



B 2.1 – 20-21

Ecole de Médecine

Module

**Cellules et
signaux**

Gouvernance du module

Coordinateur du module 2.1

Christian Widmann (Département des Sciences Biomédicales) Tél. 021 692 5123

Coordinateur de la 2^{ème} année

Romano Regazzi (Département des Neurosciences Fondamentales)

Enseignants

Cours ex-cathedra:

		<u>Discipline</u>	<u>Section/s</u>
Bourhis J	Jean.Bourhis@chuv.ch	Radiologie	5. Radiologie
Broillet MC	Marie-Christine.Broillet@unil.ch	Pharmacologie	2. Pharmacologie
Buclin T	Thierry.Buclin@chuv.ch	Pharmacologie	2. Pharmacologie
Cadas H	Hugues.Cadas@unil.ch	Morphologie	4. Introduction au système nerveux
Diviani D	Dario.Diviani@unil.ch	Pharmacologie	2. Pharmacologie 4. Introduction au système nerveux
Dotto GP	Paolo.Dotto@unil.ch	Biochimie	1. Signalisation intracellulaire
Kellenberger S	Stephan.Kellenberger@unil.ch	Pharmacologie	2. Pharmacologie
Kopp P	Peter.Kopp@chuv.ch	Physiologie	3. Glandes et hormones
Meuli R	Reto.Meuli@chuv.ch	Radiologie	5. Radiologie
Meuwly JY	Jean-Yves.Meuwly@chuv.ch	Radiologie	5. Radiologie
Özdemir B	Berna.Ozdemir@chuv.ch	Biochimie	1. Signalisation intracellulaire
Pitteloud N	Nelly.Pitteloud@chuv.ch	Physiologie	3. Glandes et hormones
Prior J	John.Prior@chuv.ch	Médecine nucléaire	5. Radiologie
Stamenkovic I	Ivan.Stamenkovic@chuv.ch	Pathologie	1. Signalisation intracellulaire
Sykiotis G	Gerasimos.Sykiotis@chuv.ch	Physiologie	3. Glandes et hormones
Widmann C	Christian.Widmann@unil.ch	Morphologie	3. Glandes et hormones

Exercices

Kellenberger S Stephan.Kellenberger@unil.ch

Diviani D Dario.Diviani@unil.ch

Exercices de pharmacodynamie et pharmacologie du système nerveux autonome

Table des matières

<i>Gouvernance du module</i>	i
<i>Table des matières</i>	ii
<hr/>	
<i>Gouvernance du module</i>	1
<i>Enseignants</i>	1
<i>Descriptif du module</i>	3
<i>Prérequis</i>	4
<i>Déroulement du module</i>	5
<i>Objectifs d'apprentissage</i>	6
Buts	6
Objectifs généraux	6
Objectifs spécifiques	7
1. Signalisation intracellulaire	7
1.1. Transduction du signal	7
1.2. Pathologie moléculaire et cellulaire	9
2. Pharmacologie	10
2.1. Bases de pharmacologie	10
3. Glandes et hormones	11
3.1. Morphologie des organes endocriniens	11
3.2. Physiologie du système neuroendocrinien	12
3.3. Physiologie de la glande thyroïde	12
3.4. Physiologie des glandes parathyroïdiennes	13
3.5. Physiologie des glandes surrénales	13
4. Introduction au système nerveux	14
4.1. Système nerveux autonome	14
5. Radiologie	14
5.1. Bases de radiothérapie	14
5.2. Bases de la radiologie	15
5.3. Bases de médecine nucléaire	15
<i>Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)</i>	16

Descriptif du module

Le corps est composé de $7.5 \cdot 10^{13}$ 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, tomodensitométrie, résonance magnétique, ultrasonographie et médecine nucléaire).

Déroulement du module

Organisation du calendrier horaire

Le module « Cellule, organe, système » dure quatre semaines. Il héberge également une partie des trois modules longitudinaux: 2.7 «Médecine et Santé Communautaires», 2.8. «Compétences cliniques» et 2.10 «Travaux pratiques».

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 et exercices (volée entière)(B2.1)
- 3 demi-journées d'enseignement "pratique" sous forme de:
 - travaux pratiques (B2.10)
 - enseignement des compétences cliniques (B2.8)
 - médecine et santé communautaires et savoir être (B2.7)
- 3 demi-journées de travail individuel.

Le calendrier horaire détaillé est disponible sur le site web de l'école de médecine (<https://www.unil.ch/ecoledemedecine/home/menuinst/bachelor---master/horaires-et-calendriers.html>). Votre horaire personnalisé est consultable via votre compte personnel **MyUnil**. Vous recevrez des informations supplémentaires en lien avec les mesures COVID par email.

Organisation par sections et unités d'enseignement

Les enseignements du module sont organisés par unités d'enseignement rassemblées en cinq sections : Signalisation intracellulaire, Pharmacologie, Glandes et hormones, Introduction au système nerveux et Radiologie. Chaque unité d'enseignement est un ensemble de plusieurs heures de cours qui traitent d'une thématique commune et qui partagent des objectifs d'apprentissage. Chaque unité d'enseignement intègre les enseignements de plusieurs intervenant-e-s potentiellement issu-e-s de disciplines différentes.

Objectifs d'apprentissage

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.

Objectifs généraux

Au terme de ce module, l'étudiant-e:

- pourra décrire les modalités de signalisation intercellulaire, les mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle de différenciation de croissance de la cellule
- saura expliquer 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
- saisira l'importance du concept de l'homéostasie tissulaire et les mécanismes (mort cellulaire, prolifération cellulaire) impliqués
- pourra décrire la topographie des organes endocriniens, leur histologie et embryologie
- pourra nommer les fonctions des hormones produites par les glandes étudiées et expliquer la régulation de leur sécrétion
- saura présenter l'organisation du système nerveux autonome et sa structure histologique
- saura rapporter et illustrer les principes fondamentaux de la pharmacologie générale (notamment la pharmacodynamique et la pharmacocinétique) et de la toxicologie générale
- saura expliquer comment les images en médecine se font et quelle pourrait être leur contribution au processus diagnostique.
- saura décrire les différentes techniques d'imagerie médicale.

Objectifs spécifiques

1. Signalisation intracellulaire

1.1. Transduction du signal

Enseignants: **Paolo Dotto et Berna Özdemir**

Principes généraux

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 (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 $G\beta$ et $G\gamma$ du complexe $G\beta\gamma$ -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) (Paolo Dotto et 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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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?

1.2. Pathologie moléculaire et cellulaire

Enseignant: **Ivan Stamenkovic**

Réponse de la cellule à une agression

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.

Les effets des radicaux libres

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.

Mort cellulaire: nécrose et apoptose

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.

Perturbations de l'homéostasie tissulaire

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.

2. Pharmacologie

2.1. Bases de pharmacologie

Enseignants: **Thierry Buclin, Stephan Kellenberger, Marie-Christine Broillet, Dario Diviani**

Introduction à la pharmacologie générale (Thierry Buclin)

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.

Introduction à la pharmacologie clinique (Thierry Buclin)

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.

Pharmacodynamie (Stephan Kellenberger)

Décrire l'importance et les principes d'interaction entre ligands et leurs récepteurs.

Enumérer et décrire les classes principales de cibles de médicaments.

Décrire les méthodes qui sont utilisées pour mesurer la liaison de ligands à leurs récepteurs, et les illustrer avec des exemples.

Décrire le lien entre la concentration du ligand et la liaison, entre la concentration du ligand et l'effet, et entre liaison et effet, et décrire/définir les paramètres qui sont utilisés pour définir ces liens (K_d , EC_{50} , ED_{50} , courbe concentration (ou dose)-réponse, courbe concentration-liaison).

Définir les termes pharmacologiques "agoniste", "agoniste partiel", "agoniste inverse", "antagoniste", "puissance", "efficacité", "index thérapeutique", et indiquer comment les déterminer; distinguer différents types d'antagonistes.

Décrire l'association et la dissociation de ligands et définir les termes k_{on} (constante cinétique d'association) et k_{off} (constante cinétique de dissociation).

Calculer la relation entre concentration du ligand et liaison ou effet pharmacologique.

Calculer les cinétiques d'association et de dissociation.

Calculer l'inhibition d'une fonction par différents types d'antagonistes.

Apprentissage en ligne de pharmacocinétique (Stephan Kellenberger)

Le but de l'apprentissage en ligne de pharmacocinétique est d'approfondir les notions du cours de pharmacocinétique.

Définir et déterminer le volume apparent de distribution, interpréter ce paramètre dans un contexte physiologique.

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

Déterminer la cinétique d'élimination, distinguer les cinétiques d'ordre 0 et d'ordre 1, et indiquer le rapport entre clairance et cinétique d'élimination (constante d'élimination).

Définir et déterminer le terme "biodisponibilité", indiquer les facteurs qui déterminent la biodisponibilité d'un médicament.

Décrire l'évolution de la concentration plasmatique pour des dosages répétés, indiquer comment la concentration moyenne à l'équilibre (et les pics et minima à l'équilibre) dépendent des paramètres pharmacocinétiques et des paramètres du traitement. Dans ce contexte, indiquer les paramètres modulant le temps nécessaire pour atteindre une situation d'équilibre dynamique. Pouvoir interpréter des graphiques du type "concentration plasmatique en fonction du temps".

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?

Toxicité médicamenteuse et introduction à la toxicologie (Marie-Christine Broillet)

Exposer la définition, l'étymologie et la problématique de la toxicologie.

Nommer les caractères distinctifs entre substances toxiques et médicaments.

Décrire les circonstances d'exposition à des toxiques (intentionnelles/non-intentionnelles/population générale/by-stander/exposition professionnelle/accidents/suicides). Représenter et décrire les effets biologiques en fonction de la dose de toxiques selon ces circonstances.

Énumérer les 4 voies d'exposition à des toxiques.

Décrire comment est évaluée la toxicité d'un produit chimique non-médicamenteux (8 étapes).

Exposer les éléments de base de toxicocinétique (ADME).

Expliciter les notions de prévention du risque : définition de la dose sans effet toxique mesurable (NOAEL), dose la plus faible avec un effet (LOAEL), dose journalière admissible (DJA) et pouvoir les représenter graphiquement.

Décrire un test qui permet d'évaluer la toxicité (mutagénicité) d'un médicament avant sa mise sur le marché (test de Ames).

Décrire des exemples de toxicité médicamenteuse (tératogénicité, Thalidomide) et de toxique non médicamenteux (mercure ou plomb).

Exercices pharmacodynamie et pharmacologie du système nerveux autonome (Stephan Kellenberger et Dario Diviani)

Pour les exercices de pharmacodynamie, les objectifs d'apprentissage sont les mêmes que ceux du cours de pharmacodynamie.

Pour les exercices de pharmacologie les objectifs sont identiques à ceux du cours de pharmacologie du système nerveux autonome.

3. Glandes et hormones

3.1. Morphologie des organes endocriniens

Enseignant : **Christian Widmann**

Cinq glandes endocrines seront traitées pendant ce cours : l'hypophyse (et sa connexion avec l'hypothalamus), la thyroïde et les parathyroïdes, les glandes surrénales et le pancréas.

Les **objectifs généraux** d'apprentissage concernant ces glandes sont les suivants :

- Retrouver leur positionnement dans le corps.
- Exposer leur anatomie et leur vascularisation.
- Décrire leur développement.
- Énumérer les hormones qu'elles produisent et décrire de manière générale la fonction des ces hormones.
- Décrire leur histologie et pouvoir la relier aux fonctions des glandes.

Les **objectifs spécifiques** d'apprentissage suivants sont également à atteindre :

Hypophyse: décrire l'unité hypothalamo-hypophysaire. Expliquer comment l'hypothalamus régule la sécrétion des hormones hypophysaires.

Pancréas endocrine et thyroïde : énumérer les principaux facteurs de transcription qui régulent leur développement.

Pancréas endocrine : décrire le phénomène de diabète gestationnel.

En préparation des travaux pratiques en lien avec ce cours, vous devrez pouvoir identifier, en plus des structures spécifiques aux organes endocriniens étudiés, des éléments histologiques de bases tels que veines et artères, nerfs, adipocytes, tissu conjonctif.

3.2. Physiologie du système neuroendocrinien

Enseignante : **Nelly Pitteloud**

Généralités sur l'endocrinologie

Expliciter la fonction des hormones?

Énumérer les types d'hormones, leurs synthèses, leurs stockages, leurs transports, et leur bio-rythmes?

Expliquer la notion de feedback positif et négatif.

Décrire le mécanisme d'action des hormones, en particulier celui des hormones stéroïdiennes et des hormones qui agissent à la surface cellulaire.

Neuroendocrinologie

Décrire l'unité hypothalamo-hypophysaire

Nommer les facteurs sécrétés par l'hypothalamus qui vont réguler l'hypophyse (TRH, CRH, GHRH, Somatostatine, GnRH)

Décrire le contrôle neuroendocrinien des hormones hypophysaires (TSH, ACTH, GH, prolactine, LH, FSH)

Expliquer la fonction de l'hypophyse postérieure

Exposer le rôle de l'éminence médiane

Maladies de l'hypophyse

Savoir décrire le tableau clinique des déficiences en hormones hypophysaires

Connaitre les syndromes associés à un excès de sécrétion d'hormones hypophysaires.

Des vignettes cliniques seront intégrées dans le cours afin d'élaborer un raisonnement clinique à partir de la physiologie neuroendocrines.

3.3. Physiologie de la glande thyroïde

Enseignants : **Gerasimos Sykiotis**

- Iode et synthèse des hormones thyroïdiennes
 - o Objectifs spécifiques d'apprentissage :
 - Énumérer les sources principales d'iode et identifier si elles sont à l'origine d'un apport physiologique et/ou pharmacologique

- Dessiner une cellule thyroïdienne folliculaire et indiquer les étapes principales de la synthèse hormonale.
- Transport, métabolisme et actions des hormones thyroïdiennes
 - o Objectifs spécifiques d'apprentissage :
 - Désigner les acteurs principaux impliqués dans le transport et le métabolisme des hormones thyroïdiennes.
 - Extrapoler la présence d'une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie chez un patient donné sur la base des effets physiologiques principaux des hormones thyroïdiennes.
- Régulation de la fonction thyroïdienne
 - o Objectifs spécifiques d'apprentissage :
 - Décrire la série d'adaptations physiologiques au niveau de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde en réponse à un excès ou une carence d'hormone thyroïdienne.
 - Expliquer la série d'adaptations physiologiques au niveau de la thyroïde en réponse à un excès d'iode (dose pharmacologique).

Des vignettes cliniques intégrées dans les cours ci-dessous ont comme but de faire des premiers liens entre les connaissances de base et leur application ultérieure dans la pratique clinique. L'objectif spécifique d'apprentissage est d'élaborer un raisonnement structuré devant une situation clinique, à partir des connaissances physiologiques préalablement acquises.

3.4. Physiologie des glandes parathyroïdiennes

Enseignant : **Peter Kopp**

Décrire les rôles physiologiques du calcium et du phosphate, leur distribution corporelle, et leur apport nutritionnel.

Énumérer les organes et mécanismes impliqués dans l'homéostasie du calcium et du phosphate.

Rapporter la localisation et la structure des glandes parathyroïdes. Décrire la structure de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et son mécanisme d'action. Expliciter la relation entre les concentrations de calcium et celles de la PTH. Illustrer la manière dont la glande parathyroïde détecte les concentrations de calcium et de phosphate. Décrire la structure du récepteur sensible au calcium (CaSR).

Énumérer les symptômes de l'hypocalcémie et les causes de l'hypoparathyroïdie et de l'hypocalcémie.

Nommer les symptômes de l'hypercalcémie et les causes de l'hyperparathyroïdie et de l'hypercalcémie. Expliquer la résistance hormonale et comment elle se développe dans le cas de la PTH en relation avec le CaSR.

À la fin de l'enseignement, l'étudiant-e :

- 1) est capable d'intégrer les éléments et les interactions physiologiques et pathologiques du métabolisme phospho-calcique, en particulier le rôle des glandes parathyroïdes.
- 2) arrive à catégoriser les perturbations fréquentes du métabolisme phospho-calcique.
- 3) peut résoudre les présentations cliniques classiques de la fonction altérée de la glande parathyroïde.

3.5. Physiologie des glandes surrénales

Enseignante : **Nelly Pitteloud**

Le cortex adrénalien et la médulla

Expliquer la stéroïdogénèse surrénalienne. Décrire la régulation de la sécrétion de glucocorticoïdes et des hormones minéralo-corticoïdes. Décrire la régulation des androgènes surrénaliens. Expliciter la synthèse et sécrétion des catécholamines.

Maladies des surrénales

Expliquer l'hypo-fonction et l'hyper-fonction surrénalienne. Définir l'hyperplasie congénitale des surrénales. Restituer les symptômes clinique d'un phéochromocytome.

Evaluation de la fonction surrénalienne (vignettes)

Élaborer un raisonnement clinique à partir de la physiologie surrénalienne.

À la fin de l'enseignement, l'étudiant-e :

- 1) Distinguera la fonction physiologique du cortex et celle de la médulla.
- 2) Pourra expliquer la physiologie des hormones stéroïdiennes et leur régulation.
- 3) Pourra résoudre les présentations cliniques classiques d'hypo et hyper fonction surrénaliennes.

4. Introduction au système nerveux

4.1. Système nerveux autonome

Enseignants : **Hugues Cadas et Dario Diviani**

Morphologie

Énumérer les origines et les cibles du système nerveux autonome.

Décrire l'organisation anatomique du système nerveux autonome :

- dans sa partie sympathique (origine thoraco-lombaire)
- dans sa partie parasympathique (origine crânio-sacrée)
- dans sa partie entérique

Retrouver leurs caractéristiques structurales et leur distribution topographique. Décrire les voies afférentes viscéro-sensibles. Présenter la notion de douleur référée.

Pharmacologie

Décrire le fonctionnement des synapses cholinergiques et adrénériques.

Décrire la classification des récepteurs cholinergiques et adrénériques, leur distribution tissulaire, leurs voies de signalisation et leur fonction physiologique.

Expliquer les effets physiologiques de l'acétylcholine et des catécholamines.

Nommer les effets de la noradrénaline et adrénaline sur le cœur et les cellules musculaires lisses.

Nommer et décrire le mode d'action des principaux sympathomimétiques directs et indirects et sympatholytiques. Présenter les utilisations cliniques principales des sympathomimétiques et des sympatholytiques.

Décrire la régulation du système cardiovasculaire par les récepteurs adrénériques.

Expliquer les effets activateurs du système sympathique par les amphétamines et ceux de la nicotine sur le système nerveux autonome et périphérique.

Illustrer l'utilisation thérapeutique des agonistes et antagonistes muscariniques.

Nommer et décrire le mode d'action des principaux parasympathomimétiques directs et indirects et des parasympatholytiques.

Nommer et décrire le mode d'action des principaux agonistes et antagonistes des récepteurs nicotiques.

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

Décrire le mode d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à la plaque motrice. Évaluer leur utilisation clinique.

5. Radiologie

5.1. Bases de radiothérapie

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 reproductrice, 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?

5.2. Bases de la radiologie

Enseignants : **Reto Meuli et Jean-Yves Meuwly**

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?

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.

5.3. Bases de médecine nucléaire

Enseignant : **John Prior**

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

Comparer les modalités de l'imagerie (statique et dynamique) en mode 2D et 3D et 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.

Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)

Site web

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

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

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

Pathologie générale

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

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

Pharmacologie générale, toxicologie

Livres

- Polycoché de Pharmacologie Lausanne-Genève (disponible à l'Office des photocopies 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

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».

Morphologie et embryologie

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)

Internet

- <http://www.embryology.ch/>

Radiobiologie

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

Internet

- Armed Forces Radiobiology Research Institute
- <http://www.afrrl.usuhs.mil/>
- Société Française de Radiothérapie Oncologique
- http://www.sfro.org/francais/radioth/radiobio_cours.htm

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

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>

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.

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.

Internet

- 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'examens de médecine nucléaire au cours des études <http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm>