

B 2.2 – 20-21

Ecole de Médecine

Module

**Sang, immunité,
infection**

Gouvernance du module

Responsable de module :

Professeur 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 :

Romano Regazzi, Département des neurosciences fondamentales

Cours:

Sang

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

Immunité

Responsable

Giuseppe Pantaleo

giuseppe.pantaleo@chuv.ch

Enseignants

Thierry Calandra

thierry.calandra@chuv.ch

Giuseppe Pantaleo

giuseppe.pantaleo@chuv.ch

Infection (microbes)

Responsable

Gilbert Greub

gilbert.greub@chuv.ch

Enseignants

Gilbert Greub

gilbert.greub@chuv.ch

Giorgio Zanetti

giorgio.zanetti@chuv.ch

Pathologie du cancer

Responsable

Ivan Stamenkovic

ivan.stamenkovic@chuv.ch

Enseignant

Ivan Stamenkovic

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 fondamentales	9
3.2.2. Sang	9
3.2.3. Immunité et inflammation	10
3.2.4. Infection (microbes)	10
3.2.5. Pathologie du cancer	11
4. Déroulement du module	12
4.2. Organisation du calendrier horaire	12
4.3. Approches pédagogiques	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, notamment dans le contexte des pneumonies, infections disséminées (septicémie) et des infections urinaires.

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 du module B2.2, les travaux pratiques délivrés dans le cadre du module B2.10 permettront d'illustrer certains concepts théoriques (coloration de Gram, morphologies microbiennes, notions de culture pure et de colonies, hygiène, ...). De plus, en fin de module, 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

Biochimie

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

Physiologie

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

Morphologie

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

Pharmacologie

- 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 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

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

3.2.2. Sang

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.

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).

Métabolisme de la vitamine B12 et des folates

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

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.

Métabolisme énergétique des érythrocytes

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

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
- Connaître la terminologie liée à l'anamnèse du système hématopoïétique

3.2.3. Immunité et inflammation

- Comprendre les mécanismes de base et les conséquences d'une inflammation aiguë ou chronique.
- Connaître les signes et symptômes associés aux immunodéficiences.
- Reconnaître les critères et la pathologie des inflammations.
- Comprendre les mécanismes responsables de la réparation tissulaire.
- Comprendre la relation entre les manifestations morphologiques et les mécanismes des hypersensibilités de type I-IV.
- Avoir les bases pour comprendre la transplantation, l'auto-immunité et les allergies
- 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.

3.2.4. Infection (microbes)

- Connaître l'histoire de la microbiologie et quelques découvreurs fameux
- Apprécier la diversité du monde microbien et connaître sa composition
- Comprendre les notions de colonisation microbienne et d'infection.
- Distinguer les principales catégories de microorganismes et leurs caractéristiques
- Apprécier les implications de la présence des microbes dans l'environnement
- Comprendre les modes de transmission des microbes
- Connaître les bases de l'identification microbienne (examen microscopique, aspect des colonies, tests biochimiques, MALDI-TOF, PCR, séquençage)
- Comprendre l'utilité des techniques de séquençage à haut débit (NGS) pour étudier le microbiote et les génomes bactériens (virulome, résistome, ...)
- Connaître les principales étapes conduisant de la rencontre avec un microbe jusqu'au développement de la maladie
- Connaître les grands principes des mesures diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques des infections.
- 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
- Savoir comment interpréter les résultats d'examens de laboratoire (normaux ou pathologiques).
- Acquérir des notions d'hygiène médicale et hospitalière.
- Etre capable d'énumérer et de comprendre les grands principes d'épidémiologie microbienne.

3.2.5. Pathologie du cancer

- Connaître les bases morphologiques du diagnostic du cancer.
- Comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la carcinogenèse.
- Comprendre le principe de la progression tumorale.
- Comprendre les mécanismes responsables des métastases tumorales.

4. Déroulement du module

4.1. Organisation du calendrier horaire

Le module « sang, immunité, microbes » 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.

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

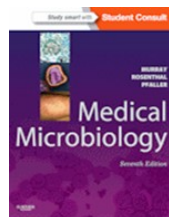
Disponibilité à la BiUM, Cotes: QW 504 IMM BMI 18539 (2 exemplaires + 1 CD-ROM)

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