

Le cancer est une maladie qui dépend des réactions d'oxydo-réduction

Série 'Cancer : prévention et soins'

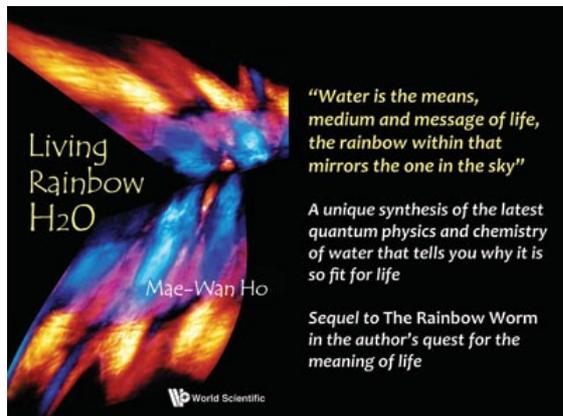
Cancer a Redox Disease

Les cellules cancéreuses sont complètement perturbées dans leur bilan énergétique électronique : une compréhension qui révolutionne potentiellement la prévention et la thérapie du cancer [le Dr Mae-Wan Ho](#)

Raport de l'ISIS en date du 12/04/2012

Une [version entièrement référencée et illustrée](#) de cet article intitulé **Cancer a Redox Disease** est postée et accessible par les membres de l'ISIS sur le site suivant http://www.isis.org.uk/Cancer_a_Redox_Disease.php Il est par ailleurs disponible en téléchargement [ici](#)

S'il vous plaît diffusez largement et rediffusez, mais veuillez donner l'URL de l'original et conserver tous les liens vers des articles sur notre site ISIS



Source : http://www.isis.org.uk/Announcing_Living_Rainbow_H2O.php

- ['Living Rainbow H₂O'. By Mae-Wan Ho. World Scientific and Imperial College Press. « *Two opposing approaches to cancer therapy* »]

Deux approches opposées pour la thérapie du cancer

Nous venons de perdre la guerre contre le cancer : le ciblage précis des mutations du gène du cancer ne fonctionne pas, et pour de bonnes raisons (voir [1] [Personalized Medicine for Cancer Fact or Fiction? SiS 54](#)) *.

* Version en français "Médecine personnalisée pour le cancer Données factuelles ou fiction ?" par le Dr Mae-Wan Ho. Traduction et compléments de Jacques Hallard ; accessible par <http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article241>

Non seulement les mutations sont remarquablement diverses, et différentes entre les individus et entre les secteurs au sein d'une seule tumeur, mais les cellules cancéreuses deviennent vite résistantes à de nouveaux médicaments.

Il y a une prise de conscience croissante selon laquelle le cancer n'est pas principalement une maladie génétique, mais une réponse à un stress chronique épigénétique [2] ([Cancer an Epigenetic Disease](#), *SIS* 54) *

* En français "Le cancer est une maladie épigénétique" par le Dr Mae-Wan Ho. Traduction et compléments de Jacques Hallard ; accessible sur le site suivant : <http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article242>

La redondance dans diverses voies de signalisation signifie que de nombreuses mutations "adaptatives" peuvent permettre aux cellules de survivre et de se multiplier, ce qui les prédispose à une transformation maligne.

Une approche pour le traitement du cancer est la "**médecine personnalisée**", tant vantée, qui adapte les soins à des gènes clés qui ont mal tourné. Mais l'hétérogénéité génétique pose un obstacle considérable, et peut-être même un obstacle insurmontable [1].

L'autre approche pour la thérapie des cancers consiste à cibler la caractéristique la plus générale des cellules cancéreuses et des tumeurs, qui sont distinctes des cellules normales, et cette approche est en train de devenir plus crédible et populaire. Les cellules cancéreuses ont généralement un métabolisme énergétique anormal, qui a poussé certains chercheurs à suggérer que le cancer est avant tout une maladie métabolique [3, 4].

Je préfère appeler le cancer une maladie liée aux **réactions d'oxydo-réduction**, comme cela est expliqué ci-après, pour le distinguer de l'habituel concept "des erreurs innées du métabolisme" qui sous-tendent l'hypothèse classique "d'un gène, une enzyme" de la génétique biochimique [5].

Le cancer est une maladie mitochondriale

Le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses a été découvert par le physiologiste allemand **Warburg** Otto Heinrich dans les années 1920. Les cellules normales obtiennent de l'énergie en dégradant la molécule de glucose à 6 atomes de carbone, pour donner deux molécules de pyruvate à 3 atomes de carbone dans une série de réactions appelée - **glycolyse** - qui ne nécessite pas d'oxygène, suivie par des réactions d'oxydation dans les mitochondries où l'oxygène est nécessaire.

Cependant, les cellules cancéreuses dépendent fortement de la glycolyse pour obtenir de l'énergie, même si beaucoup d'oxygène est présent. Ce phénomène - glycolyse aérobie connu par la suite comme l'effet Warburg - a amené **Warburg** à proposer que le dysfonctionnement mitochondrial était la principale cause de cancer [6].

Comme la glycolyse est moins efficace pour extraire l'énergie à partir de glucose, les cellules cancéreuses sont voraces en glucose, et c'est la façon dont les tumeurs sont détectées par la technique de **tomographie par émission de positrons** (TEP), dans

laquelle l'absorption du glucose est mesurée au moyen d'un analogue radioactif, le fluorodésoxyglucose.

La glycolyse aérobie est une caractéristique de la plupart des tumeurs solides ; elle comporte une absorption élevée de glucose avec la production de **lactate**, en présence d'oxygène, le lactate étant le sous-produit du pyruvate, même dans les cellules cancéreuses qui paraissent avoir des mitochondries en bon état de fonctionnement [3].

La raison semble être que les cellules cancéreuses ont besoin de la glycolyse afin de générer des squelettes de carbone pour la synthèse des protéines et des acides nucléiques, qui sont nécessaires pour soutenir une prolifération cellulaire rapide [7], et le blocage de la glycolyse ne semble pas inhiber les cellules cancéreuses [8] (même s'il aurait aussi une incidence sur les cellules normales).

L'idée de Warburg est tombée en disgrâce, car le point de vue selon lequel le cancer est une maladie métabolique, a été progressivement déplacé vers le concept qui considère le cancer comme une maladie génétique qui est causée par des mutations dans les gènes spécifiques qui sont typiques du cancer, aussi appelés les **oncogènes** [3].

Ces dernières années, l'idée selon laquelle le cancer est bien une maladie métabolique est redevenue à la mode. Certains commentateurs font remarquer que [4] « *la biologie moléculaire est en train de redécouvrir la biochimie* » ; c'est encore plus important que cela.

Le cancer est une maladie du déséquilibre d'énergie électronique, et l'énergie électronique est le fil conducteur de la vie qui anime les cellules et les organismes, comme le père de la biochimie, Albert Szent-Györgyi, l'avait découvert de son côté il y a trois quarts de siècle [9].

La vie est un courant électronique

Dans l'ouvrage [10] [The Rainbow and the Worm, The Physics of Organisms](#) (ISIS publication), publié en 1993, j'avais présenté des preuves théoriques et empiriques de la nature quantique électrodynamique des organismes vivants. Un micro-organisme est excité par des électrons (et des protons) s'écoulant à travers une matrice de cristaux liquides qui s'étend dans l'intérieur de chaque cellule.

Le mouvement des électrons entre les espèces chimiques est la réduction (pour l'accepteur d'électrons) et l'oxydation (pour le donneur d'électrons). Réduction et oxydation vont toujours de pair, d'où des réactions d'oxydo-réduction. Les réactions d'oxydo-réduction sont au cœur de la transduction de l'énergie dans les organismes vivants. Les électrons se déplacent en fonction du *potentiel de réduction* (appelé aussi le potentiel d'oxydation-réduction ou **potentiel d'oxydo-réduction** (ou redox), caractérisé par l'affinité d'une substance pour les électrons.

Pour chaque substance, le potentiel d'oxydo-réduction est comparé à celui de l'hydrogène, qui est fixé arbitrairement à zéro dans des conditions normalisées à 25 ° C, sous une pression d'une atmosphère et à une concentration molaire M.

Les substances qui ont des potentiels redox positifs acceptent des électrons à partir de l'hydrogène, et sont réduites, tandis que les substances qui ont des potentiels redox négatifs vont donner des électrons à l'hydrogène, et sont alors oxydées.

Afin d'apprécier la théorie d'oxydo-réduction vis-à-vis du cancer, nous avons besoin de comprendre les réactions métaboliques de base communes chez les organismes vivants.

Pour une description plus approfondie du métabolisme énergétique voir [11]] [Living Rainbow H2O](#) (ISIS publication), qui est la suite de l'ouvrage '[Rainbow Worm](#)' (10) et qui présente une synthèse unique de la physique quantique et de la chimie de l'eau, comme "moyen, milieu et message de vie".

Le métabolisme énergétique dans les cellules animales

Tous les animaux qui respirent de l'air, les êtres humains inclus, ont besoin d'oxygène pour extraire l'énergie à partir de leur nourriture, dans un ensemble universel à base de réactions métaboliques (Figure 1).

La molécule de glucose à 6 atomes de carbone est activée par l'ATP et l'enzyme hexokinase, et elle se divise par une série de réactions glycolytiques, chacune étant catalysée par une enzyme spécifique, en deux molécules de pyruvate à 3 atomes de carbone ; ces réactions ont lieu dans le cytoplasme et elles ne nécessitent pas d'oxygène.

En outre, le métabolisme du pyruvate a lieu normalement dans les mitochondries, dans lesquelles le pyruvate est oxydé par le complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase, puis il est converti en un fragment de deux atomes de carbone, relié au co-enzyme A (acétyl-CoA), ce qui se traduit par la sortie d'une molécule de CO₂ et d'eau.

L'acétyl-CoA pénètre dans le cycle de l'acide citrique, où il est complètement oxydé en molécules supplémentaires de CO₂ et d'eau, générant des transporteurs d'électrons réduits. Les transporteurs d'électrons réduits vont conduire les électrons vers l'aval, dans le processus oxydatif de la **chaîne de transport d'électrons** (ETC), et l'énergie libérée va servir à fabriquer de l'ATP (adénosine triphosphate), qui est une forme énergétique intermédiaire et universelle dans les cellules vivantes.

L'oxydation du glucose qui produit du dioxyde de carbone et de l'eau est la **respiration**, l'inverse de la **photosynthèse** chez les plantes vertes, les algues et les bactéries bleu-vert. La photosynthèse capte l'énergie du soleil pour «fixer» ou réduire le dioxyde de carbone de l'atmosphère en hydrates de carbone (glucose) en utilisant des électrons (et des protons) obtenus par la séparation de l'eau, libérant ainsi l'oxygène dans l'atmosphère au cours de ce processus.

La régénération de l'oxygène est tout aussi importante que la séquestration de dioxyde de carbone, au moins pour ce qui concerne les organismes vivants aérobies (respirant à partir de l'air) (voir [12] [O2 Dropping Faster than CO2 Rising](#), SiS 44).

La décomposition et la resynthèse de l'eau sont la dynamo de l'oxydo-réduction, le point central magique qui crée pratiquement toute la vie à partir des substances inanimées [11].

Figure 1 - Le métabolisme énergétique dans les cellules animales normales, selon [RegisFrey](#) Wikimedia

Les **mitochondries** sont des organites particuliers avec des membranes qui servent de 'centrale énergétique' dans les cellules (figure 2). Une mitochondrie a une membrane externe enfermant toute la structure, et une membrane interne très repliée qui entoure une *matrice*, formant de nombreuses et fines saillies en forme de plaques repliées ou *crêtes*. Entre les deux membranes se trouve un espace intermembranaire labyrinthe. Chaque mitochondrie possède également 5 à 10 molécules circulaires d'ADN mitochondrial qui sont reproduites et héritées indépendamment du génome de la cellule.

Figure 2 - Micrographie électronique d'une mitochondrie dans une cellule du pancréas de chauve-souris, par Keith Porter

La membrane externe de la mitochondrie contient de nombreux complexes de protéines membranaires intégrées qui forment des canaux à travers la membrane, où diverses molécules peuvent se déplacer au-dedans et au-dehors de la mitochondrie. La membrane interne contient 5 complexes de protéines membranaires intégrées du processus oxydatif de la chaîne de transport d'électrons : NADH déshydrogénase (complexe I), succinate déshydrogénase (complexe II), cytochrome c réductase (complexe III), cytochrome oxydase (complexe IV), et ATP synthase (Complexe V) (voir Figure 3).

Figure 3 - Schéma de la chaîne de transport oxydatif d'électrons dans la mitochondrie, d'après Fvasconcellos, Wikimedia

La matrice de la mitochondrie contient un mélange d'enzymes qui catalysent le cycle de l'acide citrique (aussi appelé le cycle de Krebs, du nom du biochimiste britannique Hans Krebs qui l'avait découvert).

Le cycle de l'acide citrique produit les donneurs d'électrons NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduite), d'une part, et FADH₂ (flavine adénine dinucléotide réduite), d'autre part, qui se 'nourrissent' dans la **chaîne de transport d'électrons**.

Le transport d'électrons le long de la chaîne de transport d'électrons est couplé avec le transport de protons H⁺ à travers la membrane interne, dans l'espace intermembranaire (Figure 3) ; il en résulte un potentiel mitochondrial généralement négatif (Dy_m) dans la matrice à travers la membrane interne (car les protons sont chargés positivement).

Les protons sont retournés à la matrice par l'ATP synthase, aboutissant à la synthèse de l'ATP à partir d'ADP (adénosine diphosphate) et de Pi (phosphate inorganique). Cette **phosphorylation oxydative** est absolument essentielle pour la vie de tous les animaux à respiration aérienne. La plupart de l'ATP est produite par la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. L'oxydation complète du glucose génère 36 molécules d'ATP, dont 32 sont produites dans les mitochondries, et seulement 4 par la glycolyse dans le cytoplasme.

Cependant, les réactions glycolytiques sont beaucoup plus rapides. On estime que dans le temps qu'il faut pour que les mitochondries produisent 36 molécules d'un glucose, une dizaine de molécules de glucose sont transformées en lactate avec la génération des 20

molécules d'ATP supplémentaires dans la cellule cancéreuse, soit un total de 56 molécules d'ATP par rapport à 36 dans une cellule normale [13].

Des mitochondries anormales dans les cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses présentent non seulement la glycolyse aérobie, mais également une résistance à l'**apoptose** (suicide cellulaire), un destin qui devrait normalement arriver avec les mitochondries des cellules dysfonctionnelles. Il apparaît donc que la glycolyse aérobie et l'apoptose sont liées.

Evangelos Michelakis et son équipe de l'Université de l'Alberta au Canada ont été parmi les premiers à noter que la glycolyse aérobie et l'apoptose se rencontrent dans les mitochondries [14]. Ils ont démontré le potentiel thérapeutique remarquable d'un produit chimique bon marché et facilement disponible, le dichloroacétate (DCA), qui réactive l'enzyme d'entrée pour l'oxydation dans les mitochondries, le pyruvate déshydrogénase (voir [15] *

* En français "Le DCA peut-il soigner le cancer ?" par le Dr Mae-Wan Ho. Traduction et compléments de Jacques Hallard ; accessible sur le site : <http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article243>

Le résultat de ces observations est que les cellules cancéreuses se suicident et qu'une tumeur d'origine humaine, cultivée chez des rats ainsi prédisposés au cancer, se rétrécit.

Nous allons regarder ces résultats en détail, car ils sont pertinents pour notre compréhension du cancer, considéré comme une maladie qui dépend des réactions d'oxydo-réduction.

Le lien entre la glycolyse et de l'apoptose est évident, car de nombreuses enzymes de la glycolyse peuvent également réguler l'apoptose, tandis que plusieurs oncoprotéines induisent l'expression des enzymes de la glycolyse. Cette toile de causalité circulaire est ce que l'on est venu à comprendre, comme étant une conséquence de la **fluidité du génome** [16] [Living with the Fluid Genome](#) (ISIS publication) *

* On peut se référer à l'article 'La vie après le cauchemar des manipulations génétiques', par le Docteur Mae-Wan Ho. Traduction par Jacques Hallard ; accessible sur le site suivant : <http://www.i-sis.org.uk/isp/LifeAfterGEFR.php>

Tout cela rend aussi souvent inefficaces les interventions thérapeutiques basées sur de simples cibles moléculaires, et parfois avec de lourds effets secondaires.

Par exemple, la protéine Akt, qui stimule la glycolyse et induit une résistance à l'apoptose, active également l'hexokinase, une enzyme catalysant la première et qui est une étape irréversible de la glycolyse (voir Fig. 1) dans laquelle le glucose est phosphorylé par l'ATP donnant le glucose-6-phosphate. La protéine Akt induit la translocation de l'hexokinase - résidant normalement dans le cytoplasme - vers la membrane mitochondriale par l'intermédiaire de son médiateur en aval, la glycogène synthase kinase 3 (GSK3).

Dans la membrane mitochondriale, l'hexokinase se lie au canal des anions, dépendant du voltage, (VDAC), une partie importante des pores du transit mitochondrial qui contrôle la perméabilité de la mitochondrie pour les petites molécules hydrophiles. Cela supprime l'apoptose, sans doute en rendant la membrane mitochondriale imperméable. L'inhibition de la GSK3 dans les cellules cancéreuses entraîne vraisemblablement l'hexokinase à se délier du canal VDAC, ce qui rend la mitochondrie perméable aux petites molécules : cela induit l'apoptose et contribue à l'augmentation de la sensibilité à la chimiothérapie.

Ceci a suggéré à l'équipe de Michelakis que, peut-être, le phénotype métabolique, dans le cas des cancers, est dû à un remodelage des mitochondries, qui supprime (ou perturbe) la phosphorylation oxydative, améliore la glycolyse et arrête l'apoptose.

L'observation selon laquelle les lignées cellulaires cancéreuses ont plus de potentiel de membrane avec des mitochondries hyperpolarisées (plus négatif à l'intérieur par rapport à l'extérieur), cette observation est en accord avec l'hypothèse formulée précédemment (voir encadré 1) [17].

Les cellules cancéreuses sont aussi relativement déficientes en canaux du potassium dépendants du voltage (Kv), dans la membrane cellulaire (les canaux pour le potassium K^+ ne s'ouvrent que si le potentiel électrique est au-delà d'une valeur seuil). La déficience du canal K^+ est connue pour supprimer l'apoptose dans plusieurs types cellulaires, y compris dans les cellules cancéreuses.

Encadré 1

Les cellules cancéreuses ont des mitochondries hyperpolarisées

Le potentiel électrique mitochondrial hyperpolarisé $\Delta\psi_m$ (plus négatif que la normale) s'est montré lié à des transformations malignes, et ceci depuis les années 1980. Les tumeurs des cellules sont généralement très hétérogènes, et dans une population de cellules tumorales, il y a des sous-populations mineures avec des différences stables dans leur potentiel électrique $\Delta\psi_m$, qui survivent après clonage des cellules. Les cellules avec un haut potentiel électrique $\Delta\psi_m$ ont généralement diminué leur sensibilité aux agents chimioprotecteurs, d'une part, et présentent une sécrétion accrue de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), qui assure la promotion de la croissance des vaisseaux sanguins), dans les tumeurs métastatiques, mais pas dans les tumeurs sans métastases, en corrélation avec le potentiel invasif, d'autre part [17].

Cependant, les mécanismes impliqués dans la génération et dans le maintien de différence du potentiel électrique mitochondrial, ne sont pas claires : elles peuvent refléter des modifications dans la composition des membranes mitochondriales, des modulations de l'expression de gènes nucléaires mitochondriales cibles, ou encore un enrichissement avec une population mitochondriale donnée.

Les effets en aval du produit chimique DCA

Le traitement par le produit chimique DCA a réduit le potentiel mitochondrial hyperpolarisé à des niveaux normaux, accompagné par une diminution de la croissance des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*, comme cela a été rapporté [15].

Les potentiels des mitochondries issues de trois lignées cellulaires cancéreuses humaines : A549 (cancer du poumon sans petites cellules), M059K (glioblastome), et MCF-7 (cancer du sein), ont été comparés avec des lignées cellulaires humaines en bonne santé, non cancéreuses, les cellules épithéliales des petites voies aériennes (SAEC), ainsi qu'avec des fibroblastes et des cellules pulmonaires musculaires lisses des artères (PASMC).

Toutes les lignées cellulaires des différents cancers ont un potentiel mitochondrial significativement plus hyperpolarisé, par rapport à des cellules normales, selon des mesures effectuées par une fluorescence accrue du colorant sensible à un potentiel, l'ester méthylique de tétraméthyle rhodamine TMRM.

L'incubation de tous les trois types de cellules cancéreuses avec le DCA a renversé l'hyperpolarisation qui est revenue au niveau des cellules normales après 48 h. Mais les cellules normales ne sont pas affectées. Les effets du DCA sur le potentiel électrique mitochondrial a eu lieu aussi rapidement (au bout de 5-10 minutes) et les effets ont été dépendants de la dose.

La baisse induite par le DCA dans le potentiel électrique mitochondrial a été limitée par un inhibiteur de la VDAC, indiquant que le transport *hors* de la mitochondrie est important pour la réponse au traitement avec le DCA. Cela est compatible avec cette hypothèse, car le DCA a causé un apport de facteurs pro-apoptotiques depuis la mitochondrie, ainsi qu'une production accrue d'**espèces réactives à l'oxygène** (voir ci-dessous).

Chez les cellules A549 non traitées, le cytochrome c et le facteur inducteur pro-apoptotique (FIA) ont été limités aux mitochondries. Mais dans les cellules traitées au DCA, le cytochrome c s'est diffusé dans le cytoplasme et l'AIF a été transporté vers le noyau : ces observations sont toutes deux indicatrices du phénomène d'apoptose.

En outre, le DCA a conduit à une augmenté de l'oxydation du glucose de l'ordre de 23% et, de façon concomitante, a supprimé l'oxydation des acides gras et la glycolyse dans les cellules A549.

Après 48 h de traitement avec le DCA, le taux de lactate extracellulaire a été diminué, tandis que le pH a été augmenté dans les cellules A549, par rapport aux cellules non traitées.

Les espèces réactives de l'oxygène des mitochondries et le DCA

Les **espèces réactives de l'oxygène** (ROS) sont de petites molécules contenant de l'oxygène et qui sont plus réactives que l'oxygène moléculaire ordinaire. Les ROS sont produites dans les mitochondries, comme intermédiaires du transport des électrons [18] (voir encadré 2).

Encadré 2

Les mitochondries sont la principale source des espèces réactives de l'oxygène ou ROS

Dans le processus de la phosphorylation oxydative, de l'oxygène est réduit d'un électron à la fois dans une séquence : l'oxygène en superoxyde, puis en peroxyde d'hydrogène et en radical hydroxyle, et donne enfin de l'eau, selon la suite ci-après :



Toutes ces formes, sauf la première et la dernière, ont un électron non apparié, et sont très réactives, et par conséquent, elles sont appelées **espèces réactives de l'oxygène** (ROS).

Ainsi, la phosphorylation oxydative génère inévitablement ces ROS comme intermédiaires, et les mitochondries sont considérées comme la principale source de formation des ces molécules ROS; la principale ROS étant l'anion superoxyde, $\text{O}_2^{\cdot-}$. Il est le précurseur de toutes les autres espèces de ROS, et il est produit *in vivo* à la fois par voie enzymatique par la NADPH oxydase, et la xanthine oxydase, et, par voie non enzymatique, lorsqu'un seul électron est transféré directement à O_2 .

L'anion superoxyde acquiert un proton pour devenir un radical hydroperoxyde (HO_2^{\cdot}), suivi par un réarrangement rapide (dismutation), soit spontanément, soit par une réaction catalysée par la superoxyde dismutase (SOD), pour produire du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ce dernier H_2O_2 est relativement stable et perméable à travers la membrane; il peut se diffuser dans la cellule pour être éliminé par des systèmes anti-oxydants présents dans les cellules ou dans les mitochondries, telle que la catalase, la glutathion peroxydase, la peroxydase et la thiorédoxine.

Il y a un désaccord sur le fait de savoir si normalement les mitochondries fonctionnelles transportent effectivement les ROS [18, 19]. Je crois qu'il est tout à fait possible que les ROS soient seulement produites à la suite d'une diminution de la cohérence dans le transport des électrons, ce qui entraîne des intermédiaires partiellement oxydés, parce que c'est ce en quoi consistent les ROS.

Le produit chimique DCA a augmenté la production du ROS peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) d'une manière dépendante de la dose de l'ordre de 25% à 0,05 mM de DCA, puis à 35% à la dose de 0,5 mM de DCA [14]. Cette augmentation a été inhibée par la roténone, suggérant l'implication du complexe I de la chaîne de transport d'électrons, sans doute dans une inversion du transport d'électrons, en raison d'une accumulation de NADH, un autre signe que la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries ne fonctionne pas normalement dans les cellules cancéreuses. Conformément à cette hypothèse, il a été observé que les mitochondries isolées, et exposées à un traitement avec le DCA, ont une augmentation des niveaux de NADH dans les mitochondries [19].

Une complication est que les ROS à des niveaux inférieurs, ce qui est caractéristique d'un stress chronique et d'une inflammation, sont un «second messenger» de la prolifération cellulaire - une prédisposition à la transformation maligne - en soutenant l'idée que le cancer est une maladie épigénétique [2]. Toutefois, les éléments de preuve reliant les ROS des mitochondries, sans doute à des concentrations plus élevées, à l'apoptose, sont également forts.

La principale ROS produite dans les mitochondries est H_2O_2 (voir encadré 2). Si elle n'est pas éliminée par le système antioxydant de la cellule, elle peut être en outre transformée

en radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) en présence d'ions métalliques. $\cdot\text{OH}$ est très réactif et il peut causer des dommages [18]. Un large éventail de ROS des mitochondries induisent des dommages à des protéines, à des lipides et à l'ADN mitochondrial, ont été décrits. Ces dommages peuvent entraîner une catastrophe énergétique.

Comme il est décrit par l'équipe de Michelakis [14], la principale cible des ROS dans les mitochondries sont les pores de transition membranaire, qui deviennent hautement conducteurs en présence de ROS, ce qui permet de laisser passer de petites molécules dans les deux directions. De petits solutés s'écoulent dans la matrice mitochondriale, au long de leur gradients électrochimiques (à partir des concentrations élevées à l'extérieur pour de faibles concentrations), dissipant alors le potentiel électrochimique et induisant un gonflement de la matrice mitochondriale, éventuellement une rupture de la membrane externe, libérant le cytochrome c et le facteur inducteur pro-apoptotique (AIF) dans le cytoplasme, ce qui entraîne finalement l'apoptose.

Les cellules utilisent une forme particulière d'autophagie, la mitophagie [18], pour éliminer sélectivement les mitochondries défectueuses. L'augmentation des ROS cellulaires conduit à la perte de potentiel de la membrane mitochondriale, qui est un déclencheur pour la mitophagie. Lorsque de nombreuses mitochondries sont éliminées par mitophagie, le phénomène d'apoptose suit.

Le DCA et les changements électrochimiques

Une augmentation de la production de H_2O_2 par les cellules cancéreuses exposées au produit DCA, est impliquée dans l'activation des canaux de potassium K^+ sensibles au voltage (Kv) dans la membrane cellulaire. L'équipe de Michelakis a montré que le traitement avec le DCA a augmenté le courant du K^+ sortant de manière significative dans toutes les cellules cancéreuses, mais pas dans les cellules normales [15].

Cette augmentation de courant du K^+ sortant, accompagnée d'une expression accrue des canaux K^+ 'Kv1.5', conduit à une hyperpolarisation de la membrane plasmique (de plus en plus négative), et elle est bloquée par la catalase intracellulaire, qui se décompose en H_2O_2 , ainsi que par la roténone qui inhibe H_2O_2 produite par le complexe I.

Dans le même temps, le DCA a diminué le Ca^{2+} intracellulaire en inhibant les canaux Ca^{2+} , dépendants du voltage, de sorte que les cellules traitées avec le DCA avaient une teneur inférieure en Ca^{2+} intracellulaire, par rapport aux cellules non traitées, la diminution se produisant dans les 5 minutes et elle a été encore soutenue après 48 heures d'exposition au DCA. Les effets sur le Ca^{2+} ont été inhibés par la roténone et limités par H_2O_2 , entre autres choses.

On peut penser que le DCA diminue le Ca^{2+} intracellulaire et accroît l'expression de 'Kv1.5' du fait de l'inhibition par le NFAT (*nuclear factor of activated T lymphocytes*, le facteur nucléaire des lymphocytes T activés). Le NFAT est connu pour inhiber à la fois l'apoptose et l'expression de Kv1.5 dans les cellules myocardiques, et l'équipe a constaté que cela était également vrai dans les cellules cancéreuses.

L'augmentation de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire active la calcineurine, qui déphosphoryle le NFAT, lui permettant d'être transporté vers le noyau où il régule la transcription du gène. L'activation, induite par le DCA, du 'Kv1.5' conduit à une

hyperpolarisation de la membrane cellulaire, inhibant les canaux Ca^{2+} dépendant du voltage, donc blocage de l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} et inhibition du facteur NFAT.

Le DCA et l'apoptose

Michelakis et ses collègues ont constaté que le DCA augmente l'expression de l'annexine, provoquant une multiplication par 6 des noyaux TUNEL-positifs et une activation des deux caspases 3 et 9, dans les cellules A549. TUNEL signifie *Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling* : c'est une méthode qui est utilisée pour détecter la fragmentation de l'ADN par l'étiquetage de la partie terminale des acides nucléiques.

Le produit DCA semble éliminer les cellules hautement proliférantes en induisant l'apoptose et en diminuant les niveaux du calcium Ca^{2+} intracellulaire. Il diminue également la prolifération cellulaire, telle que mesurée par le test de l'incorporation de la BrdU (bromodésoxyuridine), et l'expression de l'antigène nucléaire de cellules proliférantes (PCNA). En outre, le DCA a diminué l'expression de la survivine, qui est un indicateur mitotique.

Le DCA induit l'apoptose des cellules cancéreuses par deux voies : l'une dans les mitochondries, où la dépolarisation active l'apoptose dépendante des mitochondries, et l'autre à la membrane cellulaire, où la régulation positive des canaux 'Kv1.5' fait décroître le K^+ , ce qui active les caspases. On peut penser que la composante mitochondriale est plus importante que les autres facteurs et les manipulations pour fournir le composant cytoplasmique de l'apoptose n'ont pas entraîné une intensité de l'apoptose comme celle qui est induite par le DCA.

Ces résultats, en plus de la démonstration de la capacité du DCA de rétrécir des xénogreffes de tumeurs humaines chez les rats, et des glioblastomes chez des êtres humains [16] renforcent l'hypothèse proposée par Warburg, selon laquelle le cancer est une maladie impliquant un dysfonctionnement mitochondrial, mais peut-être pas dans sa forme originale, car Warburg pensait alors en son temps que les mitochondries étaient totalement inactives.

Il y a un déséquilibre des réactions d'oxydo-réduction dans les cellules cancéreuses

Peu d'attention a été portée sur l'état électronique de la cellule ou de ses organites, jusqu'à tout récemment, quand les colorants sensibles au voltage sont devenus disponibles. Cela a rendu beaucoup plus facile la mesure du potentiel électrique des cellules et des organites. En conséquence, les chercheurs ont découvert que le potentiel électrique de la cellule détermine ses états vitaux, de la division cellulaire à la formation de structures de la différenciation, de la régénération et des cancers ([20]] [Membrane Potential Rules](#), SiS 52).

Ceci est parfaitement en accord avec la nature électrodynamique quantique de la vie [10, 11].

En fait, il a été reconnu depuis les années 1950 que le potentiel de membrane cellulaire, mesuré à l'aide de microélectrodes, varie tout au long du cycle cellulaire [21]. Les types

de cellules à très hauts potentiels de repos, telles que les cellules musculaires et les neurones, montrent peu ou pas de tendance à se diviser, alors qu'une diminution du potentiel de membrane suit la transformation maligne.

Dans les années 1970, Clarence D. Cône Jr. avait réussi à induire la mitose et la synthèse de l'ADN dans des neurones totalement différenciés du système nerveux central en utilisant une variété d'agents qui dépolarisent la membrane cellulaire (la rendant moins négative) [22].

Dans les années 1990, des mesures des potentiels électriques des sites de la peau sur des tumeurs malignes du sein, avaient donné des lectures électropositives qui avaient été corrélées avec une dépolarisation accrue dans le potentiel de membrane des cellules et des tissus cancéreux, par rapport aux cellules normales ou aux cellules non cancéreuses [23].

L'autre signe bien connu de déséquilibre d'oxydo-réduction (redox) dans les cellules cancéreuses est le cas des mitochondries hyperpolarisées (voir encadré 1).

Une preuve supplémentaire vient maintenant à partir de mesures directes des états d'oxydo-réduction. Les paires redox de la cellule sont NADH / NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide), NADPH / NADP⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) et GSH / GSSG (glutathion). Le rapport des formes réduites et des formes oxydées reflète l'état d'oxydo-réduction de la cellule.

Par exemple, dans des conditions non contraintes et non stressantes, chez des astrocytes (cellules du cerveau qui contrôlent le flux sanguin vers les neurones) qui sont mises en culture, la paire NADH / NAD⁺ est principalement à l'état oxydé, afin d'accepter les électrons produits au cours de la glycolyse, lors de la réaction de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) (voir fig. 1).

En revanche, le couple redox NADPH / NADP⁺ est maintenu dans un état plus réduit pour fournir des électrons pour la biosynthèse réductrice, tandis que la concentration de GSH dépasse fortement celle de GSSG pour soutenir une défense antioxydante efficace. Ces ratios des couples redox chez les astrocytes mis en culture sont similaires à ceux qui ont été rapportés pour le cerveau [24], et ils sont intimement liés au métabolisme et aux fonctionnements cellulaires.

La thiorédoxine est une classe de petites protéines redox qui sont présentes dans tous les organismes et qui agissent comme des antioxydants avec des fonctions de signalisation redox. On pense que la thiorédoxine intègre l'état redox global de la cellule, et qu'elle est essentielle pour la vie chez les mammifères [25].

Des chercheurs de l'école de médecine et de santé publique, auprès de l'Université du Wisconsin, à Madison aux États-Unis, ont examiné les niveaux des protéines et des changements redox de la thiorédoxine 1 (TRX1) dans les tissus de la prostate humaine et dans des cellules en culture [26]. Ils ont trouvé 4 fois plus de protéines TRX1 dans le noyau des cellules cancéreuses de haut grade, par rapport aux témoins normaux, et l'augmentation est corrélée avec la progression du cancer. La protéine a également été multipliée environ par 2 dans le cytoplasme. Malgré des niveaux accrus en protéines, les formes oxydées de TRX1 nucléaire étaient plus élevées dans les lignes cellulaires du

cancer de la prostate par rapport à leurs homologues bénins, ce qui suggère que le déséquilibre redox nucléaire a eu lieu de manière sélective dans les cellules cancéreuses.

TRX1 a un rôle spécifique dans la modulation de la signalisation redox, avec des pools nucléaires et cytoplasmiques distincts, chacun d'eux ayant des fonctions différentes. Dans le noyau, TRX1 interagit avec certains facteurs de transcription pour réguler leur liaison à l'ADN; il s'agit notamment de p53 (réponse par apoptose), du facteur nucléaire kB (NF-kB, impliqué dans la réponse inflammatoire) et du facteur nucléaire 2 (Nrf2, impliqué dans la réponse antioxydante).

Dans le cytoplasme, TRX1 peut réguler les kinases du signal de régulation de l'apoptose. TRX1 est également connu pour passer du cytoplasme vers le noyau, en réponse au stress oxydatif. L'oxydation sélective de TRX1 peut se produire et elle a été détectée à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme, en réponse à des modifications cellulaires redox.

L'augmentation de l'expression de la protéine TRX1 a été détectée dans les tissus cancéreux et dans de multiples lignées de cellules cancéreuses, et une augmentation de l'expression de TRX1 a été associée à niveau tumoral élevé et elle a été impliquée dans la résistance des cellules tumorales à certaines chimiothérapies et à des agents générateurs de ROS.

Pour conclure

De nouvelles preuves suggèrent que les cellules cancéreuses sont plus oxydées par rapport à la normale : il leur manque des électrons.

Ceci est cohérent avec d'autres indications selon lesquelles le cancer est une maladie qui dépend des réactions d'oxydo-réduction, qui est un état de déséquilibre électronique.

La prévention des cancers et une thérapie rationnelle devraient commencer à partir de ces constats.

© 1999-2012 The Institute of Science in Society

[Contact the Institute of Science in Society](#)

MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE [CONTACT ISIS](#)

Définitions et compléments

Apoptose - Introduction d'un article de Wikipédia

On nomme **apoptose** (ou **mort cellulaire programmée**) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la [mort cellulaire](#), qui est physiologique, [génétiquement](#) programmée, nécessaire à la survie des [organismes multicellulaires](#). Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la [nécrose](#), elle ne provoque pas d'[inflammation](#) : les [membranes plasmiques](#) ne sont pas détruites, du moins dans un premier temps, et la cellule émet des signaux (en particulier, elle expose sur le feuillet

externe de sa [membrane plasmique](#) de la [phosphatidylsérine](#), un [phospholipide](#) normalement constitutif de son feuillet interne) qui permettront sa [phagocytose](#) par des [globules blancs](#), notamment des macrophages.

Sommaire

- [1 Découverte et étymologie](#)
- [2 Exemples de rôles physiologiques](#)
 - o [2.1 Morphogenèse](#)
 - o [2.2 Système immunitaire](#)
 - o [2.3 Différenciation intestinale](#)
 - o [2.4 Dédifférenciation mammaire](#)
- [3 Causes](#)
- [4 Manifestation cytologique](#)
 - o [4.1 Mécanisme intracellulaire](#)
 - [4.1.1 Voie extrinsèque](#)
 - [4.1.2 Voie intrinsèque](#)
- [5 Fragmentation de l'ADN](#)
 - o [5.1 Maladies ou affections induites par le blocage de l'apoptose](#)
 - o [5.2 Maladies ou affections causées par l'activation intempestive de l'apoptose](#)
- [6 Notes et références](#)
- [7 Voir aussi](#)
 - o [7.1 Bibliographie](#)
 - o [7.2 Articles connexes](#)
 - o [7.3 Liens externes](#)

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Apoptose>

Cancer – Document Futura-Sciences

Un [cancer](#) est une [pathologie](#) caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) [tumeur](#) maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité [génétique](#) ([anomalies](#) cytogénétiques), d'une cellule initialement normale.

Formation du cancer

La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'[apoptose](#), des anomalies de la réparation de l'[ADN](#). Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation ([lymphomes](#), [carcinomes](#), [sarcomes](#)) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales.

Évolution du cancer

Certaines tumeurs primaires peuvent progresser vers un envahissement plus global de l'organisme par échappement de cellules tumorales issues de cette tumeur primaire : on parle alors de [métastase](#).

Pour en savoir plus sur les différents [cancers](#), consultez les questions-réponses ciblées de Futura-Sciences, sur :

le [cancer du foie](#) ; le [cancer du poumon](#) ; le [cancer du sein](#) ; le [cancer de la peau](#) ; le [cancer de la thyroïde](#) ; le [cancer de la vessie](#) ; le [cancer de la prostate](#) ; le [cancer colorectal](#) ; le [cancer de l'estomac](#) ; le [cancer de l'œsophage](#) ; le [cancer du rein](#)

http://www.futura-sciences.com/fr/question-reponse/t/cancer/d/le-cancer-de-la-peau-en-detail_1354/.



Photo - Le cancer est la première cause de mortalité en France. Ici, des cellules de cancer du poumon. © Anne Weston- LRI- CRUK- Wellcome Images Filckr nc nd 20

© 2001-2012 [Futura-Sciences](#), tous droits réservés -

Source [www.google.fr/search?](http://www.google.fr/search?source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google)

[source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google](http://www.google.fr/search?source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google)

Cancer – Introduction d'un article Wikipédia

Le **cancer** est une [maladie](#) caractérisée par une [prolifération cellulaire](#) anormalement importante au sein d'un [tissu](#) normal de l'[organisme](#), de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces [cellules](#) dérivent toutes d'un même [clone](#), cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se [diviser](#) indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des [métastases](#). Pour ces deux raisons, le [dépistage du cancer](#) doit être le plus précoce possible.

« Cancer » est un terme général désignant une [maladie](#) pour lesquelles certaines [cellules](#) d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par^{1,2,3,4} : une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire ; une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs ; une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini) ; la disparition du phénomène d'[apoptose](#) ; une capacité anormale à susciter l'[angiogenèse](#) ; et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de [métastases](#).

Les nouvelles cellules résultantes, dites *cancéreuses* ou *tumorales* peuvent former une [tumeur](#) maligne (un [néoplasme](#)) ou se propager à travers le corps.

Les facteurs de risques sont internes ([génom](#)e, [mutation](#)⁵, etc.), induction par un [agent infectieux](#), etc. et/ou externes ([alimentation](#), exposition à des substances [cancérogènes](#) ou à des conditions telles que l'[irradiation](#), etc.). Des facteurs [hormonaux](#), épigénétiques et [psychosomatiques](#) sont possibles. 90 à 95 % des cas de cancers ne sont pas attribuables à des mutations génétiques⁶.

Durant la dernière [décennie](#), plusieurs types de cancers semblent en augmentation, si dans certains cas cette progression est facilement liée à des facteurs de risque identifiés (tabac, alcool, polluants industriels reconnus cancérogènes, obésité, sédentarité, exposition au soleil) dans certains cas il est difficile d'attribuer à des facteurs précis l'augmentation observée. L'amélioration des outils de diagnostic⁷ et le vieillissement de la population⁸ explique une part importante de la progression de l'incidence de certains cancers. À l'inverse une étude de l'[Institut de veille sanitaire](#) montre que les cancers de l'estomac, de l'oesophage (chez l'homme), du col de l'utérus et le lymphome Hodgkinien ont régressé entre 1980 et 2000⁹.

Sommaire

- [1 Terminologie et étymologie](#)
- [2 Biologie](#)
 - [2.1 Typologie](#)
 - [2.2 Génétique](#)
 - [2.3 Transformation cellulaire](#)
 - [2.4 Chronologie de la transformation cancéreuse](#)
 - [2.5 Origine](#)
 - [2.6 Évolution](#)
- [3 Causes](#)
 - [3.1 Risques endogènes](#)
 - [3.2 Risques dits « environnementaux »](#)
- [4 Prévention](#)
 - [4.1 Dépistage](#)
- [5 Diagnostic](#)
- [6 Traitements](#)
 - [6.1 Traitements alternatifs](#)
 - [6.2 Soutien psychologique](#)
- [7 Coûts économiques et socioéconomiques](#)
- [8 Statistiques par pays](#)
 - [8.1 France](#)
 - [8.2 Taux de survie et surmortalité](#)
 - [8.3 Chez l'enfant](#)
- [9 Épidémiologie](#)
- [10 Historique](#)
- [11 Chez les animaux](#)
- [12 Notes et références](#)
- [13 Voir aussi](#)
 - [13.1 Articles connexes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer>

Chaîne de transfert d'électrons - Définition de Futura-Sciences

Ensemble de [molécules](#) pouvant capter et donner des [électrons](#), dont des [cytochromes](#) et des flavoprotéines, qui agissent en série pour transporter des électrons du NADH ou du FADH₂ jusqu'à l'oxygène qui est ainsi réduit en eau (H₂O). La [respiration cellulaire](#) est principalement attribuable à cette consommation d'oxygène. La [chaîne respiratoire](#) est localisée dans la membrane interne des [mitochondries](#).

Source http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/physique-2/d/chaîne-de-transfert-delectrons_686/

Chaîne respiratoire - Extrait d'un article Wikipédia

La **chaîne respiratoire** est constituée d'un ensemble complexe de [protéines membranaires](#) de la [mitochondrie](#) des [cellules eucaryotes](#) qui servent à [réoxyder](#) les coenzymes [NADH](#) et [ubiquinone](#) (CoQ) qui ont été réduits en particulier au cours du [cycle de Krebs](#). Cette réoxydation s'accompagne de la création d'un gradient transmembranaire de protons. Ce gradient est une forme de stockage de l'énergie contenue dans les coenzymes, qui dérive elle-même de l'énergie contenue dans les molécules dégradées au cours du catabolisme. Le gradient de proton va servir à fabriquer de l'ATP, molécule énergétique universellement utilisable, au niveau de l'[ATP synthase](#), une protéine membranaire mitochondriale. Ce mécanisme de [phosphorylation oxydative](#) a été découvert par [Peter Mitchell](#), ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1978¹. Ce mécanisme est aussi connu sous le nom de [Théorie chimiosmotique](#) (de Mitchell). Additionné à la synthèse d'ATP par les ATP synthase on la nomme phosphorylation oxydative. (nb :le terme phosphorylation oxydative est impropre, il faut lui préférer celui d'oxydations phosphorylantes.)

Sommaire

- [1 Origine des réactifs de la chaîne respiratoire](#)
- [2 Enchaînement des systèmes d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire](#)
- [3 Inhibiteurs de la chaîne respiratoire](#)
- [4 Régulation](#)
- [5 Théorie chimio-osmotique de Mitchell](#)
- [6 Complexes et fonctionnement](#)
- [7 Transport des molécules d'ATP formées](#)
- [8 Bilan total](#)
- [9 Des chaînes respiratoires particulières : celles des bactéries](#)
- [10 Notes et références](#)
- [11 Voir aussi](#)
 - [11.1 Articles connexes](#)
 - [11.2 Liens externes](#)

Origine des réactifs de la chaîne respiratoire [[modifier](#)]

Lors des réactions du [catabolisme](#) que sont la [glycolyse](#) (dans le [cytosol](#)) et le [cycle de Krebs](#) (dans la [mitochondrie](#)) il y a production de [coenzymes](#) réduits ([NADH](#) et [CoQH₂](#)). Ces [coenzymes](#) vont être réoxydés par la chaîne respiratoire (en [aérobiose](#)) au niveau des [crêtes de la membrane interne mitochondriale](#) ou dans la [membrane plasmique](#) des [bactéries](#).

Enchaînement des systèmes d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire [[modifier](#)]

Remarque : l'enchaînement indiqué ici concerne les organismes [eucaryotes](#), la chaîne respiratoire au niveau de la [mitochondrie](#).

L'ordre dans lequel on trouve les éléments de la chaîne respiratoire (figure 1) dépend de leur [potentiel](#) standard d'oxydoréduction (tableau 1).

Tableau 1 : Systèmes rédox mis en jeu dans la chaîne respiratoire

Systèmes rédox	Potentiel standard (à pH = 7 et 25 °C) (V)
NAD ⁺ /NADH	-0,32
FP/FPH ₂	-0,14
CoQ/CoQH ₂	-0,09

Cytb Fe ³⁺ /Cytb Fe ²⁺	+0,04
CytC1 Fe ³⁺ /CytC1 Fe ²⁺	+0,22
CytC Fe ³⁺ /CytC Fe ²⁺	+0,26
Cyt(a+a ₃) Fe ³⁺ /Cyt(a+a ₃) Fe ²⁺	+0,29
½O ₂ /O ²⁻	+0,82

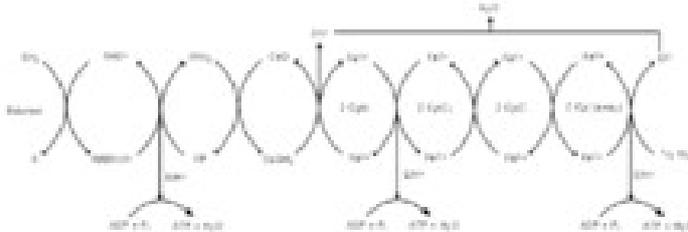


Figure 1 : enchaînement des constituants de la chaîne respiratoire

La réaction de synthèse d'[ATP](#) : $ADP^{3-} + H^+ + P_i^{2-} \longrightarrow ATP^{4-} + H_2O$

est une [réaction endergonique](#), elle a besoin d'énergie pour avoir lieu. Sa variation d'[enthalpie](#) libre standard (ΔG°) est égale à + 30 kJ/mol.

Lors de la chaîne respiratoire, **trois** réactions libèrent suffisamment d'énergie (variation d'[enthalpie](#) libre standard (ΔG°) est inférieure ou égale à - 30 kJ/mol) :

- $NADH, H^+ + FP \leftrightarrow FPH_2 + NAD^+$ $\Delta G^\circ = - 42\,460 \text{ J.mol}^{-1}$;
- $2 \text{ Cytb } Fe^{2+} + 2 \text{ CytC1 } Fe^{3+} \leftrightarrow 2 \text{ Cytb } Fe^{3+} + 2 \text{ CytC1 } Fe^{2+}$ $\Delta G^\circ = - 34\,740 \text{ J.mol}^{-1}$;
- $2 \text{ Cyt}(a + a_3) Fe^{2+} + \frac{1}{2} O_2 \leftrightarrow 2 \text{ Cyt}(a + a_3) Fe^{3+} + O^{2-}$ $\Delta G^\circ = - 102\,290 \text{ J.mol}^{-1}$.

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Cha%C3%A9ne_respiratoire

Phosphorylation oxydative liée à la chaîne de transport des électrons -

Document 'ulyse u-bordeaux'

● La chaîne de transport des électrons

Les hydrogènes (électrons plus protons) captés par le NAD^+ (qui devient le $NADH + H^+$), issus de la dégradation des molécules de glucose et d'acide gras sont

transférés à l' O_2 grâce à une série d'évènements qui aboutit à la formation d' H_2O : la chaîne de transport des électrons. Cette chaîne se déroule dans la membrane interne de la mitochondrie, surtout dans les crêtes, et elle fait intervenir plusieurs complexes enzymatiques, appelés : NADH-quinone oxydoréductase (complexe I), succinate-quinone oxydoréductase (complexe II), Quinol-cytochrome c oxydoréductase (complexe III ou complexe bc1) et Cytochrome c oxydase (complexe IV).

Elle contient également 1) l'ubiquinone, qui se trouve dans l'épaisseur de la membrane interne (molécule lipophile), qui transporte les électrons (et protons) du complexe II au complexe III, et 2) le cytochrome c, qui se trouve dans l'espace inter membranaire et qui établit une navette d'électrons entre complexes III et IV. Les événements sont présentés schématiquement [figure 11](#). Dans cette image, les complexes sont représentés en une seule entité mais en réalité ils sont constitués de plusieurs sous-unités protéiques. Le tableau ci-dessous donne une idée de la taille et de l'hétérogénéité des complexes de la chaîne respiratoire.

	fonction enzymatique	poids moléculaire	nombre de sous-unités
Complexe I	NADH-quinone oxydoréductase	800 kDa	25
Complexe II	succinate-quinone oxydoréductase	140 kDa	4
Complexe III	quinol-cytochrome c oxydoréductase	250 kDa	9-10
Complexe IV	cytochrome c oxydase	170 kDa	13
Complexe V	ATP synthase	380 kDa	12-14

Figure 11 [à consulter à la source]. La chaîne respiratoire



Pour plus d'information sur la composition des protéines de la chaîne respiratoire et leur arrangement dans des super complexes, consultez le document suivant :
« [Supercomplexes dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie 2010_Boekema](#) » (pdf 1 Mo).



[Animation](#) : cette animation montre comment le passage des électrons, de cytochrome c à cytochrome c oxydase (complexe IV), permet le transport simultané de protons (H^+) à travers la membrane interne de la mitochondrie (fonction de pompe de la cytochrome c oxydase)

Macromedia Shockwave - 106Ko

La direction du flux d'électrons le long de la chaîne de transport est déterminée par la faculté des composants à perdre ou à gagner des électrons. Par exemple, NAD^+ a une affinité modérée pour les électrons, si bien que sa forme réduite, $NADH(+H^+)$, peut facilement céder ses deux électrons. Au contraire, l'oxygène moléculaire a une très forte affinité pour les électrons et est donc un très bon agent oxydant, capable de capturer avidement les électrons des autres molécules. La capacité à « donner » ou à « prendre » des électrons est exprimée par un paramètre nommé potentiel d'oxydoréduction (symbole E^0), NAD^+ ayant un potentiel de -320 mV et l'oxygène moléculaire, un potentiel de $+816\text{ mV}$. Les électrons se déplacent des molécules à faible potentiel d'oxydoréduction vers

les molécules possédant un potentiel fort ; et donc dans le cas de la chaîne mitochondriale de transport des électrons, du NADH à l'oxygène moléculaire (voir [figure 12](#)).



Figure 12 [à consulter à la source]. Potentiel d'oxydoréduction

Fondamentalement, au cours de la capture des électrons par les complexes I, III et IV, il y a simultanément translocation des protons vers l'espace

inter membranaire (pompe H^+) (voir [figure 11](#) et son animation). Le processus crée un gradient protonique (potentiel membranaire de 150 mV, négatif côté espace matriciel et une différence de pH de 0,5). Le gradient électrochimique ainsi généré est utilisé pour la phosphorylation de l'ADP en ATP par l'ATP synthase (complexe V, qui constitue une particule dite élémentaire visible en microscopie électronique) (voir [figure 13](#)). Le couplage de l'oxydation des

métabolites en CO_2 et H_2O et la production d'ATP est appelé phosphorylation oxydative.

Figure 13 [à consulter à la source]. ATP synthase



Hébergement des électrons dans les composants de la chaîne

Au sein de la chaîne de transport, les électrons sont successivement et transitoirement « hébergés » par différents sites moléculaires appelés groupes prosthétiques (porphyrines et flavine mononucléotides (FMN, apportée par la vitamine « riboflavine B_2 »)). Les atomes qui hébergent les électrons dans ces groupes prosthétiques peuvent être : des atomes de C ou N, pour NAD^+ (apporté par la « vitamine B_3 » (acide nicotinique) et ubiquinone ; des atomes de Fe inclus dans une structure moléculaire appelée hème ou hémochrome, pour les cytochromes ; des complexes de Fe.S, pour les FMN et cytochrome bc1 ; des atomes de Cu dans la cytochrome c oxydase. Cette ressource n'a pas pour but d'exposer en détail l'aspect biochimique et biophysique de la phosphorylation oxydative. Pour information complémentaire sur le sujet, nous vous suggérons de consulter « La biochimie, Tome 1 : biochimie structurale et métabolique », Christian Moussard, De Boeck Université.

Etymologie des termes cytochrome et ubiquinone

Les cytochromes sont des pigments cellulaires (chromos = couleur) détectables dans l'intervalle 300 à 600 nm du spectre de la lumière. Le terme désigne un ensemble formé d'une protéine et d'un groupe prosthétique (hémochrome)

responsable de l'absorption caractéristique de la lumière.

Ubiquinone, nommée pour sa répartition très large, ubiquitaire, chez les végétaux, animaux et micro-organismes (latin ubiquus = présent partout). Elle fut identifiée plus tard à un co-enzyme de la chaîne respiratoire, nommé pour cela co-enzyme Q10 (ubiQuinone). 10 fait référence au nombre d'unités isopréniques (

$\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{C} - (\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2)$ présentes dans la queue hydrophobe de la molécule (située dans la membrane).

● Cardiolipine et chaîne respiratoire

La cardiolipine, ou diphosphatidylglycérol, est un lipide qui est spécifique des membranes des bactéries et des mitochondries, autrement dit, des membranes dont la fonction est de fournir un potentiel électrochimique pour le transport des électrons et la synthèse d'ATP. Le terme cardiolipine vient du fait que ce lipide a été isolé à partir de cœur de bovin dans lequel il représente 10% des phospholipides totaux. Plus tard, la cardiolipine a été trouvée en abondance dans la mitochondrie où elle représente 20% des phospholipides totaux et dans la membrane externe des bactéries. Etant donné que la cardiolipine est un lipide spécifique de la mitochondrie on est en droit de penser que sa fonction biologique dans cet organite, est fondamentale. Elle est localisée principalement dans la membrane interne où elle interagit avec plusieurs protéines parmi lesquelles les complexes III (cytochrome bc1) et IV (cytochrome c oxydase), la protéine d'échange ATP/ADP, l'ATP synthase et le transporteur de phosphate inorganique (Pi). Il a été montré que la cardiolipine déterminait la structure quaternaire (et donc fonctionnelle) de ces protéines enzymatiques et assurait également la bonne orientation et la bonne position (pour faciliter le passage des électrons) des différents composants de la chaîne respiratoire. Ce rôle est bien illustré par le syndrome de Barth, myopathie spécifique due à une production défectueuse de cardiolipine résultant en un fort déficit dans la production d'ATP. La cardiolipine limite aussi la diffusion de protons situés dans l'espace inter membranaire en les liant à ses groupes phosphates, tamponnant ainsi le pH global (voir [figure 14](#)). Enfin, la cardiolipine est considérée comme un co-facteur déterminant de l'importation du cholestérol indispensable au déroulement de la stéroïdogenèse mitochondriale.



Figure 14 [à consulter à la source]. Cardiolipine dans la membrane interne de la mitochondrie

● L'ATP synthase (F_0F_1)

En présence du gradient de protons établi entre les deux faces de la membrane mitochondriale interne et en absence de concentrations élevées d'ATP dans la matrice, l'ATP synthase laisse passer les protons, au niveau du domaine membranaire F_0 , un passage qui permet la production d'ATP par le domaine F_1 . Plus précisément, chaque sous-unité α , du domaine F_1 de la protéine, couple rapidement l'ADP et le Pi en produisant l'ATP qui reste en place. C'est le potentiel de membrane et le passage des protons qui en résulte (« source d'énergie »), qui permet l'expulsion de l'ATP vers l'espace matriciel au cours d'un mouvement de rotation de la sous-unité γ dans le domaine F_1 . La place de l'ATP est immédiatement prise par un nouvel ADP + Pi. Il faut 12 protons pour la production de 3 ATP (voir [figure 13](#) ci-dessus).

Cette enzyme peut également fonctionner dans l'autre sens, ce qui se produit en absence de gradient de protons et en présence d'ATP. Dans ce cas elle fonctionne comme une pompe à protons, comparable à l' H^+ -ATPase de la membrane des lysosomes décrite [dans la ressource « Transport membranaire »](#).

Bilan final

Le bilan final de toutes ces inter conversions chimiques, c'est que l'oxydation complète d'une molécule de glucose fournira 30 molécules d'ATP et qu'une molécule d'acide gras, tel que le palmitate (C16), fournira 120 molécules d'ATP. La complexité des inter conversions chimiques qui s'effectuent dans les mitochondries trouve sa justification dans un phénomène de fractionnement de l'énergie libérée qui évite un dégagement

excessif de chaleur dû à la condensation de 2H_2 et O_2 (en $2\text{H}_2\text{O}$). L'énergie peut être convertie efficacement en liaisons riches en énergie dans des molécules telles que l'ATP grâce à des réactions couplées.



La théorie de chimiosmose

Le processus précédemment décrit est analogue à un générateur faisant passer un courant à travers une série de moteurs électriques. Cependant, dans les systèmes biologiques, les électrons sont transportés d'un site à l'autre par des molécules diffusibles qui prennent des électrons au niveau d'un site pour les apporter sur un autre site. Dans le cas de la chaîne mitochondriale de transfert

d'électrons, le processus commence avec le $\text{NADH}(+\text{H}^+)$.

C'est l'anglais Peter Mitchell qui proposa le mécanisme de couplage entre le transport des électrons et la synthèse de l'ATP. Il suggéra que le flux des électrons d'un composant à l'autre de la chaîne respiratoire (et ceci est également vrai pour le flux des électrons dans les photo systèmes du chloroplaste) dirige des protons (ions hydrogène) au travers de la membrane (vers l'espace inter membranaire), créant ainsi un gradient protonique (150 mV). Secondairement, la production d'ATP est due au flux inverse de protons descendant le gradient. Cette proposition constitue la base de la théorie appelée chimiosmose (Mitchell, prix Nobel en 1978).



Créatine phosphate

Bien que la production d'ATP soit essentiellement due aux processus métaboliques décrits plus haut, la mitochondrie peut utiliser une voie alternative pour assurer la production immédiate d'ATP. Elle possède en effet une enzyme, créatine kinase, qui catalyse la production de créatine-phosphate. Celle-ci est à son tour transportée dans le cytoplasme où elle est utilisée pour phosphoryler l'ADP en ATP (régénération très rapide de l'ATP, indépendante de la production d'ATP mitochondrial) (voir [figure 15](#)). Cette voie s'épuise en environ 8 secondes dans le muscle au travail et pourrait donc être vue comme un processus tampon entre la demande immédiate et la possibilité de production par la glycolyse et la chaîne respiratoire.



Figure 15 [à consulter à la source]. Créatine phosphate et ATP

La créatine est un additif nutritionnel populaire chez les athlètes dont la spécialité sportive nécessite un apport brutal d'énergie (par exemple, sprinters et haltérophiles). L'idée de départ est d'atteindre un haut niveau de créatine-phosphate et donc d'atteindre une production plus élevée d'ATP dans les 8 premières secondes. Cependant, il n'y a pas de preuve établie que cette supplémentation artificielle augmente le niveau cellulaire de créatine phosphate et donc augmente réellement les possibilités de l'athlète. La [figure 16](#) présente l'usage de différentes sources d'énergie utilisées pour l'approvisionnement en ATP pendant un exercice physique.



Figure 16 [à consulter à la source]. Créatine phosphate dans le temps (sources d'énergie)

Source http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.105.b3/content/cours07.htm

Fluidité du génome ou **génomme fluide** - Note du traducteur : cette notion est relativement récente en biologie et en génétique et très peu de références en français sont encore disponibles à ce jour. Nous reprenons à la suite une note sur le sujet. **La fluidité des génomes**, par Eric Coissac, INRIA Rhône-Alpes - HELIX

Depuis le milieu des années 1990 et la publication des deux premiers génomes complètement séquencés (*Haemophilus influenzae* et *Saccharomyces cerevisiae*), la biologie a franchi une nouvelle étape. Après la révolution de la biologie moléculaire du début des années 1970 et la vision, que certains qualifient de réductionniste, qu'elle a amenée, l'ère de la génomique fait actuellement évoluer la biologie vers une vision plus intégrative. Ce nouvel engouement pour une biologie dite intégrative a permis de prendre conscience que l'idée selon laquelle l'inventaire complet des gènes d'un organisme permettrait d'appréhender son fonctionnement est une vision simpliste, bien qu'elle ait justifié en grande partie le développement de nombreux "projets génomes".

J'ai eu la chance de commencer mes travaux de recherche au début des projets génomes et j'ai, dans ce cadre, participé au projet de séquençage du génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Je ne pourrais dire si c'est en opposition à l'idée du génome vu comme un simple sac à gènes, mais dès ce moment, j'ai orienté mon travail de recherche vers l'étude de l'évolution de la structure des chromosomes de la manière la plus indépendante possible des gènes qu'ils portent. Il m'importe, au travers de mes

travaux, d'essayer de mettre en évidence des contraintes évolutive qui sont liées à la nature même du support de l'information génétique et non à l'information portée.

La stratégie suivie m'a conduit à étudier les mécanismes de duplication à l'origine de nombreux remaniements chromosomiques. Il m'a été ainsi possible de proposer un modèle expliquant l'origine de nombreuses répétitions observables dans les génomes ainsi que leurs évolutions. Ce modèle semble être applicable, pour ses grandes lignes, aux trois super règnes (*Eucaryotae*, *Eubacteriaca* et *Archae*) ce qui montre le caractère ancestral des mécanismes sous-jacents.

Même si l'exercice présente un intérêt, il ne serait sans doute pas raisonnable de poursuivre ce type de travail sans tenter de croiser les résultats ainsi obtenus avec des données relatives à l'information présente sur les chromosomes, et donc à la fonction des gènes codés par ceux-ci. La mise en place du lien entre les données de répétitions dont je dispose et les données fonctionnelles disponibles relève de l'intégration et donc de la représentation des connaissances. MicROBI peut être considéré comme ma réponse à ce problème. Aujourd'hui cette base de données permet de maintenir cohérents les liens existant entre plusieurs bases de données publiques décrivant différents types d'informations biologiques. L'ajout des données de répétition au schéma actuel permettra de poser au système des requêtes complexes intégrant les différents niveaux de données que sont le génome, le protéome et les classifications fonctionnelles. Source : <http://www-helix.inrialpes.fr/IMG/pdf/hdr-coissac.pdf> via <http://tel.archivesouvertes.fr/tel-00011102/en/>

Glycolyse - Extrait d'un article Wikipédia

La **glycolyse** (γλυκῦς glykýs « sucré » et λύσις lýsis « dissolution ») ou **voie d'Embden-Meyerhof-Parnas** est une voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie. Elle se déroule dans le [cytoplasme](#) (ou cytosol) de la [cellule](#). Comme son nom l'indique elle nécessite du [glucose](#) et a pour produit du [pyruvate](#). Ce dernier peut soit entrer dans le [cycle de Krebs](#), qui se déroule dans la [mitochondrie](#) des [eucaryotes](#) ou le cytoplasme des [bactéries](#) en aérobiose, soit être métabolisé par [fermentation](#) en anaérobiose, pour produire par exemple du [lactate](#) ou de l'[éthanol](#).

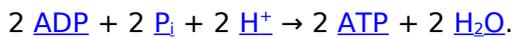
Sommaire

- [1 Principe général](#)
- [2 Étapes de la glycolyse](#)
 - o [2.1 Activation des hexoses par phosphorylations successives](#)
 - [2.1.1 Phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate](#)
 - [2.1.2 Isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate](#)
 - [2.1.3 Phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-diphosphate](#)
 - o [2.2 Clivage du fructose-1,6-diphosphate en deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate](#)
 - [2.2.1 Clivage du fructose-1,6-diphosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate](#)
 - [2.2.2 Isomérisation de la dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate](#)
 - o [2.3 Récupération de l'énergie investie dans les phosphorylations](#)
 - [2.3.1 Phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-diphosphoglycérate](#)
 - [2.3.2 Conversion du 1,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate avec récupération d'ATP](#)
 - [2.3.3 Isomérisation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate](#)
 - [2.3.4 Conversion du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate](#)
 - [2.3.5 Conversion du phosphoénolpyruvate en pyruvate avec récupération d'ATP](#)
- [3 Bilan de la glycolyse](#)
- [4 Régulation de la glycolyse](#)
 - o [4.1 Régulation de la PFK-1](#)
 - o [4.2 Régulation de la pyruvate kinase](#)
 - o [4.3 Régulation au niveau de l'hexokinase](#)
- [5 Réoxydation des coenzymes](#)
- [6 Notes et références](#)
- [7 Voir aussi](#)
 - o [7.1 Articles connexes](#)

Principe général

La glycolyse est un mécanisme de régénération d'[ATP](#) qui ne nécessite pas d'[oxygène](#). Au cours de ce processus, on assiste à :

- des [réactions d'oxydo-réduction](#) au cours desquelles un accepteur d'[électrons](#) ([coenzyme NAD⁺](#)) est réduit :
- des synthèses d'[ATP](#) par [phosphorylation](#) d'[ADP](#) (formation de quatre molécules d'[ATP](#), mais consommation de deux molécules d'[ATP](#), soit au total formation nette de deux molécules d'[ATP](#)) :



Le symbole P_i représente ici le [phosphate inorganique](#) HPO₄²⁻, ou *hydrogénophosphate*¹.

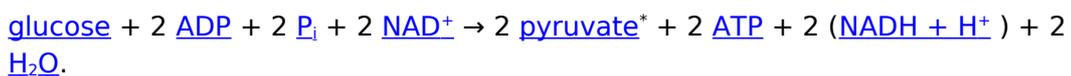
La glycolyse se traduisant par la réduction de coenzymes, elle s'accompagne donc de l'[oxydation](#) de molécules organiques. On peut dire qu'elle correspond à l'oxydation du [glucose](#) en [pyruvate](#) :



couplée à :



soit au total



* Le [pyruvate](#) CH₃-CO-COO⁻ désigne en toute rigueur la [base conjuguée](#) de l'[acide pyruvique](#) CH₃-CO-COOH.

Article complet sur le site <http://fr.wikipedia.org/wiki/Glycolyse>

Glycolyse - Document Université Jussieu, Paris. Contributions de Caroline Benlot, Nicole Blanchouin. Collaboration : Philippe Denoulet

La voie de la glycolyse correspond à une série de réactions catalysées par des enzymes qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones). Chez les eucaryotes, cette transformation a lieu dans le [cytosol](#) de la cellule.

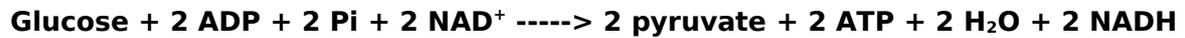
Cette voie métabolique produit de l'énergie libre sous forme d'ATP. Il est à noter que tous les intermédiaires entre le glucose et le pyruvate sont phosphorylés ce qui leur confère une charge négative nette à pH 7, les empêchant ainsi de diffuser à l'extérieur de la cellule.

La glycolyse se décompose en deux phases :

- La [phase préparatoire](#) où le glucose est transformé en deux trioses phosphates avec consommation d'énergie.

- La [phase de remboursement](#) qui produit de l'énergie sous forme d'ATP.

Le bilan global de la glycolyse est :



Les différents chaînons métaboliques intervenant dans la glycolyse sont, soit des [réactions simples](#), soit des réactions décomposables en [réactions simples](#). Parmi les dix réactions enzymatiques de la glycolyse, trois sont exergoniques et donc [irréversibles](#). Les autres chaînons s'effectuant avec des ΔG proches de l'équilibre sont réversibles et permettent la gluconéogenèse.

Source <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/glyco1.html>

Lactate – Renvoi à **Acide lactique**, selon une introduction à un article de Wikipédia

L'**acide lactique** est un [acide organique](#) qui joue un rôle dans divers processus [biochimiques](#). Un **lactate** est un sel de cet acide. Contrairement à ce que peut laisser penser son nom, l'acide lactique n'est pas présent uniquement dans le [lait](#), mais également dans le [vin](#), certains [fruits](#) et [légumes](#), et dans les [muscles](#).

L'acide lactique est un [acide alpha hydroxylé](#), sa [formule chimique](#) est $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ et sa structure se reflète dans son nom systématique, l'acide 2-hydroxypropanoïque.

Sommaire

- [1 Chimie](#)
- [2 Effort musculaire et fermentation lactique](#)
- [3 Fermentation bactérienne](#)
- [4 Utilisations](#)
- [5 Historique](#)
- [6 Notes et références](#)
 - o [6.1 Voir aussi](#)
 - [6.1.1 Articles connexes](#)
 - [6.1.2 Liens externes](#)

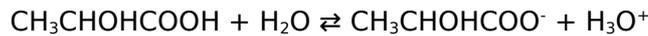
Chimie [[modifier](#)]

L'[atome](#) de [carbone](#) 2 portant le [groupe hydroxyle](#) est [asymétrique](#) rendant la [molécule](#) d'acide lactique [chirale](#). Il se présente donc sous forme de deux [énantiomères](#) :

- (R)-acide lactique ou D(-)-acide lactique
- (S)-acide lactique ou L(+)-acide lactique

En solution, le [groupe carboxyle](#) -COOH peut perdre un [proton](#), donnant un [ion lactate](#) : CH₃CHOHCOO⁻.

L'acide lactique est soluble dans l'eau et considéré comme un acide faible ([pKa](#)=3,90), c'est-à-dire que la réaction de dissociation dans l'eau n'est pas totale :



On trouve donc à la fois en solution l'acide lactique et sa forme basique, l'ion lactate, en proportions variables selon le [pH](#).

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_lactique

Médecine personnalisée – Articles sélectionnés par Jacques Hallard.

Médecine personnalisée : la révolution est en marche – Document 'Groupe Les échos.fr'. Par **Marc-Olivier Bévierre** / Partner, Cepton Strategies, bureau de Paris. 03 décembre 2011.

Du profilage des patients aux thérapies géniques, en passant par le diagnostic moléculaire et de nouvelles formes de vaccination, les possibilités ouvertes par la médecine personnalisée sont immenses. C'est aussi un enjeu considérable pour l'économie des systèmes de santé, et bien sûr pour les grandes firmes pharmaceutiques, qui ont dû repenser en profondeur leurs démarches de recherche et développement.

Le concept de médecine personnalisée a été développé il y a deux décennies par la société suisse Roche, l'un des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique. Le concept initial était fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale : le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients, et pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non.

Avec l'introduction dans les années 1990 de l'Herceptine, un traitement pour le cancer du sein, Roche a démontré qu'il était possible d'anticiper, grâce à un simple test sur les patients, ceux pour qui le traitement serait le plus bénéfique, et ceux pour qui il ne le serait probablement pas.

Il est désormais possible de *personnaliser* les traitements, c'est-à-dire de n'administrer un médicament qu'aux patients qui réagissent positivement. L'impact de cette nouvelle approche est énorme : une efficacité accrue, moins d'effets secondaires, et plus de temps ni de ressources perdus pour un traitement inopérant.

Les cinq grandes approches

Cette première forme de médecine personnalisée a ouvert la voie à une multitude d'approches différentes, que l'on peut classer en cinq catégories.

1. La médecine stratifiée. C'est l'approche retenue pour l'Herceptine : elle consiste à diviser les patients en quatre groupes, en fonction de leur réaction à un médicament en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Le médicament est administré uniquement au groupe pour lequel la réponse aura été positive et qui n'aura pas présenté d'effets secondaires.

2. Les vaccinations antitumorales. Il s'agit d'une autre forme de médecine personnalisée ; ici le système immunitaire du patient est "entraîné" à détruire les cellules tumorales. On obtient un tel résultat en réinjectant dans le corps d'un patient un échantillon de ses propres cellules, après un traitement externe. Les cellules ainsi traitées sont destinées à stimuler le système immunitaire du patient spécifiquement contre les cellules tumorales.

3. L'ingénierie tissulaire. La reconstruction tissulaire est un domaine médical nouveau et extrêmement prometteur. Elle s'accomplit grâce à l'implantation de cellules capables de pousser sur un tissu endommagé et de le "réparer". Ces cellules peuvent provenir soit du patient lui-même, après traitement externe, soit de cellules souches provenant de donneurs.

4. La thérapie génique. Elle vise à modifier le génome d'un patient afin d'éliminer la mutation qui est à l'origine d'une maladie. Il y a trois types de thérapie génique : la transfection permanente d'ADN, la transfection transitoire d'ADN, et les thérapies portant sur l'ARN. Aujourd'hui le premier type a été pratiquement abandonné : altérer de façon permanente le génome d'une personne peut avoir des conséquences sur le long terme, y compris après la mort du patient - puisque les modifications de son génome seront aussi transmises à sa descendance. Qui plus est, elle a souvent des conséquences imprévisibles sur d'autres processus biologiques. La recherche se concentre à présent sur les deux autres approches, qui ont, elles, l'avantage d'être réversibles. Les premiers médicaments arrivent maintenant sur le marché. Un exemple intéressant : le Glybera, premier traitement efficace contre la LPLD, une maladie orpheline dont les patients ont un déficit en protéines LPL, ce qui entraîne l'apparition de diabète et de maladies cardiovasculaires.

5. Le profilage du risque. La forme la plus médiatisée de médecine personnalisée est probablement le profilage du risque : grâce au séquençage du génome d'un patient, il devient désormais possible de calculer le risque que cette personne développe un jour une maladie. Etant donné que le coût total pour séquencer le génome entier d'une personne diminue d'année en année, il sera bientôt possible pour tout le monde d'obtenir son propre séquençage de génome, et donc de connaître son profil de risque pour un certain nombre de maladies. Par ailleurs, certaines autres formes de profilage du risque, plus précises, existent déjà : en cardiologie par exemple, en mesurant le niveau de concentration d'une certaine protéine dans le sang, il devient possible de prédire avec précision le risque pour un patient d'avoir un accident cardio-vasculaire (AVC, insuffisance cardiaque) dans les mois ou les années à venir.

Le profilage du risque est un aspect particulièrement important pour la médecine personnalisée, car il ouvre la voie à la prévention, une source potentiellement gigantesque de bien-être pour les personnes mais aussi d'économies substantielles pour les systèmes de santé.

Afin de comprendre pourquoi et comment l'industrie de la santé tout entière se tourne d'ores et déjà vers la médecine personnalisée, il est important de s'arrêter un instant sur la révolution scientifique qui a déclenché ce changement de paradigme.

Le diagnostic moléculaire, moteur sous-jacent

Tout au long des dix dernières années, l'amélioration de la productivité en R & D a été l'un des principaux enjeux pour les entreprises pharmaceutiques. Alors que la plupart de leurs médicaments les plus vendeurs tombent ou vont tomber dans le domaine public – depuis 2004 et jusqu'à 2012 – et en l'absence d'un nombre suffisant de nouveaux produits pour compenser la perte associée, cette riche industrie a été confrontée à une pression croissante pour aller vers plus d'innovation.

Rationaliser la gestion des projets de R & D, former des alliances, construire des accords à long terme avec des équipes de recherche universitaires ou en biotechnologie, breveter les projets de recherche dans le cadre de structures de partenariat sophistiquées : autant de réponses qui caractérisent ce défi et qui parfois ont été très efficaces. Cependant, aucune de ces approches n'a vraiment abordé le problème qui est aujourd'hui au cœur de la recherche et du développement pharmaceutique. Pour trouver demain de nouveaux médicaments, les scientifiques auront besoin de mieux comprendre les processus moléculaires qui régissent les maladies, et comment la diversité génétique des patients influe sur les résultats des traitements.

Parallèlement, l'industrialisation des techniques de biologie moléculaire a permis d'importants progrès dans la détection et l'analyse de molécules d'une complexité toujours croissante telles que de longs fragments d'ADN / ARN, des protéines, voire des cellules entières. Ces techniques ont permis aux scientifiques de parvenir à une compréhension beaucoup plus précise des processus moléculaires qui sont à l'origine de nombreuses maladies. Le potentiel de ce qu'on appelle maintenant le *diagnostic moléculaire* est immense, non seulement en termes de R & D, mais aussi dans la pratique médicale quotidienne.

À l'autre extrémité du spectre, les systèmes de santé sont de plus en plus sous pression. Ils ne remboursent plus que les médicaments qui apportent un réel plus par rapport aux traitements déjà en place, et dans certains cas, ils ne paient que si le traitement a un résultat positif. Dans un nombre croissant de systèmes de santé, le besoin d'un retour sur investissement – sujet qui était tabou dans le passé – est en train de devenir une réalité.

Le diagnostic moléculaire fournit à ces deux défis la réponse de la science : non seulement il accroît la productivité de R & D, mais il fournit aussi aux cliniciens des outils puissants pour mieux comprendre ce qu'ils font et quelle est l'efficacité réelle de leurs décisions thérapeutiques. Au final, ils traitent mieux leurs patients et pour un coût moindre.

Diagnostic moléculaire et biomarqueurs : quelques définitions

Le diagnostic moléculaire détecte des cibles moléculaires spécifiques par le truchement de sondes sélectives, qui sont toujours associées à une méthode de visualisation. La valeur de ces cibles – appelées *biomarqueurs* – est qu'elles sont corrélées à une maladie ; parfois elles sont même la racine du mal. Les biomarqueurs peuvent être de natures très différentes, allant de la simple petite molécule (comme les métabolites) à des structures complexes comme les protéines, les acides nucléiques ou même des cellules entières.

Trouver le biomarqueur adéquat qui permettra aux cliniciens de comprendre et de suivre avec précision l'évolution de la maladie – ou bien sa réponse à un traitement – est l'un des principaux enjeux de la recherche pharmaceutique aujourd'hui. En effet, il n'y a souvent pas de lien de causalité direct entre un biomarqueur et une maladie ou sa réponse. Certains biomarqueurs peuvent être représentatifs de plusieurs maladies et inversement, il peut être nécessaire de détecter plusieurs biomarqueurs afin de dépister une maladie donnée.

Les technologies de détection et d'amplification ont progressé à pas de géant ces dernières années et sont devenues les principaux moteurs du développement des outils de diagnostic moléculaire. La méthode la plus connue est la Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR), mais il en est d'autres telles que les puces à ADN et ARN (ou "*micro-arrays*"), l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), l'immunohistochimie, la cytométrie en flux (CMF / FACS en anglais) et bien d'autres qui sont à présent arrivées à maturité.

Le rôle des biomarqueurs dans la chaîne de valeur pharmaceutique

Les biomarqueurs jouent un rôle important à tous les niveaux de la chaîne de valeur pharmaceutique : ils interviennent très tôt dans le processus de découverte, puis dans le développement du produit ; ils ont également leur importance au niveau du patient, notamment pour la prévention, le suivi du traitement et la gestion de la maladie.

Les biomarqueurs peuvent être triés en trois catégories ; leur rôle dépend de leur positionnement dans la chaîne de valeur.

Les biomarqueurs de découverte sont des entités moléculaires qui sont généralement identifiées pendant les premières phases du processus de découverte d'un nouveau médicament. Ces biomarqueurs sont liés à la cible biologique, et sont utilisés pour valider les mécanismes de la maladie, pour sonder de potentiels effets toxicologiques ou pour anticiper les variations génétiques potentielles dans la réponse de l'organisme aux médicaments. L'espoir, pour les responsables de R & D pharmaceutique, est que ces biomarqueurs vont aider à atteindre plus rapidement chez l'homme la preuve de concept, ou démonstration de validité : l'idée est d'être en mesure d'effectuer des essais cliniques en toute sécurité, avec de très faibles doses, sur un petit nombre de patients et beaucoup plus précocement, avant même que les essais précliniques ne soit pleinement achevés. Les médicaments qui s'avèreraient ne pas fonctionner lors de ces essais précoces seraient alors éliminés plus tôt, ce qui permettrait par conséquent de tester plus de substances.

Plus tard dans le processus on trouve les biomarqueurs de développement qui peuvent également être d'une grande utilité. Ce sont habituellement les mêmes que ceux qui ont été identifiés lors du processus de découverte, et qui sont utilisés dans les essais cliniques pour fournir des informations préliminaires sur l'efficacité du médicament et sa sécurité, avant qu'on ne soit à même de mesurer des paramètres cliniques d'aucune sorte. Grâce à leur capacité à fournir des informations qui ne seraient pas accessibles à travers un monitoring clinique classique, ils contribuent parfois à accélérer sensiblement le processus de développement. En un mot, afin de mesurer l'efficacité d'un nouveau médicament, de simples tests sanguins peuvent à présent (dans certains cas) remplacer des mois, voire des années d'observation clinique.

Et enfin, nous avons les biomarqueurs commerciaux. Par commercial, nous entendons les biomarqueurs qui ont été officiellement reconnus par les autorités sanitaires comme des outils apportant des informations utiles sur l'état d'un patient et pouvant être utilisés pour prendre des décisions cliniques ; des outils de diagnostic recourant à ces biomarqueurs seront par ailleurs susceptibles d'être remboursés par les systèmes de santé. Ce type de biomarqueur n'est pas nouveau. Pour ne citer que deux exemples, le glucose est reconnu comme biomarqueur du diabète depuis le XIXe siècle (aujourd'hui, il a été remplacé par l'HbA1c) et le PSA (Antigène prostatique spécifique) l'est depuis les années 1980 pour le cancer de la prostate.

Bien que l'on utilise les biomarqueurs depuis fort longtemps, le développement de la biologie moléculaire, la bio-informatique et les méthodes de détection innovantes ont démultiplié les possibilités de façon spectaculaire, et un nouveau type d'outil a émergé : le diagnostic moléculaire. Les premiers exemples emblématiques de ces nouvelles et puissantes technologies sont les "diagnostics compagnons", qui ont été introduits dans le traitement du cancer (d'abord avec l'Herceptine que nous avons mentionnée plus haut) et plus récemment du VIH, où certains traitements onéreux n'ont été prescrits qu'à condition que le patient réponde à un test génétique spécifique. D'autres exemples bien connus sont les tests de dépistage de routine des maladies infectieuses (VIH), dont le degré de spécificité et de sensibilité est très élevé.

Les diagnostics moléculaires sont les outils de la médecine moderne. Ils permettent aux cliniciens d'identifier les signes avant-coureurs des maladies, de choisir le bon traitement en fonction des profils génétiques (diagnostics "compagnons"), de superviser l'efficacité des traitements et, bien mieux informés, de prendre de meilleures décisions en fonction du profil particulier de chaque patient et de sa réaction aux traitements antérieurs. Les diagnostics moléculaires ont également un rôle économique à jouer, car ils pourraient très bien conduire dans certains cas à des économies substantielles en évitant au médecin de prescrire inutilement des traitements coûteux.

L'impact économique de la médecine personnalisée

La demande mondiale pour les produits et services de santé est estimée à l'heure actuelle à 5500 milliards de dollars, et elle devrait atteindre 12 000 milliards de dollars à l'horizon 2030. La médecine personnalisée va transformer ce marché sur deux plans : premièrement en fournissant des traitements plus efficaces, et deuxièmement en offrant le moyen de faire des économies.

Des traitements plus efficaces. Pour un médecin, la valeur intrinsèque du diagnostic moléculaire ne réside bien sûr pas dans le traitement d'une maladie, mais dans *l'information* que ce diagnostic viendra fournir. Cette information peut être inestimable, car elle aide les médecins à prendre de meilleures décisions sur la façon de traiter un patient. Par ailleurs elle est parfois considérée par les autorités sanitaires comme une condition préalable pour la prescription d'une molécule, comme c'est le cas en médecine stratifiée.

L'Herceptine a été le premier médicament issu de la médecine stratifiée à être autorisé. Elle traite le cancer du sein et fonctionne extrêmement bien, mais *seulement* pour des femmes qui surexpriment un gène spécifique, appelé HER-2. Elle est donc commercialisée avec un kit de diagnostic HER-2 et n'est remboursée par les systèmes de santé que si le test est positif. L'Herceptine est l'un des médicaments les plus vendus

aujourd'hui (pour un total de plus de 5 milliards de dollars). A l'avenir, ce type de produit deviendra monnaie courante : demain, les assureurs de la santé ne paieront plus pour des médicaments, mais pour des résultats. C'est précisément là ce que la médecine personnalisée peut apporter : une façon de maximiser l'efficacité des traitements.

La réduction des dépenses. Même si certaines formes de médecine personnalisée (telles que les vaccins contre des cancers ou l'ingénierie tissulaire) sont onéreuses et vont peser sur les systèmes de santé, d'autres vont contribuer à réduire la facture. La médecine préventive, en particulier, est une solution à long terme contre l'explosion des dépenses de santé : comme chacun sait, il est beaucoup moins cher de dépister et de prévenir une maladie que de la traiter lorsqu'elle s'est déclarée. Il est désormais possible, par exemple, de détecter des "indicateurs précoces" (biomarqueurs), de sorte que des mesures efficaces pourront être prises en amont - avant que la maladie ne se déclenche. Le coût total direct et indirect des maladies cardio-vasculaires et accidents vasculaires cérébraux aux Etats-Unis a été estimé à 450 milliards de dollars en 2008. Réduire la facture de seulement 10% aurait déjà un impact économique énorme.

Les évolutions à venir

La découverte de la structure en double hélice de l'ADN par Watson et Crick en 1953 a ouvert une nouvelle ère : le développement de la biologie moléculaire. Durant la seconde moitié du XXe siècle, les biologistes et les médecins ont fait énormément progresser notre compréhension des mécanismes de la vie. Cette progression a été considérablement accélérée grâce au développement d'outils de diagnostic moléculaire, qui permettent aujourd'hui aux médecins de réellement comprendre les mécanismes intimes, moléculaires, des maladies. Et ce que ces outils apportent, c'est de l'information : de l'information qui peut sauver ou prolonger la vie, éviter la douleur, sécuriser le patient, et aider le praticien à prendre la bonne décision.

Chaque être humain est une personne unique avec sa propre histoire, ses besoins et ses objectifs personnels, et veut être considéré en tant que tel. La promesse de la médecine personnalisée est qu'à l'avenir, la technologie permettra aux professionnels de la santé d'accomplir quelques pas de plus pour se rapprocher de ce besoin fondamental.

(Ce contenu est issu de [ParisTech Review](#) où il a été publié à l'origine sous le titre [Médecine personnalisée : la révolution est en marche](#). Nous vous invitons à vous [abonner gratuitement à ParisTech Review](#).) - Groupe 'Les échos' - Tous droits réservés - Les Echos 2012.

Source <http://blogs.lesechos.fr/paristech-review/medecine-personnalisee-la-revolution-est-en-marche-a7747.html>

Addenda - References

Academic

- Steven M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", *Nature Reviews*, 9, March 2010, 203.
- Iain Miller et al., "Market access challenges in the EU for high medical value diagnostic tests", *Personalized Medicine* (2011), 8(2)

- Cepton Strategies, “Les perspectives de l’industrie pharmaceutique à l’horizon 2020”, septembre 2011

Online

- [“The revolution of molecular diagnostics”](#) (Cepton Strategies)
- [“Pharma 2015: le nouveau modèle”](#) (Cepton Strategies)

This content is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License

You are free to share, copy, distribute and transmit this content - Source

<http://www.paristechreview.com/2011/11/08/medecine-personnalisee-revolution/>

« **Médecine personnalisée** », la part du bluff et celle de la réalité.

Document ‘Science et pseudo-sciences’. Auteur : Bertrand Jordan, biologiste moléculaire, Directeur de recherche émérite au CNRS. Auteur de nombreux articles et d’une dizaine de livres sur la génétique et ses applications... SPS n° 292, octobre 2010

L’idée (ou le fantasme) de la médecine personnalisée peut se résumer ainsi : on va très prochainement pouvoir accéder à la totalité de l’information génétique d’une personne, en déduire l’ensemble de ses prédispositions à différentes maladies (et même à certains comportements) ainsi que sa réaction à différents types de traitements et de médicaments. On pourra alors adopter des conduites de prévention ciblées et efficaces, et traiter l’affection, lorsqu’elle apparaîtra, avec le médicament présentant le meilleur rapport entre efficacité et effets indésirables. Au-delà de l’information génétique proprement dite, la mesure d’autres paramètres (niveau d’expression de gènes, présence de différentes protéines, état de certains récepteurs) fournira des « biomarqueurs »¹ supplémentaires permettant d’adapter finement le traitement à l’état du patient.

Au niveau de l’accès à l’information génétique intégrale, il s’agit bien d’une réalité maintenant proche (moins de cinq ans à coup sûr). Les nouvelles techniques de séquençage d’ADN apparues depuis 2005 sont de plus en plus rapides et efficaces, et dès aujourd’hui la lecture intégrale de l’ADN d’une personne revient à moins de 10 000 €². Les progrès continuent à un rythme rapide et il est très vraisemblable que le « génome à 1000 dollars » devienne une réalité d’ici deux à trois ans. Il sera alors bien plus rationnel d’obtenir cette information systématiquement pour chaque individu (à la naissance, par exemple) plutôt que de pratiquer des analyses d’ADN ciblées lorsque le besoin en apparaît.

La traduction de cette information génétique en termes de physiopathologie (le passage du « génotype » au « phénotype ») est par contre encore très imparfaite. Bien entendu, certaines mutations entraînent systématiquement une pathologie précise (comme pour la mucoviscidose, les myopathies, la chorée de Huntington...), mais, en général, la composante génétique d’une maladie implique des dizaines, des centaines de gènes dont certains variants ont un effet aggravant ou, au contraire, protecteur. Nos connaissances sont encore très incomplètes, et les entreprises qui à l’étranger (USA) offrent de réaliser un profil génétique (actuellement beaucoup moins précis que le séquençage intégral) ne fournissent à leurs clients que des informations très vagues (« risque d’arthrite rhumatoïde accru de 20 % », c’est-à-dire, risque absolu passant de 1 % à 1, 2 %). La validité même de ces chiffres est sujette à caution dans la mesure où ils ont été établis sur des groupes de population auxquels le client n’appartient pas nécessairement... La

traduction médicale de l'information génétique est donc très partielle et entachée de grandes incertitudes.

Photo : Une vision du futur proche : la carte Vitale contenant la séquence d'ADN du patient ?

Cependant, les choses changent rapidement. Le passage prochain du pro-fil génétique (établi sur 500 000 à 1 000 000 de points dans le génome) à la lecture intégrale des trois *milliards* de bases de ce génome va donner une information beaucoup plus fine – incluant, en particulier, les mutations rares qui, pour des raisons techniques, ne sont guère représentées dans les profils actuels. Et la poursuite des grandes études de corrélation entre pathologies et constitution génétique³ (études qui vont elles aussi passer à la séquence) va améliorer peu à peu la traduction du génotype en phénotype, y compris pour les maladies dont la part génétique est complexe (soit la grande majorité). Cette transition est déjà bien amorcée pour divers types de cancers pour lesquels la connaissance des caractéristiques génétiques de la cellule tumorale est déterminante pour le choix du traitement⁴. On peut ainsi espérer, à terme, éradiquer la pratique de chimiothérapies peu spécifiques et fortement délabrantes, et combiner la chirurgie avec le traitement par des molécules ayant une action réellement ciblée sur les cellules tumorales. Il est certain que cette approche va s'étendre au domaine de la santé en général et que l'on va de plus en plus vers des traitements ciblés, fondés sur la connaissance du génome du patient et sur des informations scientifiques constamment mises à jour.

Au-delà de la génétique, il faut d'ailleurs élargir le propos à l'ensemble des biomarqueurs qui deviennent accessibles. Il peut s'agir de données concernant l'ADN comme ci-dessus, mais aussi du niveau d'expression d'un ensemble de gènes, de la présence de diverses protéines, de concentrations de métabolites, ou de l'activité d'enzymes comme les kinases. Le biomarqueur peut être simple ou, le plus souvent, complexe, impliquant la mesure simultanée d'un nombre important d'entités et donc une technologie sophistiquée. Le champ d'application des biomarqueurs est très large et concerne potentiellement toutes les pathologies. Ce domaine de recherches est en plein développement, avec, encore une fois, beaucoup d'exagérations et d'affirmations peu rigoureuses, qu'il s'agisse de la validité statistique des corrélations repérées ou de l'utilité clinique réelle de l'information fournie. On peut néanmoins penser que la phase critique actuelle va déboucher sur une clarification et un renforcement des exigences et que des biomarqueurs réellement valides et utiles émergeront de ces travaux : il deviendra alors indispensable de les déterminer avant tout traitement.

Photo - L'interprétation médicale d'une séquence d'ADN n'est pas évidente...

La médecine personnalisée n'est donc pas qu'un fantasme, le concept comporte une part de vérité qui va aller croissant. Les conséquences sur le système de santé sont multiples. Les médicaments vont de plus en plus s'adresser à un sous-ensemble de patients génétiquement défini, ce qui n'est pas sans poser de sérieux problèmes aux industriels de la pharmacie (déchéance du modèle de *blockbuster*⁵ mais peut paradoxalement permettre d'accélérer les essais cliniques en les pratiquant sur des groupes d'individus sélectionnés. L'importance du diagnostic va s'accroître, notamment – mais pas seulement – pour tous les cancers, et la mise à jour incessante des connaissances sera essentielle pour tirer le maximum de sens clinique des informations génétiques et des

biomarqueurs en général. Il faudra donc disposer à l'hôpital d'installations et de personnels capables d'obtenir ces informations et de les interpréter. Le rôle de molécules ciblées, efficaces et présentant peu d'effets secondaires, va s'accroître au détriment des thérapeutiques généralistes, et réduire les temps d'hospitalisation. Il s'agit là de tendances lourdes dont l'orientation ne fait aucun doute. Seul le calendrier présente quelques incertitudes. La pratique de la médecine va donc changer. Espérons que notre système de santé, qui est (encore) l'un des meilleurs au monde, saura s'adapter à cette nouvelle donne...

¹ Biomarqueur : tout paramètre biologique mesurable qui fournit des informations pour le diagnostic, le pronostic ou le choix du traitement, pour tout type de maladie.

² Il s'agit là de données vérifiées et d'offres commerciales existantes, et non d'extrapolations publicitaires ou journalistiques.

³ Etudes dites WGAS, Whole Genome Association Studies. Il s'en est déjà pratiqué plus de 500, portant à chaque fois sur des milliers de malades et de témoins.

⁴ Pour les leucémies, la présence d'un réarrangement chromosomique impliquant les gènes BCR et Abl permet un traitement très efficace par le Gleevec.

⁵ Médicament largement prescrit et générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires.

Source <http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1500>

Mitochondrie – Introduction d'un article Wikipédia

Une **mitochondrie** (du [grec](#) *mitos*, fil et *chondros*, grain) est un [organite](#) à l'intérieur d'une [cellule eucaryote](#), dont la taille est de l'ordre du [micromètre](#). Son rôle [physiologique](#) est primordial, puisque c'est dans les mitochondries que l'énergie fournie par les [molécules organiques](#) est récupérée sous forme d'[ATP](#) (énergie contenue dans la liaison phosphate-phosphate), la source principale d'énergie pour la cellule eucaryote, par le processus d'[oxydation phosphorylante](#).

L'ensemble des mitochondries d'une cellule constitue ce que l'on appelle son [chondriome](#).

Sommaire

- [1 Historique](#)
- [2 Structure](#)
- [3 Origine](#)
- [4 Génome mitochondrial](#)
- [5 Protéome mitochondrie](#)
 - o [5.1 Protéines mitochondriales codées par le génome mitochondrial](#)
 - o [5.2 Protéines mitochondriales codées par le génome nucléaire](#)
 - o [5.3 Chez l'Homme](#)
- [6 Fonctionnement](#)
- [7 Poisons mitochondriaux](#)
- [8 Maladies mitochondriales](#)
- [9 Notes et références](#)
- [10 Liens externes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Mitochondrie>

Oncogène

Les **oncogènes** sont une catégorie de [gènes](#) dont l'expression favorise la survenue de [cancers](#). Ce sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines (protéines anormales stimulant la division et la différenciation cellulaire) et déclenchent une prolifération désordonnée des [cellules](#). Le terme vient du [grec](#) *onkos*, signifiant vrac, masse ou [tumeur](#).

Le terme *oncogène* peut désigner aussi des virus qui provoquent l'apparition de cancers. On parle d'[oncovirus](#).

Sommaire

[[masquer](#)]

- [1 Introduction](#)
- [2 Oncogènes](#)
 - o [2.1 Sémantique et histoire du terme](#)
 - o [2.2 Oncogènes et cancers](#)
 - o [2.3 Différents oncogènes](#)
 - o [2.4 Les oncogènes comme cibles pour le développement de nouvelles thérapies](#)
- [3 Notes et références](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - o [4.1 Article connexe](#)
 - o [4.2 Liens externes](#)

Introduction[[modifier](#)]

Notre organisme est composé d'environ 10^{14} [cellules](#) réparties dans plus de 200 types cellulaires différents qui composent les [tissus](#) (cellules sanguines, nerveuses, germinales, etc.). La prolifération cellulaire au sein de ces tissus est rigoureusement contrôlée au cours de notre vie ; certaines [cellules](#) (les [neurones](#)) ne nécessitant pas un renouvellement constant, d'autres étant perpétuellement en cours de multiplication (cellules sanguines ou de la peau). Le contrôle de cette multiplication cellulaire normale se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre facteurs activateurs (stimulateurs de la division cellulaire) et facteurs inhibiteurs (freins de la division cellulaire). Toute altération de cet équilibre, ou homéostasie cellulaire, peut faire pencher la balance soit du côté inhibiteur, dans ce cas la [cellule](#) meurt et disparaît, soit du côté activateur et la cellule se divise de façon incontrôlée et peut donner naissance à un [cancer](#).

De manière schématique, on peut faire une analogie entre une voiture et une [cellule](#). Lorsque les systèmes qui contrôlent l'accélérateur et les freins de la voiture sont en bon état, celle-ci va donc pouvoir avoir une vitesse de croisière parfaitement contrôlée. Une voiture dans laquelle l'accélérateur serait activé en permanence ou bien ayant une absence totale de frein est donc lancée dans une course folle qui ne peut plus être arrêtée sauf par une catastrophe ! Dans les cellules cancéreuses, cela se passe exactement de la même façon.

Il y a trois grandes catégories de [gènes](#) associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes (cet article), les gènes suppresseur de tumeurs et les gènes de [Réparation de l'ADN](#).

Les **proto-oncogènes** sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (les accélérateurs). Ils deviennent hyper-actifs et leur modification (en oncogène) est dominante car il suffit qu'une des deux copies du [gène](#) soit modifiée. On a identifié actuellement plus de 100 proto-oncogènes. Les plus connus sont les [gènes](#) Ha-ras, myc, ou abl.

La seconde catégorie comprend les **gènes suppresseurs de tumeurs** qui sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire (les freins).

Il existe également les **gènes de réparation** qui sont capables de détecter et de réparer les [lésions de l'ADN](#) qui ont modifié les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur. Ces systèmes de réparation sont également inactivés dans les cellules cancéreuses.

Les cancers sont des pathologies génétiques c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes décrits ci-dessus. Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des [cancers](#) ne sont donc pas héréditaires. Les [cancers](#) familiaux (10 % des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de notre organisme, gamètes incluses, elle peut donc être transmise à la descendance.



Schémas à consulter à la source- L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes (tous les gènes sont donc présent à l'état de deux copies par cellules à l'exception des cellules germinales et on fait abstraction des chromosomes sexuels X et Y). L'altération d'une copie d'un proto-oncogène produit une protéine dont l'activité diffère fortement de celle du produit normale (par exemple expression très augmentée ou encore présence du produit dans des cellules inappropriés). Cette protéine mutée stimule de façon constante la division cellulaire qui ne sera plus régulée normalement. Cette altération est dite dominante car la production de protéine altérée par une seule des deux copies du proto-oncogène est nécessaire et suffisante pour altérer sa fonction

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Oncog%C3%A8ne>

Phosphorylation oxydative - Article Wikipédia



Cet article est une [ébauche concernant la biochimie](#). Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

La **phosphorylation oxydative** est une [voie métabolique](#) qui utilise l'énergie libérée par l'[oxydation](#) des [nutriments](#) pour la production d'[adénosine triphosphate](#).

Voir aussi

- [Chaîne respiratoire](#)

Source http://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphorylation_oxydative

Photosynthèse - 'Note de Futura-Sciences'

La photosynthèse est une réaction biochimique énergétique qui se déroule chez les plantes.

Rôle de la photosynthèse

La photosynthèse a pour but de créer de l'énergie (sous forme de [glucide](#)) à partir de l'énergie lumineuse provenant du [soleil](#). Les organismes qui utilisent le mécanisme de [photosynthèse](#) sont [autotrophes](#) car ils fabriquent des matières organiques à partir de matières inorganiques.

Mécanisme de la photosynthèse

L'énergie solaire est utilisée pour oxyder l'eau et réduire le [gaz carbonique](#) afin de synthétiser des substances organiques (glucides). Ce phénomène a lieu dans les chloroplastes, un [organite](#) spécifique des plantes, au niveau des membranes des [thylakoïdes](#) où se situent les photosystèmes I et II et les [cytochromes](#).

Bilan énergétique de la photosynthèse

Il faut six [molécules](#) de dioxyde de [carbone](#) et six molécules d'eau pour synthétiser une molécule de [glucose](#), relâchant six molécules de dioxygène, grâce à l'énergie lumineuse.



Mais ce bilan est en fait décomposé en deux étapes successives :

- les réactions photochimiques (phase claire) : $12 \text{ H}_2\text{O} + \text{lumière} \rightarrow 6 \text{ O}_2 + \text{énergie chimique (24 H)}$;
- le [cycle de Calvin](#) (phase sombre) : $6 \text{ CO}_2 + \text{énergie chimique (24 H)} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{ H}_2\text{O}$.

La photosynthèse est un mécanisme spécifique des plantes vertes. © Jon Sullivan, Wikimedia, domaine public

Source http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/botanique-2/d/photosynthese_227/

Photosynthèse - Introduction d'un article XWikipédia

La **photosynthèse** (grec φῶς *phōs*, lumière et σύνθεσις *sýnthesis*, composition) est le processus [bioénergétique](#) qui permet aux plantes et à certaines bactéries de synthétiser de la [matière organique](#) en exploitant la [lumière](#) du soleil. Les besoins nutritifs de ces organismes sont du [dioxyde de carbone](#), de l'[eau](#) et des [sels minéraux](#). La photosynthèse est à la base de l'[autotrophie](#) de ces organismes. La photosynthèse est la principale voie de transformation du [carbone](#) minéral en [carbone organique](#). En tout, les organismes photosynthétiques assimilent environ 100 milliards de [tonnes](#) de carbone en [biomasse](#), chaque année¹.

La photosynthèse se déroule dans les membranes des [thylakoïdes](#), chez les [plantes](#), les [algues](#) et les [cyanobactéries](#), ou dans la [membrane plasmique](#) chez les bactéries photosynthétiques. Une conséquence importante est la libération de molécules de [dioxygène](#).

Sommaire

- [1 La découverte du mécanisme](#)
- [2 Vue générale](#)
- [3 Le support de la photosynthèse](#)
- [4 Les deux phases de la photosynthèse](#)
 - o [4.1 Les réactions photochimiques ou phase claire](#)
 - [4.1.1 Le photosystème II](#)
 - [4.1.2 Le photosystème I](#)
 - [4.1.3 La photophosphorylation cyclique](#)
 - o [4.2 Le cycle de Calvin ou phase chimique non photo-dépendante \(ou « phase sombre », expression désormais désuète\)](#)
- [5 Les différents types de fixation du carbone](#)
 - o [5.1 Le mécanisme des plantes en C3](#)
 - o [5.2 Le mécanisme des plantes en C4](#)
 - o [5.3 Le mécanisme des plantes CAM \(*Crassulacean Acid Metabolism*\)](#)
- [6 Cas particuliers de photosynthèse](#)
 - o [6.1 Photosynthèse chez un animal](#)
 - o [6.2 Photosynthèse artificielle](#)
- [7 Production d'oxygène & captage d'énergie](#)
- [8 Notes](#)
- [9 Références](#)
- [10 Voir aussi](#)
 - o [10.1 Articles connexes](#)
 - o [10.2 Liens externes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Photosynth%C3%A8se>

Potentiel d'oxydo-réduction - Extrait d'un article Wikipédia

Le **potentiel d'oxydo-réduction**, ou **potentiel redox**, est une grandeur empirique exprimée en [volt](#) (de symbole **V**) et notée E. Ce potentiel est exprimé par rapport à une référence, souvent mesurée par une [électrode normale à hydrogène \(ENH\)](#), d'où l'unité **V/ENH** rencontrée dans certains ouvrages. Cette mesure est appliquée aux [couples](#)

[d'oxydo-réduction](#) pour prévoir la réactivité des espèces chimiques entre elles. Par convention, le potentiel standard E° est mesuré par rapport au couple [proton/hydrogène](#) (H^+ / H_2), de potentiel nul.

Sommaire

- [1 Mesure](#)
 - o [1.1 Différence de potentiel redox : \$\Delta E^\circ\$](#)
 - [1.1.1 Exemples](#)
- [2 Oxydant et réducteur](#)
- [3 Potentiels standard d'oxydo-réduction à 25 °C](#)
- [4 « Noblesse » d'un métal](#)
- [5 Applications pratiques](#)
- [6 Notes et références](#)
- [7 Articles connexes](#)

Mesure [[modifier](#)]

La mesure d'un potentiel d'électro-réduction se fait expérimentalement à l'aide de deux demi-piles. Pour obtenir le potentiel standard d'un couple redox, l'une de ces piles doit mettre en œuvre le couple de référence H^+ / H_2 , et l'autre celui dont on veut mesurer le potentiel.

Concrètement, les deux demi-piles sont constituées chacune d'un [soluté](#) et d'une [électrode](#), les solutés sont reliés entre eux par un [pont salin](#) qui leur permet d'échanger des [ions](#), et les électrodes sont reliées entre elles par un circuit électrique sur lequel est placé un [voltmètre](#). Les deux demi-piles, une fois reliées, forment une pile électrique fournissant un [courant continu](#), alimenté par les réactions chimiques qui ont lieu spontanément aux électrodes dès lors qu'est formée la pile.

-Le sens de courant électrique donne le signe du potentiel (négatif si les électrons vont vers H^+/H_2 et positif au contraire).

-Le voltmètre donne la valeur du potentiel du couple redox.

-Les couples ayant des E° élevés (positifs) impliquent des oxydants forts.

-Les couples ayant des E° très bas (négatifs) impliquent des réducteurs forts

Ce potentiel peut dépendre du contexte chimique et notamment du [pH](#), et même du contexte physique : les effets de la lumière sont mis à profit aussi bien par la nature dans la [photosynthèse](#), que par l'homme dans la [photographie](#).

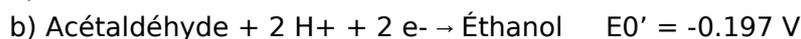
Les chimistes utilisent des tables déjà définies, elles fournissent les potentiels mesurés dans les conditions standard de pression et de température (25 °C, 1 bar) par rapport au couple H⁺/ H₂.

Différence de potentiel redox : $\Delta E0'$ [[modifier](#)]

Pour une réaction redox on peut définir la différence de potentiel redox $\Delta E0'$:

$$\Delta E0' = E0'(\text{accepteur}) - E0'(\text{donneur})$$

Exemples [[modifier](#)]



Réaction redox:



Règle générale:

Les réactions redox spontanées possèdent un $\Delta E > 0$

Oxydant et réducteur [[modifier](#)]

La référence du potentiel d'oxydo-réduction est celui de l'[eau](#) pure, conventionnellement fixé à zéro. Les corps dits « oxydants » sont les oxydants des couples ayant un potentiel positif (ils captent des électrons, ce qui se traduit par une charge électrique négative) ; les corps dits « réducteurs » sont les réducteurs des couples ayant un potentiel négatif (ils cèdent des électrons, d'où une charge électrique positive). Les valeurs caractéristiques des potentiels sont de l'ordre de quelques volts.

On voit là que l'on a deux significations différentes pour les termes « oxydant » et « réducteur » :

- la signification liée à une réaction d'oxydo-réduction donnée (capteur ou émetteur d'électron dans la réaction) ;
- la signification liée au potentiel d'oxydo-réduction : un « réducteur » est un corps qui joue le rôle de réducteur dans de nombreuses réactions, un « oxydant » est un corps qui joue le rôle d'oxydant dans de nombreuses réactions, mais un « oxydant » peut parfois être un réducteur s'il est face à un « oxydant » plus fort et qu'il peut encore s'oxyder.

C'est cette deuxième signification qui est utilisée ici. Les « oxydants » les plus forts ne peuvent pas s'oxyder eux-mêmes et sont donc toujours des oxydants, les « réducteurs » les plus forts ne peuvent pas se réduire eux-mêmes et sont donc toujours des réducteurs. Mais certains corps peuvent être alternativement oxydants et réducteurs, comme par exemple l'[eau](#) ou le [monoxyde de carbone](#).

Les oxydants les plus forts dans cette échelle sont les [halogènes](#) (F₂, Cl₂...), l'ion [permanganate](#) (MnO₄⁻) en milieu acide, l'ion [hypochlorite](#) (ClO⁻), le [dioxygène](#) (O₂), le [soufre](#) (S).

Des réducteurs classiques sont les [métaux](#), le [carbone](#) et l'[hydrogène](#) solide¹.

Lire l'article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_d%27oxydo-r%C3%A9duction

Réaction d'oxydo-réduction – Extrait d'un article Wikipédia



Des informations de cet article ou section devraient être mieux reliées aux sources mentionnées dans la bibliographie ou en liens externes. Améliorez sa [vérifiabilité](#) en les [associant par des références](#).

Une **réaction d'oxydo-réduction** est une [réaction chimique](#) au cours de laquelle se produit un échange d'[électrons](#). L'espèce chimique qui capte les électrons est appelée « oxydant » ; celle qui les cède, « réducteur ». On abrège couramment l'oxydo-réduction par "redox".

Les réactions d'oxydo-réductions constituent une grande famille comprenant de nombreuses réactions chimiques, puisqu'elles interviennent dans les [combustions](#), certains dosages [métallurgiques](#), la [corrosion](#) des métaux, l'[électrochimie](#) ou la [respiration cellulaire](#). Ces réactions jouent en particulier un rôle fondamental en [biologie](#), dans la transformation de l'oxygène au sein des corps vivants. Elles sont également massivement utilisées par l'industrie humaine, à l'exemple de l'obtention de la [fonte](#) à partir de minerais composés d'oxyde de fer, par réduction, puis de fer et d'acier à partir de la fonte, par oxydation.

Cette variété s'explique par la mobilité, la légèreté et l'omniprésence dans toutes les formes de la matière de l'[électron](#).

Sommaire

- [1 Définitions](#)
 - [1.1 Première définition](#)
 - [1.2 Définitions plus modernes](#)
- [2 Vocabulaire](#)
- [3 Équilibre des équations de réaction](#)
- [4 Potentiel d'oxydo-réduction](#)
- [5 Principaux couples d'oxydants-réducteurs](#)
- [6 Réactions d'oxydo-réduction sans transfert évident d'électrons ^{\[1\]}](#)
 - [6.1 Position du problème](#)
 - [6.2 Généralisation de la notion de transfert d'électrons](#)
 - [6.2.1 Formation d'une liaison chimique et électronégativité](#)
 - [6.2.2 Transfert total d'électrons](#)
 - [6.2.3 Transfert total fictif \(virtuel\)](#)
 - [6.2.4 Application à la réaction \$2 \text{H}_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}\$](#)
 - [6.3 Nombre d'oxydation d'un élément](#)
 - [6.4 Généralisation de l'oxydo-réduction](#)
 - [6.5 Utilisation des nombres d'oxydation](#)
- [7 Notes et références](#)
- [8 Bibliographie](#)
- [9 Voir aussi](#)
 - [9.1 Articles connexes](#)
 - [9.2 Liens externes](#)

Définitions [[modifier](#)]

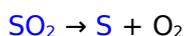
Première définition [[modifier](#)]

Suite à des expériences avec le [mercure](#), [Lavoisier](#) met en évidence en [1772](#) le rôle du [dioxygène](#) dans certaines réactions d'oxydo-réduction. Il pose les premières définitions :

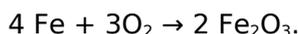
- L'[oxydation](#) signifie « combinaison avec l'oxygène ». Par exemple :



- Une [réduction](#) est « l'extraction d'un [métal](#) de son oxyde », définition déjà utilisée en métallurgie. Par exemple :



Dans le langage courant, l'oxydation est la [réaction chimique](#) dans laquelle un composé se combine avec un ou plusieurs [atomes](#) d'[oxygène](#). Comme l'oxydation du [fer](#) qui produit la rouille :



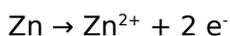
Ce n'est qu'au [XX^e siècle](#), après la découverte de l'électron ([J.J. Thomson, 1897](#)) et l'introduction du [modèle atomique](#) de [Bohr \(1913\)](#) que les réactions chimiques ont été réexaminées à la lumière de ces nouveaux modèles et que des similitudes observées permirent de dégager progressivement le concept actuel d'oxydo-réduction qui s'exprime en termes de transferts d'électrons.

Les réactions d'oxydo-réduction par voie sèche (échange de dioxygène) sont efficacement décrites par les [diagrammes Ellingham](#). L'outil principal des réactions redox en milieu aqueux étant la formule de Nernst

Définitions plus modernes [\[modifier\]](#)

Pour faciliter l'étude des réactions, on utilise un outil qui associe (parfois abstraitement) à chaque atome d'un composé un [nombre d'oxydation](#) (n.o.) qui symbolise la valeur de la charge portée. (Fe^{2+} a un nombre d'oxydation de 2.)

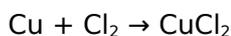
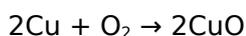
- Une oxydation est une perte d'électrons (donc une augmentation du n.o., les électrons étant chargés négativement). Par exemple :



- Ce don d'électrons ne se produit que s'il existe un corps susceptible de les accepter.
- Le phénomène inverse (acceptation des électrons) est appelé la réduction.
- Une réduction est un gain d'électrons (donc une diminution du n.o., les électrons étant chargés négativement). Par exemple :



Ainsi, les « combinaisons avec l'oxygène » ne sont qu'un cas particulier des réactions d'oxydo-réduction. Voici deux réactions avec le cuivre :



La première combine le [cuivre](#) et le dioxygène tandis que la seconde combine le cuivre et le dichlore. Le chlore et l'oxygène ont un point commun : ce sont des éléments plus [électronégatifs](#) que le cuivre.

L'oxydation d'un corps s'accompagne toujours de la réduction d'un autre (les électrons ne peuvent pas circuler seuls et sont nécessairement captés), on parle d'une réaction d'oxydo-réduction. L'oxydation est une demi-réaction de l'oxydo-réduction et la réduction est l'autre demi-réaction.

Vocabulaire [\[modifier\]](#)

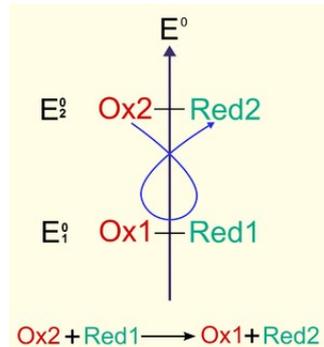


Schéma - Prévision du sens d'une réaction d'oxydo-réduction en utilisant la règle du gamma

Dans une oxydo-réduction,

- l'élément qui cède un ou des électron(s) est appelé « réducteur »,
- l'élément qui capte un ou des électron(s) est appelé « oxydant ».

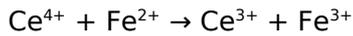
Le réducteur s'oxyde (réaction d'oxydation), l'oxydant se réduit (réaction de réduction). L'oxydo-réduction se compose donc de deux demi-réactions : une oxydation et une réduction.

- *Oxydation*
réducteur(1) = oxydant(1) + ne^- (les flèches n'apparaissent que si la réaction est totale, quand $K > 10\,000$)
- *Réduction*
oxydant(2) + ne^- = réducteur(2)
- *Oxydo-réduction* (« somme » de l'oxydation et de la réduction)
oxydant(2) + réducteur(1) → oxydant(1) + réducteur(2)

Exemple :



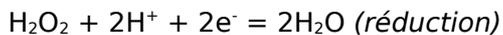
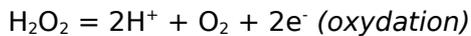
d'où la réaction bilan :



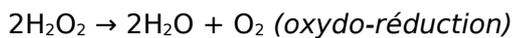
Un réducteur oxydé (=forme oxydée) est un oxydant, et un oxydant réduit (=forme réduite) est un réducteur. On définit ainsi le **couple oxydant-réducteur** (aussi appelé « couple redox ») qui se compose de l'oxydant et du réducteur conjugué (l'oxydant réduit). On le note sous la forme : *Oxydant / Réducteur*.

En biochimie, et notamment à propos de la synthèse des molécules prébiotiques, on parle de réactions se produisant dans une atmosphère oxydante, c'est-à-dire en présence d'oxygène, par opposition à une atmosphère réductrice, contenant par exemple du gaz carbonique.

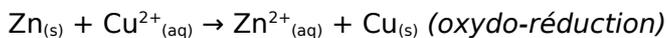
Certain composés chimiques peuvent se comporter aussi bien en oxydant qu'en réducteur. C'est notamment le cas de l'[eau oxygénée](#), dont on dit qu'elle se [dismute](#), et qui par conséquent ne peut être conservée longtemps :



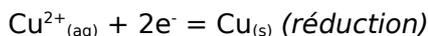
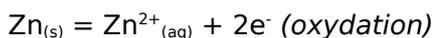
Soit au final :



On a par exemple les couples oxydant-réducteur [Cu²⁺/Cu](#) et [Zn²⁺/Zn](#), qui donnent la réaction en [solution aqueuse](#) :



Cette réaction peut se décomposer en une réduction (de l'oxydant) et une oxydation (du réducteur):



Les deux demi-réactions d'oxydation et de réduction peuvent réellement être séparées dans certains cas (c'est-à-dire qu'elles ne se produisent pas au même endroit), ce qui permet de générer un [courant électrique](#) (c'est ce qui se passe dans les [piles électriques](#)). Dans les autres cas, par exemple dans l'exemple donné, elles n'ont qu'un intérêt formel (les électrons libres n'existent pas dans l'eau).

Équilibre des équations de réaction

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9action_d%27oxydo-r%C3%A9duction

Respiration – Introduction d'un article Wikipédia



Cet article est une [ébauche](#) concernant la [biologie](#) et la [médecine](#). Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).



Dans le langage courant, la **respiration** désigne à la fois les échanges gazeux (rejet de [dioxyde de carbone](#), CO₂, appelé parfois de façon impropre « gaz carbonique », et absorption de [dioxygène](#) O₂, ou appelé couramment « oxygène ») et la [respiration cellulaire](#) qui permet, en dégradant du [glucose](#) grâce au dioxygène, d'obtenir de l'énergie. Les échanges gazeux assistent la respiration cellulaire en lui fournissant le dioxygène et en le débarrassant du dioxyde de carbone produit.

Pour certains organismes, ces échanges se réalisent directement par diffusion aux travers des parois cellulaires. Pour d'autres, des organes spécialisés se sont formés, permettant ainsi d'augmenter les quantités de gaz brassés. Il existe plusieurs types d'organes :

- les [branchies](#), qui sont les adaptations respiratoires des animaux aquatiques, poissons, mais aussi certains [annélides](#) (vers), [échinodermes](#) (étoiles de mers...) et [mollusques](#).
- les [poumons](#), qui sont les adaptations des vertébrés terrestres.

Dans le cas des animaux qui possèdent des poumons, on parle de [ventilation pulmonaire](#) pour désigner l'ensemble des mécanismes qui permettent les transferts de gaz entre les milieux extérieur et intérieur (le sang).

Sommaire

- [1 Aspect biochimique](#)
- [2 La respiration chez l'être humain](#)
- [3 Classification des sujets liés à la respiration](#)
 - o [3.1 Par maladie et urgences](#)
 - o [3.2 Par médication](#)
 - o [3.3 Par soins intensifs et médecine d'urgence](#)
 - o [3.4 Par autres sujets médicaux](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - o [4.1 Articles connexes](#)
 - o [4.2 Liens externes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Respiration>

Tomographie par émission de positons - Introduction d'un article de Wikipédia

La **tomographie par émission de positons (TEP)**, dénommée **PET** ou **PET scan** pour « *positron emission tomography* » dans la terminologie anglo-saxonne, est une méthode

d'[imagerie médicale](#) pratiquée par les spécialistes en [médecine nucléaire](#) qui permet de mesurer en [trois dimensions](#) l'activité [métabolique](#) d'un [organe](#) grâce aux émissions produites par les [positons](#) (ou [positrons](#)) issus de la [désintégration](#) d'un produit [radioactif](#) injecté au préalable.

La TEP repose sur le principe général de la [scintigraphie](#) qui consiste à injecter un [traceur](#) dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un [organe](#). Ce traceur est marqué par un [atome radioactif](#) ([carbone](#), [fluor](#), [azote](#), [oxygène](#)...) qui émet des positons dont l'annihilation produit elle-même deux [photons](#). La détection de la trajectoire de ces [photons](#) par le [collimateur](#) de la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. C'est cette information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur.

Ainsi, la TEP permet de visualiser les activités du [métabolisme](#) des [cellules](#) : on parle d'imagerie fonctionnelle par opposition aux techniques d'imagerie dite structurale comme celles basées sur les [rayons X](#) ([radiologie](#) ou [CT-scan](#)) qui réalisent des images de l'[anatomie](#). Par conséquent, la tomographie par émission de positons est un outil [diagnostique](#) qui permet de déceler certaines [pathologies](#) qui se traduisent par une altération de la [physiologie](#) normale comme les [cancers](#). La TEP est aussi utilisée en [recherche biomédicale](#), par exemple en [imagerie cérébrale](#) où elle permet de révéler les régions actives du [cerveau](#) lors de telle ou telle activité [cognitive](#) de manière analogue à ce qui se fait avec l'[imagerie par résonance magnétique fonctionnelle](#) (IRM).

Sommaire

- [1 Historique](#)
- [2 Définition](#)
 - [2.1 Principe](#)
 - [2.2 Exposition aux radiations et radioprotection](#)
- [3 Principaux traceurs utilisés](#)
 - [3.1 Le ¹⁸F FDG](#)
- [4 Déroulement d'un examen TEP](#)
- [5 Diagnostic](#)
- [6 Applications](#)
 - [6.1 Cancérologie](#)
 - [6.2 Imagerie cérébrale et neurologie](#)
 - [6.3 Cardiologie](#)
- [7 Limites](#)
- [8 Avenir de la TEP](#)
- [9 Notes et références](#)
- [10 Annexes](#)
 - [10.1 Articles connexes](#)
 - [10.2 Liens externes](#)

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie_par_%C3%A9mission_de_positons

Warburg - Selon Wikipédia

Otto Heinrich Warburg (8 octobre 1883 à Fribourg-en-Brigau, Bade-Wurtemberg, Allemagne - 1^{er} août 1970 à Berlin) est un [médecin](#), [physiologiste](#) et [biochimiste allemand](#). Il est lauréat du [prix Nobel de physiologie ou médecine](#) de 1931¹.

Sommaire

- [1 Biographie](#)
- [2 Hypothèse](#)
- [3 Le cas Warburg](#)
- [4 Notes et références](#)
- [5 Voir aussi](#)
 - o [5.1 Liens externes](#)

Biographie

Docteur en [chimie](#) et docteur en [médecine](#), il a découvert des processus-clés de la respiration cellulaire et de différents systèmes enzymatiques. En 1931, il est lauréat du [prix Nobel de physiologie ou médecine](#) « pour sa découverte de la nature et du mode opératoire de l'enzyme respiratoire¹ ».

Ayant démontré que les cellules cancéreuses changent leur métabolisme pour passer à un métabolisme anaérobie, il a formulé l'hypothèse non confirmée que le [cancer](#) n'a pas besoin d'un milieu riche en [oxygène](#) pour se développer. Parmi ses étudiants, le plus illustre est [Hans Adolf Krebs](#), prix Nobel en 1953.

Hypothèse

Il constata lors de ses observations sur des cellules cancéreuses une concentration anormalement élevée d'ions lactates, l'un des sels de l'[acide lactique](#). Or cet acide est typiquement le résultat d'une fermentation.

En 1924 Warburg en tira une hypothèse sur la formation de cellules cancéreuses: celles-ci tireraient principalement leur énergie de la fermentation anaérobie du glucose ([glycolyse anaérobie](#)) et par conséquent la présence d'[oxygène](#) ne serait pas nécessaire à leur développement.

L'apparition du [cancer](#) serait due à un dysfonctionnement des [mitochondries](#) des cellules cancéreuses ; au lieu de le consommer, elles fermenteraient le [glucose](#).

Selon Warburg, l'induction d'un état d'acidification dans l'organisme est incompatible avec le métabolisme des cellules cancéreuses².

Le cas Warburg

Otto Warburg était [juif](#). À ce titre, il aurait dû être soit expulsé d'Allemagne, soit déporté dans les camps de concentration. Il n'en fut rien. En effet, parce qu'[Adolf Hitler](#) était particulièrement préoccupé d'avoir un cancer et parce qu'il pensait que Warburg serait le seul scientifique susceptible de trouver un traitement efficace, il donna donc des instructions pour qu'il fût préservé de la déportation³. Warburg est enterré au [cimetière de Dahlem](#) à Berlin.



Photo - Otto Heinrich Warburg en 1931

Notes et références

1. ↑ ^a et ^b **(en)** « for his discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme » in Personnel de rédaction, « [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1931](#) [archive] », [Fondation Nobel](#), 2010. Consulté le 26 novembre 2010
2. ↑ La théorie de O. H. Warburg, Nexus n°48, page 66.
3. ↑ Robert Paxton, *la France de Vichy 1940-1944*, coll. Points-Histoire, éd. Seuil 1973 p.178

Source http://fr.wikipedia.org/wiki/Otto_Heinrich_Warburg

Traduction, définitions et compléments :

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles honoraire.

Adresse : 585 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Santé **Cancer a Redox Disease** French version.3 allégée.
