

Hypersensibilité immédiate ou de type I

L'hypersensibilité de type I est caractérisée par des réactions allergiques immédiatement après le contact avec un antigène. Ces réactions ont pour origine l'activation par l'antigène des mastocytes sensibilisés par les IgE, elles aboutissent à la libération des médiateurs.

I- Physiopathologie

1- Les allergènes

L'allergène est l'Ag responsable des réactions d'allergie. Il peut s'agir de médicaments, de parasites, mais souvent ce sont des substances naturelles végétales ou animales qui proviennent de l'environnement (pneumallergènes, trophallergènes...)

2- Les IgE et leur régulation

a. Structure et rôle

Les IgE sont des Ig monomériques caractérisées par un site de fixation tissulaire sur le fragment Fc. Ce site permet la fixation des IgE sur le récepteur cellulaire. Les cellules effectrices de l'allergie sont les mastocytes et les basophiles.

b. Régulation

La capacité de sécréter un taux élevé des IgE lors de l'atopie est sous la régulation de plusieurs facteurs :

- Existence d'un allèle dominant R qui correspond à une faible production d'IgE. Les atopiques sont les doubles récessifs r r.
- La production de grandes quantités d'IgE est dépendante des gènes liés au système HLA.

c. Autres anticorps

Les Ig G₄ existent dans le sérum d'atopiques. Elles se fixent sur les cellules mais au niveau d'autres récepteurs que ceux de l'IgE. Les Ig G₄ augmentent lors des traitements par désensibilisation

3- cellules effectrices - médiateurs

a. Cellules et leur activation

Les mastocytes présents dans les tissus et les PN basophiles du sang sont les cellules effectrices de l'HS immédiate. Elles sont caractérisées par des récepteurs membranaires pour le fragment Fc des IgE .

Lorsque le mastocyte porteur d'IgE spécifiques est mis en présence de l'antigène, le portage des IgE par leur fragment Fab déclenche l'activation de la cellule. Cette activation est réglée par le système de l'AMPc avec augmentation intracellulaire de cette AMPc et pénétration du Ca⁺⁺ dans la cellule. Ces cellules peuvent être activées par des mécanismes non spécifiques : substances endogènes telles que C_{5a} et C_{3a} ou par des substances exogènes.

Les cellules activées vont libérer des médiateurs solubles.

b. Médiateurs

• Préformés

Ce sont des substances stockées dans les granules des mastocytes et des basophiles :

- *Histamine* : amine vasoactive qui provient de la décarboxylation enzymatique de l'histidine dans le mastocyte. Elle exerce son action sur les vaisseaux et les fibres musculaires lisses
- *ECFA* : c'est un facteur qui attire les éosinophiles et qui a une action chimiotactique sur ces cellules.
- *NCF* : facteur chimiotactique pour les PNN.

• Néoformés

Leur synthèse débute avec l'activation de la cellule, leur libération est en retard par rapport à l'histamine.

Ils dérivent des phospholipides membranaires après action de la phospholipase A₂. Deux voies sont possibles :

- Voie de la cyclooxygénase → formation des prostaglandines
- Voie de la lipooxygénase → formation des sulfolipides leucotriènes: LTC₄, LTD₄, LTE₄

II- Explorations

- 1- **Tests cutanés** cuti-réaction, intra-dermoréaction, prick-test
- 2- **Tests de provocation** peuvent être respiratoires ou digestifs selon l'allergène, mais doivent obligatoirement être fait en milieu hospitalier
- 3- **Dosage des IgE totales** se fait par des techniques immunoenzymatiques ou radio-immunologiques. Les valeurs normales sont entre 10-100 UI/ml
- 4- **Dosage des IgE spécifiques** permet l'identification de l'allergène et peut aboutir au traitement
- 5- **Méthodes cellulaires**
 - Test de transformation lymphoblastique en présence de l'allergène
 - Test de dégranulation des basophiles en présence de l'allergène

L'hypersensibilité retardée ou de type IV

C'est une traduction de la réponse immunitaire granulomateuse qui est le mode de défense physiologique contre les agents pathogènes intracellulaires et les débris cellulaires. Dans les conditions normales, cette réponse immunitaire est imperceptible par les cliniciens, mais dans les circonstances pathologiques, elle s'exprime par l'hypersensibilité retardée

I- Différents types d'HSR

1- HSR à la tuberculine

Un sujet ayant contact avec le BCG se sensibilise, c'est la *phase d'induction* de l'HSR qui dure quelques semaines. A la *phase d'expression* de l'HSR, l'injection d'un extrait de BK en intradermique entraîne après 24h un érythème avec induration palpable, phlyctène, voire une nécrose. A la biopsie, il existe une infiltration de lymphocyte, de lymphoblaste et de macrophage. Cette réaction d'HSR peut servir à apprécier l'état fonctionnel de l'immunité à médiation cellulaire.

2- HSR après infection ou introduction d'agents inertes

De nombreuses infections peuvent entraîner un état d'HSR tel que les salmonelles, virus de la variole et de la rougeole. D'autre part, dans certaines conditions, des substances inertes peuvent entraîner une HSR (exemple Talc)

3- HSR par contact cutané

Certains haptènes sont capables de se lier à des protéines de la peau, et deviennent ainsi immunogènes. Lors d'un 2^{ème} contact avec le même haptène, une réaction d'HSR se déclare.

II- Physiologie de l'HSR

La réaction d'HSR a lieu in situ lorsqu'un lymphocyte T mémoire rencontre l'antigène pour lequel il est sensibilisé. Il sécrète des cytokines responsables de l'HSR, ce phénomène se déroule en 3 phases :

- **Une phase d'induction rapide** : dure quelques heures, caractérisée par un afflux de lymphocytes T mémoire avec sécrétion de cytokines à activité chimiotactique tel que IL₁, IL₆, TNF. Ces cytokines vont activer la diapédèse leucocytaire et attirer un maximum de leucocytes.
- **La phase d'activation** : elle se voit 6 à 12h après l'introduction de l'Ag, il y a activation des cellules phagocytaires par IL₂, IL₆, IL₁, IL₄, IL₈, TNF et l'interféron. Il y a également activation des cellules tueuses. Tous ces phénomènes aboutissent à la phagocytose, la bactéricidie et la cytolyse. Au cours de cette phase, il y a un remaniement tissulaire, la fibrine et le collagène entourent le foyer infectieux et l'isolent dans une coque : c'est le **granulome**
- **La phase de guérison** se caractérise par la reconstitution des tissus

III- Régulation de l'HSR

L'HSR dépend des lymphocytes T. Les cellules inductrices sont les lymphocytes T CD₄ mais les lymphocytes T CD₈ interviennent dans les phénomènes de cytotoxicité et de régulation de cette réponse

Hypersensibilité à complexes immuns ou de type III

L'HS de type III est définie par l'existence de complexes immuns qui se déposent dans le tissu, le complément est activé et les polynucléaires sont attirés à proximité du dépôt, l'ensemble produit des lésions locales. Le complexe immun se lie au complément avec libération de C_{3a} et C_{5a} qui ont des propriétés chimiotactiques et anaphylactiques, ceci va entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant l'afflux des polynucléaires, les complexes immuns peuvent également se fixer par leur fragment F_c sur les plaquettes et entraîner une agrégation plaquettaire et des microcaillots.

Les complexes immuns présents dans les tissus ne peuvent pas être phagocytés, les polynucléaires libèrent leurs enzymes lysosomiaux qui entraînent des lésions tissulaires.

I- Maladies à complexes immuns peuvent être classées en 3 catégories :

1- En cas d'infections chroniques : la persistance de l'agent pathogène et la faible réponse anticorps entraîne la formation constante de complexes immuns, et donc favorise leur dépôt. Ex paludisme.

2- Dans les maladies autoimmunes

3- Les complexes immuns peuvent être formés par des antigènes externes comme au niveau des poumons lors d'inhalation d'antigènes végétaux, fongiques ou animaux. Ex : maladie du poumon de Fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux.

II- Les modèles expérimentaux

Ces modèles représentent les 3 types cliniques cités plus haut :

1- La maladie sérique : c'est un modèle d'infection chronique, les complexes immuns se déposent dans les tissus, créent une inflammation sous forme de glomérulonéphrite ou d'arthrite.

Avant l'introduction de nouvelles technologies, la maladie sérique était la conséquence de sérothérapie (anticorps fabriqués chez l'animal et injectés à l'homme).

2- La maladie autoimmune à complexes immuns chez l'animal

Ces modèles animaux nous ont permis de comprendre la physiopathologie de l'autoimmunité

3- La réaction d'Arthus

Elle correspond à une réaction locale due à un antigène extrinsèque au niveau de la peau. L'antigène est injecté régulièrement suivi de formation de l'anticorps entraînant une réaction inflammatoire avec un maximum 4 à 10h

III- Détection des complexes immuns

- Au niveau des tissus : par des biopsies rénales ou de la peau. La technique d'exploration est une technique d'immunofluorescence
- Les complexes immuns circulants peuvent être détectés grâce à leur affinité pour leur fragment C_{1q} du complément

Antibiotiques

Un antibiotique est une substance d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries ou des champignons.

I- Modes d'action

L'action antibactérienne de ces produits s'effectue selon cinq mécanismes principaux :

- Une inhibition de la synthèse des constituants de la paroi bactérienne
- Un blocage de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques
- Une altération du fonctionnement de la membrane cytoplasmique des bactéries
- Une inhibition de la synthèse des folates

II- Mécanismes de résistance

Il faut distinguer les résistances naturelles présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce (ex *Listeria* et céphalosporines) et les résistances acquises par certaines souches au sein d'une espèce théoriquement sensible. Les mécanismes de résistances sont multiples :

- Sécrétion d'une enzyme (bêta lactamase, céphalosporinase)
- Modification de la cible de l'antibiotique
- Diminution de la perméabilité membranaire (porines)
- Mécanismes d'efflux actif (antibiotique éliminé)

L'information génétique qui induit la résistance est d'origine plasmidique (ou transposon) ou liée à une mutation chromosomique (plus rare).

III- Spectres d'action

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action.

1- Les bêta-lactamines

a. Mécanisme d'action des bêta-lactamines

Les

2- Les aminosides

a. Mode d'action des aminosides

Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides.

b. Spectre d'action

Le spectre d'action des aminosides est large, agissant sur les bacilles Gram négatifs aérobies notamment les entérobactéries et sur les bacilles à Gram positif (*Listeria*). L'action est inconstante sur les cocci en général. Ils sont actifs sur les staphylococcus aureus sécréteurs de pénicillinase, sur les cocci à Gram négatif, *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Ces antibiotiques sont inactifs sur les streptocoques, pneumocoques, les entérocoques et les anaérobies.

Cas particulier : la streptomycine est active sur les mycobactéries. Elle est réservée pour le traitement de la tuberculose.

3- Phénicolés : chloramphenicol et thiamphenicol

a. Mécanisme d'action

Les deux molécules sont bactériostatiques. Elles agissent au niveau de la sous unité 50 S du ribosome. Ceci a pour conséquence une inhibition de la synthèse des protéines.

b. Spectre d'activité

Les phénicolés, étant de petites molécules hydrophobes, traversent facilement la membrane externe et interne des bactéries à Gram négatif.

Ainsi le spectre d'activité est très large englobant les bacilles à Gram positif, les bacilles à Gram négatif, les cocci à Gram positif et les cocci à Gram négatif.

4- les tétracyclines

Les tétracyclines sont bactériostatiques, elles pénètrent bien dans les cellules. On distingue les cyclines naturelles (*Chlortétracycline (Auréomycine®)*) et les cyclines semisynthétiques (*Doxycycline (Vibramycine®)*)

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau de la sous unité 30 S du ribosome. Leur spectre est très large.

5- Les polypeptides

Il existe 7 groupes, mais nous ne détaillerons que la vancomycine (groupe III des glycopeptides), la teicoplanine (groupe IV des glycolipopeptides) et les polymyxines (groupe V des lipopeptides).

La vancomycine et la teicoplanine n'agissent que sur les bactéries à Gram positif en inhibant la synthèse du peptidoglycane donc de la croissance bactérienne. Ils ont un spectre d'activité étroit réservé aux bactéries à Gram positif et sont d'usage exclusivement hospitalier.

La polymyxine agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie. C'est un antibiotique bactéricide à spectre étroit, il agit sur les entérobactéries et le vibron cholerae sauf *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*.

6- Macrolides, lincosamides, synergistines

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils sont bactériostatiques et sont particulièrement intéressants contre les *Legionella pneumophila*, *Tréponéma* mais les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides du fait de leur paroi.

7- Les quinolones on distingue :

- Les quinolones de 1^{ère} génération : Ex L'acide nalidixique (*Negram®*), L'acide pipemidique (*Pipram®*)
- Et les quinolones de 2^{ème} génération ou fluoroquinolones : Ex Ofloxacin (*Oflocet®*), Ciprofloxacine (*Ciflox®*)

Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en empêchant sa réplication et sa transcription.

Spectre d'activité

Les quinolones de 1ère génération sont dirigées essentiellement contre les bactéries à Gram négatif excepté *Pseudomonas* spp.

Les fluoroquinolones ont un spectre élargi, on retrouve les bactéries à Gram négatif, les cocci à Gram positif dont l'activité est 100 à 1000 fois plus élevée que celles des quinolones de 1ère génération (sauf streptocoques et pneumocoques). L'ofloxacine et la Ciprofloxacine ont une activité sur *Mycobacterium tuberculosis*.

8- Sulfamides et associations

Ils ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec le PAB bloquant ainsi l'action de la synthétase. L'association au Triméthoprime a un effet bactéricide

9- les 5 nitroimidazolés

Ils agissent aussi bien sur les bactéries que sur les parasites. On distingue le Tinidazole et le Métronidazole. Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques entraînant la mort rapide de la bactérie. Les 5 nitroimidazolés sont bactéricides.

10- Autres

- **L'acide fusidique** agit sur la synthèse des protéines. C'est un antibiotique antistaphylococcique majeur. Il est actif sur les staphylocoques Méti S. et Méti R.
- **Les rifamycines** : on distingue trois antibiotiques
 - La Rifamycine SV (Rifocine®)
 - la Rifamide et,
 - la Rifampicine.

La rifampicine est réservée au traitement de la tuberculose.

Le globule rouge

Les globules rouges sont des cellules anucléées dont le rôle principal est le transport d'O₂ et de CO₂ grâce à l'hémoglobine.

I- Morphologie

1- Forme et dimension

a. **A l'état normal** : vue de face, elle est circulaire avec un diamètre de 7,5 µ. Vue de profil, elle a la forme d'un disque biconcave.

b. Variations

- **Taille :**

- GR ayant une taille et un volume normal est dit : **normocyte**
- La diminution de taille et de volume du GR est appelée **microcyte**
- L'augmentation de taille et de volume du GR est appelée **macrocyte**
- La présence de GR de taille variable est pathologique : **anisocytose**

- **Forme**

- Il existe des GR sphériques : **sphérocytes**
- Il existe des GR en faucille (falciforme)

Toutes les modifications de forme, de volume et de la taille est anormale, on parle de **poïkilocytose**

2- Colorabilité du GR au MGG

Un GR normal est acidophile, il est plus clair au centre qu'à la périphérie

- Un GR coloré normalement est dit **normochrome**
- Quand la colorabilité baisse, il est dit **hypochrome**
- Il n'existe pas d'hyperchromie

La polychromatophilie est la présence de GR colorés différemment : **anisochromes**

3- Le nombre

Dans 1 mm³ de sang, il y a 5 millions de GR chez un homme, un peu moins chez la femme (4,5 millions). La diminution du nombre des GR constitue l'anémie, qui est définie comme étant une diminution de la masse d'hémoglobine totale circulante. Inversement, l'augmentation du nombre des GR constitue **une polyglobulie** qui peut être physiologique (montagnes) ou pathologique

II- Ultrastructure et architecture moléculaire

Sur le plan biochimique, le GR contient un cytosquelette qui est responsable de la forme biconcave. On a pu mettre en évidence plusieurs protéines par la technique d'électrophorèse et qui entrent dans la constitution du cytosquelette.

- **La spectrine** : dimère formée par une chaîne α et β, parallèle à la membrane dont les nœuds sont constitués essentiellement de l'actine et d'autres protéines.

Le cytosquelette est attaché à la membrane par l'intermédiaire d'autres protéines, parmi lesquelles :

- **L'ankyrine** et **bande 4-1**, ces dernières sont attachées à des protéines intégrées : **bande 3**.

Le GR est sous forme d'un sac biconcave constitué à la périphérie par le cytosquelette responsable du maintien de la forme du GR. Quant à l'intérieur, on trouve l'hémoglobine, des enzymes qui permettent au GR d'assurer ses fonctions.

En effet, l'hémoglobine est constituée de :

- L'hème + Fe⁺⁺ ↔ Fe⁺⁺⁺
- Globine : protéine formée de deux chaînes α et deux chaînes β

L'hémoglobine de l'adulte (Hb A) constituée de deux chaînes α et deux chaînes β , alors que l'hémoglobine fœtale (Hb F) est constituée de deux chaînes α et deux chaînes γ . Les chaînes γ vont être remplacées progressivement par β .

Les polynucléaires

Ce sont des cellules qui possèdent un noyau polylobé, un cytoplasme acidophile qui contient des granulations de 3 ordres :

- Neutrophiles : spécifiques des polynucléaires neutrophiles (PNN)
- Eosinophiles : spécifiques des polynucléaires éosinophiles (PNE)
- Basophiles : spécifiques des polynucléaires basophiles (PNB)

Le Polynucléaire neutrophile

Ce sont des cellules qui possèdent un noyau polylobé, un cytoplasme acidophile qui contient des granulations appelées neutrophiles.

I- Morphologie

1- Fixé et coloré au MGG : c'est une cellule sphérique dont les caractères sont :

- Un noyau polylobé
- Un cytoplasme acidophile qui contient 2 types de granulations :
 - *Granulations primaires ou azurophiles* : de couleur rouge qui sont à la limite de la visibilité, non spécifiques car on les rencontre dans d'autres GB et plus particulièrement dans les cellules jeunes.
 - *Granulations secondaires ou neutrophiles* : de couleur marron, réparties dans la totalité du cytoplasme, spécifiques. Ce sont les plus fines granulations des polynucléaires.

2- ME :

C'est une cellule à organites peu développés et peu nombreux, un centre cellulaire (diplosome + Appareil de Golgi), et surtout des granulations d'aspect différent :

- Granulations en bâton de cloche : allongées
- Granulations finement denses
- Granulations légèrement denses

3- Cytoenzymologie

Les granulations azurophiles contiennent la phosphatase acide, hydrolase acide et la myéloperoxydase, ce sont donc de véritables lysosomes.

Les granulations neutrophiles ne sont pas considérées comme des lysosomes car elles contiennent des lysozymes (qui détruisent les parois bactériennes) et la phosphatase alcaline leucocytaire (PAL)

II- Propriétés des PNN

1. Amiboïsme : c'est l'attitude du polynucléaire de se déplacer comme une amibe en mettant des pseudopodes

2. Diapédèse : propriété que possède le PNN de traverser les capillaires sanguins

Dans le sang circulant on distingue deux compartiments :

- *Polynucléaire circulant* : qui se trouve dans l'axe des vaisseaux, entraîné par le courant circulatoire.
- *Polynucléaire marginé* : ce sont les polynucléaires qui adhèrent à la paroi capillaire. Ce sont là qui vont subir la diapédèse grâce à l'émission des pseudopodes.

Il existe des facteurs qui favorisent la migration comme l'histamine qui provoque un ralentissement de la circulation et une dilatation du capillaire.

En effet, le passage du PNN dans le tissu conjonctif est dû au chimiotactisme. Par Ex, lors d'une infection au niveau de la peau, les bactéries vont produire des substances bactériennes chimiotactiques qui attirent le PNN vers le tissu détruit

3. Phagocytose : le PNN phagocyte essentiellement les bactéries. Elle se fait en plusieurs stades :

- Attachement : la bactérie adhère au PNN dans des sites spéciaux
- Englobement : la bactérie va se trouver dans une vacuole d'endocytose
- La bactéricidie : permet de la tuer
- Digestion : qui se fait grâce aux lysosomes

La phagocytose est favorisée par opsonisation. Quand la bactérie pénètre dans l'organisme, elle entraîne la production d'anticorps qui se fixent sur les protéines membranaires de la bactérie ce qui permet la formation de complexe Ag-Ac.

Le polynucléaire éosinophile

Ce sont des cellules qui possèdent un noyau polylobé, leur cytoplasme contient des granulations éosinophiles.

I- Morphologie

1- Fixé et coloré au MGG c'est une cellule un peu plus grande, sphérique, caractérisée par son noyau bilobé, ayant une forme de bisac. Son cytoplasme est légèrement acidophile contenant une seule sorte de granulations colorée en rose, rouge, orangé, plus grosses que celles des PNN, réparties dans la totalité du cytoplasme.

2- Au ME

Les granulations ont un aspect différent. En effet, chaque grain contient un cristal entouré de fines granulations

3- fonctions

Les polynucléaires **éosinophiles** sont des cellules essentiellement tissulaires, ils naissent dans la moelle osseuse, transitent brièvement dans le sang avant de passer par diapédèse dans les tissus où ils exercent leurs fonctions. La migration des éosinophiles est régulée par des substances chimiotactiques. Ils interviennent dans les défenses immunitaires par leur pouvoir phagocytaire et certaines substances contenues dans leurs granules. Une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire accompagne de nombreuses maladies allergiques ou parasitaires.

Les polynucléaires éosinophiles ont des fonctions proches du PNN. Ils sont doués de *chimiotactisme*, d'une faible capacité de *phagocytose*. Cependant, l'absence de lysozyme les prive de pouvoir bactéricide efficace. Par contre, ils *synthétisent* un certain nombre de cytokines : IL-1, IL-3, IL-5, GM-CSF.

Les polynucléaires basophiles

I- Morphologie

Les polynucléaires basophiles ont un noyau assez volumineux, souvent incisé. Le cytoplasme et le noyau sont recouverts de grosses granulations en prenant les colorants basiques d'où le nom de polynucléaires basophiles.

II- Fonctions

Les polynucléaires basophiles sont doués de chimiotactisme. Ils n'ont pratiquement pas de capacité de phagocytose et ne sont pas bactéricides. Ils interviennent dans les phénomènes *d'hypersensibilité immédiate* grâce à *récepteur de surface pour les IgE*.

Les interactions des IgE membranaires avec l'antigène correspondant entraînent une dégranulation des basophiles.

La dégranulation libère des produits très actifs :

- *l'histamine* qui est une amine vaso-active entraînant la contraction des fibres musculaires lisses et une augmentation de perméabilité capillaire responsable d'œdème ;

- l'héparine.
- Le PAF est un constituant important des polynucléaires basophiles. Ce facteur intervient probablement dans les phénomènes de chocs mais aussi dans certains cas d'asthmes. Parmi les autres constituants des granulations, citons la sérotonine et la bradykinine.

Les lymphocytes

I- Morphologie

1- Fixé et coloré au MGG : On distingue deux variétés de lymphocytes

- Le petit lymphocyte (7-8 μ) représente 75% des lymphocytes circulants dans le sang
- Le grand lymphocyte (15 μ) représente 25% et considéré comme un stade évolutif du petit lymphocyte

Les lymphocytes sont des cellules arrondies avec un noyau volumineux arrondi ou souvent réniforme qui occupe la plus grande partie du cytoplasme avec une chromatine souvent disposée en mottes. Le cytoplasme qui occupe le 1/9 de la cellule est légèrement basophile avec une coloration bleu clair et il est dit *couronne cytoplasmique* qui peut parfois contenir quelques granulations azurophiles.

2- M.E : c'est une cellule à cytoplasme réduit, contient quelques organites avec de nombreux ribosomes libres ce qui lui donne cette légère basophilie.

II- Les fonctions des lymphocytes

1- Reconnaissance de l'Ag : phase inductrice

- Une Ig de membrane liée au CD22 est le récepteur du lymphocyte B
- Le complexe Ti-CD3 (TCR) est le récepteur du lymphocyte T

2- Induction de la réactivité : phénomène de transformation blastique

- Activation cellulaire
- Prolifération clonale
- Maturation :
 - Ig pour le lymphocyte B
 - Cytotoxicité pour le lymphocyte T
- Les facteurs transformants sont BCGF (B cell growth factor) et BCDF (B cell différenciation factor) pour le lymphocyte B, et l'IL₂ pour le lymphocyte T

3- Fonctions effectrices de la réponse immune

a. Fonctions du lymphocyte B

Le lymphocyte B assure la synthèse et l'excrétion des Ac qui contiennent deux parties :

- Fab : fragment porteur de l'Ag (reconnait l'Ag)
- Fc : fragment cristallisable :
 - Fixe le complément
 - Fixation sur les cellules fagocytaires (monocyte, macrophage)
 - Permet une réaction Ag-Ac

b. Fonctions du lymphocyte T

Sécrétion des lymphokines (cytokines)

Ce sont des médiateurs solubles ayant des activités biologiques diverses :

- Immunorégulation
- Régulation de l'hématopoïèse : ils sont considérés comme des facteurs de croissance.

Action des lymphokines :

- Régulation des fonctions lymphocytaires : IL₂, interféron α et γ
- Régulation de l'hématopoïèse : IL₃, CSF
- Régulation de la fonction des cellules phagocytaires :

- MiF : inhibiteur des macrophages
- MAF : activateur des macrophages
- LiF : inhibiteur de la migration lymphocytaire
- CF : facteur chimiotactique
- TNF : tumor necrosis factor

Lymphocytes cytotoxiques : la cytotoxicité représente :

- La lyse à médiation cellulaire directe
- Effet spécifique lié au système HLA de type I pour les CD₈₊ et de type II pour les CD₄₊
- Elle joue un rôle dans le rejet des greffes, l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale et dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée.

Fonction immuno-régulatrice : induction, amplification ou suppression

- Les lymphocytes CD₈₊ sont en majorité cytotoxiques ou suppressifs
- Les lymphocytes CD₄₊ sont inducteurs :
 - Elles agissent sur la cellule B pour qu'elle fabrique des Ac
 - Elles induisent la cytotoxicité de la cellule T
 - Elles induisent l'action suppressive de la cellule T
 - Les CD₄ helpers sécrètent l'IL₂

Expression in vivo des fonctions des lymphocytes T

- Hypersensibilité retardée, ex : IDR à la tuberculine
- Immunité anti-infectieuse : virus, bactéries, parasites
- Immunité de greffe : rejet de greffe et réaction du greffon contre l'hôte
- Immunité anti-tumorale

Fonction des lymphocytes Non B Non T : cytotoxicité

- Anticorps-dépendants : K
- Anticorps-indépendante : NK

Métabolisme du fer

Le fer, élément essentiel de la vie, est nécessaire pour toute cellule humaine. Il transporte l'O₂, les électrons, et catalyse les réactions d'oxygénation et d'hydroxylation.

Les anomalies du métabolisme du fer retentissent sur l'érythroïèse et sur l'ensemble des cellules de l'organisme.

I- Répartition du fer dans l'organisme

Le fer existe dans plusieurs compartiments dont deux sont essentiels.

1- Fer fonctionnel = composés actifs du fer

a. L'hémoglobine

Elle contient 70% du fer. Il s'agit de fer ferreux Fe²⁺ au centre d'un noyau tétrapyrrolique constituant l'hème. L'Hb comprend 4 globines + 4 hèmes soit 4 atomes de fer. C'est le fer qui attache chaque hème sur une chaîne de globine α ou β, il permet à l'Hb de fixer ou de céder l'O₂.

b. Myoglobine

C'est un monomère de l'Hb, elle comprend un seul hème et fixe également l'O₂ nécessaire à la contraction musculaire.

c. Enzymes et cofacteurs d'enzymes

C'est le fer héminique des catalases, peroxydases, cytochromes et de l'ALA-synthétase.

2- Fer de réserve

Il est échangeable et représente 25% du fer total, il se situe dans les macrophages essentiellement hépatiques, mais aussi au niveau de la moelle osseuse, la rate, l'intestin. Il existe sous deux formes :

a. Ferritine

C'est une énorme molécule (PM=480.000) qui lie le fer et constitue une réserve mobilisable à court terme. La petite quantité circulante dans le plasma peut être dosée pour apprécier les réserves martiales.

La ferritine représente les réserves labiles du fer qui représentent elles-mêmes 65% des réserves totales.

b. Hémosidérine

C'est un pseudo-polymère de ferritine + lipides + glucides + protides. Elle est deux fois plus concentrée en fer que la ferritine. Elle représente les réserves stables en fer (35%) beaucoup moins immédiatement mobilisables.

c. Fer plasmaticque= fer transporté

Ce compartiment ne représente que 0,1% du fer total. Son transport est assuré par la transferrine, c'est une β₁ globuline qui fixe 2 atomes de fer, et qui dans les conditions physiologiques n'est saturé qu'au 1/3.

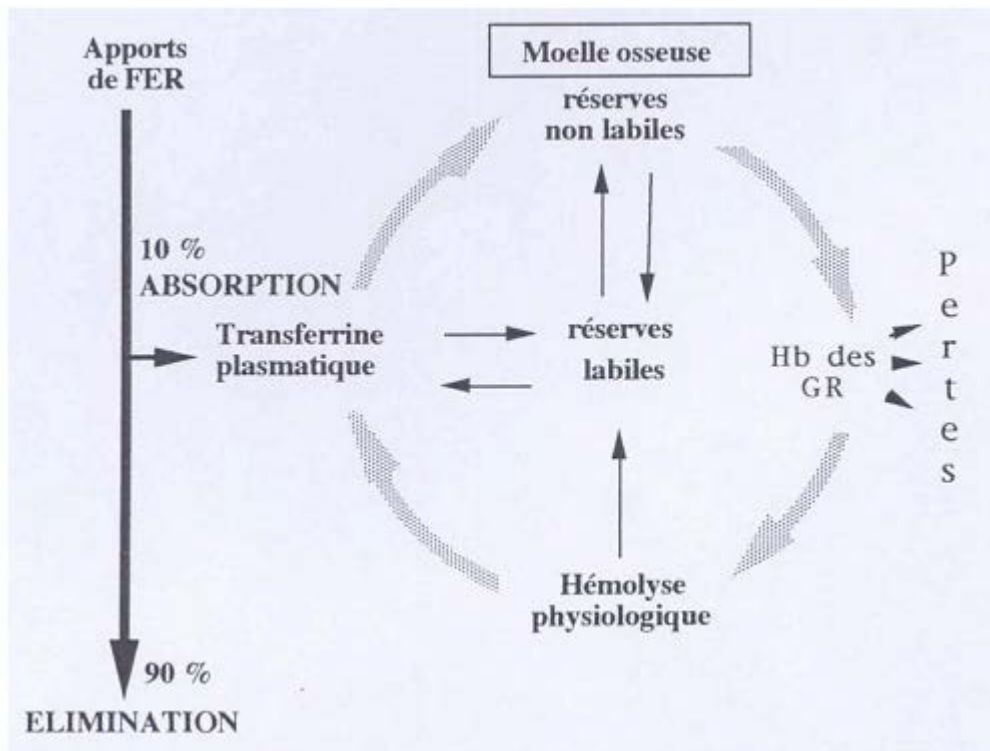
On mesure en même temps que le fer sérique :

- La capacité totale de fixation du fer par le plasma, normalement CTF = 41-70 μmol/l
- Le coefficient de saturation : CS = fer sérique/CTF = 0,30 ±0,05

Le dosage de la CTF et du CS sont très intéressants dans le diagnostic différentiel entre anémies inflammatoires et carencielles.

II- Cycle du fer

Les échanges entre les 3 compartiments ci-dessus constituent un circuit fermé. Les pertes sont minimales et sont compensées par les apports externes.



III- Les différentes étapes du métabolisme du fer

1- Absorption et apports

L'apport du fer est alimentaire, les aliments les plus riches en fer sont les protéines animales (foie de veau, œufs, huîtres....).

Pour être absorbé, le fer doit être libéré des protéines animales grâce à la pepsine gastrique, il sera ensuite absorbé activement sous forme divalente Fe^{++} au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

10% du fer absorbé est pris en charge par la transferrine sérique, 90% reste dans la cellule intestinale et sera éliminé lors de sa desquamation.

2- Besoins et pertes

a. Besoins

- Chaque jour, l'organisme a besoin de 1 à 2 mg de fer chez l'homme et 2 à 4 mg chez la femme.
- La grossesse surtout le 3^{ème} trimestre où il faut apporter 4 mg/j
- Pendant la croissance, surtout à partir de 15-16 ans : 0,5 mg/j

b. Pertes

- Fécales : 0,4-0.5 mg/j
- Urinaires : 0,1 mg/j
- Cutanées : minimales

Les fuites sanguines fécales et urinaires peuvent être très importantes donc pathologiques.

IV-Exploration du métabolisme martial

1- L'hémogramme :

Lors d'une carence martiale les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves. Il apparaît une microcytose puis une hypochromie (diminution de la TGMH) et enfin une diminution de l'hémoglobine (anémie). Le nombre de réticulocytes sanguins est bas traduisant l'insuffisance de production de l'érythropoïèse.

2- La sidérémie

Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. La sidérémie normale oscille de 13 à 32

micromoles par litre. Une hyposidérémie est observée dans les carences martiales et dans les syndromes inflammatoires.

3- Sidérophiline

Le Coefficient de saturation de la sidérophiline (CS) est normalement de 33%, il diminue dans les carences martiales, alors que la capacité totale de fixation de la sidérophiline (CTF) qui est de 45 à 75 micromoles /l augmente dans les carences martiales.

4- La ferritinémie :

C'est l'examen de choix pour quantifier les réserves martiales. Les normes sont de 30 à 300 µg/l. Le dosage immunoenzymatique (ELISA) ou radio immunologique (RIA) permet de déceler les carences avant l'apparition de l'anémie et de confirmer les hémochromatoses.

5- La coloration de Perls:

Elle met en évidence le fer macrophagique et érythroblastique. Cet examen est particulièrement utile pour rechercher un trouble de l'incorporation du fer touchant les sujets âgés et dénommé "syndromes myélodysplasiques".

6- Explorations isotopiques

- Elle permet d'apprécier l'activité de l'érythroblaste
- Elle permet de suivre l'apparition des GR : renseigne sur l'efficacité de l'érythropoïèse
- Permet le comptage externe à la recherche par exemple de séquestration splénique.

Métabolisme de la vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine dont la carence entraîne un gigantisme cellulaire de tous les tissus à renouvellement rapide. Au niveau de la lignée érythroblastique, on observe un gigantisme cellulaire avec asynchronisme nucléocytoplasmique.

La vitamine B12 est indispensable à la synthèse d'acide thymidilique, donc à la synthèse de l'ADN lors de la multiplication cellulaire.

I- Structure

La vitamine B12 est hydrosoluble. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de **cobalamines**.

La structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines:

- un noyau tétrapyrrolique,
- un atome de cobalt qui possède deux valences libres,
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vitamine B12,
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine: il s'agit par exemple d'un groupement OH caractérisant l'hydroxy-cobalamine qui est la forme utilisée en thérapeutique.

II- Les différentes étapes du métabolisme de la vitB12

1- Apports

Chez l'homme l'origine des cobalamines utilisées pour l'hématopoïèse est **exclusivement alimentaire**. Absente des végétaux, elle est apportée par la consommation de produits d'origine **animale**. Les aliments courants les plus riches sont la viande, le foie, les œufs et le lait.

2- Absorption

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (HCL et pepsine).

Libérée des complexes, la vitamine B12 doit se lier au **facteur intrinsèque (FI)** synthétisé par les cellules pariétales de l'estomac. Cette étape est indispensable à l'absorption ultérieure. Parmi les causes d'anémie mégaloblastique on retrouve les **gastrectomies totales**. La présence d'autoanticorps anti-FI (maladie de **Biermer**) aboutit également à une carence d'absorption de la vitamine B12.

3- Le transport

La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon distal. A ce niveau le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques absents dans la maladie congénitale d'**Immerslund**.

La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale. Dans le plasma, trois protéines porteuses, les **transcobalamines** véhiculent la vitamine B12 :

- Les *transcobalamines 1 et 3* sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la B12 aux organes de réserves (foie).
- La transcobalamine 2 est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse).

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un **cycle entéro-hépatique** avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination est double, urinaire et digestive.

III- Rôle physiologique

1- Rôle dans la synthèse d'ADN :

Lors des carences en B12, les perturbations de la phase S du cycle cellulaire se traduisent immédiatement par une augmentation du volume des cellules à renouvellement rapide (épithéliums, cellules de l'hématopoïèse) et par une diminution du nombre des mitoses. Les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires ne sont pas épargnées et le tableau hématologique est celui d'une pancytopénie.

2- Rôle dans la synthèse de myéline dépendante de la méthionine (troubles neurologiques si carence)

3- Rôle dans la synthèse du THF (tétra-hydrofolate) par accumulation du CH₃ THF.

IV- Explorations

1- Le dosage de la vitamine B12

C'est l'examen de base pour objectiver une carence quelque soit sa cause. Effectué par technique radioimmunologique, les valeurs sériques normales sont de 200 à 500 pg/ml.

2- Le test de Schilling évalue l'absorption de la vitamine B12

Principe :

Après injection préalable IM de 1000 µg de B12 froide (saturation des récepteurs pour éviter une absorption non spécifique), on administre *per os* (2 heures après) 0,5 à 2 µg de B12* marquée au Cobalt 58 puis on mesure la radioactivité urinaire des 24 heures.

Résultats :

- Sujet normal : radioactivité urinaire > 10 % de la radioactivité ingérée.
- Sujet carencé en B12 : radioactivité < 3 % de la radioactivité ingérée. Dans ce cas on peut refaire le test en administrant du FI en même temps que la B12* marquée : si l'épreuve se normalise, le déficit en FI est confirmé, et si l'épreuve reste perturbée une malabsorption iléale doit être évoquée (les 2 épreuves peuvent se réaliser simultanément avec 2 isotopes différents du cobalt)

3- Recherche d'anticorps anti-FI et anticorps anti-cellules pariétales dans le sérum et/ou dans le suc gastrique (dans la maladie de Biermer)

4- Dosage du FI dans le suc gastrique par méthode isotopique

Taux effondré dans la maladie de Biermer

Auto-immunité

L'auto-immunité concerne toute réaction immunitaire cellulaire ou humorale développée vis-à-vis des propres constituants de l'organisme. On distingue :

- Auto-immunité naturelle : élimination d'auto-Ag détruits ou vieillissants et régulation de la réponse immunitaire.
- Auto-immunité pathologique : auto-agressivité responsable du développement des maladies autoimmunes.

I- Théories de l'auto-immunité :

Mécanismes de rupture de tolérance :

A- La tolérance élective des cellules T

1- Reconnaissance de l'auto-Ag modifié

Une modification de la molécule d'auto-Ag explique l'AI observée après certains traitements médicamenteux. Ex : l'alpha méthyl dopa entraîne une anémie hémolytique en se fixant sur les GR, il modifie leur Ag et provoque une réaction immunitaire contre ces Ag modifiés.

2- Développement d'une réaction croisée entre Ag du soi et Ag étranger :

La pénétration d'un Ag étranger qui ressemble à un Ag du soi, entraîne la production d'Ac qui reconnaissent et causent la destruction des 2 Ag = réaction croisée. C'est le cas des Sd post-streptococciques RAA et GNA.

3- Les virus :

En faisant apparaître des néo-Ag à la surface des cellules de l'hôte, pourraient être responsables de phénomènes auto-immuns. Ex : SEP et DID.

B- Dysfonctionnement du système immunitaire Il peut s'agir de :

- Perte de la fonction T suppressive : expliquerait l'emballement des cellules B.
- Fonctionnement excessif des cellules T Helper.
- Hyperactivité intrinsèque du lymphocyte B.

C- Perturbation du réseau idiotypique :

La pénétration d'un Ag entraîne la formation d'un Ac spécifique qui, lui-même, se comporte comme un Ag. On aura un Ac2 dirigé contre cet Ac1 et ainsi de suite.

L'Ac2 entraîne un feedback négatif sur l'Ac1 et c'est ainsi pour les autres Ac. Ce qui entraîne l'arrêt de la réponse immune à une certaine limite.

Donc le réseau idiotypique a un rôle régulateur, sa perturbation par manque d'un auto-Ac anti idiotype peut entraîner l'emballement de la réponse immunitaire humorale.

Les tt récents de certaines maladies AI reposent sur l'injection de l'Ac anti-idiotype manquant.

D- Reconnaissance des Ag séquestrés (théorie des clones interdits)

II- Les facteurs favorisant l'auto-immunité :

1- **L'âge** : les maladies AI surviennent chez le jeune adulte, mais la fréquence des auto-Ac chez le sujet sain augmente avec l'âge

2- **Le sexe** : prédominance féminine.

3- **Facteurs génétiques** :

* les jumeaux homozygotes expriment la même maladie AI.

* il existe des familles à maladie AI.

* association des maladies AI-HLA:HLA B5 dans la maladie de Behçet, HLA

4- **Infections** virales, bactériennes et parasitaires.

6- **Médicaments** : Exp du Lupus induit par INH.

La ventilation pulmonaire est le débit gazeux traduisant le volume d'air mobilisé par le poumon en une minute au cours du cycle ventilatoire. C'est le produit du volume courant par la fréquence respiratoire.

I- La mécanique ventilatoire

On va étudier :

- Les forces ou pressions générées par la contraction des muscles respiratoires.
- La compliance pulmonaire
- Les résistances respiratoires s'opposant à l'écoulement des gaz dans les voies aériennes.

1- Les pressions pulmonaires

L'air se déplace par écoulement de masse d'une zone de pression élevée vers une zone de basse pression. Ainsi l'air s'écoule à l'intérieur ou à l'extérieur des poumons lorsque la pression alvéolaire est inférieure ou supérieure à la pression atmosphérique.

a. A l'inspiration

Les muscles inspiratoires mobilisent la cage thoracique :

- La contraction du diaphragme augmente le diamètre vertical.
- La contraction des intercostaux augmente le diamètre antéropostérieur.

La dilatation pulmonaire entraîne une augmentation de la dimension des alvéoles. Ainsi selon la loi de Boyle Mariote : la $P_{alv} < P_{atm}$, il en résulte un écoulement de masse de l'air vers les alvéoles jusqu'à ce que la $P_{alv} = P_{atm}$ à la fin de l'inspiration.

b. A l'expiration

Lorsque les poumons se rétractent, leur volume diminue, $P_{alv} > P_{atm}$ d'où l'écoulement de l'air vers le milieu extérieur.

2- la compliance pulmonaire

La compliance pulmonaire (C_p) se définit comme l'importance de variation du volume pulmonaire (Δv_p) produite par un changement donné de pression transpulmonaire.

La compliance pulmonaire traduit la facilité avec laquelle le poumon se laisse distendre, pour une pression transpulmonaire donné.

Les facteurs déterminant la compliance sont l'extensibilité du tissu pulmonaire et la tension superficielle.

3- Résistances des voies aériennes

a. Facteurs déterminant la résistance des voies aériennes (VA)

$$R = \frac{8 \mu l}{P r^4}$$

μ : viscosité de l'air

l : longueur des voies aériennes

r : rayon des voies aériennes

b. Facteurs modifiant la résistance des VA

Facteurs physiques

- La pression transpulmonaire et la traction latérale par le tissu conjonctif élastique maintiennent l'ouverture des VA.
 - Gravité : la P_{ip} est plus négative au sommet, donc le calibre des bronches est plus important.
 - Accumulation du mucus : avec obstruction des VA ce qui augmente la pression.
- Facteurs neuro-endocriniens**
- Parasympathique : bronchoconstriction
 - Sympathique : bronchodilatation
 - Histamine : bronchoconstriction.

II- Exploration de la ventilation pulmonaire

Les paramètres ventilatoires peuvent être mesurés soit par spirométrie (mesure des volumes, à l'aide d'un spiromètre ou d'un spirographe) soit par pneumotachographie à l'aide d'un dispositif (le pneumotachographe) qui permet la mesure des débits d'air.

1- Volumes pulmonaires

a. Volumes mobilisables

- **Volume courant (VT)** : volume mobilisé pendant une inspiration ou une expiration normale.
 $VT = 0,4 \text{ à } 0,8 \text{ l.}$
- **Volume de réserve inspiratoire (VRI)** : volume d'air maximum inspiré après la fin d'une inspiration normale. $VRI = 1,5 \text{ à } 3 \text{ l.}$
- **Volume de réserve expiratoire (VRE)** : volume d'air maximum expiré après la fin d'une expiration normale. $VRE = 1,2 \text{ à } 1,7 \text{ l.}$
- **Capacité inspiratoire (CI)** : volume maximal inspiré après une expiration normale.
 $CI = VT + VRI.$
- **Capacité vitale** : volume d'air mobilisé entre une inspiration forcée et une expiration forcée.
 $CV = VRE + VT + VRI = 2,5 \text{ à } 7 \text{ l}$
- **Capacité expiratoire (CE)** : $CE = CV + VRE.$

b. Volume non mobilisable

- **Volume résiduel (VR)** : volume restant dans les poumons après expiration forcée. $VR = 1,5 \text{ l.}$

2- Débits expiratoires

a. Volume expiratoire maximum (VEMS)

C'est le volume expiré au cours de la 1^{ère} seconde d'une expiration forcée après une inspiration maximale.

$$\text{Normalement le rapport de Tiffeneau} = \frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} = 75 - 80$$

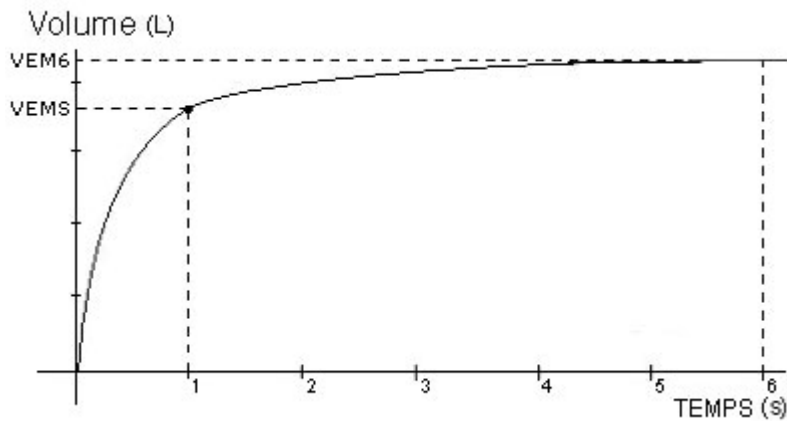
Ce rapport se trouve diminué en cas de syndrome obstructif.

b. Courbe débit-volume on peut explorer :

- le **débit expiratoire de pointe (DEP)** qui explore les grosses voies aériennes.

- le **débit expiratoire maximum (DEM)** à 75% de la CV explorant les grosses voies aériennes et les DEM à 50% et à 25% de la CV explorant les petites bronches.

Une courbe volume-temps normale:



- S^d obstructif :***

 - C'est le cas de l'asthme ou de la bronchite chronique.
 - Un patient avec un syndrome obstructif a une courbe concave typique.
 - La courbe débit-volume chez un syndrome obstructif : la courbe est concave, DEM25-75 est trop bas, CVF est normale.
 - L'air des hautes voies respiratoires peut être expiré sans problème, le DEP sera donc normal.
 - Un indice de Tiffeneau ($VEMS/CVF \times 100$) de moins de 70% est le signe d'un syndrome obstructif.
- S^d restrictif***

 - Dans le syndrome restrictif le volume pulmonaire est trop bas.
 - Comme les voies respiratoires sont normales, la courbe débit-volume a une forme normale.
 - La courbe débit-volume chez un syndrome restrictif: Forme normale, CVF trop basse.
 - Le VEMS est également diminué, l'indice de Tiffeneau par contre est normal ou même élevé.
- S^d mixte***

 - Souvent des patients montrent des signes d'un syndrome restrictif et d'un syndrome obstructif. La courbe débit-volume montre les caractéristiques des deux syndromes.
 - La courbe débit-volume chez un syndrome mixte: CVF, VEMS et DEM25-75 trop bas.

La carcinogenèse

C'est un dérèglement génétique aboutissant à une prolifération anarchique continue. Cette prolifération peut être limitée (on parle de tumeur bénigne) ou illimitée (tumeur maligne).

Le support de la carcinogenèse se trouverait au sein même de la molécule d'ADN.

I- Mécanismes généraux de la prolifération normale et tumorale

1- Dans le cas normal

La régulation de la prolifération cellulaire se fait par 2 types de gènes :

- Gènes stimulant la prolifération : proto-oncogènes
- Gènes inhibant la prolifération : anti-oncogènes

La croissance cellulaire normale se fait grâce à l'équilibre entre ces 2 types de gènes

2- Anormalement

Le processus tumoral résulte d'une mutation de ces gènes :

- Soit une mutation responsable d'une stimulation d'un gène stimulant la prolifération
- Ou une mutation responsable d'une délétion des 2 gènes inhibants.

II- Virus et cancer

1- Intégration du virus dans le génome cellulaire

a. Virus à ADN

L'ADN viral une fois dans la cellule va s'intégrer au génome de la cellule, celui-ci peut être à proximité d'un gène stimulant et aura un rôle oncogène. Il n'y a pas de proto-oncogène identifié.

b. Virus à ARN

Lors d'une infection précédente, le virus a piraté une copie du gène stimulant. Pendant l'infection ultérieure, il aura un rôle oncogène. On identifie un proto-oncogène homologue de la cellule normale

2- Mécanisme d'oncogenèse virale

- Modification de la séquence du gène qui devient oncogène
- Activation du gène stimulant la prolifération cellulaire par des promoteurs viraux puissants
- Insertion proche d'un proto-oncogène du virus

III- Données cytogénétiques

Le génome des cellules tumorales subit des remaniements, ceux-ci peuvent être spécifiques (rencontrés dans toute cellule tumorale) ou non spécifiques. Les 3 lésions les plus connues des anomalies spécifiques sont :

1- Amplification :

- Stade terminal des cancers de mauvais pronostic

- Accumulation d'un grand nombre de copies d'un gène (proto-oncogène)

2- Translocation : deux exemples

a. Lymphome de Burkitt

Surtout au niveau des zones de polyparasitisme et où sévit l'EBV. Il se produit une translocation entre le chromosome 8 (présence du proto-oncogène) et le chromosome 14, 22, ou 2 (zone de synthèse de l'immunoglobuline)

b. Leucémie myéloïde chronique

T (9,22) s'accompagnant d'une fusion d'un gène du chromosome 9 au cours de laquelle il subit une délétion ± importante

3- Délétion

Portant sur les 2 gènes suppresseurs, 2 exemples :

a. Rétinoblastome

- Forme héréditaire : le sujet possède un seul anti-oncogène. Une mutation de la bonne copie sera responsable d'un rétinoblastome bilatéral.
- Forme sporadique : il faut une mutation des 2 anti-oncogènes pour avoir ce cancer. Il n'y a ni bilatéralité, ni hérédité

b. Néphroblastome : délétion 11p13

IV-Données de la biologie moléculaire

Comment un pro-oncogène devient-il transformant ?

- Par excès de production de protéine
- Par amplification des oncogènes cellulaires
- Par adjonction du matériel viral non oncogène ADN ou ARN
- Par altération de l'ADN (action d'agents carcinogènes ou de radiations ionisantes)
- Par mutation ponctuelle de nucléotides responsables de la production de protéines anormales
- Par mutation au niveau de la zone régulatrice du proto-oncogène

La spermatogenèse

Aboutit à la formation des spermatozoïdes. Chez l'homme elle débute à la puberté et se continue jusqu'à un âge avancé. Elle se déroule au niveau des tubes séminifères.

I- Le déroulement de la spermatogenèse elle comporte 3 phases :

1- Phase de multiplication

La multiplication des cellules germinales se fait à partir de cellules souches : *les spermatogonies* (cellules diploïdes. On distingue :

- Spermatogonies A, avec 2 sortes : Ap à noyau pâle et Ad à noyau sombre
- Spermatogonies B à noyau en mottes

Se déroulent les phénomènes suivants : les spermatogonies Ad se divisent, chacune donne une Ad et une Ap, ensuite chaque Ap donne deux B, et chaque B se divise et donne **2 spermatocytes I**.

Ainsi une spermatogonie Ap donne normalement 4 spermatocytes I.

2- Phase de maturation

Les spermatocytes I subissent une maturation surtout nucléaire d'où leur augmentation de volume. Ces cellules doublent leur quantité d'ADN puis subissent la 1^{ère} division réductionnelle de la méiose.

Chaque spermatocyte I donne ainsi **2 spermatocytes II** à 23 chromosomes chacun et portant le chromosome X ou Y.

Le spermatocyte II subit dans des délais brefs la 2^{ème} division équationnelle de la méiose et donne **2 spermatides**.

Ainsi un spermatocyte I (cellule diploïde) est à l'origine de 4 spermatides (cellules haploïdes)

3- Phase de différenciation

Appelée encore spermiogenèse. Elle ne comporte pas de division des spermatides mais seulement leur modification morphologique :

- L'appareil de Golgi va être à l'origine d'une vésicule dense : l'**acrosome** qui coiffe le noyau sur ses 2/3 supérieurs (comporte un équipement enzymatique essentiellement la hyaluronidase et l'acrosine...)
- Le noyau prend un aspect piriforme et devient dense
- Formation du flagelle : le centriole proximal se met au pôle opposé de l'acrosome, le centriole distal va être à l'origine du flagelle.
- Les mitochondries se regroupent et se disposent en spirale autour de la partie proximale du flagelle
- Tout le reste du cytoplasme va être éliminé

L'ensemble de ces modifications aboutit à la formation du gamète mâle : le spermatozoïde.

II- Biologie de la spermatogenèse

Les spermatozoïdes sont éliminés lors de l'éjaculation dans un liquide élaboré par le tractus génital : le liquide ou plasma séminal, l'ensemble constitue le sperme.

Au cours de leur trajet intratesticulaire et dans les voies excrétrices, les spermatozoïdes subissent d'autres modifications en particulier l'acquisition de la mobilité, et la décapacitation.

Toutes les étapes de la spermatogenèse sont sous un contrôle hormonal qui s'exerce à plusieurs niveaux et qui met en jeu l'axe cortico-hypothalamo-hypophysio-testiculaire

Les spermatozoïdes se déplacent à une vitesse de l'ordre de 120 $\mu\text{m}/\text{sec}$ selon une sinusoïde. Leur mobilité nécessite de l'énergie et la présence d'ions calcium.

La spermatogenèse nécessite pour se dérouler normalement des conditions optimales de température. Toute élévation de la température locale peut en altérer le déroulement normal : cas de la cryptorchidie par exemple.

III- Anomalies de la spermatogenèse

Le sperme normal contient :

- 40 à 200 millions de spz/ml d'éjaculat
- Un éjaculat normal est de l'ordre de 2 à 3 ml
- La mobilité des spz est d'environ : 80% de formes mobiles à 2h

On parle :

- D'azoospermie quand il n'y a pas de spz dans l'éjaculat
- Asthénospermie : quand il y a moins de 50% de spz mobiles.
- Tératospermie : nombre de formes anormales > 40%

On peut noter également la présence d'anomalies de la composition chimique du liquide séminal ou la présence d'anticorps dirigés contre les spz, ce qui peut être à l'origine de stérilité ou d'hypofertilité

L'ovogenèse

Elle aboutit à la formation d'ovocytes. Elle est caractérisée par son déroulement discontinu, au niveau de l'ovaire au sein de follicules ovariens

I- Déroulement de l'ovogenèse

Elle comporte 3 phases :

1- Phase de multiplication

La multiplication des cellules germinales primordiales se fait à partir de cellules diploïdes : les **ovogonies**.

Ces cellules vont se multiplier au cours de la vie intra-utérine, pour atteindre au 7^{ème} mois du développement embryonnaire environ 7 millions d'ovogonies : c'est un capital définitif.

2- Phase de maturation

Plus complexe que dans la spermatogenèse

a. Au cours de la vie intra-utérine

Les ovogonies vont amorcer la 1^{ère} division de la méiose qui va être bloquée au stade diplotène de la prophase I.

L'ovogonie devient alors l'ovocyte primaire ou I, il s'entoure de cellules folliculeuses et constitue alors un follicule ovarien : **le follicule primordial**.

A partir de ce moment le devenir de l'ovocyte devient intimement lié à celui de l'ensemble du follicule. Au cours de cette période, un grand nombre de follicules dégénère.

b. Pendant l'enfance

Durant cette période, de nombreux follicules primordiaux vont commencer leur croissance puis dégénérer. A la puberté, il n'en reste plus qu'environ 100.000

C. Durant la période d'activité génitale

A partir de la puberté et durant la période d'activité génitale, la plupart des follicules primordiaux restants vont dégénérer, après avoir atteint divers stades de leur croissance.

La folliculogenèse se traduit par une augmentation de volume de l'ovocyte I : qui s'entoure d'enveloppes et de couches de plus en plus nombreuses de cellules folliculeuses. On assiste à la progression suivante :

Follicule primordial → follicule primaire → follicule secondaire → follicule cavitaire ou à antrum → follicule mûr ou préovulatoire (de De Graaf)

Le stade de follicule mûr est atteint pour un nombre réduit de follicules primordiaux (seulement 400 à 500 durant toute la période d'activité génitale).

C'est la rupture de ce follicule qui permet l'expulsion du gamète en l'occurrence de l'ovocyte.

En effet, à la différence de l'homme, chez la femme la production des gamètes est discontinue, elle est cyclique et coïncide avec la rupture du follicule mûr.

Le cycle d'émission des gamètes est déterminé par le cycle ovarien. Il s'agit d'un cycle d'une durée moyenne de 28 jours qui comprend 3 phases :

1-Phase préovulatoire : du 1^{er} au 14^{ème} jours

Au cours de cette phase 5 à 10 follicules à antrum entament leur croissance vers le stade terminal, mais un seul évolue jusqu'au stade de follicule mûr, les autres dégènèrent.

Le follicule mûr se présente comme une formation de 25 mm de diamètre, centrée par l'ovocyte I dont le noyau est bloqué au stade diplotène de la prophase I, celui-ci est entouré par une membrane : **la zone pellucide**, quelques cellules folliculeuses se disposent autour de la zone pellucide et constituent **la corona radiata**. Le reste est occupé par une cavité à contenu liquidien : **l'antrum**, l'ensemble est entouré par une

Membrane basale : **la membrane de Slavjanski**, qui est doublée extérieurement par une formation cellulaire et fibreuse : **les thèques interne et externe**.

2-L'ovulation : 14^{ème} jour du cycle

Il se produit la rupture du follicule mûr et l'expulsion de l'ovocyte. A ce moment précis la 1^{ère} division méiotique, jusque là bloquée, reprend et se termine rapidement et il y a la production de 2 cellules filles :

- Un ovocyte secondaire qui contient 23 (n) chromosomes, qui conserve la totalité du cytoplasme de la cellule mère, et qui va immédiatement après entamer la 2^{ème} division de la méiose qui sera à nouveau bloquée en métaphase II.
- Un 1^{er} globule polaire à n chromosomes, pauvre en cytoplasme.

Le gamète femelle est donc expulsé, il sera récupéré par la trompe utérine. Sa méiose est bloquée en métaphase II, elle ne reprendra qu'avec la pénétration d'un spermatozoïde au cours de la fécondation si elle a lieu.

3-La phase post-ovulatoire du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle.

Les éléments du follicule mûr restés en place au niveau de l'ovaire après l'expulsion de l'ovocyte II, vont s'organiser pour constituer le corps jaune ; celui-ci persiste au début de la gestation s'il y a fécondation, dans le cas contraire il dégénère à la fin du cycle.

3- Phase de différenciation

Peu importante dans l'ovogenèse. Il s'agit surtout de modifications du métabolisme de l'ovocyte avec accumulation de réserves nutritives en prévision de la fécondation.

II- Biologie de l'ovogenèse

L'activité cyclique de l'ovaire pendant la période d'activité génitale détermine le cycle hormonal. Cette activité hormonale s'exerce à différents niveaux et met en jeu l'axe cortico-hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les hormones ovariennes secrétées sont responsables de la préparation de l'organisme maternel à une éventuelle grossesse. Ainsi sous l'action de ces hormones :

- La glaire cervicale est plus favorable à la traversée des spermatozoïdes (au niveau du col utérin) pendant la période de l'ovulation.
- Pendant la période post-ovulatoire, l'endomètre est préparé pour recevoir un œuf pour la nidation

III- Anomalies de l'ovogenèse

Moins connues que celles de la spermatogenèse :

- Ovocytes de petite ou de grande taille
- Anomalies génétiques.
- Vieillesse des gamètes...

- Effets nocifs des radiations....

Le cycle menstruel

De la puberté à la ménopause, la femme est soumise à une suite de cycles d'environ 28 jours qui affectent tout l'appareil génital féminin et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

I- Cycle au niveau des ovaires

1- La maturation folliculaire

Un seul follicule arrive à maturation complète pour donner un follicule de De Graaf.

L'ovocyte au premier jour du cycle augmente de volume. Quand les cellules folliculeuses se multiplient pour former autour de lui une couche unique appelée **granulosa**, celles-ci se creusent d'une cavité appelée **antrum**. Le tissu ovarien qui entoure le follicule se différencie en deux enveloppes: la **thèque interne** et la **thèque externe**.

- La thèque externe est purement protectrice.
- La thèque interne sécrète les hormones œstrogéniques qui sont responsables des modifications du vagin et de l'utérus.

Cette maturation est sous la dépendance de l'hormone hypophysaire: la F.S.H.

2- L'ovulation

C'est la ponte ovulaire qui se produit au 14^{ème} jour d'un cycle de 28 jours. Cette ovulation se fait en deux temps :

- Rupture de la paroi du follicule de De Graaf.
- Expulsion de l'ovule. Ce phénomène est sous la dépendance d'un pic de sécrétion de l'hormone hypophysaire LH.

3- Stade lutéal

Le follicule rompu se rétracte et se comble. Ses cellules se chargent de graisses et l'ensemble prend un aspect pigmenté: le **corps jaune**.

Quand l'ovule n'est pas fécondé

Le corps jaune s'atrophie ne laissant après lui qu'une trace cicatricielle à la surface de l'ovaire. Il sécrète des œstrogènes et surtout la progestérone.

Quand l'ovule est fécondé

Le corps jaune augmente de volume. C'est le corps jaune gestatif qui fonctionne pendant les trois premiers mois de la grossesse. Il sécrète une grande quantité d'hormones: les œstrogènes et la progestérone pendant la grossesse.

II - Cycle hormonal ovarien

a. Les œstrogènes.

Du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle, l'ovaire sécrète les œstrogènes sous l'action des hormones hypophysaires (la F.S.H.) qui provoque la maturation du follicule.

L'hypophyse secrète la LH et la FSH sous l'action d'une hormone hypothalamique: la LH RH.

Dans les jours précédents l'ovulation, il y a une concentration sanguine importante d'œstrogènes dont le rétro contrôle négatif sur la sécrétion de FSH qui chute entraînant une baisse des œstrogènes pendant le reste du cycle.

Beaucoup d'œstrogènes entraînent un rétro contrôle positif sur l'hypophyse en favorisant une importante sécrétion de LH avant l'ovulation.

Rôle des œstrogènes

- Ils ont une action trophique sur la muqueuse vaginale, la vulve, la muqueuse utérine et les seins
- Sécrétion de la glaire cervicale pré-ovulatoire qui devient filante, perméable aux spermatozoïdes.
- Ouverture du col utérin en phase ovulatoire pour favoriser la montée des spermatozoïdes.
- Développement de la morphologie féminine et la pilosité pubienne.
- Actions sur le métabolisme : rétention hydro-sodée, Fixation du calcium sur la trame osseuse...

b. La progestérone.

- Elle est sécrétée dans les 14 derniers jours du cycle.
- Elle est fabriquée par les cellules du corps jaune.
- Elle est sous la dépendance de L.H. hypophysaire.
- Le taux important de la progestérone exerce un rétro contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Le taux de progestérone chute en fin de cycle s'il n'y a pas de fécondation.

Rôle de la progestérone

- C'est la préparation de la muqueuse utérine à la nidation.
- C'est la fermeture du col utérin.
- Epaissement de la glaire cervicale. Elle devient cassante, épaisse et imperméable aux spermatozoïdes.
- Effet hyperthermique léger après l'ovulation.

c. Les androgènes.

Les cellules du tissu conjonctif des ovaires secrètent une faible quantité d'androgènes participants au caractère sexuel secondaire avec les androgènes d'origines cortico-surréaliennes.

III- Cycle tissulaire utérin

1- Les règles

Durant le cycle, la muqueuse utérine subit des modifications morphologiques sous l'action des hormones œstrogéniques et de la progestérone. Ceci a pour but de préparer l'endomètre à l'éventuelle nidation de l'œuf.

Les règles sont caractérisées par une décoination hémorragique superficielle de l'endomètre qui survient quand le corps jaune disparaît et une nouvelle muqueuse se reforme prête à la nidation.

2- La période pré-ovulatoire

Du 4^{ème} jour du cycle jusqu'à l'ovulation, c'est la phase proliférative due à l'augmentation du taux d'œstrogènes pendant la phase folliculaire ovarienne. L'endomètre se répare et prolifère.

3- La période post ovulatoire

- La muqueuse utérine s'épaissit.
- Les glandes présentes dans l'épaississement de l'endomètre se multiplient, s'allongent, se contournent et les vaisseaux sanguins foisonnent. On parle alors de dentelle utérine.
- S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune disparaît. Il y a une chute de la progestérone et des œstrogènes ce qui aboutit à la décoination de la muqueuse, ce sont les règles.

IV- La régulation neuroendocrine

a. Action de l'hypothalamus sur les sécrétions de l'antéhypophyse

Le contrôle hypothalamique s'effectue par l'intermédiaire de Gn-RH (Gonadotropin- Releasing Hormone) dont les effets consistent en une décharge de LH et accessoirement de FSH.

b. Action de l'hypophyse sur les ovaires

L'antéhypophyse agit sur le fonctionnement ovarien par l'intermédiaire des hormones hypophysaires gonadotropes. Les hormones sont au nombre de 2 :

- FSH qui agit surtout sur la maturation du follicule ovarien.
- LH qui déclenche l'ovulation et les phénomènes de lutéinisation.

C. Rétrocontrôle de l'hypothalamus

Les variations des hormones hypophysaires et des hormones ovariennes exercent une rétroaction sur le centre directeur hypothalamique (feed-back).

La fécondation

La fécondation est la formation d'un œuf ou zygote (cellule diploïde) à partir de la fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle (cellule haploïde).

I- Conditions préalables à la fécondation

1- Conditions ovocytaires

Au moment de l'ovulation, l'ovocyte II est recueilli par la trompe de l'utérus, il doit y progresser jusqu'au niveau de son tiers externe (ampoule tubaire) où a lieu la fécondation.

L'ovocyte II n'a pas de mobilité propre, il doit donc être véhiculé grâce à des facteurs locaux : contractions de la trompe, mobilité des cils de l'épithélium tubaire, courant liquidien péritonéal.

Sa durée de vie est de 6 à 24h.

2- Conditions spermatiques

a. Migration des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines

Les spermatozoïdes déposés dans la cavité vaginale traversent le col de l'utérus, ensuite la cavité utérine, pour atteindre enfin l'ampoule tubaire.

Cette progression se fait grâce à l'action conjuguée de la mobilité propre des spermatozoïdes, et de facteurs locaux : contraction utérine et tubaire, courant liquidien péritonéal.

100 à 200 spermatozoïdes seulement arrivent au contact de l'ovocyte II.

b. Capacitation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes décapacités vont subir des modifications qui affectent leur membrane plasmique : c'est la **capacitation** :

- Élimination du cell coat
- Nouvelle répartition des protéines et des charges membranaires

Cette capacitation a lieu au cours de la migration des spermatozoïdes sous l'action de substances contenues dans les sérosités utérine et tubaire et du liquide folliculaire.

Cette étape est indispensable au déroulement de la fécondation

C. La traversée des enveloppes ovocytaires

Traversée des couches péri-ovocytaires

Au contact des cellules péri-ovocytaires, l'acrosome se gonfle puis éclate et libère son contenu : **c'est la réaction acrosomiale.**

Cette réaction a pour conséquence la dissociation de ces cellules, les spermatozoïdes peuvent alors progresser jusqu'au contact de la zone pellucide.

Traversée de la zone pellucide

C'est la zone pellucide qui représente la barrière interspécifique. L'interaction spermatozoïde-paroi ovocytaire est très spécifique. Cette spécificité est due à la présence de récepteurs complémentaires

situés d'une part au niveau de la tête spermatique, d'autre part au niveau de la zone pellucide et la membrane plasmique ovulaire.

La traversée de la zone pellucide se fait sous l'action de l'acrosine et d'autres enzymes libérés lors de la réaction acrosomiale

Plusieurs spermatozoïdes traversent la zone pellucide, ils atteignent enfin l'espace péri-vitellin.

II- La fécondation proprement dite

Plusieurs étapes se succèdent :

1- Fusion des gamètes : le spermatozoïde se dispose à plat à la surface de l'ovocyte. Il y a alors fusion des membranes cytoplasmiques de la tête spermatique et de l'ovocyte ; ceci permet le passage d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire.

Le noyau spermatique augmente de volume, double sa quantité d'ADN, et devient alors ce qu'on appelle le **pronucleus mâle**

La pénétration d'un spermatozoïde déclenche une suite d'événements que l'on dénomme : **activation de l'œuf**.

Les granules corticaux déversent leur contenu enzymatique dans l'espace péri-vitellin déterminant la **monospermie**.

La méiose ovocytaire bloquée au stade métaphase II reprend et s'achève avec expulsion du 2^{ème} globule polaire : le noyau qui en résulte double sa quantité d'ADN, sa membrane nucléaire se reconstitue : il devient alors le **pronucleus femelle**.

2- Fusion des pronuclei

Les deux pronuclei migrent au centre de l'œuf, il y a condensation de la chromatine, fragmentation et disparition des enveloppes nucléaires

La fécondation se trouve ainsi réalisée, elle est immédiatement suivie par la 1^{ère} division de segmentation de l'œuf. Il y a en effet :

- Formation d'un fuseau achromatique
- Disposition des chromosomes sur le fuseau : c'est le stade de métaphase
- Stade d'anaphase
- Stade de télophase
- La cytotodière aboutit à la formation de 2 cellules : chacune étant un blastomère.

3- Conséquences de la fécondation

- Restauration de la diploïdie par la fusion des 2 pronuclei
- Déterminisme du sexe : c'est au moment de la fécondation que le sexe de l'embryon est déterminé : selon que le spermatozoïde est porteur d'un chromosome X ou Y, l'œuf sera de sexe féminin (XX) ou masculin (XY)
- Amorce de la segmentation au stade de 2 blastomères.

III- Anomalies de la fécondation

- **Siège anormal de la fécondation** : peut siéger à la surface de l'ovaire, ou dans la cavité péritonéale
- **Fécondation avec gamètes anormaux** : peut être à l'origine d'œufs qui sont soit éliminés dans les premières semaines, soit sont à l'origine d'embryons porteurs d'aberrations chromosomiques : trisomies, monosomie...
- **Stérilités par obstacles à la traversée des gamètes** :
 - Anomalies de la glaire cervicale empêchant la traversée des spermatozoïdes
 - Obstacle tubaire à la traversée des ovocytes

IV- Conclusion

Actuellement, dans certains centres, il est possible de réaliser la fécondation à l'extérieur du corps humain. Après recueil des spermatozoïdes et des ovocytes, on les met en présence des milieux synthétiques biologiques, on réalise alors une fécondation in vitro, ce qui fait appeler de "bébé éprouvette".

Rayonnements ionisants

Les effets des rayonnements ionisants sont notés depuis l'utilisation des rayons X. ils peuvent être utiles (radiothérapie) ou nuisibles (irradiation des malades et du personnel).

Le but de la radiobiologie est de permettre une utilisation pratique des rayonnements ionisants tout en mesurant les dangers d'exposition.

I- Interactions des rayonnements ionisants avec la matière

On appelle interaction entre rayonnements et matière tout phénomène se produisant lorsqu'un rayonnement traverse un milieu quel qu'il soit. Le rayonnement peut être chargé ou non, avoir une masse au repos ou non.

1- Rayonnements chargés

a. L'interaction des particules chargées lourdes avec la matière

Les interactions des particules chargées lourdes avec la matière sont à caractère obligatoire, elles se font principalement avec les électrons, les interactions avec le noyau ou les atomes sont d'importance secondaire.

L'interaction des particules chargées lourdes avec les électrons

Au cours de ce processus, la particule incidente cède une partie de son énergie cinétique aux électrons des atomes du milieu, conduisant :

- Soit à une ionisation : un électron atomique est arraché de sa couche et reçoit une partie de l'énergie incidente ; l'atome se trouve ainsi ionisé.
- Soit à une excitation : l'énergie de la particule incidente sert seulement à déplacer l'électron atomique d'une couche d'une couche profonde vers une couche périphérique ; l'atome est excité.

Compte tenu de la grande disparité des masses entre la particule incidente et la particule rencontrée (les électrons), la trajectoire de la particule incidente est très peu modifiée, et reste à peu près rectiligne.

Conséquences

Le processus d'interaction avec les électrons du milieu conduisant soit à des ionisations, soit à des excitations du milieu, représente le mode dominant de perte d'énergie des particules chargées lourdes.

Cette perte d'énergie s'exprime par : le transfert d'énergie linéique (T.E.L) représentant l'énergie transférée par la particule au milieu par unité de longueur de trajectoire.

b. Interaction des particules chargées légères avec la matière

Les électrons animés de vitesses élevées peuvent être obtenus soit par l'émission β^+ et β^- des noyaux radioactifs, soit par des accélérateurs de particules, soit par la mise en mouvement secondaire d'électrons par des photons X ou α dans un milieu.

Les interactions des électrons avec la matière se font avec les électrons atomiques, les atomes, les noyaux

Interactions avec les électrons atomiques

Il s'agit essentiellement de collisions qui se produisent lorsque l'électron projectile rencontre les électrons de la cible ; il se produit comme dans le cas de particules chargées lourdes, une excitation et une ionisation de l'atome rencontré conduisant à une perte d'énergie correspondante par la particule incidente.

Comme il n'y a pas de disparité de masse entre les particules, la particule incidente subit une déviation importante par répulsion coulombienne appelée diffusion avec perte d'énergie importante ; la trajectoire n'est plus rectiligne mais en lignes brisées

Interaction avec les noyaux atomiques

Lorsqu'un électron passe au voisinage du noyau d'un atome de la cible, sa trajectoire se modifie sous l'influence de la force coulombienne d'attraction ; il sera freiné. Au cours de ce freinage, il perd une partie de son énergie cinétique qui est émise sous forme de rayonnement X de freinage. Ce processus est à l'origine de la production des rayons X dans les tubes de Coolidge ou les accélérateurs nucléaires.

2- Rayonnements non chargés

Les rayonnements non chargés comprennent :

- Les rayons électromagnétiques X ou γ
- Les rayons neutroniques

Les photons ne sont pas des particules au sens massique du terme, mais des quanta d'énergie du champ électromagnétique. Ils sont absorbés ou diffusés par les électrons libres et par les atomes des milieux qu'ils rencontrent.

La particule cible recevant cette énergie est projetée avec une certaine vitesse V , et acquiert de l'énergie cinétique.

a. Phénomènes élémentaires

Dans le domaine d'énergie qui nous intéresse, qui s'étend de quelques KeV à quelques MeV, l'atténuation d'un faisceau de photons par la matière se fait essentiellement suivant trois processus :

- L'effet photoélectrique
- La diffusion Compton
- La production de paires (matérialisation)

Effet photoélectrique

1. Phénomène primaire

Lors d'un effet photoélectrique sur un atome, un photon disparaît en donnant naissance à un ion et à un électron appelé photoélectron. Pour les photons de très basse énergie le phénomène se produit avec les électrons très périphériques de l'atome, mais avec des photons plus énergétiques, le photon peut disparaître en libérant un électron lié sur une couche profonde de l'atome.

2- Phénomènes secondaires

Après la perte de l'électron cible, l'atome comporte un "trou". C'est une configuration qui correspond à un état excité ou ionisé.

La désexcitation de l'atome peut s'effectuer par émission d'un rayonnement dit de "fluorescence". Lorsque les atomes sont lourds et que le photoélectron appartient à une couche profonde, le rayonnement de fluorescence est un rayonnement X.

Effet Compton

1. Phénomène élémentaire

Cet effet résulte de l'interaction d'un photon avec un électron peu lié ou libre de la matière. Le photon incident $h\nu$ est diffusé suivant une direction faisant un angle θ avec sa direction primitive, après avoir cédé une fraction de son énergie à l'électron. L'électron est projeté dans une direction faisant un angle ϕ avec la direction du photon incident, avec une énergie cinétique E_c .

L'énergie soustraite au faisceau de photons incidents se partage entre :

- Les photons diffusés
- Les électrons Compton

Production de paires

Quand l'énergie de photons incidents est élevée, ils peuvent être absorbés par production de paires. Quand un photon passe près du noyau d'un atome, soumis au champ électrostatique de ce noyau, il peut soudainement disparaître en qualité de photon et se transformer en paires d'électrons (e^+ , e^-)

II- Effets biologiques

Les effets biologiques des radiations ionisantes résultent d'une chaîne de réactions déclenchées par leurs interactions avec les atomes de faible numéro atomique (C,H,O,N) constituant la matière vivante.

Ces interactions sont essentiellement des collisions avec le cortège électronique des atomes et de molécules du milieu traversé, produisant selon l'importance de l'énergie communiquée, soit une ionisation, soit une excitation ou simplement acquisition d'un supplément d'énergie thermique.

Notion de dose absorbée : Da

L'effet local d'une irradiation (au niveau cellulaire par exemple) dépend du nombre d'ionisations se produisant dans un volume donné. Ce nombre d'ionisation est proportionnel à l'énergie déposée dans une masse donnée

1- Effets physico-chimiques

a. Effets directs

L'ionisation ou l'excitation d'une molécule entraîne une réorganisation des électrons qui assurent leur cohésion, pouvant provoquer la rupture de liaison chimique et sa destruction.

Si cette molécule a un rôle essentiel dans la vie cellulaire, les conséquences biologiques d'une ionisation et d'une excitation peuvent être importantes et entraîner la mort de la cellule.

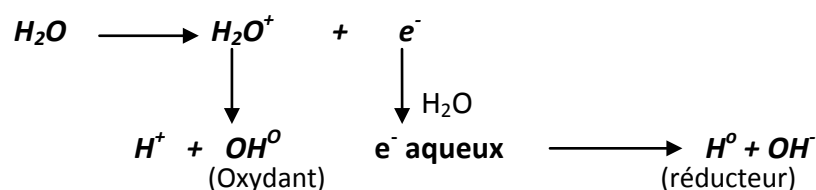
b. Effets indirects

C'est une altération des structures sensibles susceptibles d'entraîner des effets biologiques sous l'action de produits provenant de la radiolyse de l'eau.

En effet, les organismes vivants se caractérisent par une richesse importante en eau (65% du poids corporel), celle-ci constitue ainsi la principale cible des radiations ionisantes.

Radiolyse de l'eau

L'eau irradiée est très réactive, ceci résulte de la formation dans l'eau irradiée de radicaux libres. Un radical libre est un ensemble (atome, molécule...) porteur d'un électron célibataire et possède de ce fait une haute réactivité chimique



En définitive, le résultat de l'irradiation de l'eau est la formation de deux radicaux libres, OH^{\cdot} et H^{\cdot} :

Devenir des radicaux libres : il dépend de nombreux facteurs :

1. La nature du rayonnement : les radiations diffèrent, par le nombre d'ionisations et d'excitations qu'elles provoquent par unité de volume dans un milieu donné.

Ainsi les radiations ionisantes à T.E.L (transfert linéique d'énergie) élevé, le nombre d'ionisation est grand, ainsi la probabilité de rencontre entre les radicaux libres formés est élevée :

- $H^{\bullet} + H^{\bullet} \rightarrow H_2$
- $OH^{\bullet} + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O_2$

Par contre pour les radiations ionisantes à T.L.E faible, la réaction de recombinaison est la plus probable $H^{\bullet} + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O$

2. L'influence de la présence d'oxygène

L'oxygène augmente les effets de la radioexposition, cette notion est très importante en radiothérapie car les cellules cancéreuses sont souvent mal oxygénées.

3. Influence de la présence de substances organiques

Les molécules organiques peuvent être altérées par des produits de la radiolyse de l'eau, que sont les radicaux libres dont des oxydants puissants très toxiques pour les structures cellulaires contenant des lipides notamment les membranes cellulaires.

2- Les effets biochimiques

Ils entraînent une désorganisation des fonctions cellulaires au niveau :

a. Du système enzymatique

Leur atteinte par les radiations ionisantes conduit à des lésions cellulaires par :

- Désorganisation de la synthèse protéique et de l'acide désoxyribonucléique (atteinte directe de l'ADN)
- Altération des membranes cellulaires qui se trouvent ainsi fragilisées par les radicaux libres (atteinte indirecte)

b. L'acide désoxyribonucléique (ADN)

Les lésions de l'ADN par les radiations ionisantes peuvent être :

- Rupture de la double chaîne avec mort cellulaire d'emblée par perte de l'intégrité structurale de la molécule
- Rupture simple souvent réparable, mais pouvant être mortelle si les lésions s'accumulent
- Altération des bases qui peuvent subir une hydroxylation avec formation d'oxydants entraînant ainsi une désorganisation de la double hélice avec incorporation de bases inadéquates
- Altération des sucres qui peuvent être oxydés puis hydrolysés avec libération de la base

Ces différentes lésions peuvent être réparées ± complètement selon des processus complexes.

3- Les différents effets cellulaires

a. Mort cellulaire

- Irradiation à dose élevée : quelques Grays en quelques heures après radioexposition : mort immédiate.
- Pour une dose moindre : quelques cGy : mort différée jusqu'à la mitose, les cellules radioexposées peuvent survivre jusqu'à la mitose suivante, mais sont incapables de se diviser et meurent ; ou bien mort différée jusqu'à une génération ultérieure (après 7 ou 8 mitoses).

On dit alors que la cellule a perdu son pouvoir de reproduction ou de prolifération : c'est le cas de cellules souches (moelle osseuse, peau, cellules de cryptes intestinales).

- Applications :

- En radiothérapie : une tumeur est éradiquée si toutes ses cellules ont perdu leur pouvoir d'invasion locale ou de donner des métastases à distance.

- En radioprotection : si un tissu sain est lésé par irradiation, sa réparation est fonction du taux de survie des cellules souches.
- Mort indirecte pour les cellules différenciées (système nerveux, foie, muscle...) : normalement ces cellules ne se divisent plus, elles ont une fonction spéciale. Elles sont très résistantes à l'irradiation mais sont lésées indirectement par l'atteinte des cellules interstitielles indispensables à leur fonction et à leur survie.

b. Altération des fonctions cellulaires

Elles interviennent pour des doses absorbées plus faibles que celles qui provoquent la mort cellulaire.

Elles portent sur :

- Les troubles de la perméabilité cellulaire
- Des troubles de la mobilité cellulaire
- Diminution de la synthèse protéique et de l'ARN
- Arrêt ou retard de la méiose (augmentation de la phase S, arrêt en phase G)
- Retard de la croissance cellulaire.

III- Notions de radioprotection

L'utilisation de différents types de rayonnements dans un but diagnostique ou thérapeutique rend nécessaire l'évaluation quantitative des risques biologiques encourus par le patient et par le personnel médical.

Les normes de radioprotection servent à déterminer le degré de dommage qui est tolérable dans les différents cas où une exposition est inévitable.

1- Normes de radioprotection

Les spécialistes ont cherché à fixer la dose maximale admissible (DMA), définie comme suit : la DMA est « la dose qui, accumulée sur une longue période de temps ou résultant d'une exposition unique, comporte dans l'état de nos connaissances actuelles, une probabilité négligeable de lésions somatiques ou génétiques »

a. Travailleurs professionnellement exposés

C'est pour eux que la tolérance est la plus élevée, car il s'agit d'une faible fraction de la population.

$$DE = 0,05 (N-18)$$

DE : dose en sievert

N= âge en années du travailleur

Cette dose est de 50 millisievert par an. Elle correspond à la totalité de l'irradiation externe et interne due à l'exposition professionnelle. Seuls sont concernés les rayonnements pénétrants (X, γ , neutrons). De même que l'équivalent de dose reçu par la peau ne doit pas excéder 500 millisievert par an, il s'agit de l'irradiation superficielle et, dans ce cas, tous les rayonnements doivent être pris en compte (X, γ , neutrons, protons, beta, électrons).

Les femmes dont la grossesse est reconnue et qui sont soumises à une livraison par rayonnement pénétrant au niveau de l'abdomen devront être régies par les normes appliquées aux travailleurs exposés occasionnellement aux radiations ionisantes.

On a également fixé les doses maximales d'irradiation partielle qui sont en général plus élevées. Mais comme la dose gonade est le facteur limitant principal de l'exposition aux radiations en raison des mutations, il est aisé de comprendre pourquoi la DMA pour les gonades sera de 50 millisievert/an.

b. Population générale

- Travailleurs exposés occasionnellement aux radiations ionisantes DE= 15 millisievert/an
- Sujets habitants dans le voisinage de source de radiation DE= 5 millisievert/an
- Population en général : DE = 50 millisievert en dose cumulée jusqu'à 30 ans. Cette dose représente environ 1,5 millisievert/an ce qui double l'irradiation naturelle.

En définitive, on accepte pour la population en général, une dose maximale d'environ 3 millisievert /an.

c. Méthodes de radioprotection

Pour respecter les normes de radioprotection, un certain nombre de dispositions doivent être prises à l'intérieur des zones où le personnel est soumis aux risques de l'irradiation externe et de la contamination (zones strictement contrôlés). Ces dispositions s'inspirent des trois grands modes de protection :

- Distance
- Ecran : Les écrans utilisés contre les rayons **X** et **γ** sont faits de matériaux à Z élevé. Par exemple le Plomb.
- Temps d'exposition : Il est capital de réduire au minimum la durée d'exposition.

d. Doses absorbées

Doses absorbées individuelles à l'occasion du diagnostic médical en radiologie et en médecine nucléaire.

Le risque thérapeutique, bien que pouvant faire l'objet de controverses, est généralement accepté comme inévitable. Le risque lié à l'emploi diagnostique des radiations ionisantes est difficile à évaluer, faute de données statistiques en nombre suffisant.

Voici à titre indicatif, l'ordre de grandeur des doses absorbées lors de différents examens

Type d'examen	Dose absorbée
Radiographie du thorax (1 cliché)	5 à 20 mGy
Radioscopie (1 minute)	150 mGy
Examen sous ampli de luminance (1 minute)	10 mGy
Radiocinéma (1 minute)	50 mGy
Angiographie numérisée (1 minute)	10 mGy
Scintigraphie avec 4 MBq I-131 (thyroïde)	1 Gy
Scintigraphie avec 50 MBq Tc-99m (thyroïde)	1 Gy
Scintigraphie avec 750 MBq Tc-99m (os)	5 Gy

E. Surveillance médicale du personnel

La surveillance médicale du personnel doit être stricte et comporte :

- Des examens médicaux périodiques tous les 6 mois.
- Une surveillance mensuelle dosimétrique.
- Une surveillance radio toxicologique avec dosage des radioéléments dans le sang, les urines et autres sécrétions.

Physiologie de la croissance osseuse

C'est un tissu de soutien qui est minéralisé. Il est constitué de cellules spécifiques, d'une substance fondamentale organique et d'une substance minérale.

I- Les éléments constitutifs du tissu osseux

1- Substance fondamentale organique constituée

- a. *Matrice fibrillaire* : fibres de collagène du type I qui représentent 97 % de la matrice organique
- b. *Matrice interfibrillaire* : représente 3% constituée de protéoglycanes

La matrice organique est appelée **substance préosseuse** ou **calcaïfline**

2- Substance minérale qui représente 65% et contient du calcium (99%), phosphore, sodium, potassium et Magnésium.

Ces minéraux se trouvent sous forme de sels et notamment sous forme de phosphates de calcium constituant des cristaux d'hydroxyapatite

3- Les cellules

- a. **Les ostéoblastes** : ce sont des cellules à cytoplasme abondant, localisées à la surface des zones osseuses en croissance et impliquées dans la biosynthèse de la plupart des molécules constitutives de la trame osseuse, en particulier le collagène.
- b. **Les ostéocytes** : s'enchâssent dans la matrice osseuse au sein de logettes, les ostéoplastes. Le corps cellulaire est plus fusiforme que celui des ostéoblastes, le cytoplasme est moins abondant et émet de longs prolongements qui circulent dans des minuscules canalicules anastomosés.
- c. **Les ostéoclastes** : sont localisés en surface des tissus osseux, dans les zones de lyse et de résorption (lacunes de Howship). Ce sont des cellules très volumineuses, avec une multiplicité de noyaux au sein d'un cytoplasme unique. Le pôle au contact de la lame osseuse et de la lacune de résorption, possède une bordure en brosse très développée. Le cytoplasme est également très riche en lysosomes et en vacuoles d'hétérophagosome.
- d. **Les cellules bordantes** : petites, peu différenciées, en bordure de l'os. Il s'agit très probablement de cellules souches.

II- Formation du tissu osseux : ossification

1- Terrain d'ossification

Le tissu osseux se forme dans deux terrains différents :

- a. **Milieu conjonctif** : c'est le milieu où il y a l'ossification conjonctive aboutissant aux os de membrane. C'est l'exemple des os de la voûte de crâne
- b. **Milieu cartilagineux** : c'est le milieu où il y a l'ossification enchondrale, le cartilage est remplacé progressivement par le tissu osseux. Le cartilage est détruit grâce à sa vascularisation.

2- Notion de balancement des processus élaborateurs et des processus de résorption

a. Processus élaborateurs

Les éléments participants

- 1- *La travée directrice* : c'est une fibre de collagène dans l'ossification conjonctive ou une travée cartilagineuse en cas de l'ossification enchondrale. le long de la travée vont se ranger les ostéoblastes.
- 2- *Les ostéoblastes*

Premiers processus élaborateurs Ex : ossification conjonctive

Embryogenèse : Il y a la mise en place de la travée directrice conjonctive et les ostéoblastes qui vont se différencier à partir des cellules mésenchymateuses sous l'influence de la travée directrice. On les appelle **ostéoblastes bordantes** et vont synthétiser la substance fondamentale basophile préosseuse calcaire, de l'autre côté elles vont synthétiser une autre substance fondamentale préosseuse.

A partir du 10^{ème} jour : la travée va être progressivement minéralisée c'est-à-dire précipitation des sels minéraux au niveau de la substance préosseuse, en même temps les ostéoblastes se différencient en ostéocytes avec des prolongements dans les travées les plus anciennes.

Processus de destruction ou de résorption

- 1- *Bourgeon conjunctivo-vasculaire* : au niveau d'une travée osseuse, on trouve des lacunes de Howship.
Dans ces lacunes, on note la présence de capillaire sanguin accompagné de cellules mésenchymateuses. Il s'agit d'un capillaire à extrémité borgne.
- 2- *Ostéoclaste* : c'est une cellule volumineuse qui possède une bordure en brosse située au voisinage du tissu osseux. Elle possède au niveau de sa membrane en contact avec la travée osseuse des récepteurs appelés **Intégrines** qui vont se lier à la périphérie de la bordure en brosse à la substance fondamentale et particulièrement au collagène ce qui aboutit à la création d'un microenvironnement entre la bordure en brosse et la substance osseuse où le PH est assez bas, l'acidification est indispensable à la dissolution des sels minéraux. Cette acidification est due à la présence au niveau de la bordure en brosse des pompes à protons.
L'ostéoclaste possède une enzyme : *l'anydrase carbonique* qui produit les ions H⁺. Quant aux fibres collagènes, elles vont être détruites par le contenu lysosomique de l'ostéoclaste

III- Formation d'un os long

1- Ossification primaire

L'os long est constitué par une diaphyse et deux épiphyses. Les premiers phénomènes d'ossification commencent au niveau de la diaphyse (2^{ème} mois de développement) puis elle va apparaître au niveau des épiphyses (après la naissance).

a. Ossification diaphysaire

1. **Ossification périostique** : elle permet d'augmenter le diamètre osseux et précède l'ossification enchondrale.

Vers la 6^{ème} semaine, il y a différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules cartilagineuses. Autour de cette pièce cartilagineuse on trouve le périchondre.

Vers le 2^{ème} mois, dans la partie moyenne de la pièce cartilagineuse, le périchondre se différencie en périoste avec l'apparition des 1^{ères} travées osseuses qui portent le nom de *virole osseuse périodiaphysaire*. Pendant cette période, le tissu osseux est non lamellaire, il est remplacé après 2 ans par l'os lamellaire

2. **Ossification enchondrale** : elle permet d'augmenter la longueur de l'os, et peut être schématisée en 3 étapes :

- **Point d'ossification diaphysaire** : consiste à l'hypertrophie des chondrocytes avec un début d'envahissement capillaire. Elle est due à des sels de Ca^{2+} apportés par les vaisseaux. Ces sels diffusent dans la substance fondamentale et gênent les échanges intercellulaires.
- **Formation de la cavité médullaire** : très rapidement, les chondrocytes hypertrophiés disparaissent pour laisser place à une cavité médullaire primitive qui est envahie par des bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés de cellules mésenchymateuses et d'ostéoclastes. Quand la cavité médullaire atteint un certain volume, les phénomènes de destruction et d'élaboration se régularisent, c'est :
- **Formation de la ligne d'érosion**, à partir de l'extrémité vers la cavité médullaire, on trouve :
 - *Cartilage hyalin de réserve*
 - *Cartilage sérié* : constitué de groupes isogéniques sériés, à ce niveau, on voit une forte division selon le groupe isogénique axial.
 - *Cartilage hypertrophié* : c'est un signe de souffrance, les chondrocytes sont étouffés
 - *Cartilage hypercalcifié* : dépôt de Ca^{2+}
 - *La ligne d'érosion* où s'effectue les phénomènes destructeurs et élaborateurs et où se logent des travées directrices cartilagineuses qui servent à la synthèse de la substance préosseuse. On trouve aussi les bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés de cellules mésenchymateuses qui se différencient progressivement en ostéoblastes.
 - *Zone ostéoïde* : zone où la substance osseuse n'est pas minéralisée
 - *Zone ossiforme* : où la substance préosseuse est minéralisée

Un peu plus tard, la destruction continue, la ligne d'érosion se déplace vers l'extrémité et la cavité s'allonge.

b. Ossification épiphysaire

1- Point d'ossification épiphysaire

A la naissance, les points d'ossification existent au niveau de l'extrémité distale du fémur et proximale du tibia

2- Formation de la cavité médullaire épiphysaire

3- **Formation de la ligne d'érosion** : la ligne d'érosion épiphysaire est circulaire. Entre les deux lignes d'érosion (diaphysaire et épiphysaire) persiste un cartilage dit de **conjugaison ou de croissance** qui à la fin de la croissance sera remplacé par le tissu osseux.

2- Ossification secondaire

a. Diaphyse

Les phénomènes d'ossification secondaire vont permettre un remodelage de l'os et aussi l'accroissement du diamètre de la cavité médullaire.

Dès la formation des 1^{ères} travées d'os périostique, ces travées vont être attaquées par des bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés d'ostéoclastes, pour constituer des lacunes de Howship. Quand ces lacunes atteignent un certain diamètre, des cellules mésenchymateuses vont se disposer à la périphérie de ces lacunes, se transformer en ostéoblastes, et synthétiser une lamelle osseuse.

Il y a de nouvelles cellules qui vont se disposer à l'intérieur et synthétiser une 2^{ème} couche, jusqu'à avoir un ostéone. Les anciennes travées se minéralisent. Les ostéones formés seront à leur tour soit totalement, soit partiellement détruits. Or, on trouve 3 générations qui constituent le système de Havers.

b. Epiphyse

La cavité médullaire épiphysaire sera occupée par des fibres de collagène, et des cellules mésenchymateuses. Les fibres de collagène vont servir de travées directrices pour ces cellules mésenchymateuses dans le but de former l'os spongieux avec destruction du cartilage de conjugaison.

IV- Facteurs de contrôle de l'ossification

1- Sur la matrice organique

- a. **Vitamine C** : agit sur le collagène, indispensable à l'hydroxylation de proline.
- b. **Hormone de croissance (GH)** : hormone hypophysaire qui agit principalement sur le cartilage de conjugaison.
- c. **Hormones thyroïdiennes** : elles favorisent la vascularisation et la maturation du cartilage

2- Sur la minéralisation

- a. **Vit.D** favorisant la minéralisation de l'os ostéoïde, son déficit entraîne le rachitisme
- b. **Calcitonine** : hormone produite par les cellules C de la thyroïde, favorise la fixation des sels de calcium sur la matrice organique et inhibe l'activité d'ostéoclastes.

3- facteur agissant sur la déminéralisation : parathormone

Hormone produite par les cellules des parathyroïdes, mobilise les sels minéraux et stimule l'activité d'ostéoclastes.

Physiologie de la croissance osseuse

C'est un tissu de soutien qui est minéralisé. Il est constitué de cellules spécifiques, d'une substance fondamentale organique et d'une substance minérale.

V- Les éléments constitutifs du tissu osseux

4- Substance fondamentale organique constituée

- c. *Matrice fibrillaire* : fibres de collagène du type I qui représentent 97 % de la matrice organique
- d. *Matrice interfibrillaire* : représente 3% constituée de protéoglycanes

La matrice organique est appelée **substance préosseuse** ou **calcaïfine**

5- Substance minérale qui représente 65% et contient du calcium (99%), phosphore, sodium, potassium et Magnésium.

Ces minéraux se trouvent sous forme de sels et notamment sous forme de phosphates de calcium constituant des cristaux d'hydroxyapatite

6- Les cellules

- e. **Les ostéoblastes** : ce sont des cellules à cytoplasme abondant, localisées à la surface des zones osseuses en croissance et impliquées dans la biosynthèse de la plupart des molécules constitutives de la trame osseuse, en particulier le collagène.
- f. **Les ostéocytes** : s'enchâssent dans la matrice osseuse au sein de logettes, les ostéoplastes. Le corps cellulaire est plus fusiforme que celui des ostéoblastes, le cytoplasme est moins abondant et émet de longs prolongements qui circulent dans des minuscules canalicules anastomosés.
- g. **Les ostéoclastes** : sont localisés en surface des tissus osseux, dans les zones de lyse et de résorption (lacunes de Howship). Ce sont des cellules très volumineuses, avec une multiplicité de noyaux au sein d'un cytoplasme unique. Le pôle au contact de la lame osseuse et de la lacune de résorption, possède une bordure en brosse très développée. Le cytoplasme est également très riche en lysosomes et en vacuoles d'hétérophagosome.

- h. **Les cellules bordantes** : petites, peu différenciées, en bordure de l'os. Il s'agit très probablement de cellules souches.

VI- Formation du tissu osseux : ossification

3- Terrain d'ossification

Le tissu osseux se forme dans deux terrains différents :

- c. **Milieu conjonctif** : c'est le milieu où il y a l'ossification conjonctive aboutissant aux os de membrane. C'est l'exemple des os de la voûte de crâne
- d. **Milieu cartilagineux** : c'est le milieu où il y a l'ossification enchondrale, le cartilage est remplacé progressivement par le tissu osseux. Le cartilage est détruit grâce à sa vascularisation.

4- Notion de balancement des processus élaborateurs et des processus de résorption

b. Processus élaborateurs

Les éléments participants

- 3- *La travée directrice* : c'est une fibre de collagène dans l'ossification conjonctive ou une travée cartilagineuse en cas de l'ossification enchondrale. le long de la travée vont se ranger les ostéoblastes.
- 4- *Les ostéoblastes*

Premiers processus élaborateurs Ex : ossification conjonctive

Embryogenèse : Il y a la mise en place de la travée directrice conjonctive et les ostéoblastes qui vont se différencier à partir des cellules mésenchymateuses sous l'influence de la travée directrice. On les appelle **ostéoblastes bordantes** et vont synthétiser la substance fondamentale basophile préosseuse calcaïfère, de l'autre côté elles vont synthétiser une autre substance fondamentale préosseuse.

A partir du 10^{ème} jour : la travée va être progressivement minéralisée c'est-à-dire précipitation des sels minéraux au niveau de la substance préosseuse, en même temps les ostéoblastes se différencient en ostéocytes avec des prolongements dans les travées les plus anciennes.

Processus de destruction ou de résorption

- 3- *Bourgeon conjonctivo-vasculaire* : au niveau d'une travée osseuse, on trouve des lacunes de Howship.
- Dans ces lacunes, on note la présence de capillaire sanguin accompagné de cellules mésenchymateuses. Il s'agit d'un capillaire à extrémité borgne.
- 4- *Ostéoclaste* : c'est une cellule volumineuse qui possède une bordure en brosse située au voisinage du tissu osseux. Elle possède au niveau de sa membrane en contact avec la travée osseuse des récepteurs appelés **Intégrines** qui vont se lier à la périphérie de la bordure en brosse à la substance fondamentale et particulièrement au collagène ce qui aboutit à la création d'un microenvironnement entre la bordure en brosse et la substance osseuse où le PH est assez bas, l'acidification est indispensable à la dissolution des sels minéraux. Cette acidification est due à la présence au niveau de la bordure en brosse des pompes à protons.
- L'ostéoclaste possède une enzyme : *l'anydrase carbonique* qui produit les ions H⁺. Quant aux fibres collagènes, elles vont être détruites par le contenu lysosomique de l'ostéoclaste

VII- Formation d'un os long

2- Ossification primaire

L'os long est constitué par une diaphyse et deux épiphyses. Les premiers phénomènes d'ossification commencent au niveau de la diaphyse (2^{ème} mois de développement) puis elle va apparaître au niveau des épiphyses (après la naissance).

b. Ossification diaphysaire

3. **Ossification périostique** : elle permet d'augmenter le diamètre osseux et précède l'ossification enchondrale.

Vers la 6^{ème} semaine, il y a différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules cartilagineuses. Autour de cette pièce cartilagineuse on trouve le périchondre.

Vers le 2^{ème} mois, dans la partie moyenne de la pièce cartilagineuse, le périchondre se différencie en périoste avec l'apparition des 1^{ères} travées osseuses qui portent le nom de *virole osseuse périadiaphysaire*. Pendant cette période, le tissu osseux est non lamellaire, il est remplacé après 2 ans par l'os lamellaire

4. **Ossification enchondrale** : elle permet d'augmenter la longueur de l'os, et peut être schématisée en 3 étapes :

- **Point d'ossification diaphysaire** : consiste à l'hypertrophie des chondrocytes avec un début d'envahissement capillaire. Elle est due à des sels de Ca^{2+} apportés par les vaisseaux. Ces sels diffusent dans la substance fondamentale et gênent les échanges intercellulaires.
- **Formation de la cavité médullaire** : très rapidement, les chondrocytes hypertrophiés disparaissent pour laisser place à une cavité médullaire primitive qui est envahie par des bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés de cellules mésenchymateuses et d'ostéoclastes. Quand la cavité médullaire atteint un certain volume, les phénomènes de destruction et d'élaboration se régularisent, c'est :
- **Formation de la ligne d'érosion**, à partir de l'extrémité vers la cavité médullaire, on trouve :
 - *Cartilage hyalin de réserve*
 - *Cartilage sérié* : constitué de groupes isogéniques sériés, à ce niveau, on voit une forte division selon le groupe isogénique axial.
 - *Cartilage hypertrophié* : c'est un signe de souffrance, les chondrocytes sont étouffés
 - *Cartilage hypercalcifié* : dépôt de Ca^{2+}
 - *La ligne d'érosion* où s'effectuent les phénomènes destructeurs et élaborateurs et où se logent des travées directrices cartilagineuses qui servent à la synthèse de la substance préosseuse. On trouve aussi les bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés de cellules mésenchymateuses qui se différencient progressivement en ostéoblastes.
 - *Zone ostéoïde* : zone où la substance osseuse n'est pas minéralisée
 - *Zone ossiforme* : où la substance préosseuse est minéralisée

Un peu plus tard, la destruction continue, la ligne d'érosion se déplace vers l'extrémité et la cavité s'allonge.

b. Ossification épiphysaire

1- Point d'ossification épiphysaire

A la naissance, les points d'ossification existent au niveau de l'extrémité distale du fémur et proximale du tibia

2- Formation de la cavité médullaire épiphysaire

3- **Formation de la ligne d'érosion** : la ligne d'érosion épiphysaire est circulaire. Entre les deux lignes d'érosion (diaphysaire et épiphysaire) persiste un cartilage dit de **conjugaison ou de croissance** qui à la fin de la croissance sera remplacé par le tissu osseux.

2- Ossification secondaire

b. Diaphyse

Les phénomènes d'ossification secondaire vont permettre un remodelage de l'os et aussi l'accroissement du diamètre de la cavité médullaire.

Dès la formation des 1^{ères} travées d'os périostique, ces travées vont être attaquées par des bourgeons conjonctivo-vasculaires accompagnés d'ostéoclastes, pour constituer des lacunes de Howship. Quand ces lacunes atteignent un certain diamètre, des cellules mésenchymateuses vont se disposer à la périphérie de ces lacunes, se transformer en ostéoblastes, et synthétiser une lamelle osseuse.

Il y a de nouvelles cellules qui vont se disposer à l'intérieur et synthétiser une 2^{ème} couche, jusqu'à avoir un ostéone. Les anciennes travées se minéralisent. Les ostéones formés seront à leur tour soit totalement, soit partiellement détruits. Or, on trouve 3 générations qui constituent le système de Havers.

b. Epiphyse

La cavité médullaire épiphysaire sera occupée par des fibres de collagène, et des cellules mésenchymateuses. Les fibres de collagène vont servir de travées directrices pour ces cellules mésenchymateuses dans le but de former l'os spongieux avec destruction du cartilage de conjugaison.

VIII- Facteurs de contrôle de l'ossification

2- Sur la matrice organique

- d. Vitamine C** : agit sur le collagène, indispensable à l'hydroxylation de proline.
- e. Hormone de croissance (GH)** : hormone hypophysaire qui agit principalement sur le cartilage de conjugaison.
- f. Hormones thyroïdiennes** : elles favorisent la vascularisation et la maturation du cartilage

2- Sur la minéralisation

- c. Vit.D** favorisant la minéralisation de l'os ostéoïde, son déficit entraîne le rachitisme
- d. Calcitonine** : hormone produite par les cellules C de la thyroïde, favorise la fixation des sels de calcium sur la matrice organique et inhibe l'activité d'ostéoclastes.

3- facteur agissant sur la déminéralisation : parathormone

Hormone produite par les cellules des parathyroïdes, mobilise les sels minéraux et stimule l'activité d'ostéoclastes.

Physiologie du cervelet

C'est une formation nerveuse médiane reliée au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux. Il joue un rôle dans le contrôle et la coordination de la motricité.

I- Anatomie fonctionnelle

1- Division fonctionnelle

Sur une coupe longitudinale, le cervelet est divisé en 3 zones :

- **Vermis** : qui projette vers le noyau fastigial. Il supervise et contrôle la musculature axiale et proximale
- **Hémisphère intermédiaire** : qui projette vers les noyaux interposés. Il supervise et contrôle la musculature distale (mouvements des membres)
- **Hémisphère latéral** : qui projette vers le noyau dentelé. Il intervient dans la genèse du mouvement au moment de sa programmation.

2- Organisation neuronale

Les noyaux cérébelleux sont des réseaux de traitement de l'information. Ces noyaux émettent un seul type de sortie et reçoivent 2 types d'entrées :

a. Le seul type de sortie

Il est constitué d'axones de neurones nucléaires :

- **Noyau fastigial** : les axones se dirigent vers les noyaux de relais (noyau vestibulaire, formation réticulée, NVL et VM du thalamus, cortex moteur)

- **Noyaux interposés** : les axones se dirigent vers le noyau rouge, le noyau V.L du thalamus et delà vers le cortex moteur
- **Noyau dentelé** : les axones se dirigent vers le NVL du thalamus puis vers le cortex frontal et pariétal.

b. Les deux types d'entrées : ont deux sortes de neurones :

- - Collatérales des fibres grimpantes (olivaire) : elles sont facilitatrices
- Collatérales des fibres Moussues (extraolivaire, pontique, médullaire) sont facilitatrices
- Axones des cellules de purkinje : représentent l'unité fonctionnelle du cortex cérébelleux. Ils sont toujours inhibiteurs des neurones nucléaires par les PPSI qu'ils provoquent. L'impulsion émise par ces cellules est simple ou complexe. Ces cellules agissent par l'intermédiaire du GABA

II- Les grandes fonctions du cervelet

- L'entretien du tonus musculaire
- Contrôle du mouvement volontaire
- Coordination de la posture et l'équilibration

1- Entretien du tonus musculaire

Les noyaux cérébelleux qui sont sous influence excitatrice des fibres moussues et grimpantes et sous l'influence des cellules inhibitrices de Purkinje modulent et entretiennent le tonus musculaire. Ces noyaux qui facilitent ou inhibent par leurs efférences les noyaux de relai vont agir indirectement sur les motoneurones γ , ce qui augmente ou baisse le tonus musculaire.

L'activité de base de ces noyaux entraîne une hypertonie. La destruction des noyaux cérébelleux (noyau dentelé, noyau interposé) s'accompagne d'une hypotonie du côté de la lésion

2- Contrôle du mouvement volontaire

- a. Contrôle rétroactif de la musculature axiale et proximale par le vermis et le noyau fastigial
- b. Contrôle rétroactif de la musculature distale des membres par l'hémisphère intermédiaire et les noyaux interposés

Le cervelet permet de comparer l'ordre moteur apporté par le cortex moteur sur le motoneurone α avec la performance de la musculature distale. Il permet d'apporter les corrections qui s'imposent pour l'exécution d'un mouvement. Une lésion de l'hémisphère intermédiaire et les noyaux interposés entraîne :

- Une ataxie : incoordination des mouvements
- Une dysmétrie due à une incapacité du sujet à prédire l'amplitude du mouvement.
- Un tremblement d'action ou d'intention, oscillation d'un organe de part et d'autre de son objectif avant de s'arrêter sur sa cible.
- c. Programmation du mouvement par l'hémisphère latéral et le noyau dentelé

L'hémisphère latéral reçoit des informations en provenance des aires motrices, des aires somesthésiques primaires et d'association après relai dans le tronc cérébral.

L'hémisphère latéral projette, via le noyau dentelé et via le NVL du thalamus vers les mêmes régions. Ce circuit cortico-cérébello-thalamo-cortical apporte les dimensions spatiales et temporelles et sélectionne le programme adéquat pour le mouvement. Il intervient dans la planification et la synchronisation des mouvements. Leur lésion entraîne :

- Une augmentation du délai de déclenchement ou de fin de mouvement
- Tremblement du fin de mouvement
- Perte de l'enchaînement harmonieux des mouvements

- Perte de la capacité de prévoir la position des différentes parties du corps à un moment donné ce qui se traduit par l'impossibilité d'exécuter des gestes alternatifs rapides :
adiadococinésie

3- les réactions d'équilibre et de posture

Le lobe flocculo-nodulaire reçoit des afférences sensibles en provenance du labyrinthe (récepteurs maculaires, récepteurs ampullaires) et projette directement sur les noyaux vestibulaires.

Ces relations étroites entre ces structures permettent le réglage de nombreux réflexes posturaux particulièrement ceux qui sont impliqués dans l'équilibration et les mouvements conjugués des yeux. Une lésion au niveau de ce lobe entraîne :

- Troubles de la posture
- Des oscillations caractéristiques de la tête et du tronc quand le sujet se tient debout
- Nystagmus : oscillation et tremblement du globe oculaire lorsque le sujet essaie de fixer une scène située latéralement par rapport à son champ de vision

La Bronchomotricité

I. Introduction

La bronchomotricité est l'ensemble des modifications du calibre bronchique, résultant de la variation des fibres musculaires lisses.

Ces fibres musculaires s'étendent tout au long de l'arbre aérien depuis la trachée jusqu'aux canaux alvéolaires.

Le calibre bronchique est modulé par deux types de commandes nerveuse et humorale.

Intérêts de l'étude de la bronchomotricité :

Permet la compréhension des troubles de la ventilation dus à une bronchoconstriction.

Fréquence des maladies broncho-pulmonaires obstructives : asthme..., et leur retentissement socio économique ; ainsi l'étude de la bronchomotricité permettrait la bonne prise en charge thérapeutique.

Explorable par l'EFR qui permet d'évaluer la sévérité de la maladie broncho obstructives.

II. Régulation nerveuse

1- Les voies afférentes sensibles : Bronchosensibilité.

- L'innervation sensitive est sous la dépendance du nerf X.
- Au niveau de l'épithélium bronchique se fait le départ des fibres sensibles qui possèdent 2 récepteurs mécaniques et polymodaux.
- Ces récepteurs sont sensibles à plusieurs stimuli :
 - Stimulus mécanique : si contact avec épithélium bronchique ex : Intubation pour ventilation artificielle ; fibroscopie bronchique.
 - Stimulus chimique : vapeurs toxiques ; substances inhalées (fumée de tabac, aérosols).
 - Stimulus physique : l'air froid, sec.
- Ces récepteurs vont envoyer un influx vers les centres du bulbe rachidien, sa voie de conduction est le nerf X qui véhicule aussi les voies efférentes.
- La réponse à l'influx :
 - Bronchodilatation : par inhibition de la voie parasympathique = mécanorécepteurs.
 - Bronchoconstriction : par stimulation du sympathique = récepteurs polymodaux.

2- Les voies efférentes motrices :

a. Le système cholinergique (Parasympathique) :

- La stimulation du parasympathique peut être centrale : stress, rire... ; ou locale par les récepteurs de l'irritation.
- Le nerf vague achemine l'information jusqu'aux relais ganglionnaire au niveau de la paroi bronchique => court neurone post ganglionnaire => organes cibles : le muscle lisse et glandes.
- Le neuromédiateur de la transmission cholinergique = acétylcholine, cette stimulation est potentialisée par les inhibiteurs du cholinestérase et inhibée par l'atropine.

L'action bronchodilatatrice des atropiniques est utilisée dans le traitement de l'asthme

- La réponse à cette stimulation est une bronchoconstriction rapide et spontanément réversible, avec sécrétion de mucus par les glandes sous muqueuses.

Cette réponse est amplifiée chez les personnes asthmatiques entraînant une broncho obstruction.

b. Le système adrénargique :

- L'innervation sympathique est issue des 6 premiers segments de la moelle dorsale.
- Le neuromédiateur = les catécholamines : adrénaline(A), et la noradrénaline (NA) qui n'agit sur les bronches que si sa libération est très importante pour échapper aux terminaisons nerveuses et passer à la circulation.
- Le muscle lisse bronchique possède une grande concentration de récepteurs bronchiques du système adrénargique :
 - Les récepteurs β^2 : prédominant et dont la stimulation => Bronchodilatation.
 - Les récepteurs α : dont la stimulation => une bronchoconstriction.

Les β^2 adrénargiques sont des médicaments largement utilisés dans le traitement de l'asthme.

2. Le système NANC :

Comporte une double composante :

- Bronchodilatatrice : les principaux neuromédiateurs : VIP (Vaso-actif Intestinal Peptide) ; ATP ; Peptidine ; Histidine ; Méthionine ; Isoleucine.
Sont rapidement métabolisés expliquant leur action bronchodilatatrice brève.

L'ATP est rapidement métabolisée en ADP qui exerce une activité broncho constrictrice inhibée par la théophylline.

- Bronchoconstriction : les neuromédiateurs = la substance P, les neurokines A et B et la CGRP (Calcitonine Gène Related Peptide).

III. Régulation humorale :

- En dehors du système nerveux autonome, la régulation de la bronchomotricité repose sur des facteurs humoraux = les médiateurs chimiques.
- La fixation d'un allergène sur 2 molécules voisines d'IgE, préalablement fixées sur les mastocytes, entraîne une activation membranaire avec entrée de Ca^{2+} dans la cellule et la libération des médiateurs chimiques, spasmogènes pour la plupart, et qui sont de 2 types :
 - Les médiateurs préformés ou granulaires : Histamine, Sérotonine, facteurs chémoattractifs des éosinophiles (ECF), et facteurs chémoattractifs des neutrophiles.
 - Les médiateurs néoformés ou membranaires : facteurs activant les plaquettes (PAF), Leucotriène, et prostaglandines.

NB : les prostaglandines F et D sont bronchoconstrictrices, par contre les prostaglandines E sont bronchodilatatrices.

Les corticoïdes agissent en inhibant le métabolisme des leucotriènes et des prostaglandines.

IV. Exploration de la bronchomotricité :

Les moyens d'explorations de la bronchomotricité les plus utilisés :

- Gaz du sang
- EFR
- Etude des paramètres de la mécanique ventilatoire.
- Bronchoscopie
- Tests cutanés
- Dosage des IgE spécifiques
- Test de dégradation des basophiles chez les patients allergiques.

V. Conclusion :

L'étude de la régulation de la bronchomotricité trouve tout son intérêt dans la compréhension des pathologies broncho obstructives. Ainsi, la bonne connaissance des 2 commandes nerveuse et humorale de la bronchomotricité a permis une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique essentiellement dans la maladie asthmatique.

