

B 2.2 – 19-20

Ecole de Médecine

Module

**Sang, immunité,
infection**

Gouvernance du module

Responsable de module :

Gilbert Greub, microbiologie, coordinateur.

Tel 021 314-49-79, Natel 079 556 17 95

email: gilbert.greub@chuv.ch

Responsable de la 2^{ème} année :

Luc Tappy, Département de Physiologie

Cours:

Hématologie

Responsable

Michel Duchosal michel.duchosal@chuv.ch

Enseignants

Michel Duchosal michel.duchosal@chuv.ch

Olivier Spertini olivier.spertini@chuv.ch

Lorenzo Alberio Lorenzo.alberio@chuv.ch

Immunologie

Responsable

Giuseppe Pantaleo giuseppe.pantaleo@chuv.ch

Enseignants

Thierry Calandra thierry.calandra@chuv.ch

Giuseppe Pantaleo giuseppe.pantaleo@chuv.ch

Microbiologie

Responsable

Gilbert Greub gilbert.greub@chuv.ch

Enseignants

Gilbert Greub gilbert.greub@chuv.ch

Stefan Kunz stefan.kunz@chuv.ch

Giorgio Zanetti giorgio.zanetti@chuv.ch

Pathologie

Responsable

Ivan Stamenkovic ivan.stamenkovic@chuv.ch

Enseignant

Ivan Stamenkovic ivan.stamenkovic@chuv.ch

Travaux en groupe :

Gilbert Greub (TP Microbiologie)
<mailto:gilbert.greub@chuv.ch>

Sandor Kasas (TP Histologie)
<mailto:sandor.kasas@unil.ch>

Pascal Schneider (TP Biochimie)
<mailto:pascal.schneider@unil.ch>

Ivan Stamenkovic (APP)
<mailto:ivan.stamenkovic@chuv.ch>

Table des matières

| | |
|---|----|
| Gouvernance du module | 2 |
| Table des matières | 4 |
| 1. Descriptif du module | 5 |
| 2. Prérequis | 6 |
| 3. Objectifs d'apprentissage | 8 |
| 3.1. Buts | 8 |
| 3.2. Objectifs généraux | 9 |
| 3.2.1. Sciences biomédicales de base | 9 |
| 3.2.2. Physiopathologie | 9 |
| 3.2.3. Pathologie | 9 |
| 3.2.4. Microbiologie | 10 |
| 3.2.5. Hématologie | 10 |
| 3.2.6 Aptitudes cliniques | 11 |
| 4. Déroulement du module | 12 |
| 4.1. Organisation du calendrier horaire | 12 |
| 4.2. Approches pédagogiques | 12 |
| 4.2.1. Cours | 12 |
| 4.2.2. Travaux pratiques (histologie et biochimie) | 12 |
| 5. Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia) | 16 |

1. Descriptif du module

Le monde microbien a forcé les eucaryotes à développer un système immunitaire sophistiqué pour permettre la survie sous l'attaque des pathogènes qui peuvent s'adapter contre cette défense. Le système immunitaire est non seulement puissant, mais encore capable de distinguer les intrus de l'organisme auquel il appartient. Le prix à payer pour cette arme efficace est le danger intrinsèque qu'elle comporte et qui peut se manifester par des inflammations, de l'auto-immunité, des allergies ou par le rejet de transplants, pour ne citer que quelques exemples. Dans ce cours, la connaissance des composants du sang et du système immunitaire est illustrée dans des situations physiologiques et pathologiques. En plus les notions du monde microbien et de son interaction avec le système immunitaire sont traitées, ainsi que les notions de base sur les microbes (structure, facteurs de virulence, taxonomie) et sur les maladies causées par certains microbes. Ce module présentera aussi les bases du diagnostic microbiologique médical.

La relation et la coordination des fonctions immunitaires entre les divers organes de notre corps sont essentiellement véhiculées par le sang. Ces fonctions sont portées par le plasma et les éléments figurés qui circulent dans le sang. Ces derniers sont fabriqués dans la moelle hématopoïétique, et leurs anomalies peuvent refléter soit un défaut intrinsèque au système, soit une réaction du système hématopoïétique face à une agression. Ce système liquide a le désavantage de pouvoir sortir de son contenu naturel, l'arbre vasculaire, lorsque ce dernier est lésé. Pour parer à cette complication le plasma contient des protéines coagulantes qui entrent en action lorsque nécessaire.

Ce module comprend des notions d'interactions entre microbes et système immunitaire, ainsi qu'une introduction aux mécanismes de l'inflammation et de la réparation tissulaire et aux mécanismes qui sont à l'origine de la carcinogenèse. Ces derniers éléments s'inscrivent dans le domaine de la pathologie générale.

Outre les connaissances théoriques données lors des cours, les travaux pratiques permettront d'illustrer certains concepts théoriques. De plus, quelques vignettes cliniques illustreront les cours ex-cathedra et donneront la possibilité, à partir de situations concrètes, d'utiliser les notions théoriques dans un raisonnement clinique.

2. Prérequis

Contenu des modules 1.2, 2.1

et en particulier :

Biochimie

- 0 Protéines membranaires, structure, fonction, structures multimériques et assemblages macromoléculaires.
- 0 L'affinité de la liaison protéine-ligand.
- 0 L'identification des classes majeures de récepteurs à la surface de la cellule?
- 0 Équilibre chimique
- 0 Affinité
- 0 Évolution d'une famille de protéines, les globines
- 0 Les anticorps, définition, structure, et interaction anticorps-antigène
- 0 Les mécanismes de dégradation des protéines : les chaperonines, le protéasome
- 0 Définition d'un facteur de croissance
- 0 Les cytokines : structure et différents récepteurs. Les facteurs de transcription STAT, mécanismes d'action. Terminaison du signal du récepteur de cytokine/ Jak.
- 0 Cellules-souches, cellules-filles: définition.
- 0 L'irréversibilité du clivage protéolytique qui active ou inactive quelques protéines.
- 0 Biochimie du transport du fer et de la synthèse de l'Hb
- 0 Cycle cellulaire
- 0 Transformation cellulaire
- 0 Carcinogenèse chimique et virale
- 0 Le mode d'action de la transduction du signal, la cascade de transduction du signal, les cibles de la cascade de signalisation, le clustering des molécules de la transduction du signal
- 0 La classification des protéines G, les récepteurs tyrosine-kinases (RTKs), les protéines kinases et phosphatases, la signalisation et les cascades activées
- 0 Comment se lient les protéines cytosoliques? Qu'est-ce le domaine SH2?
- 0 Comment est activée la cascade MAPKinase ?
- 0 L'enzyme PLC, le phosphatidylinositol, les seconds messagers DAG et IP3, la signalisation de PKC, la Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K).
- 0 Wnts et la voie Wnt/ β -caténine.
- 0 Signalisation du calcium, rôle de la calmoduline. La calcineurine.
- 0 Signaux de développement
- 0 La phosphorylation cyclique des protéines et la régulation de nombreuses fonctions cellulaires par déphosphorylation.
- 0 La régulation de l'activité des protéines par échange kinase/phosphatase.

Physiologie

- 0 Endocytose, exocytose, endosomes, lysosomes
- 0 Composition des milieux intra- et extracellulaires

Morphologie

- 0 Structures des vaisseaux sanguins et lymphatiques, capillaires sanguins continus et fenêtrés. Distinction entre artère, artériole, veine et vaisseau lymphatique.
- 0 Tissu sanguin
- 0 Morphologie des cellules épithéliales

Pharmacologie

- 0 Pharmacodynamique : liaison d'un ligand à son récepteur

3. Objectifs d'apprentissage

3.1. Buts

Le but général de ce module est de donner les connaissances nécessaires en hématologie, immunologie, microbiologie et pathologie. Ces notions forment une base pour comprendre le fonctionnement normal de l'hémostase, de la réponse immunitaire et de notre interaction avec les microbes qui nous colonisent. Ce module donne la base du raisonnement clinique pour comprendre, reconnaître et traiter les maladies infectieuses, immunologiques et hématologiques. Ces trois domaines forment une unité pour transmettre ce message.

Il s'agit de comprendre le fonctionnement du compartiment sanguin et de ses interactions avec le monde microbien ainsi que le rôle de l'inflammation pour le déroulement d'une réponse immunitaire. Le développement du cancer et les pathologies inflammatoires non liées aux microbes élargissent le concept de l'inflammation.

L'enseignement intègre les connaissances sur la fonction normale des cellules hématopoïétiques dans des situations physiologiques, lors d'infections ou dans des situations de dysfonctionnement.

Cet enseignement discute le normal et le pathologique, les notions de colonisation microbienne et d'infection, les notions de facteurs de virulence, et place les systèmes hématologique et immunitaire dans le contexte plus large. Il fournit également une introduction approfondie aux mécanismes moléculaires et cellulaires responsables du développement du cancer qui servira de base pour l'enseignement clinique ultérieur.

3.2. Objectifs généraux

Au terme de ce module, l'étudiant-e doit être en mesure de:

3.2.1. Sciences biomédicales fondamentales

- 0 Etablir les bases morphologiques, physiologiques et moléculaires qui permettent de comprendre le fonctionnement normal et pathologique du système hématopoïétique et immunitaire.
- 0 Connaître la différenciation et le rôle des cellules hématopoïétiques (fonctions et anomalies).
- 0 Connaître le monde microbien et l'importance des microbes, y compris leur rôles parfois bénéfiques.
- 0 Comprendre l'interaction entre pathogènes et l'hôte.
- 0 Connaître les bases de l'inflammation.

3.2.2. Physiopathologie :

- 0 Comprendre les mécanismes de base et les conséquences d'une inflammation aiguë ou chronique.
- 0 Comprendre les altérations du système immunitaire et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'organisme, à partir d'un raisonnement physiologique basé sur les mécanismes de la réponse immunitaire.
- 0 Connaître les maladies sanguines, l'hémostase primaire et la coagulation.
- 0 Avoir les bases pour comprendre l'oncogenèse, la transplantation, l'auto-immunité et les allergies.
- 0 Avoir les bases pour comprendre la survenue des maladies infectieuses et la susceptibilité de l'hôte aux pathogènes microbiens.

3.2.3. Pathologie :

- 0 Comprendre les mécanismes de base et les conséquences d'une inflammation aiguë ou chronique.
- 0 Reconnaître les critères et la pathologie des inflammations.
- 0 Comprendre les mécanismes responsables de la réparation tissulaire.
- 0 Comprendre la relation entre les manifestations morphologiques et les mécanismes des hypersensibilités de type I-IV.
- 0 Connaître les bases morphologiques du diagnostic du cancer.
- 0 Comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la carcinogenèse.
- 0 Comprendre le principe de la progression tumorale.
- 0 Comprendre les mécanismes responsables des métastases tumorales.

3.2.4 Microbiologie:

A la fin du module, les étudiants doivent avoir une bonne connaissance théorique leur permettant de :

- 0 Connaître l'histoire de la microbiologie et quelques découvreurs fameux
- 0 Apprécier la diversité du monde microbien et connaître sa composition
- 0 Connaître les bases de l'identification microbienne (examen microscopique, phénotype des colonies, tests biochimiques, MALDI-TOF, P C R +/- séquençage)
- 0 Distinguer les principales catégories de microorganismes et leurs caractéristiques
- 0 Apprécier les implications de la présence des microbes dans l'environnement
- 0 Comprendre les modes de transmission des infections
- 0 Comprendre l'utilité des techniques de séquençage à haut débit (NGS) pour étudier le microbiote et les génomes bactériens (virulome, résistome, ...)
- 0 Comprendre la différence entre colonisation microbienne et infection
- 0 Connaître les principales étapes conduisant de la rencontre avec un microorganisme jusqu'au développement de la maladie.
- 0 Connaître les grands principes des mesures diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques des maladies infectieuses.
- 0 Comprendre ce qu'est un facteur de virulence et comment la recherche scientifique peut par la connaissance approfondie des mécanismes pathogéniques apporter de nouvelles pistes thérapeutiques
- 0 Etre capable d'énumérer et de comprendre les grands principes d'épidémiologie infectieuse.

A la fin du module, les étudiants doivent avoir de bonnes aptitudes sur le plan pratique, leur permettant de :

- 0 Savoir se comporter face aux problèmes de stérilité, d'hygiène, de mesures contre la transmission de microorganismes.
- 0 Connaître et être capable – en partie – d'effectuer pratiquement les grandes étapes du diagnostic (examens directs microscopiques, culture, détection d'antigènes, détermination de la sensibilité aux antibiotiques)

3.2.5. Hématologie :

0 Hématopoïèse

- Enumérer les caractéristiques de la cellule souche hématopoïétique et les sites d'action/effets des principaux facteurs de croissance hématopoïétique (érythropoïétine, thrombopoïétine, GM-CSF).
- Savoir décrire la séquence de maturation érythroïde et le mode d'action de l'érythropoïétine, et des molécules principales impliquées dans la transmission du signal à partir de son récepteur.
- Connaître les étapes principales de la thrombopoïèse et les caractéristiques de la thrombopoïétine.
- Savoir les étapes de différenciation des précurseurs des neutrophiles.
- Décrire les étapes de différenciation et les organes de résidence des précurseurs des lymphocytes T et B, et la corrélation avec les marqueurs de surface et le statut du réarrangement des gènes codant pour les récepteurs spécifiques aux antigènes.

0 Métabolisme du fer

- Décrire l'absorption du fer, la régulation des stocks de fer et les causes d'un déficit et d'une surcharge en fer (hémochromatose).

0 Métabolisme de la vitamine B12 et des folates

- Décrire l'absorption et les rôles physiologiques de la vitamine B12 et des folates.

0 Hémoglobine et hémoglobinopathies

- Connaître la synthèse, la structure, les fonctions de l'hémoglobine et les anomalies de l'Hémoglobine (Hb) observées lors de drépanocytose ou de thalassémies.

0 Métabolisme énergétique des érythrocytes

- Connaître la structure des érythrocytes, leur métabolisme énergétique et les anomalies métaboliques/membranaires pouvant conduire à une hémolyse.

0 Hémostase primaire, coagulation et thrombophilie

- Connaître l'hémostase primaire, la cascade de la coagulation et le système fibrinolytique ainsi que les mécanismes qui les régulent.
- Connaître les tests biologiques de base pour l'investigation de l'hémostase primaire et de la coagulation.
- Savoir identifier les cibles thérapeutiques des principaux anticoagulants et antiplaquettaires et connaître les tests nécessaires pour le suivi de l'anticoagulation.
- Connaître l'hémophilie A et B, et la maladie de von Willebrand.

3.2.6 Clinique :

0 Connaître la terminologie liée à l'anamnèse du système hématopoïétique, les signes et symptômes associés aux immunodéficiences.

0 Interpréter des examens de laboratoire normaux et pathologiques sur la base de notions physiologiques et physiopathologiques.

0 Acquérir des notions d'hygiène médicale et hospitalière et les procédures de diagnostic en microbiologie.

0 Comprendre les notions de colonisation microbienne et d'infection.

4. Déroulement du module

4.1. Organisation du calendrier horaire

Le module « sang, immunité, infection » dure cinq semaines.

Le calendrier horaire détaillé est disponible sur le site web de l'école de médecine (www.unil.ch/ecoledemedecine). 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.

Tous les enseignants mettent à dispositions leurs supports de cours (au format PowerPoint ou pdf) avant le cours : Ils sont téléchargeables sur le site de l'école de médecine. 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. Travaux pratiques

4.2.2.1. Histologie des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

Lieu : Salle Micropolis, Arzilliers

But des manipulations et des exercices.

Etudier les caractéristiques structurales du thymus (de l'enfant et de l'adulte), du ganglion périphérique (au repos, inflammatoire), de la rate, de la plaque de Peyer et de tissus effecteurs (peau et intestin) afin de comprendre leurs fonctions dans la réponse immunitaire. L'analyse des coupes sera effectuée en petits groupes avec un microscope virtuel via le site web.

Examen: la matière étudiée pendant les travaux pratiques est évaluée en QCM pour la partie théorique qui complète les cours et elle est évaluée à l'ECOS de fin d'année pour les compétences pratiques d'identification des organes et structures.

4.2.2.2 TP de Microbiologie

1: Notions d'hygiène médicale et hospitalière (G. Zanetti)

Objectifs

Maîtriser la prévention des infections liées aux pratiques médicales de base

But des manipulations et des exercices

Connaître et exercer les mesures principales appliquées pour prévenir des infections liées aux pratiques médicales de base, en agissant sur la transmission et les réservoirs des microorganismes. Seront notamment traités les sujets suivants : précautions standard, précautions additionnelles, gestes aseptiques.

Examen

Toutes les connaissances théoriques données dans le polycopié du cours et de la démonstration sont matières pour le QCM.

Les compétences techniques pourront faire l'objet de tout ou partie d'un ECOS.

2: Diagnostic des pneumonies (Gilbert Greub et Guy Prod'hom)

Lieu : Salle de TP du Bugnon 21 (3110-3114)

But des manipulations et des exercices

Se familiariser avec la microscopie et la culture de microbes dans le cadre d'une pathologie infectieuse importante (pneumonie).
Effectuer un test rapide immunochromatographique dans le cadre d'une infection fréquente (angine)

Examen

La matière enseignée au cours et les TP qui la complètent sont matière à des questions lors du QCM. Les compétences techniques pourront faire l'objet de tout ou partie d'un ECOS.

3: Diagnostic des infections urinaires (Gilbert Greub et Guy Prod'hom)

Lieu : Salle de TP du Bugnon 21 (3110-3114)

But des manipulations et des exercices

Examiner l'utilisation des méthodes diagnostiques vues aux TP Mi 2 dans le cadre d'une pathologie infectieuse importante, l'infection urinaire ; ce TP met l'accent sur les approches phénotypiques permettant de différencier les principaux agents pathogènes.

Examen

La matière enseignée au cours et les TP qui la complètent sont matière à des questions lors du QCM. Les compétences techniques pourront faire l'objet de tout ou partie d'un ECOS.

4: Jeu KROBS (Gilbert Greub, Valentin Scherz et Carole Kebbi)

Un nouveau jeu développé par le Prof Greub avec l'aide de la Dre C Kebbi et de professionnels du game design a été utilisé dès l'automne 2018 pour l'enseignement. Ce jeu a permis l'an dernier aux étudiants de se familiariser avec le nom d'une vingtaine de microbes, ainsi que leurs caractéristiques en terme de structure (flagelles, pilis, ..), aspect microscopique (cocci, bacilles, Gram positifs ou négatifs), modalités de transmission (zoonoses, aérosols d'eau, piqûres de tiques ou de moustiques, aliments souillés, ...). De plus, ce jeu est lié à un site internet sur lequel davantage d'informations sont disponibles.

Afin d'évaluer l'impact de ce jeu et du site web associé sur l'apprentissage de la microbiologie, un questionnaire sera transmis à tous les étudiants de la volée et les étudiants seront tous invités à le remplir deux fois, AVANT le début des travaux pratiques (en début de module) et à la fin du module B2.2.

Ce questionnaire est disponible online via ce lien :

<https://www.fbm.unil.ch/sondage/index.php/867832/lang-fr>

En cas de succès en terme de valeur éducative, le jeu sera complété avec 40 microbes supplémentaires.

4.2.2.3 TP de Biochimie : Electrophorèse et immunofixation

Lieu : Salle de TP du Bugnon 21 (3110-3114)

Objectifs d'apprentissage

- Connaître le principe de l'électrophorèse des protéines sériques et de l'analyse des différentes classes d'immunoglobulines par immunofixation.
- Faire la distinction pratique et théorique entre immunoglobuline monoclonales et

polyclonales et entre chaîne lourde et chaîne légère.

- Connaître les principales pathologies diagnostiquées par la méthode de l'immunofixation.

Buts des manipulations

Séparer les protéines du sérum par électrophorèse et les visualiser.

Détecter une classe particulière d'immunoglobuline après immunofixation.

Détecter une gammopathie monoclonale.

Examen:

La matière enseignée au cours et les TP qui la complètent sont matière à des questions lors du QCM.

Les compétences techniques pourront faire l'objet de tout ou partie d'un ECOS.

5. Ressources d'apprentissage (littérature, multimédia)

5.1. Site web

Le site web officiel de 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.

Livres à disposition à la bibliothèque universitaire :

1. Janeway CA. **Immunobiology : the immune system in health and disease**. 6th ed. New York: Garland Science; 2005. ISBN: 0815341016

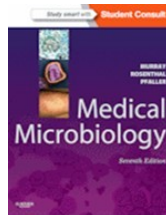
Disponibilité à la BiUM, Cotes: QW 504 IMM BMI 18539 (2 exemplaires + 1 CD-ROM)

2. Kumar V. **Robbins and Cotran's pathologic basis of disease**. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. ISBN: 9780323266161, 9780808924500, 9781455726134

Disponibilité à la BiUM, Cotes: QZ 4 ROB BMI 20478 (2 exemplaires)

3. Murray PR, Pfaller MA, Rosenthal KS. **Medical microbiology**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. ISBN: 9780323086929

Disponibilité à la BiUM, Cotes: QW 504 MUR BMI 19901 (2 exemplaires)



4. Hoffbrand AV, Moss PAH. **Hoffbrand's essential haematology**. 7th ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2016. ISBN: 9781118408674

Disponibilité à la BiUM, Cotes: WH 120 HOF BMI 22444