine est-il activé? Qu'entraîne la dimérisation du récepteur de cytokine? Quels sont les facteurs de transcription STAT; comment fonctionnent-ils? Comment le signal du récepteur de cytokine/Jak se termine-t-il (mécanismes direct et indirect impliqués)?

La famille TGF- β , les récepteurs TGF- β et leur modalité de signalisation

Enseignant : **Paolo Dotto**

Quels sont les facteurs de croissance TGF α et β ? Comment est-ce que TGF- β mature-t-il? À quels niveaux TGF- β est-il contrôlé? Quels sont les 3 types de récepteurs au TGF- β ?

Quels sont les facteurs de transcription de la famille Smad? Comment est-ce qu'ils fonctionnent? Décrire l'oncogène Ski. Quelle est la liaison entre la signalisation TGF- β et le cycle cellulaire? Est-ce que la signalisation TGF- β favorise ou supprime le développement des tumeurs?

Intégration des réseaux de signalisation: signaux de développement, transformation cellulaire

Enseignant : **Paolo Dotto**

Quel rôle jouent les voies de signalisation dans le développement et dans la transformation d'une cellule?

Définir les cellules-souches et les cellules-filles et décrire leur fonction dans un tissu.

Comment les signaux de développement fonctionnent-ils? Décrire les 2 mécanismes qui peuvent actionner les signaux développement.

Les voies Sonic HedgeHog, Wnt et Notch

Enseignant : **Paolo Dotto**

Qu'est-ce que la voie de signalisation Sonic HedgeHog et la protéine Patched? Qu'est-ce qui active la voie de signalisation SHH? Quel est son rôle dans les cancers de la peau?

Qu'est-ce que la voie de signalisation Wnt: sa composition, signalisation, activation?

Quel est le rôle de la β -caténine dans cette voie?

Expliquer la voie de signalisation Notch et le récepteur Notch1. Comment Notch est-il activé?

Les mécanismes intrinsèques de contrôle du cycle cellulaire

Enseignant : **Paolo Dotto**

Quels composants intrinsèques gèrent le cycle cellulaire? Comment sont-ils régulés au niveau de la transcription et après la transcription? Définir les fonctions et la structure des cyclines G1. Dans quelle mesure est-ce qu'ils diffèrent des cyclines de type B (A et B)? Quelle est la structure et la fonction de l'inhibiteur des protéines CDK (CKIs)? A quoi est-ce qu'ils se lient? Qu'est-ce qu'un point de restriction? Quel est le rôle de p105-Rb et de E2F dans le contrôle du cycle cellulaire? Est-ce que le gène p105-Rb est-il impliqué dans la suppression des tumeurs ou dans leur promotion?

Points de contrôles dans le cycle cellulaire Quelle est leur fonction? A quels signaux exogènes répondent-ils? A quel niveau interviennent-ils dans le cycle cellulaire? Quels sont les composants moléculaires des points de contrôles relatifs à l'endommagement de l'ADN? Quelle est la fonction de l'ATM et des ATR kinases et quels sont leurs substrats? Quelle est la fonction de p53 et comment est-elle régulée? Quelle est la fonction du point de contrôle de la réplication de l'ADN et comment fonctionne-t-il? Quelle est la fonction du point de contrôle du fuseau d'assemblage et celui du point de contrôle de la ségrégation des chromosomes?

3.3.2. Les récepteurs, interaction avec les ligands

Enseignant : **Susanna Cotecchia**

Quels sont les différents types de récepteurs-cibles des toxiques?

Décrire le site de liaison. Expliquer la liaison 'spécifique', 'non spécifique', réversible, irréversible, ainsi que la cinétique de la liaison (loi d'action de masse).

Qu'est-ce la constante de dissociation?

Quelle est la relation entre la courbe de liaison au récepteur et la courbe dose- effet?

Décrire la courbe dose-réponse, l'efficacité, la puissance et la sélectivité. Décrire un agoniste et un antagoniste (compétitif, non compétitif, partiel, agoniste inverse), et comment les déterminer.

Définir sevrage, pharmacodépendance, tolérance, désensibilisation, tachyphylaxie. Expliquer les mécanismes impliqués et leurs implications thérapeutiques.

3.3.3. Pharmacologie et toxicologie générale

Enseignant : **Susanna Cotecchia/ Laurent Schild**

Décrire la clairance, le temps de demi-vie (comment le déterminer) et la constante d'élimination.

Définir dose de charge, dose d'entretien. Comment déduire la dose de charge et la dose d'entretien pour l'administration orale ou intraveineuse d'un médicament connaissant la concentration plasmatique efficace, la biodisponibilité, la clairance et le volume apparent de distribution?

Connaître l'importance des différentes voies d'administration des médicaments.

Décrire comment un médicament se distribue dans le corps.

Décrire le modèle de distribution à un ou à deux compartiments.

Définir l'élimination d'ordre zéro et d'ordre 1.

Connaître les mécanismes de transport à travers les membranes biologiques. Définir les barrières physiologiques, la diffusion non ionique, le coefficient de partage.

Comment les propriétés chimiques et physiques d'un médicament déterminent-elles son sort dans l'organisme?

Comment est-ce que les xénobiotiques endommagent les cellules?

Quels sont les mécanismes de la toxicité cellulaire et de la génération des métabolites réactifs.

Décrire la courbe dose-fréquence de la réponse TD_{50} , LD_{50} , ED_{50} . Définir marge thérapeutique et index thérapeutique.

Définir interactions médicamenteuses cinétiques, dynamiques, physiologiques. Définir effets indésirables, effets primaires, effet secondaires, effets toxiques dose-dépendants et non-dose-dépendants, idiosyncrasie.

Connaître les principales classes de toxiques de notre environnement.

Décrire comment on évalue la toxicité d'un produit chimique non-médicamenteux.

3.3.4. Réponse de la cellule à une agression

Enseignant : **Ivan Stamenkovic**

Comparer les dommages cellulaires réversibles et irréversibles.

Citer 5 causes de dommages cellulaires et donner un exemple clinique pour chacun d'entre eux.

Décrire la réponse des organelles cytoplasmiques principales aux divers dommages cellulaires.

Dire ce que signifie l'hyperplasie du réticulum endoplasmique lisse et décrire de quelle façon elle peut être induite.

Citer deux exemples de modification du cytosquelette suite à une agression cellulaire.

Expliquer le rôle crucial de l'oxygène dans le dommage cellulaire. Expliquer la séquence des événements faisant suite à une hypoxie cellulaire.

Citer les conséquences d'une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium.

Comparer le dommage cellulaire induit directement par un produit chimique toxique (p. ex.: métaux lourds) et celui causé par les métabolites biologiquement actifs générés par les cellules exposées aux toxines organiques (p. ex.: tétrachlorure de carbone).

Définir la phagocytose, le phago/lysosome.

Citer un exemple d'accumulation d'un pigment exogène et la pathologie qui y est associée.

Expliquer les différences entre lipofuscine, mélanine et hémossidérine.

3.3.5. Les effets des radicaux libres

Enseignant : **Ivan Stamenkovic**

Définir les radicaux libres. Quels sont les 3 radicaux libres les plus importants? De quelle façon les radicaux libres sont-ils libérés dans les tissus?

Décrire les conséquences de la radiolyse de l'eau et leurs effets au niveau cellulaire.

Nommer 3 antioxydants endogènes et exogènes. Expliquer leur fonction dans la prévention des dommages induits par les radicaux libres ; notamment s'agissant de la dismutase superoxyde, peroxydase glutathion et catalase.

Décrire 3 effets bénéfiques des radicaux libres dans les tissus.

3.3.6. Mort cellulaire: nécrose et apoptose

Enseignant : **Ivan Stamenkovic**

Décrire les manifestations de la nécrose au niveau cellulaire.

Définir l'apoptose, en donner 3 exemples et expliquer la fonction de l'apoptose dans le développement de l'individu et le maintien des tissus.

Décrire les 3 voies de l'activation de l'apoptose, les voies de signalisation cellulaire qui leur sont associées et les modulateurs intracellulaires de l'apoptose.

Décrire les acteurs dans la phase effectrice de l'apoptose.

3.3.7. Perturbations de l'homéostasie tissulaire

Enseignant : **Ivan Stamenkovic**

Indiquer 5 causes d'atrophie et en citer quelques exemples.

Définir l'hypertrophie et citer 2 exemples de cette forme d'adaptation. Définir l'hyperplasie. Citer 2 exemples d'hyperplasies physiologiques et 2 exemples d'hyperplasies pathologiques.

Citer un exemple où hyperplasie et hypertrophie sont concomitantes.

Définir la métaplasie et citer 2 exemples de métaplasie de cellules épithéliales. Citer un exemple d'une métaplasie d'un tissu mésenchymateux.

3.3.8. Radiobiologie cellulaire

Enseignant : **Jean Bourhis**

Définir le transfert de l'énergie linéaire. Discuter la dose absorbée directement et indirectement. Expliquer l'efficacité biologique relative. Comparer l'action directe et

indirecte de l'irradiation.

Définir les radicaux libres.

Différencier entre la mort cellulaire reproductive, génétique et lytique. Comment les mutations se développent-elles après irradiation?

Qu'est-ce qu'une courbe de survie cellulaire? Expliquer la dose létale moyenne. Discuter la radiosensibilité des cellules.

Expliquer les différences intercellulaires quant à la réponse aux rayons irritants.

Définir la radiorésistance.

Expliquer l'effet de l'oxygène sur l'irradiation des cellules.

Quel est l'effet du fractionnement des doses d'irradiation?

Discuter la réparation, la ré-oxygénation, la redistribution et la repopulation. Définir le rapport thérapeutique.

Expliquer les effets de l'irradiation globale du corps (total body irradiation) ; décrire les syndromes aigus de l'irradiation.

Comment les agents radio protecteurs et radiosensibilisateurs fonctionnent-ils?

3.3.9. Introduction à l'endocrinologie

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez**

Expliquer le système endocrinien comme système intégratif. Lister les cellules ou glandes endocrines. Que signifie le couplage neuro-endocrinien?

Expliquer les voies de signalisation endocrine, paracrine, neuroendocrine et autocrine.

Décrire la nature chimique des hormones. Expliquer la fonction messenger des hormones.

Expliquer le mécanisme de rétrocontrôle.

Expliquer la régulation de la sécrétion des hormones: pulsatile, circadienne, mensuelle.

Comment mesurer les hormones plasmatiques?

Décrire la topographie et l'histologie fonctionnelle de la surrénale et de la thyroïde. Décrire l'histologie fonctionnelle de l'hypophyse.

Décrire les trois types de cellules hypothalamiques neurosécrétoires. Décrire et expliquer l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3.3.10. Synthèse des hormones peptidiques

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez**

Décrire la structure des gènes et des régions promotrices.

Quel est le rôle de la régulation transcriptionnelle dans l'intégration des changements internes de l'organisme?

Décrire la biosynthèse et le processing des pré-pro-hormones.

Définir la voie de sécrétion constitutive? Quels signaux stimulent la sécrétion? Décrire l'interaction entre les hormones et leurs récepteurs transmembranaires.

3.3.11. Synthèse d'hormones stéroïdiennes

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez**

Où les hormones stéroïdiennes sont-elles synthétisées? Quelle est la voie biochimique de leur synthèse? Comment est-ce que les hormones stéroïdiennes agissent sur leurs cellules cibles?

Quel est le rôle intracellulaire des récepteurs aux hormones stéroïdiennes? Comparer les modes d'action des hormones peptidiques et stéroïdiennes.

3.3.12. Régulation de la croissance par l'hormone de croissance

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez**

Quelles sont les hormones impliquées dans la croissance osseuse et des tissus mous? Quel est le rôle spécifique de l'hormone de croissance hypophysaire? Comment la sécrétion d'hormone de croissance est-elle réglée? Comment l'hormone de croissance stimule-t-elle la croissance longitudinale des os et celle des tissus mous?

3.3.13. Régulation du métabolisme par les hormones thyroïdiennes

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez**

Comment les hormones thyroïdiennes sont-elles synthétisées et sécrétées? Quels sont les facteurs réglant leur sécrétion? Quel est le mode d'action de ces hormones? Quels sont leurs effets principaux sur le métabolisme? Quelles sont les conséquences d'une hyposécrétion ou d'une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes?

3.3.14. Le système nerveux autonome

Enseignant : **Susanna Cotecchia**

Décrire la synapse cholinergique et adrénergique.

Décrire la classification des récepteurs cholinergiques et adrénergiques, leur distribution tissulaire et la transduction du signal.

Quels sont les effets physiologiques de l'acétylcholine et des catécholamines? Quels sont les effets de la noradrénaline et adrénaline sur le cœur et les cellules musculaires lisses?

Nommer les principaux sympathomimétiques et sympatholytiques directs et indirects.

Quelles sont les utilisations cliniques principales des sympathomimétiques et des sympatholytiques?

Décrire les agonistes et antagonistes partiels, leur activité sympathomimétique intrinsèque.

Expliquer la désensibilisation des récepteurs adrénergiques.

Expliquer le rôle d'activateurs du système sympathique central et périphérique des amphétamines.

Décrire les cholinomimétiques directs et indirects.

Expliquer le rôle d'activateur général du système autonome et périphérique de la nicotine.

Donner quelques exemples d'utilisation thérapeutique des agonistes muscariniques.

Quels sont les effets de l'atropine?

Donner quelques exemples d'intoxication (à la muscarine, à l'atropine).

Quel est le mode d'action des inhibiteurs de la cholinestérase à la plaquette motrice?

Qu'est-ce que la toxine botulinique?

3.3.15. Bases de la radiologie et de la médecine nucléaire

Enseignant : **Reto Meuli**

Radiologie

Expliquer la formation de l'image radiologique standard en prenant en compte l'interaction rayon X - matière.

Quels paramètres d'acquisition déterminent le contraste? Quelles en sont les applications cliniques principales?

Décrire globalement l'anatomie radiologique thoracique et abdominale normale.

Comment fonctionne un scanner à rayons X multicoupes, spiralé? Quelles sont les différentes

techniques d'examen disponibles. Quelles en sont les applications cliniques principales?
Quels sont les principes de fonctionnement d'une machine d'imagerie par résonance magnétique?

Décrire globalement les principes physiques à l'origine du contraste des images IRM.

Quelles sont les principales applications cliniques de l'IRM, ses contre-indications et ses risques?

Enseignant : **Jean-Yves Meuwly**

Radiologie

Décrire les principes de base de l'imagerie par ultrason et de l'effet Doppler. Connaître les pièges liés à cette technique.

Connaître les principes du « point-of-care ultrasound ».

Connaître l'anatomie abdominale de base en échographie.

Enseignant : **John Prior**

Médecine nucléaire et imagerie moléculaire

Définir un radiotraceur. Expliquer la sensibilité de détection et la résolution des images.

Comparer les modalités de l'imagerie (statique et dynamique) en mode 2D et 3D. SPECT (tomographie monophotonique) et PET (tomographie par émission de positons).

Décrire l'imagerie moléculaire à l'aide de traceurs radioactifs: visualisation des processus physiologiques et métaboliques, de la croissance et la prolifération, des antigènes, des récepteurs, du stockage, de transport et de l'échange, de la phagocytose, de l'apoptose, de l'expression des gènes.

Discuter la visualisation des interactions physiologiques et médicamenteuses dans un contexte de l'imagerie fonctionnelle d'organes et de systèmes.

3.3.16. Histologie/embryologie du système endocrinien

Enseignant : **Christian Widmann**

Connaître les glandes endocrines.

Hypophyse: décrire les hormones sécrétées par cette glande et leurs effets sur l'organisme; expliquer son développement embryonnaire ; connaître sa vascularisation ; décrire comment l'hypothalamus régule la sécrétion des hormones hypophysaires ; connaître l'histologie de l'hypophyse et la relier aux fonctions de la glande.

Thyroïde et parathyroïdes: expliquer le développement embryonnaire de ces glandes ; décrire leur histologie.

Glandes surrénales: expliquer leur développement embryonnaire; connaître leur structure histologique et la relier à ses fonctions.

3.3.17. Raisonnement en endocrinologie clinique

Enseignant : **Gerasimos Sykiotis**

Faire le lien entre les connaissances de base et leur application ultérieure dans la pratique clinique. Ce cours est donc étroitement lié aux vignettes cliniques. Il vise à accompagner l'auto-apprentissage par un exposé de raisonnement structuré. Les objectifs spécifiques principaux sont les suivants: (i) pouvoir appliquer les concepts diagnostiques, y.c. l'évaluation de l'état d'un axe hormonal basé sur les concepts du contrôle et du retrocontrôle; (ii) comprendre la différence entre un taux d'hormone «approprié» vs. un taux «normal» et les implications cliniques; (iii) pouvoir proposer des approches thérapeutiques, y.c. en cas d'insuffisance hormonale en cas d'excès hormonal en cas de résistance à l'action d'une hormone.

Déroulement du module

4.1. Organisation du calendrier horaire

Le module « Cellule, organe, système » dure quatre semaines. Il héberge également une partie des deux modules longitudinaux: 2.7 « Médecine et Santé Communautaires » et 2.8. « Compétences cliniques ».

Les 4 semaines du module sont organisées de la manière suivante:

- 4 demi-journées (en principe le matin) d'enseignement structuré sous forme de:
 - cours magistraux (volée entière)
 - séminaires (en groupes)
 - vignettes cliniques
- 3 demi-journées d'enseignement "pratique" sous forme de:
 - travaux pratiques
 - enseignement des compétences cliniques
 - médecine et santé communautaires et savoir être
- 3 demi-journées de travail individuel.

Le calendrier horaire détaillé est disponible sur le site web de l'école de médecine (<http://www.unil.ch/ecoledemedecine/home.html>). Votre horaire personnalisé est consultable via votre compte personnel **MyUnil**.

4.2. Approches pédagogiques

L'ensemble des activités du module doivent vous aider à atteindre les objectifs formulés sous le chapitre 3 «Objectifs d'apprentissage». Vous trouvez ci-après un descriptif de ces différentes approches pédagogiques.

4.2.1. Cours

Les cours magistraux exposent les principales connaissances pour atteindre les objectifs d'apprentissage du module. Ils n'ont pas pour but de couvrir tous les objectifs.

Certains enseignants mettent à dispositions leurs supports de cours (au format pdf) avant le cours. Ils sont téléchargeables sur MyUNIL. Nous vous conseillons fortement de vous préparer avec ce contenu pour mieux profiter de l'enseignement et préparer des questions pour améliorer votre compréhension du sujet.

4.2.2. Auto-apprentissage individuel par vignette clinique

Dans le cadre de cet enseignement, deux vignettes cliniques, assorties de questions spécifiques, et d'objectifs d'apprentissages, vous seront distribuées en début de module. Ces objectifs vont vous permettre d'orienter votre travail individuel et de préparer votre apprentissage. C'est au cours de ce travail individuel que vous apprendrez à proprement dit les sujets qui vont vous permettre de comprendre et d'approfondir la situation présentée et de répondre aux questions posées. Au cours d'une séance de 2 heures par demi-volée, un enseignant clinicien présentera un exposé succinct de la matière faisant l'objet de cet exercice d'auto-apprentissage, abordera les aspects cliniques du problème (1^{ère} heure) et répondra à

vos éventuelles questions (2^{ème} heure). Le but de cette séance est de vous permettre de vérifier que votre travail personnel vous a conduit à acquérir la matière prévue dans les objectifs d'apprentissage, et de placer le problème dans une perspective clinique.

Deux vignettes dans le domaine de l'endocrinologie sont étudiées dans ce module.

Enseignant : **Elena Gonzalez Rodriguez / Gerasimos Sykiotis**

4.2.3. Travaux pratiques

Les travaux pratiques offrent à l'étudiant:

- la possibilité de pratiquer une manipulation de laboratoire essentielle dans la pratique de la médecine
- une illustration des connaissances théoriques enseignées et/ou acquise
- une opportunité d'acquérir de nouvelles connaissances en pratiquant des gestes («learning by doing »).

Le programme du Module 2.1 prévoit des TP dans les disciplines suivantes: morphologie (histologie), pathologie, biochimie. La pharmacologie propose un travail pratique en ligne sur la pharmacocinétique.

a. TP de Morphologie

Enseignant : **Christian Widmann**

Histologie du système endocrinien

Buts: Étude de la structure histologique de quelques glandes endocrines.

Lieu: Salle *Micropolis*, Arzillier, Epalinges

Déroulement: Les étudiants, par groupes de 6-8 autour de tables équipées d'un microscope et d'un ordinateur, étudient les préparations histologiques des glandes vues au cours mais également de structures inconnues. Ils devront pouvoir réaliser un diagnostic différentiel leur permettant de reconnaître les organes et structures vus au cours et les distinguer des tissus inconnus. L'enseignant principal de la matière et les tuteurs sont présents dans la salle pour répondre aux questions des étudiants. Au terme de ce TP, chaque étudiant peut copier (sur MyUnil ou un cédérom) le fichier PowerPoint complété et discuté en groupe. Il est de la responsabilité des étudiants de récolter les informations leur permettant d'établir les diagnostics différentiels. Il n'y aura pas de corrigé rendu en fin de séance.

b. TP de Pathologie générale

Enseignant : **Igor Letovanec**

Étude des altérations cellulaires dans la réponse à l'agression, la mort cellulaire et la carcinogénèse.

Buts: Le but de ce TP est d'introduire l'étudiant à l'outil *Micropolis* et son utilisation dans le contexte de l'enseignement de la pathologie. Des sujets de la pathologie générale, tels que présentés aux cours, seront illustrés, comme stéatose, nécrose, apoptose, métaplasie, dysplasie.

Lieu: Salle *Micropolis*, Arzillier, Epalinges.

Déroulement: Les étudiants, en groupe de 6, étudient ensemble les manifestations

cellulaires des pathologies discutées lors des cours de pathologie cellulaire. Il s'agira de cas cliniques exemplaires, dont des coupes seront à disposition de chaque groupe. Les étudiants discutent brièvement l'histoire clinique et se forment une idée des pathologies que le problème signalé aura comme conséquence. En suite, les lésions seront identifiées au niveau de la microscopie, en comparant normale et pathologique, étant donné que sur chaque coupe les deux seront microscope, qui seront incorporées dans un fichier PowerPoint, permettant à chaque étudiant de constituer sa propre documentation des éléments essentiels de la pathologie générale enseignés tout au long de la deuxième année.

c. TP de Biochimie

Enseignant : **Pascal Schneider**

PCR et enzymes de restrictions

Buts: Connaître des techniques de détection spécifique de l'ADN. Savoir expliquer le principe de la PCR (polymerase chain reaction, pour amplification d'ADN). Savoir interpréter une carte de restriction d'ADN.

Lieu: Introduction à l'auditoire Délay, puis manipulations dans les Salles de TP 3110 à 3114, rue du Bugnon 21, niveau 3.

Déroulement: Les étudiants, en groupes de 3 ou 2, effectuent la manipulation en suivant le protocole du fascicule, et répondent par écrit aux quelques questions posées dans le fascicule. L'analyse des résultats s'effectue en parallèle, pendant les temps d'incubation, en utilisant le résultat type illustré dans le fascicule. La manipulation pratique se termine avec la photographie des fragments d'ADN dans le gel (à comparer avec le set de données fournies). Le TP se termine avec la remise d'un rapport par groupe à l'assistant. En début de TP, chaque groupe trouve sur la paillasse la page de garde du rapport qui indique la matière à intégrer dans le rapport.

4.2.4. Apprentissage en ligne «Applications pharmacocinétiques»

Enseignant : **Stephan Kellenberger**

Buts: Approfondir les notions de base de la pharmacocinétique, qui sont traitées dans le Module 2.1. Plus concrètement, donner aux étudiants la possibilité, en utilisant les informations mises à disposition, d'appliquer leurs connaissances de pharmacocinétique à des situations concrètes, et de développer une appréciation du rôle des différents paramètres pharmacocinétiques d'un médicament dans le contexte d'un schéma de traitement.

Lieu: Apprentissage en ligne, qui est fait par chaque étudiant/e depuis son ordinateur personnel, avec son login personnel. Deux sessions facultatives avec encadrement seront organisées à l'auditoire Delay pour les étudiant(e)s qui le désirent. Les étudiant(e)s devront amener leur ordinateur pour ces sessions.

Déroulement: Cette activité comprend trois phases:

1. Une introduction à cette activité aura lieu lors de la session d'information générale.
2. L'apprentissage en ligne, qui est obligatoire pour chaque étudiant/e, comprend la détermination de la cinétique d'élimination d'un médicament et le calcul des paramètres pharmacocinétiques communs dans un premier exercice, ainsi que la conception et la comparaison de différents schémas de traitement dans les exercices 2-5. Les calculs de pharmacocinétique utilisés dans le cadre de ces exercices sont basés sur un modèle cinétique à un compartiment.

3. Session de clôture (type « séminaire »): discussions des différentes situations et de leur contexte, et des schémas de traitement. Discussion des questions des étudiants et des aspects pratiques de l'apprentissage en ligne.

Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)

5.1. Site web

Le site web officiel de l'enseignement à l'Ecole de médecine est:

<http://www.unil.ch/ecoledemedecine>

Le site de MyUNIL héberge les documents mis en ligne dans le cadre de ce module.

5.2. Pathologie générale

1. Livres

Robbins and Cotran, Pathologic basis of disease
Kumar V, Abbas AK and Fausto N, 7th edition, Saunders, 2004
. Ch 1 pp 4-46
. Ch 7 pp 288-309

2. Internet

Site-web de l'Institut Universitaire de Pathologie Lausanne www.chuv.ch/ipa

Cours en ligne en français
<http://www.anapath.necker.fr/HomePage>

Site avec des bons résumés de cours en anglais
http://cats.med.uvm.edu/cats_teachingmod/pathology/path301/pathology301_index.html

5.3. Pharmacologie générale, toxicologie

1. Livres

Polycopié de Pharmacologie Lausanne-Genève (disponible à l'Office des polycopiés de l'AEML).

Basic & Clinical Pharmacology 13^{ème} édition. Lange/Mc Graw Hill, 2014
Bertram G. Katzung.
Sections I et II

Pharmacology 8^{ème} édition. Elsevier, Churchill-Livingstone, 2015
H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson
Définitions de base : Sections 1-3

2. Site internet pour apprentissage en ligne

Vous pouvez accéder au site "Pharmacocinétique" sur <http://moodle2.unil.ch> après avoir fait un login avec votre compte UniL. Le site sera accessible via un lien dans l'onglet "Ma page", ou via

l'onglet «Accueil du site» en suivant «Faculté de Biologie et de Médecine», «Ecole de médecine».

5.4. Morphologie

Livres

Embryologie des glandes endocrines: Langman «Embryologie médicale» et Larsen «Embryologie humaine»

Histologie:

Junqueira, L. *et al.* Basic histology
Appleton&Lange, Norwalk/CO

Système endocrinien: Chapitre 21 (p. 435-445), Chapitre 22 (p. 446-454, p.457-465) Système nerveux autonome: chapitre 9 (p.186-195)

Livre de référence pour l'ensemble de l'histologie des concepts développés au cours (parfois plus en détail que dans ce manuel).

5.5. Biochimie

Livres

Molecular Cell Biology. 7th Edition Lodish
et al.

Chapters 15,16,19,20,21,24.

http://bcs.whfreeman.com/lodish7e/#t_800911

5.6. Radiobiologie

1. Livres

Principles and Practices of Radiation Oncology.
Fourth Edition, 2004 Lippincott, Williams & Wilkins, USA CA
Perez, LW Brady, E Halperin, R Schmidt-Ullrich Beaucoup plus résumé, un seul chapitre: Chapitre 2

2. Internet

Armed Forces Radiobiology Research Institute

<http://www.afri.usuhs.mil/>

Société Française de Radiothérapie Oncologique

http://www.sfro.org/francais/radioth/radiobio_cours.htm

5.7 Radiologie

Livres

Radiology 101 The Basics and Fundamentals of Imaging

WE Erkonen, WL Smith

Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
Third Edition, 2010

Radiodiagnostic Connaissances et pratique

JM Tubiana, Masson, Paris, 2004

Diagnostic Imaging

P Armstrong, M Wastie, A Rockall

Blackwell Publishing, Malden, Massachussets, 2004

Ultrasound Teaching Manual: The Basics of Performing and Interpreting Ultrasound Scans

Mathias Hofer

Thieme, Stuttgart, 2013

Ressources d'anatomie radiologique sur Moodle:

Exercices d'imagerie en coupe avec légendes

<http://moodle2.unil.ch/course/view.php?id=1211>

Exercices d'imagerie en coupe sans légende :

<http://moodle2.unil.ch/course/view.php?id=87>

5.8 Médecine nucléaire et imagerie moléculaire

Livres (accès en ligne)

Accès en ligne («DRM-free») à la copie du Prof. J. Prior du livre:

A Concise Guide To Nuclear Medicine, Abdelhamid H. Elgazzar, Springer (lien internet [ici](#)). Ce livre est utile comme référence durant toutes les années d'étude de médecine et couvre l'entier de la médecine nucléaire et l'imagerie moléculaire et en présente les applications cliniques de manière simple.

Internet

Revue (pour aller plus loin, en anglais) :

M.A. Pysz, S.S. Gambhir, J.K. Willmann: **Molecular imaging: current status and emerging strategies**. *Clinical Radiology*, Volume 65, Issue 7, July 2010, Pages 500–516. Lien internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.011> (accès « full-text » à travers Perunil). Cette revue présente toutes les techniques d'imagerie moléculaire, dont celles utilisées en médecine nucléaire. Utile pour comprendre les principes et les enjeux, trop détaillée du point de vue des radiopharmaceutiques disponibles.

AuntMinnie

Site web général présentant toute la médecine nucléaire, par organes et systèmes, accès gratuit, mais enregistrement sur le site nécessaire. A utiliser comme référence d'images ou d'examen de médecine nucléaire au cours des études <http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm>