



Université de RELIZANE
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département: Sciences biologiques



Métabolismes et exploration fonctionnelle des protéines

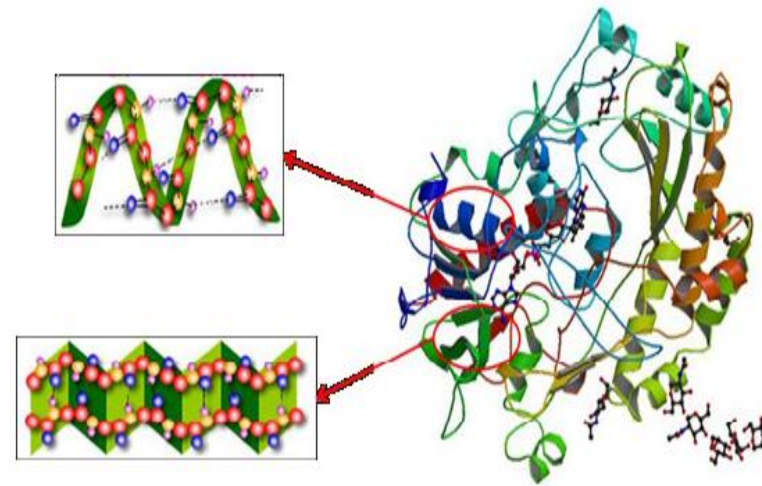
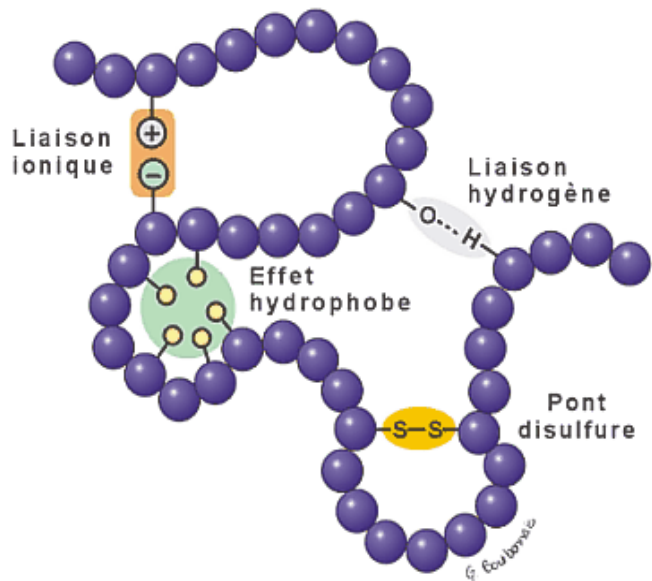


Dr Berzou

Année universitaire : 2022/2023

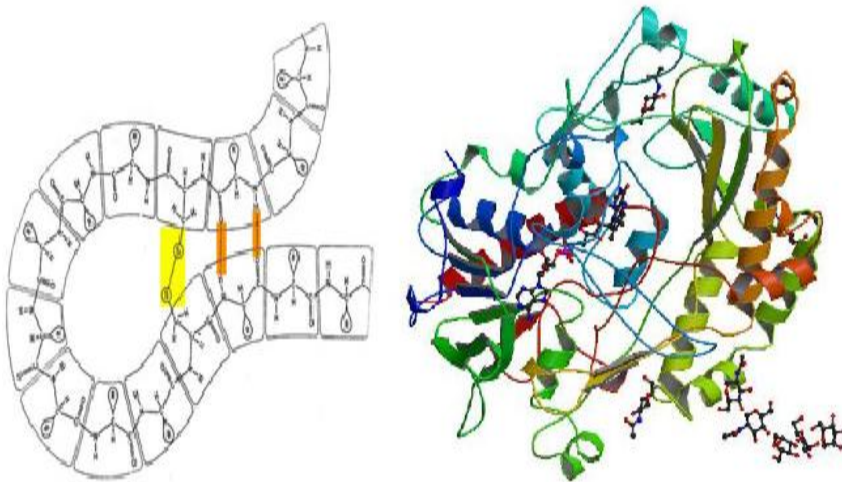
I. Introduction

- Une protéine est une molécule comportant **de l'azote** et composée **d'une séquence d'acides aminés** (au nombre de 20) relies par des liaisons peptidiques.
- C'est une macromolécule énergétique très importante a l'organisme.
- une protéine comportant moins de 50 acides amines est appelée peptide.
- La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines a plusieurs millions de kilo-daltons.
- Les besoins en protéines doivent être assurés par un apport suffisant à la fois en azote et en acides aminés essentiels, par l'ingestion de protéines d'origine animale et/ou végétale

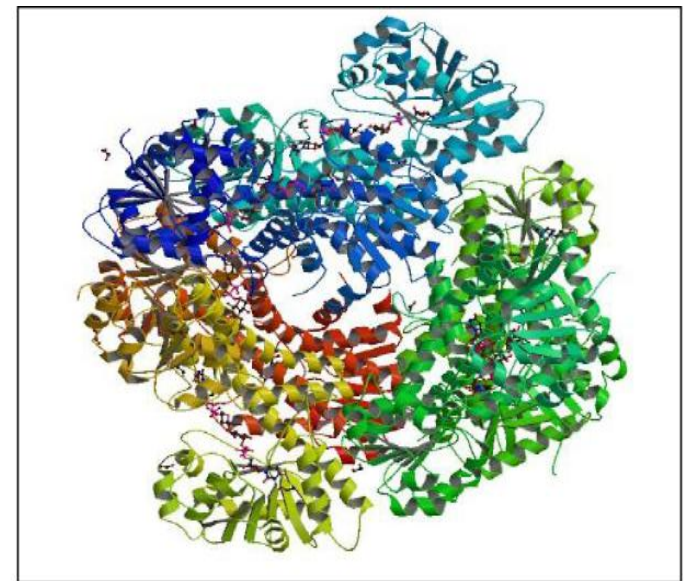


Structure secondaire d'une protéine

Liaison peptidique



Structure tertiaire d'une protéine



Structure Quaternaire

➤ Les protéines elles ont une importance vitale

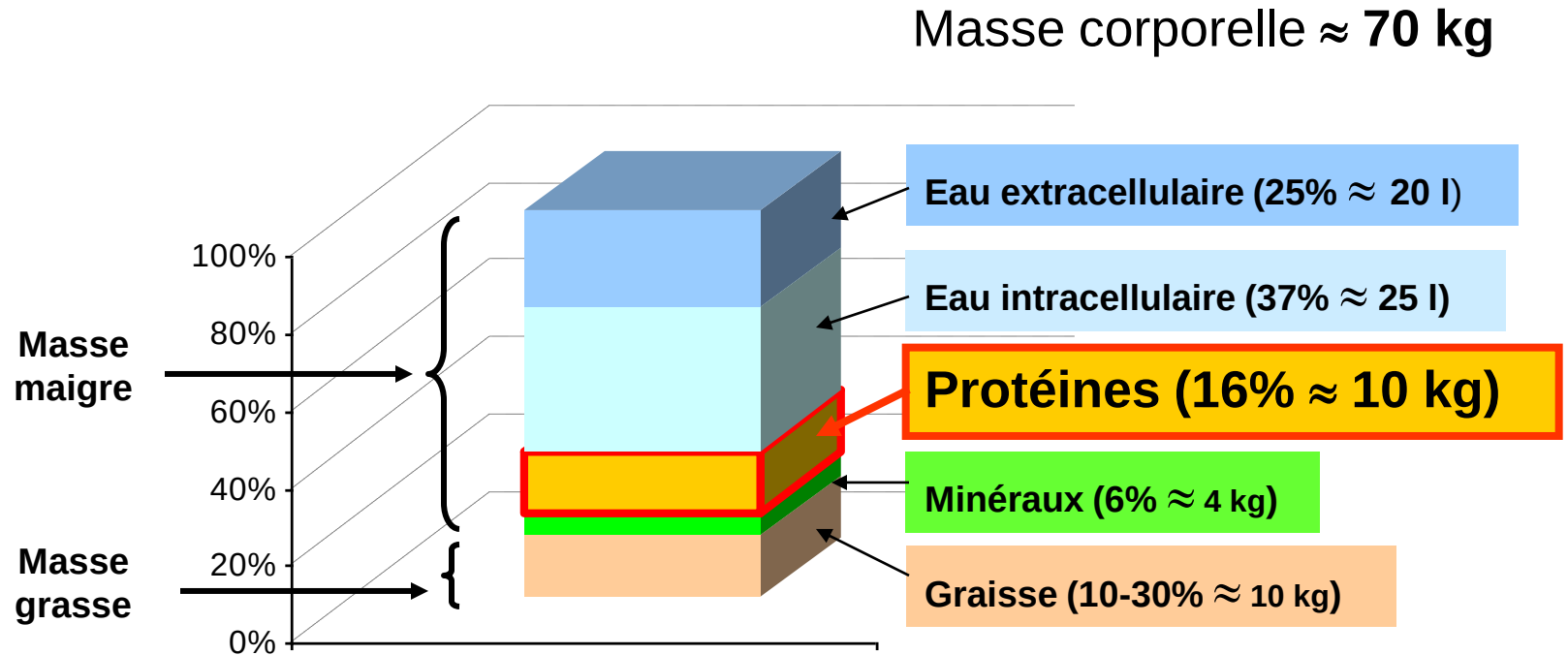


Fig. 1 Les compartiments corporels selon Brozek

(Enseignement de nutrition, collège des enseignants de nutrition)

➤ Les protéines ont de très nombreuses fonctions :

- **Structure** (Collagène, kératine ...)
- **Contractiles** (Myosine, Actine)
- **Transport** (Albumine, Hb ...)
- **Immunitaire** (Immunoglobulines, cytokines ...)
- **Enzymatique** (quasiment dans toutes les cellules !)
- **Hormonales et neuromédiatrices**
- **Transduction** (Récepteurs, Protéines G ...)
- **Régulation de l'expression du génome** (Facteurs transcriptionnels)

➤ Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, c'est de se **renouveler en permanent**

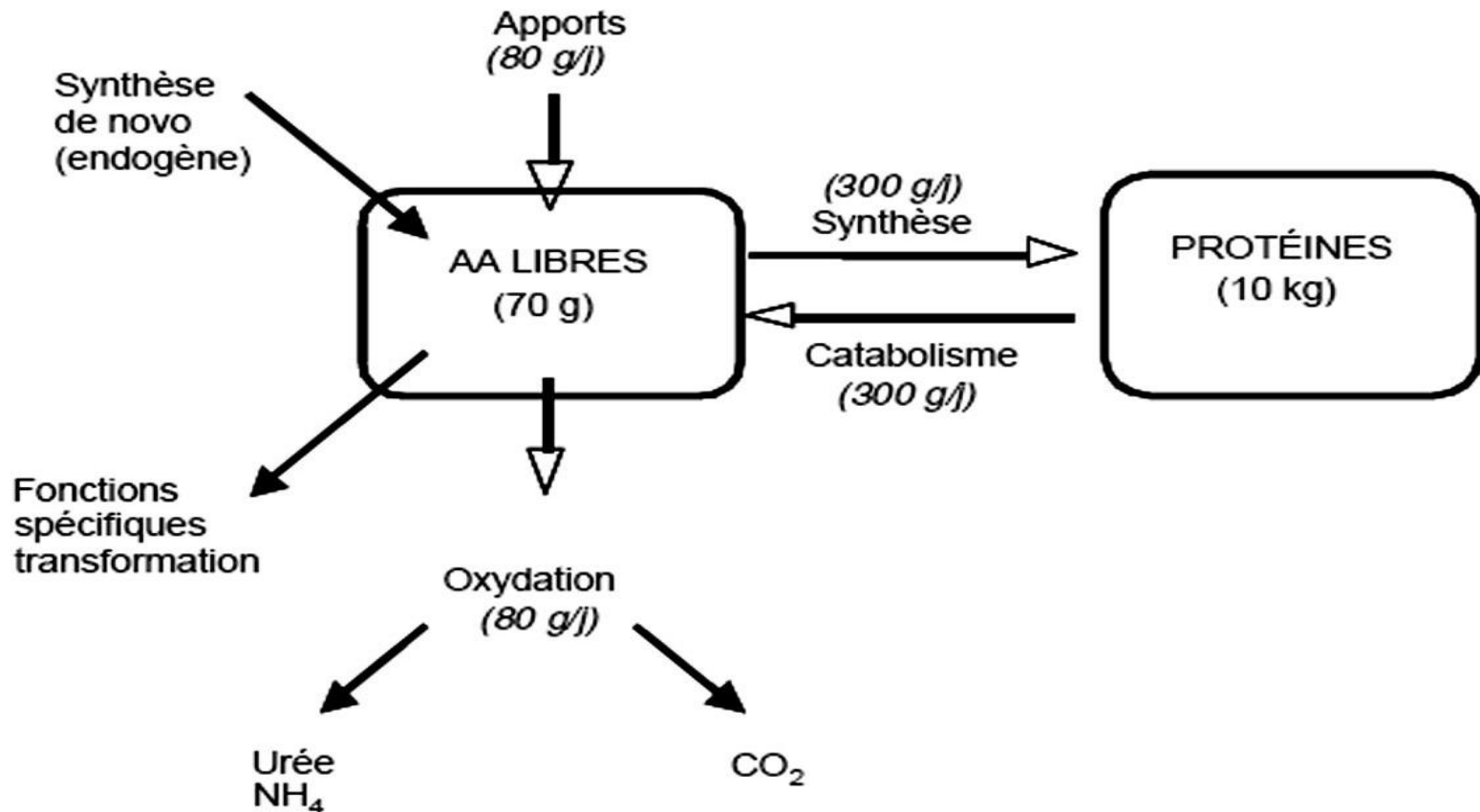


Fig.2. Chéma général du métabolisme protéique chez l'homme

1- Renouvellement des protéines

- Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés sont :
 - La **synthèse protéique** (anabolisme protéique, elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille) et la **protéolyse** (ou dégradation protéique), ces deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le **renouvellement (turnover)** protéique.
 - L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la **conservation de la masse protéique**.
 - Il **existe** environ 10 000 protéines différentes dans leurs structures et leurs fonctions chez les mammifères. La **dégradation irréversible des acides aminés** correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO_2 .
 - Les protéines de l'organisme participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction:

1.1. L'importance quantitative de la protéine considérée et à ce titre les organes les plus importants sont le muscle (20%), l'intestin (15%), le foie (10%) et la peau.

1.2. La rapidité de renouvellement de chaque protéine considérée individuellement.

➤ Cette rapidité est très variable.

Ex: Protéines du cristallin: renouvellement = 0

Stock ApoB100 des VLDL: renouvelé 3 fois/j

Renouvellement des P musculaires = 20 %	} du renouvellement global
Renouvellement des P hépatiques = 10%	

2. Variation du renouvellement protéique

➤ Elles sont importantes en fonction de l'état physiologique et de différents états pathologiques :

- ❑ **Selon l'âge** : le renouvellement protéique est beaucoup plus rapide **chez le nouveau-né** (10 a 15 g/kg/jour), la synthèse étant supérieure a la protéolyse, ce qui résulte en un gain protéique 1 a 1,5 g de protéine/kg/jour
- ❑ **Selon l'état nutritionnel** : le renouvellement protéique diminue au **cours du jeune** (protéolyse est supérieure a la synthèse protéique, ce qui induit un bilan protéique négatif).
- ❑ **Selon l'état pathologique** : **en règle générale les situations dites cataboliques (syndrome inflammatoire, un traumatisme ou un sepsis)**, entraînent une augmentation importante du renouvellement protéique, la protéolyse étant cependant supérieure a la synthèse protéique et résultant des pertes protéiques massives avec réduction de la masse protéique musculaire.

3. Intérêt de renouvellement protéique

- L'existence d'un renouvellement protéique relativement rapide permet une meilleure :
- Adaptation aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques.
- L'élimination des protéines vieilles qui ne peuvent plus remplir leurs fonctions physiologiques de façon satisfaisante.
- Enfin, son rôle dans la reconnaissance immunitaire par la génération de peptides est important.

Nous considérerons le pool d'acides aminés libres comme élément central du métabolisme protéique.

4. Besoins et apports protéique

- Les besoins sont à la fois quantitatifs et qualitatifs. Il doit être pris en compte dans toute étude nutritionnelle.

4.1 Aspects quantitatifs

- Chez l'adulte, en pays développé, les apports protéiques sont d'environ **70-100 g/j** (environ 1 à 1,1 g par kilo de poids corporel).
- Ils varient selon l'âge et le sexe.

4.2. Aspects qualitatifs

- Ils sont représentés par les acides aminés indispensables et les vitamines

4.2.1. AA essentiels

- Les acides aminés essentiels : c'est des AA qui ne peut être synthétisé par l'organisme (généralement humain) ou qui est synthétisé à une vitesse insuffisante.

➤ Leu Thr Lys Trp Phe Val Met Ileu (+His & Arg très importante Pour l'enfant).

- Protéines alimentaires +/- bonne qualité (contenu en AA essentiels)
P œufs, lait viande animale >> P végétales



Bon fonctionnement de l'organisme

4.2.2. AA essentiels et non essentiels

- Les acides aminés non essentiels sont ceux qui peuvent être synthétisés par l'organisme
- Parmi les quelle on site (Alanine, Glutamine, Glutamate, Aspartate, Asparagine, Cystéine, Proline, Glycine, Arginine, Tyrosine, Sérine).

4.2.3. Vitamines

- Le terme de vitamine désignait toute substance azotée indispensable à la vie, car elle ne sont pas synthétisée par nos cellules et devrait lors être apportée par l'alimentation.

5. Digestion et absorption des protéines

➤ La digestion commence de la bouche jusqu'à l'intestin, l'ensemble du système digestif est mis en action pour favoriser une bonne digestion des protéines alimentaires, qui fourniront les acides aminés essentiels à la synthèse des protéines corporelles.

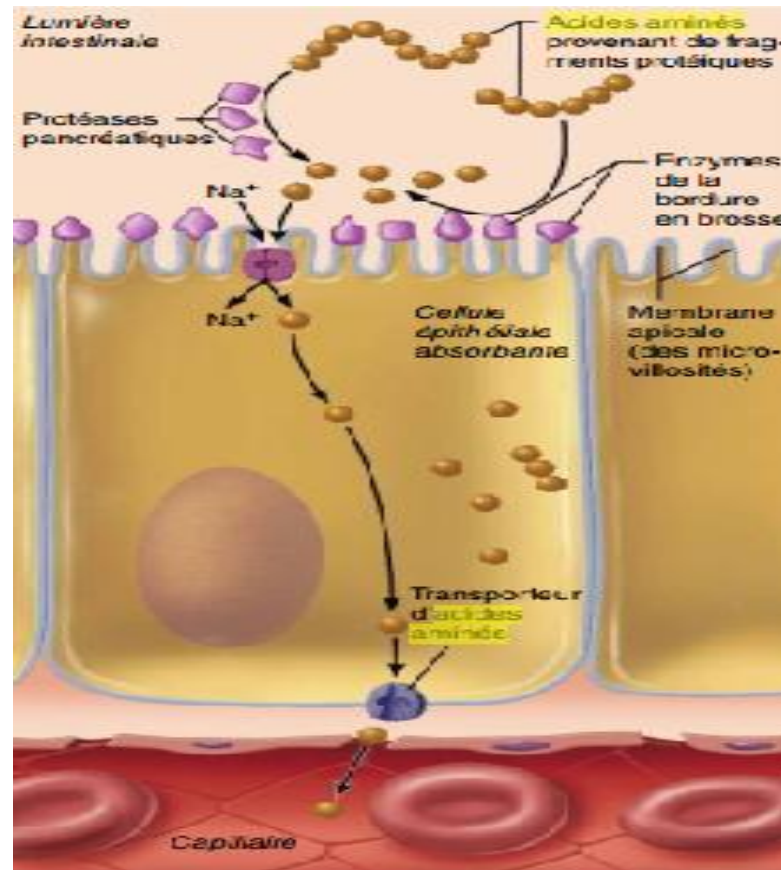
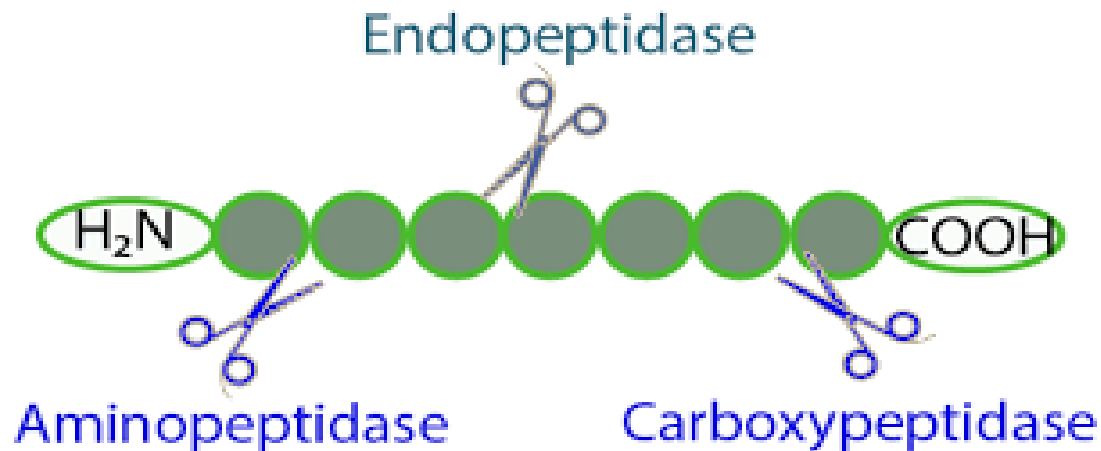


Fig.3 Digestion et absorption intestinale

5.1 Digestion des protéines alimentaires

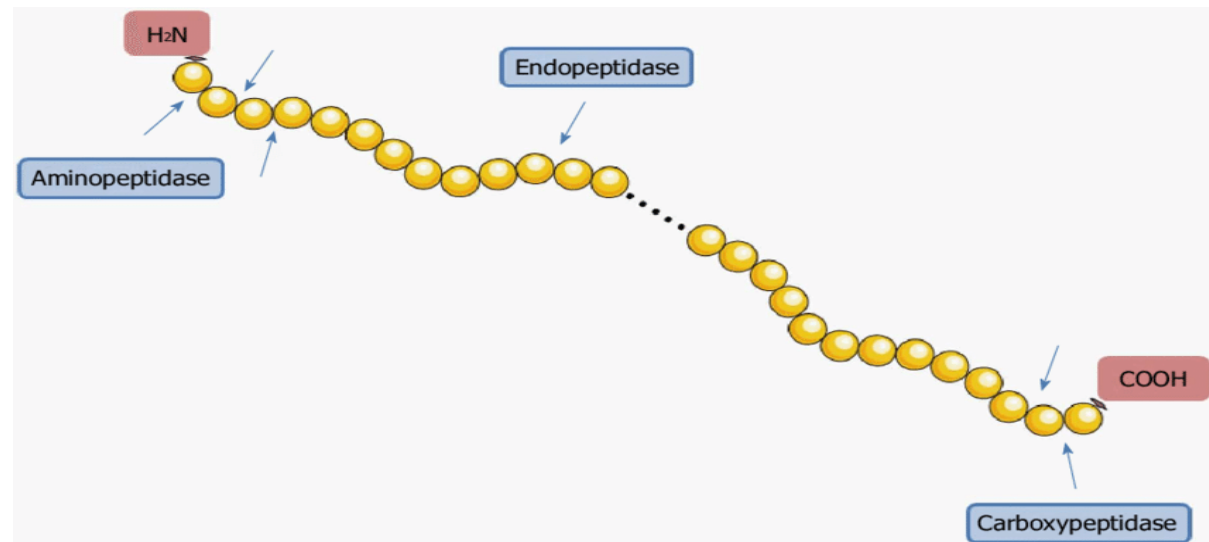
- La protéolyse digestive est réalisée par des enzymes gastrique, pancréatiques et intestinales. On distingue **des exopeptidases** et **des endopeptidases** :
- ❖ **Les endopeptidases** hydrolysent les liaisons peptidiques des protéines à l'intérieur des chaînes. Les principales endopeptidases sont :
- La pepsine gastrique;
 - La trypsine;
 - La chymotrypsine pancréatiques



❖ Les exopeptidases principales sont :

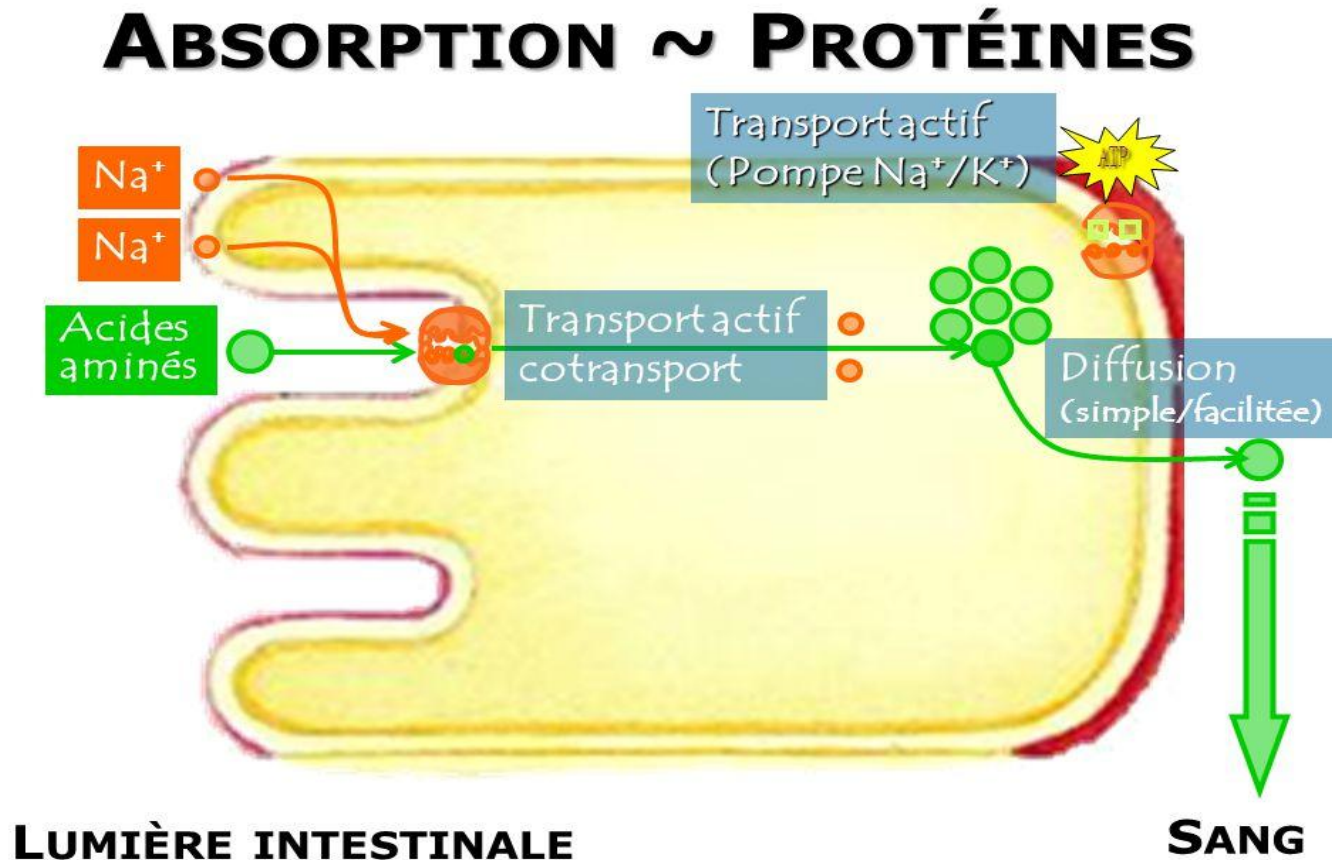
- L'aminopeptidase qui libère l'acide aminé situé en position N terminale (NH_2),
- La carboxypeptidase qui détache en revanche l'acide aminé du côté opposé c'est-à-dire COOH terminal.

➤ Ces deux enzymes ont une action **récurrente**, permettant l'hydrolyse **complète** de la plupart des peptides. Ainsi le résultat final de la protéolyse est un mélange des vingt acides aminés courants des protéines et de quelques dipeptides non encore totalement hydrolysés.



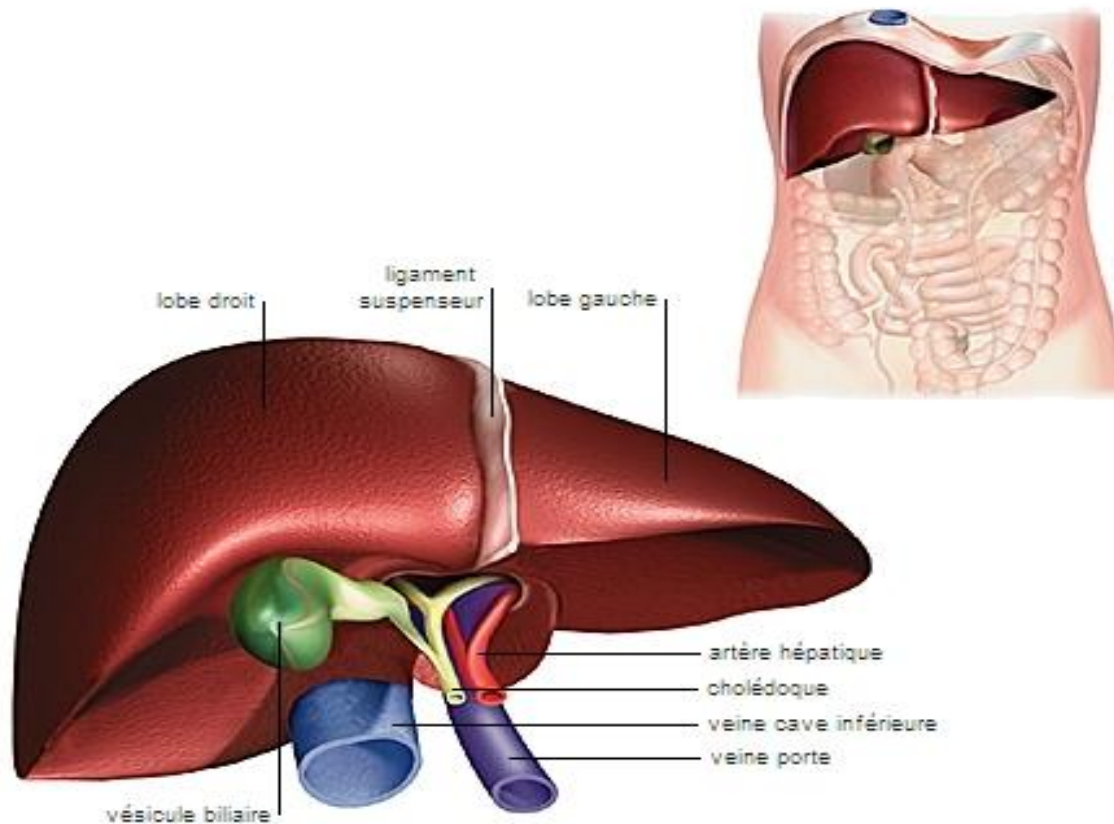
5.2. Absorption intestinale des acides aminés

- Transporteurs au niveau de la membrane apicale et basolatérale sont spécifiques pour certains aa (aromatique, aliphatique, basiques,...)
- Transporteurs peuvent être dépendants ou non du gradient de Na^+



3- Utilisation métabolique des acides aminés

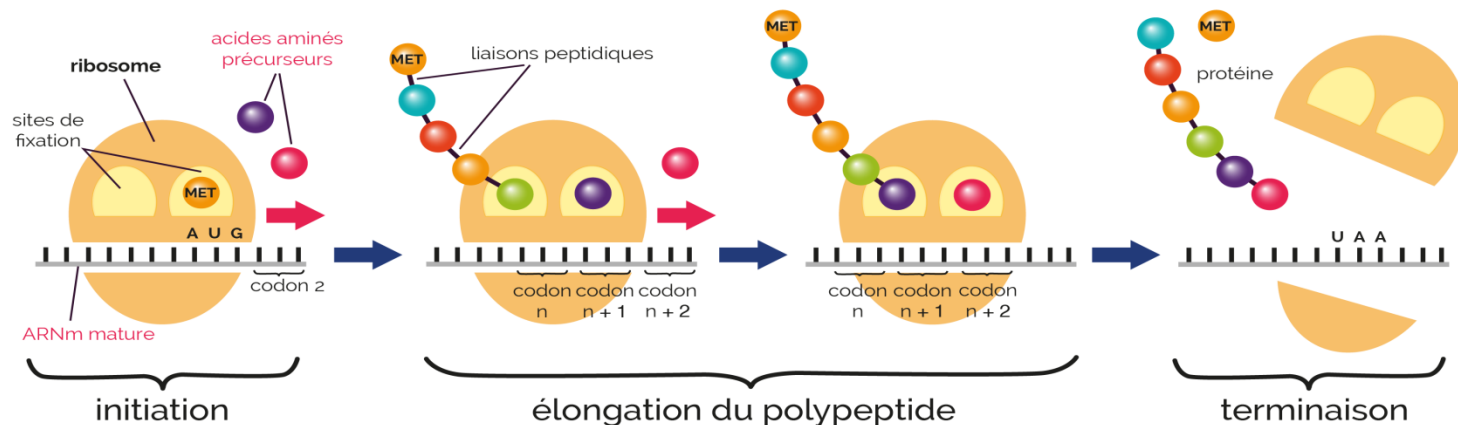
- Après leur absorption dans l'intestin grêle, les aminoacides gagnent le foie par la voie portale.
- Leur destinée métabolique est alors variable. Certains servent à l'édification de protéines nouvelles,



- D'autres sont utilisés pour la synthèse du glucose (la néoglucogenèse, principalement hépatique, stimulée par le cortisol et inhibée par l'insuline).
- La fonction aminée doit être détachée par désamination ou transamination.
- L'ammoniac qui en résulte aura son métabolisme propre.

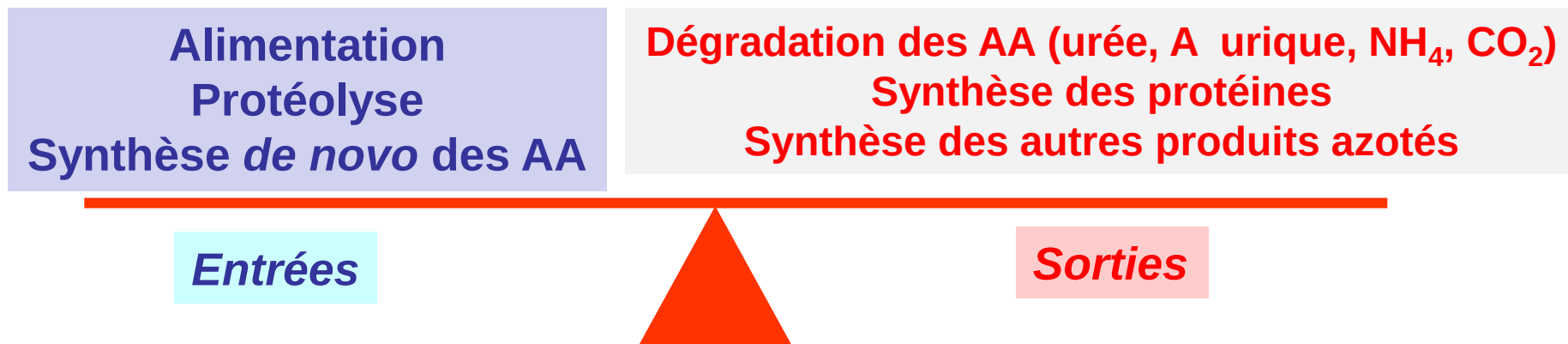
3.1. Biosynthèses protéiques

- Le foie et tous les autres tissus utilisent le pool des aminoacides pour édifier leurs protéines
- Les opérations de biosynthèse obéissent aux règles classiques de la synthèse des protéines,



4. Catabolisme et élimination azotée

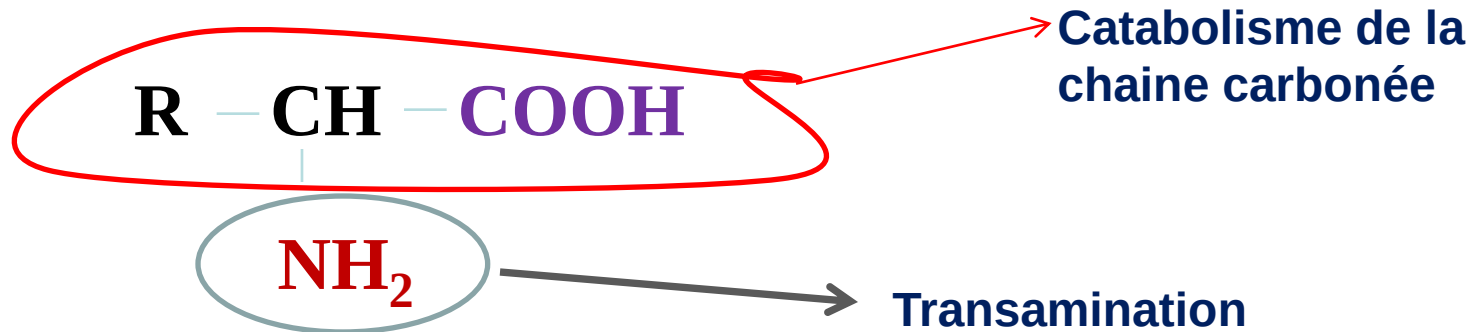
- Contrairement aux microorganismes et végétaux, l'Homme ne sait pas incorporer l'azote de l'environnement (NH_4^+) dans ses constituants biochimiques.
- Il est donc dépendant des apports de composés Azotés apportés par l'alimentation, sous forme presque exclusivement de protéines alimentaires, (de 60 à 90 g par jour soit 10 à 12 g d'azote) et l'excrétion totale d'azote sont identiques.



Les moyens d'exploration du
métabolisme protéine in vivo

4-1. Catabolisme du radical aminé des aminoacides

- La dégradation des acides aminés, qui enlève le groupement aminé, est réalisée
 - Soit par **transamination** avec formation d'ammoniac NH_3
 - Soit par **désamination oxydative**, le libère sous forme d'ammoniac libre (dissimulé sous forme de glutamine) avec formation du squelette α -cétoacide correspondant.
- La dégradation des aminoacides s'effectue dans la mitochondrie.



4-1-1 Dégradation par transamination

➤ La **transamination** appelée aussi **aminotransférase** conduit à un transfert du groupement α -aminé d'un acide aminé à un cétoacide (l'acétylglutarate) pour former l'acide glutamique.

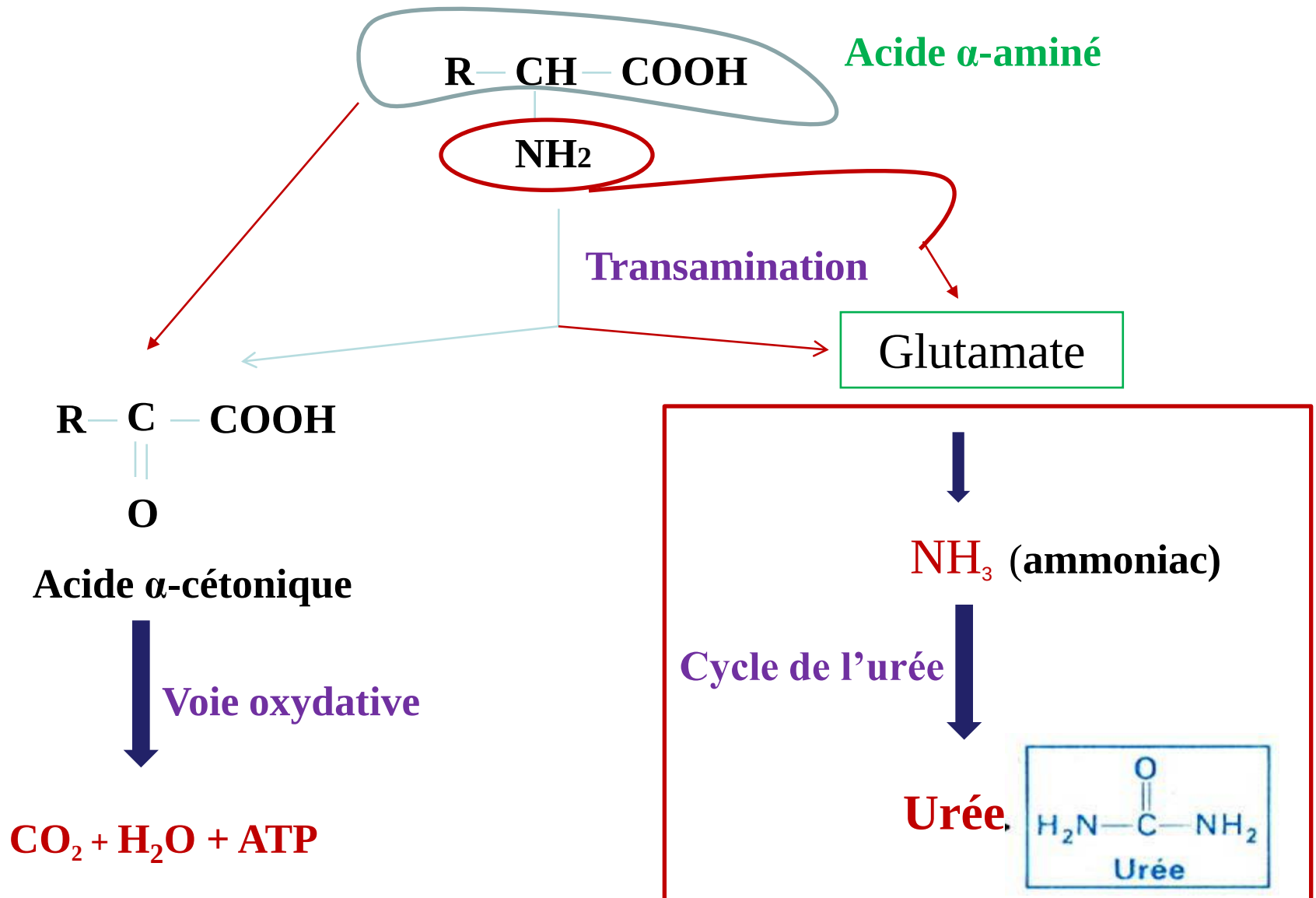


➤ Deux aminotransférases : *Aspartate aminotransférase (ASAT)* et *Alanine aminotransférase (ALAT)* très active dans les tissus des animaux.



❖ Le glutamate, va alors servir de donneur spécifique de groupe aminés et entre alors dans la matrice mitochondriale.

Métabolisme général des acides aminés



➤ Les réactions du catabolisme cellulaire conduisent, d'une part, à la formation d'eau, de gaz carbonique et, d'autre part, à celle de divers composés azotés.

➤ La dégradation des acides aminés et des bases pyrimidiques produit de l'ammoniac par des réactions de désamination

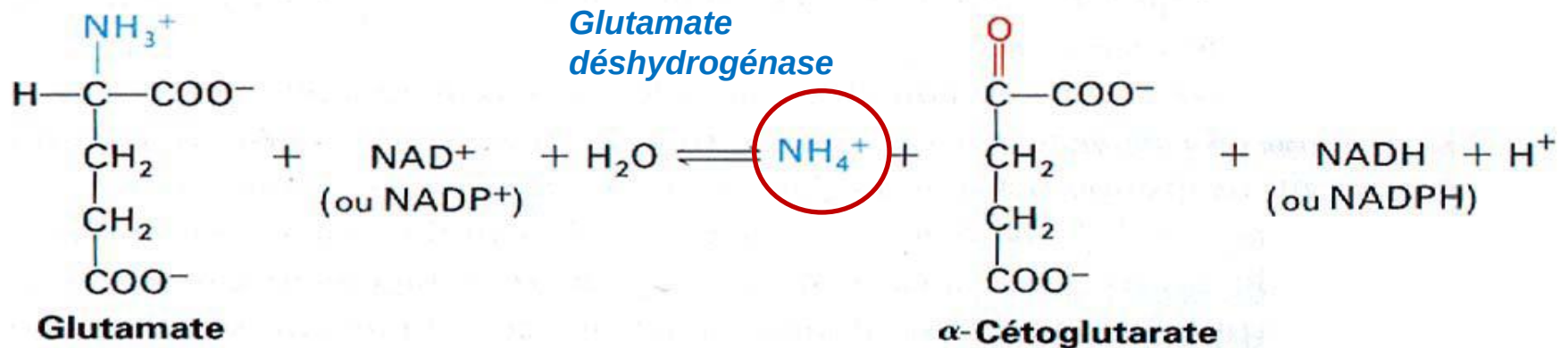
➤ Ces réactions concernent environ 95 p. 100 de l'azote éliminé. Le reste, soit 5 p. 100, provient du catabolisme des bases puriques, qui conduit à l'acide urique.

➤ Ces réactions correspondent à un catabolisme primaire, qui ne permet pas à lui seul de rendre compte de la diversité des types d'excrétion azotée. Ainsi, l'Homme élimine environ 85 p. 100 de son azote en excès sous forme d'urée.

4.1.2 Dégradation par désamination oxydatif

➤Correspond à un transfert du groupement α -aminé, la désamination oxydative le libère sous forme d'ion ammonium (NH_4) libre avec formation du squelette α -cétoacide correspondant.

➤Elle est active dans les reins et le foie.



➤La glutamate déshydrogénase est une enzyme allostérique quantitativement très importante dans la cellule hépatique. Elle catalyse une étape cruciale car commune au catabolisme de tous les AA : elle est par conséquent très régulée. Cette régulation dépend de l'état énergétique de la cellule.

4.1.3. Désaminations non oxydatives

➤ Il s'agit de processus biochimiques particuliers pour divers aminoacides :

➤ Désamination **déshydratante** pour les aminoacides **hydroxylés** *serine* et *thréonine* ;

- Désamination **désulfurante** pour *cystéine* et *homocystéine* issue de *la méthionine* ;

- Désamination **désaturante** pour *l'histidine*.

➤ Ces deux réactions libèrent de l'ammonium NH_4^+ , composé toxique qui doit être éliminé sous forme de glutamine .

4.1.3 Uréogénèse hépatique

- Chez l'homme, l'azote ne peut être éliminé directement sous forme d'ammoniac à cause de sa toxicité. Il est transformé pour être éliminé sous forme d'urée : on parle d'organisme urotélique.
- L'ammoniac (NH_3) est une molécule neurotoxique : son caractère liposoluble lui permet de traverser librement la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer en excès dans les cellules neuronales, ce qui peut causer des lésions cérébrales.
- Le cycle de l'uréogénèse est destiné à intégrer sous forme d'urée deux molécules d'ammoniac (apportées par la glutamine et libérées par la glutaminase) et une molécule de gaz carbonique.
- Le processus métabolique du cycle de l'uréogénèse se produit particulièrement au niveau de cytoplasmique et mitochondriale. Ce dernier comporte 6 réactions
 - 3 réactions qui ont lieu dans la matrice mitochondriale
 - 3 réactions qui se déroulent dans le cytosol.

➤ **En premier** fixe la première molécule d'ammoniac et le CO_2 , sous forme de **carbamyl-phosphate** qui s'intégrera à l'**omithine** pour produire de la **citrulline**.

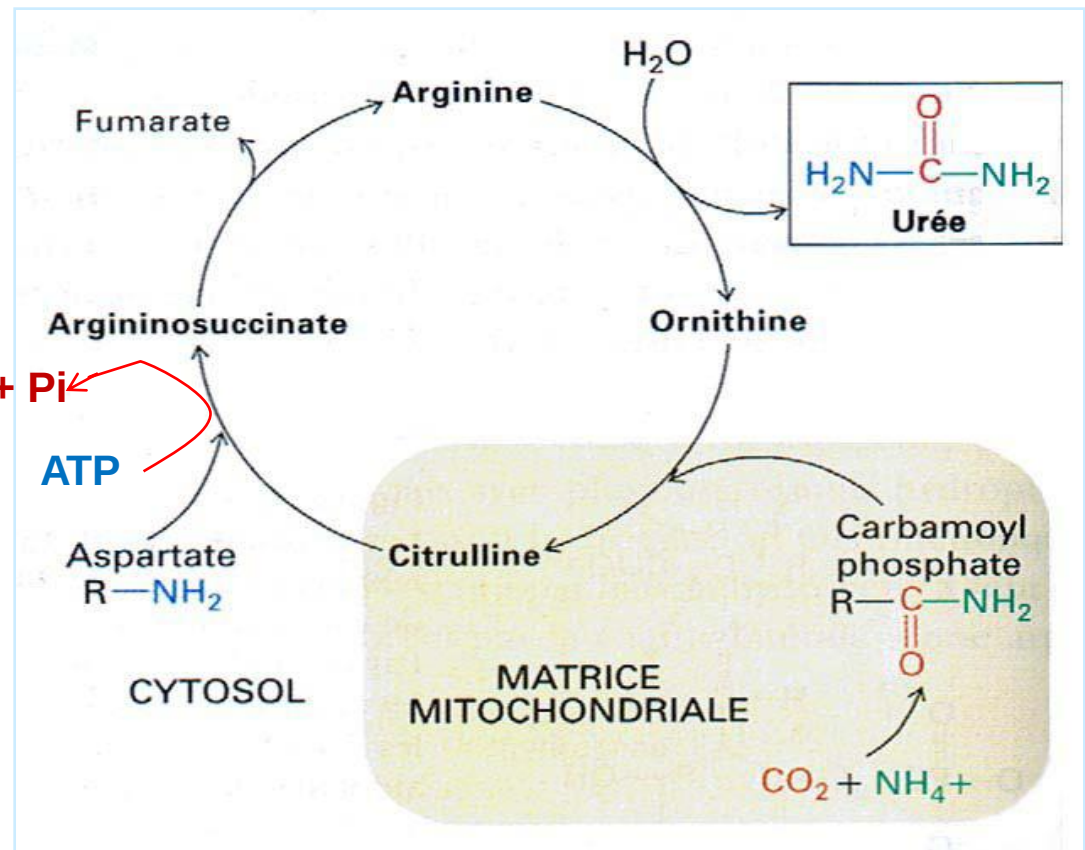
➤ Celle-ci recevra une **deuxième molécule d'ammoniac**, en réalité apportée sous forme d'**acide aspartique**, pour former l'**arginine**, alors spécifiquement et très activement hydrolysée **par l'arginase hépatique** en urée et **ornithine**, prête à redémarrer le cycle.

❑ Phase mitochondriale :

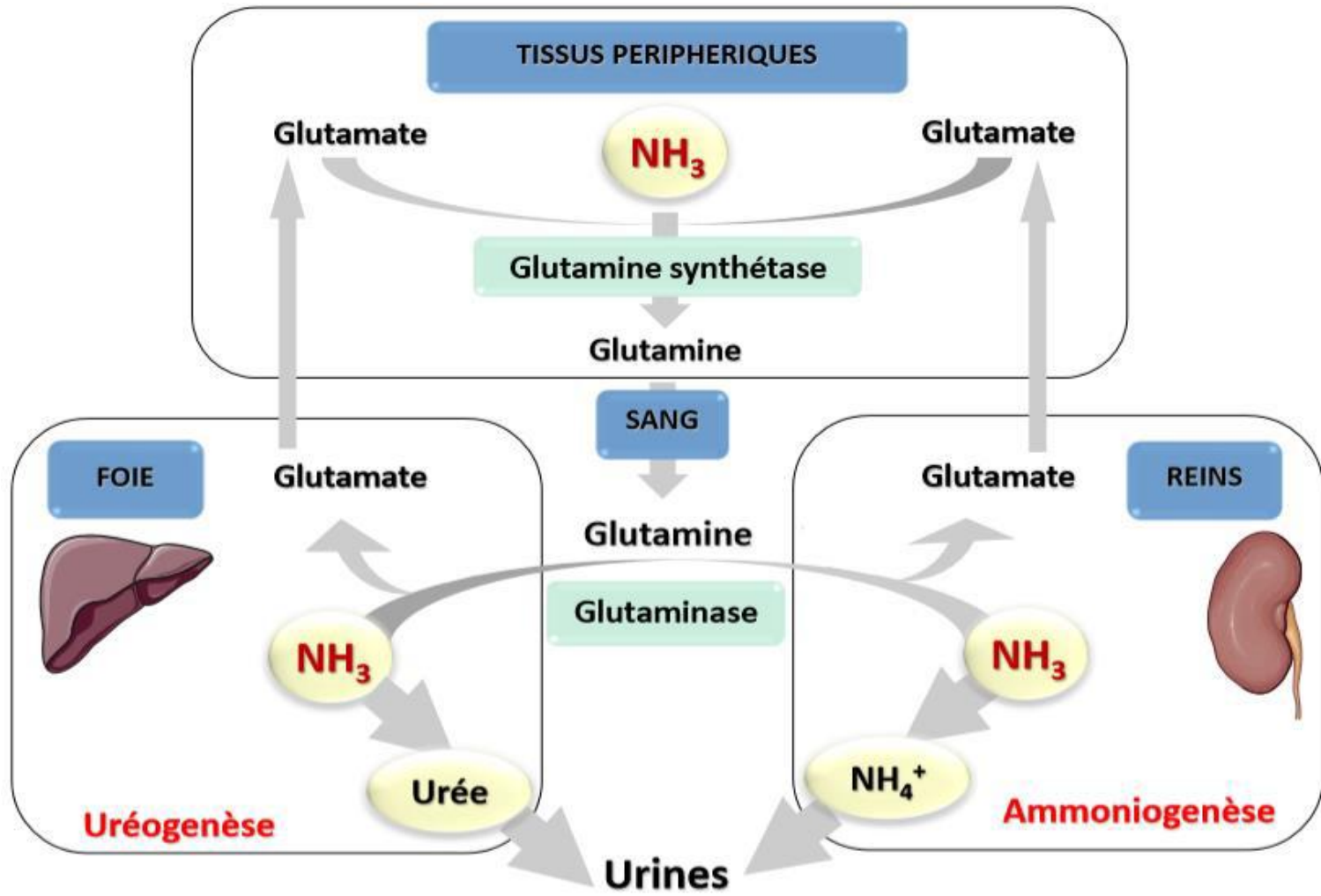
- ❖ **Synthèse de carbamylphosphate** à partir de CO_2 , de NH_3 et de 2ATP

❑ Phase cytosoliques

- ❖ **Synthèse de la citrulline** : condensation de carbamylphosphate avec l'ornithine



Origine de l'azote

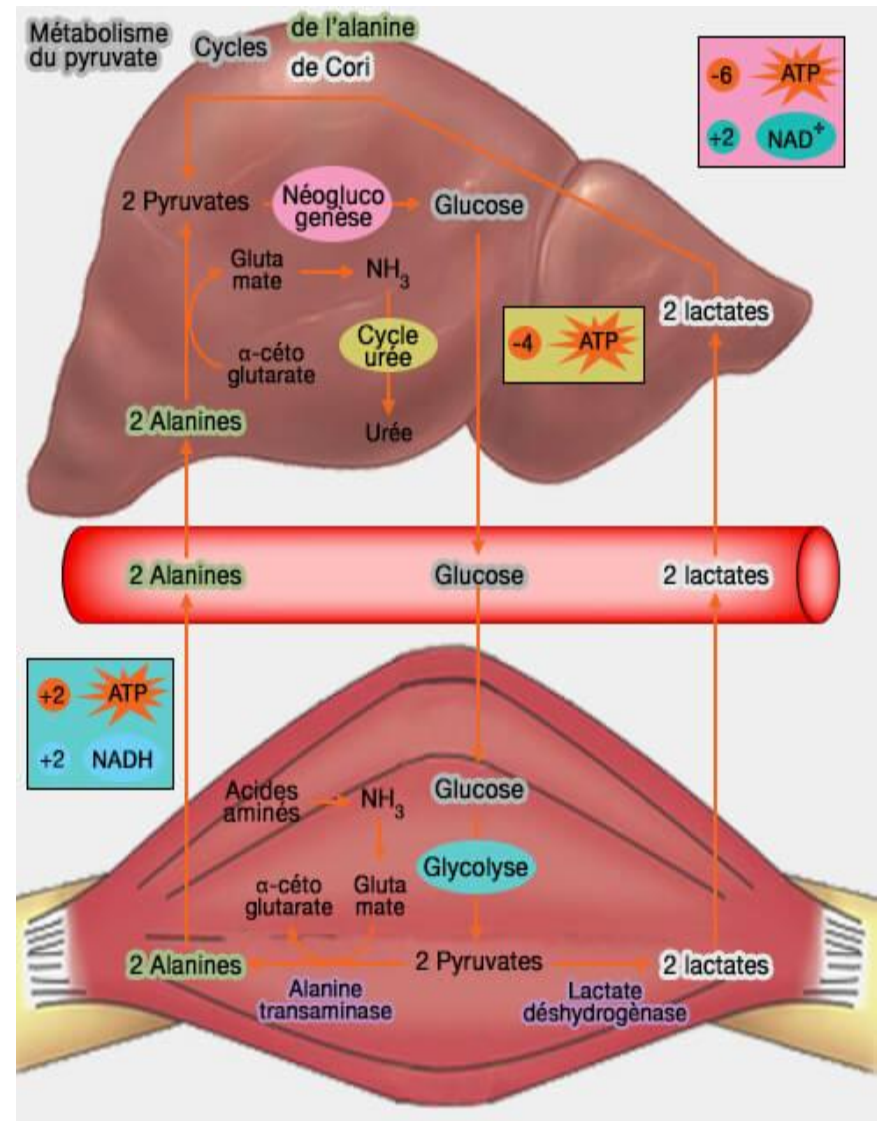


➤4.1.4. Cycle de l'alanine (cycle de Cahill ou glucose-alanine)

➤ Il désigne le circuit de l'alanine et des AA entre le muscle et le foie.

➤ L'alanine est le 2ème transporteur important de l'azote, surtout retrouvé dans le muscle.

➤ Lors d'un jeûne ou d'un exercice physique prolongé, le muscle utilise des AA glucoformateurs comme source d'énergie.



Cycle de l'alanine

5. Pathologies de l'élimination

➤ L'ammoniaque est présent dans le sang en temps normal et correspond à la forme en solution de l'ammonium (NH_4OH). Les valeurs normales de l'ammoniémie sont environ de 14-55 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme et de 11-48 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme.

➤ Chez le nouveau-né est en hyperammoniémie physiologique ($> 100 \mu\text{mol/L}$) car les enzymes impliquées dans l'élimination de l'azote ne sont pas encore matures. Cette hyperammoniémie transitoire est bien tolérée chez l'enfant, elle n'est pas pathologique.

➤ Ammoniaque (NH_3) dans le sang = hyperammoniémie

➤ C'est une situation métabolique dangereuse qui peut conduire à une encéphalopathie.

➤ Atteintes digestives et hépatiques très variées

➤ Troubles psychiatriques (langage, psychose...)

➤ Une hyperammoniémie peut être primaire, c'est-à-dire héréditaire, ou secondaire, c'est-à-dire acquise, due à une autre anomalie.

5.1. Hyperammoniémies secondaires

➤ Elles peuvent être causées par :

➤ **Insuffisance Hépatique sévère** (↘ urée)

➤ **Causes** (hépatite aiguë (toxique ou virale), cirrhose ...)

➤ **Acidose** (défaut d'élimination urinaire du NH_4^+ en raison d'une insuffisance rénale.

➤ **Médicaments** qui provoquent une augmentation temporaire de l'ammoniaque dans la circulation sanguine (comme le valproate).

➤ **Les prématurés** ont une hyperammoniémie due à leur immaturité hépatique et parfois à un défaut de perfusion.

↗↗ NH_3

5.1. Hyperammoniémies prémaire

➤ **Maladies héréditaires du métabolisme de l'urée**

1- Déficits en Enzymes du cycle de l'urée

2- Déficits des Transporteurs

3- Déficits en enzymes satellites

5. Régulation hormonale

➤ L'ensemble du métabolisme azoté est soumis à des facteurs de régulation soit favorables (anabolisants) soit défavorables (catabolisants).

5.1. Facteurs anabolisants

➤ La biosynthèse des protéines → Bilan azoté positif.

➤ Ces facteurs sont très nombreux et l'on peut distinguer des facteurs hormonaux et des facteurs de croissance.

5.1.1. Facteurs hormonaux

☐ Insuline ➤ protéolyse +++ ➤ Néoglucogénèse

➤ captation intracellulaire des AA

➤ synthèse protéique

□ Hormone de croissance

- Synthèse protéique
- La croissance et le développement tissulaires
- protéolyse

□ Catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline)

- Synthèse protéique et ➤ protéolyse

□ Stéroïdes sexuels (Testostérone & Œstrogènes)

- Les hormones mâles sont très classiquement de puissants agents anabolisants.
- Elles entraînent une stimulation générale de la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines.

5.2. Facteurs Catabolisants

❑ Glucocorticoïdes +++

➔ protéolyse musculaire +++
Inhibition de la traduction

❑ Hormones thyroïdiennes (Hyperthyroïdie)

➤ Elles augmentent le catabolisme azoté comme elles stimulent tous les métabolismes.

➤ Ainsi l'amaigrissement est-il un des signes cardinaux de l'hyperthyroïdie

❑ Glucagon effet modeste (➔ protéolyse)

❑ Cytokines Globalement catabolisantes (muscle) et anorexigènes

5. 3. Facteurs nutritionnelles

□ Régulation du métabolisme protéique au cours de différents états nutritionnels

➤ On définit trois états successifs en physiologie de la nutrition

1. **L'état nourri** correspond à la période pendant laquelle des **nutriments ingérés** arrivent du tube digestif dans la circulation. Selon le type de nutriments, il dure entre 3 et 8 heures après un repas.
2. **L'état post-absorptif** correspond aux 12 à 18 heures suivant l'état nourri, c'est-à-dire le matin à jeun.
3. Il est suivi par **le jeûne, soit court** (2 à 3 jours), soit prolongé (supérieur à 3 jours).

II- Exploration fonctionnelle des protéines

➤ **L'objectif de l'exploration des protéines c'est de connaître:**

- **Les méthodes d'exploration des protéines sérique**
- **Les variations physiopathologie des protéines**
- **Les différentes profiles protéique**

II- Exploration fonctionnelle des protéines

1. Les méthodes d'exploration des protéines sérique

1.1. Dosage des protéines Total

1.2. Etude des fractions protéines

- *Electrophorèse*

1.3. Dosage spécifique des protéines

- *Recherche de syndromes biologique : profil protéique*
- *Dosage de marqueurs biologique isolés.*

II- Exploration fonctionnelle des protéines

1. Les méthodes d'exploration des protéines sérique

1.1. Dosage des protéines Total

- **Les prélèvement** sanguin s'effectuent a jeun de puis 10 à 12 h
- **Tube sec** c'est pour le dosage sérique
- **tube héparine** dosage plasmatique il est possible sauf pour l'électrophorèse.
- Éviter la pause prolongée du garrot ➔ hémococoncentration (HC  hématoctrites)

❖ Le dosage des protéines ou protides totaux est extrêmement classique. Il est effectué par la traditionnelle réaction du biuret, plus ou moins modifiée pour s'adapter aux analyseurs biochimiques.

1.2. Protéines sérique

➤ Albumine

- La protéine C réactive (CRP), Orosomucoïde (alpha-1-glycoprotéine acide), Haptoglobine... pour les syndromes inflammatoires, pour les
- Problèmes immunitaires Immunoglobulines G, M, A
- Transferrine pour le métabolisme du fer
- Apoprotéines A et B pour le métabolisme lipidique.

❑ Les dosages de protéines sont toujours exprimés en g/l, il n'y a pas d'autres unités

1.3. Valeurs normal et variation physiologique

- Valeurs normal chez l'adulte 60-80g/l
- Nouveau-né 50-70 g/l, et atteint les valeurs de l'adulte au cours de la troisième année.
- Prématuré : 40-60 g/l.
- Les protéines varient en fonction de l'exercice physique, et en fonction du rythme circadien.

1.3. Valeurs normal et variation physiologique

➤ La diminution peut intervenir en cas de dénutrition, de fuite rénale (glomérulopathie), ou de trouble hydro-électrolytique grave (hyperhydratation hypotonique avec hémodilution).

➤ L'augmentation peut être liée au problème hydro-électrolytique inverse (déshydratation hypertonique avec hémococoncentration) ou à la présence en grande quantité d'une protéine anormale (monoclonale).

1.3.1. Variations pathologiques : Hypo-protéinémie < 60 g/l

➤ Par défaut d'apport par malnutrition, dénutrition ou malabsorption intestinale (entéropathie, maladies cœliaque, insuffisance pancréatique).

➤ Insuffisance hépatique, cirrhose (Défaut de synthèse).

➤ Fuite rénale massive ; néphrite aigue (Augmentation des perte).

➤ Diarrhées exsudatives.

➤ Brulures cutanées.

1.3.2. Variations pathologiques : **Hyper-protéinémie > 80 g/l**

- **Déshydratation** (Augmentation concomitante de l'hématocrite).
- **Le diabète insipide,**
- **Hyperγglobulinémie:** augmentation de synthèse d'une protéine ou un groupe de protéines.
- **Hémoconcentration** suite a une déshydratation d'origine digestive, cutanée ou respiratoire.
- **Rhumatisme articulaire**
- **Lupus érythémateux disséminé.**

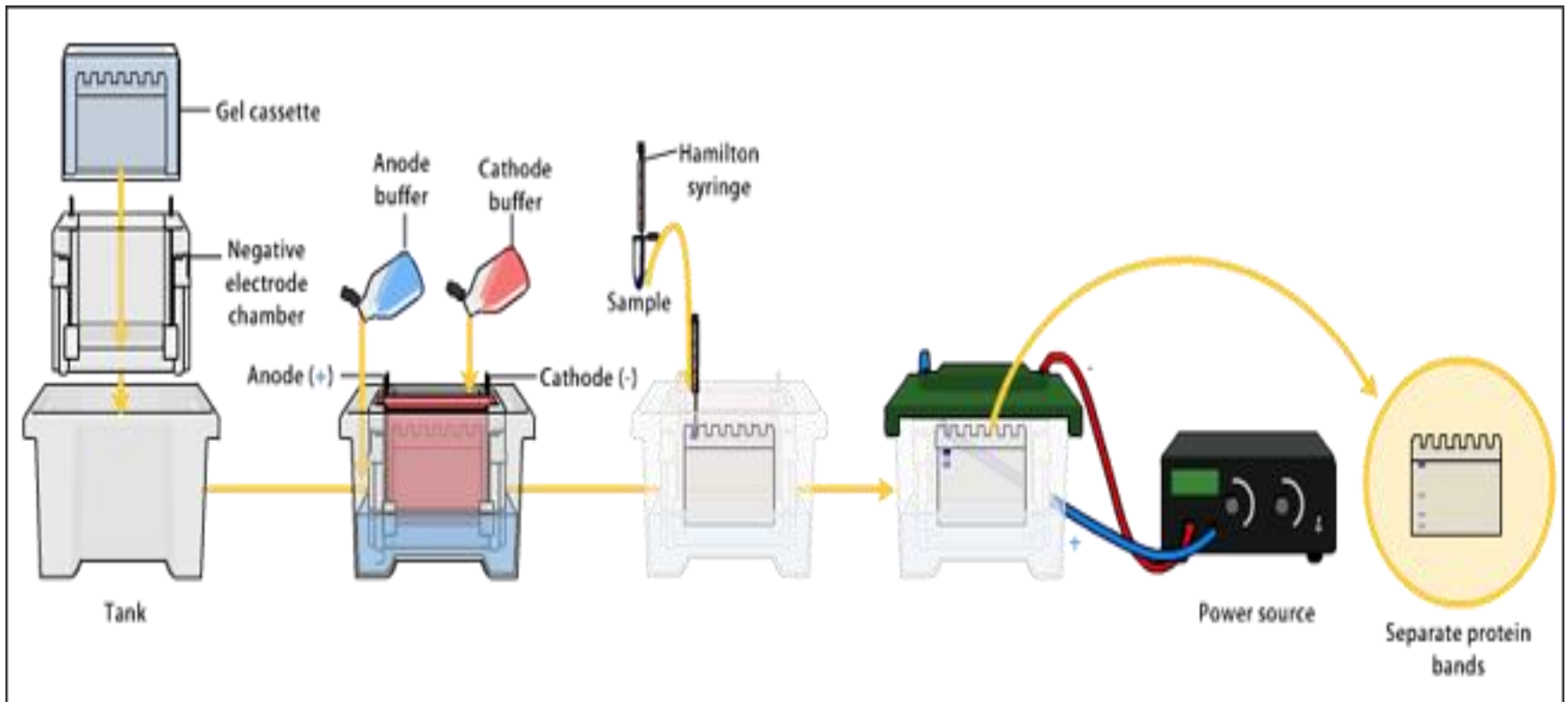
1.2. Etude des fractions protéines

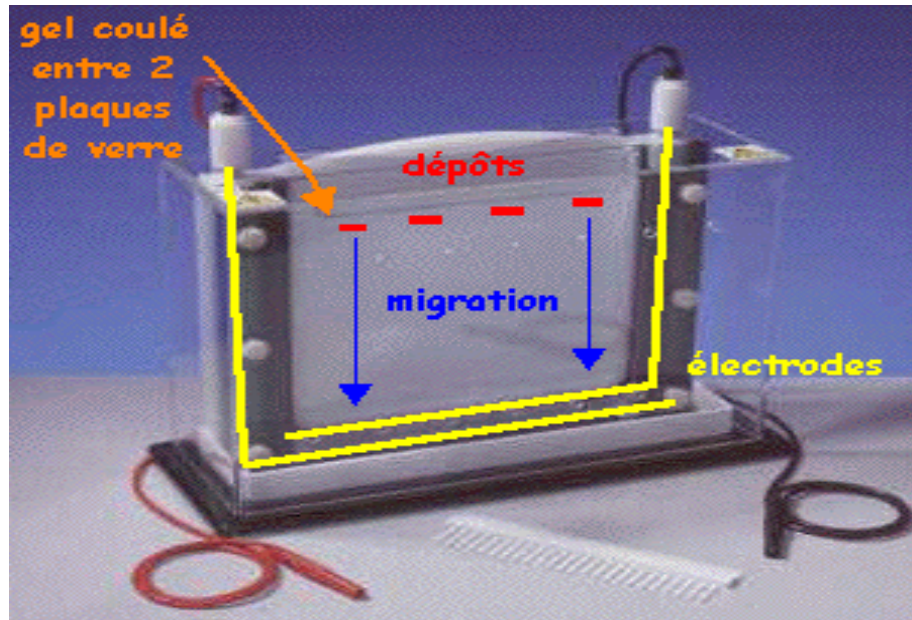
➤ *Electrophorèse*

- L'électrophorèse ou protéinogramme consiste à faire migrer et à fractionner grâce à un champ électrique, au sein d'un milieu variable et dans un tampon de pH déterminé, les protéines séparées par leur charge électrique.
- Migration avec une vitesse proportionnelle à la charge.
- Electrophorèse des protéines réalisée à pH alcalin (8,6)  charge globale (-) migre vers le pôle (+)
- L'albumine est la protéine sérique la plus électronégative, c'est elle qui migre le plus loin vers l'anode; la charge négative des globulines diminue en intensité des α_1 globulines aux γ -globulines (très peu chargées)
- L'électrophorèse permet la séparation des protéines sériques en 4 groupes ou plus.

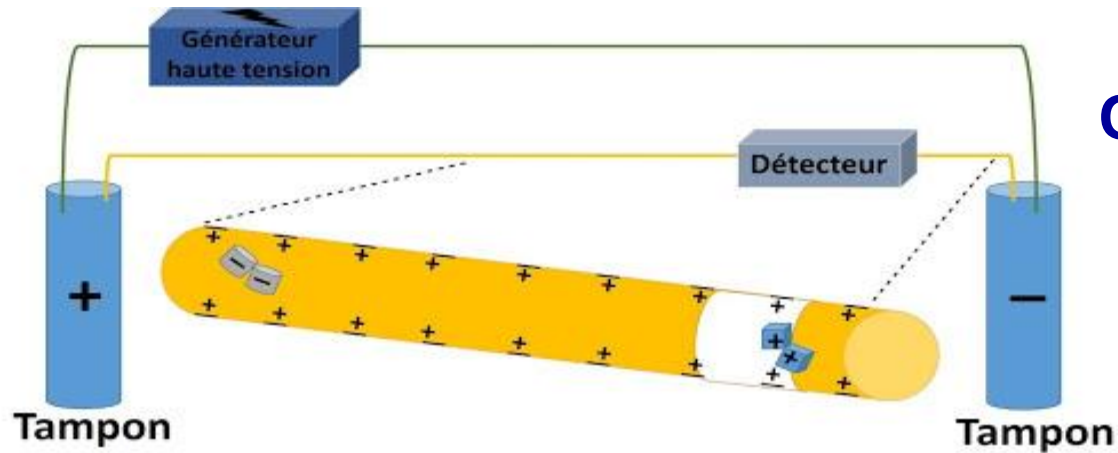
➤ La manipulation nécessite :

- Une cuve à électrophorèse + un générateur électrique,
- Un gel de polyacrylamide (précolé en cassette ou à préparer) contenant des puits pour dépôt, des solutions tampons adaptées au gel.



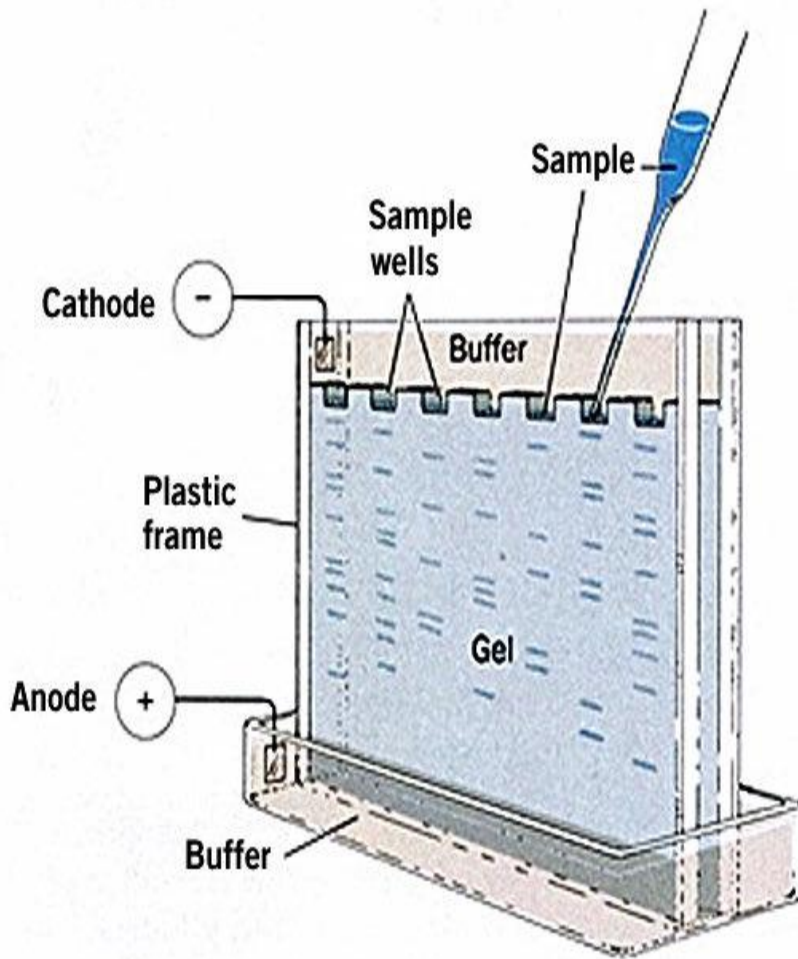


Anode



➤ Plus la molécule est de petite de taille et plus elle migre vite dans le gel

2. Différents étapes pour la préparation de l'échantillon



➤ Les échantillons sont déposés dans des puits préformés au sommet du gel

➤ Le tampon est le même dans les réservoirs du haut et du bas (pH ~9 pour que toutes les protéines aient une charge négative).

➤ Un courant continu de 100 à 200 volts parcourt le gel pendant la durée de migration

Les protéines migreront vers l'anode (+) selon leur ratio charge/masse

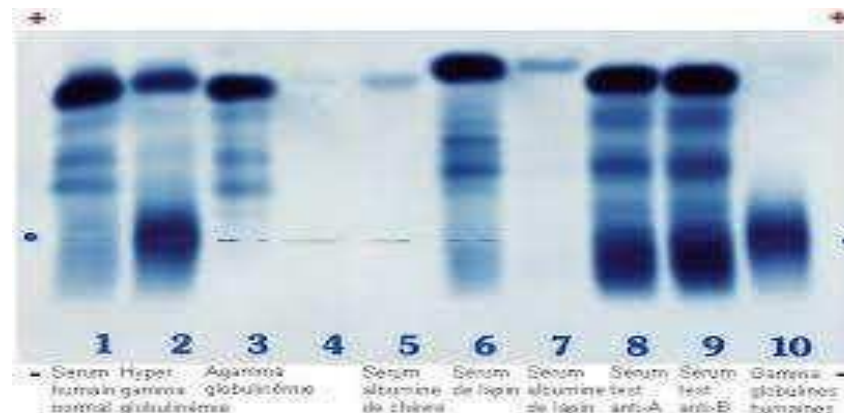
➤ Après migration, le gel est retiré et les bandes de protéine sont visualisées

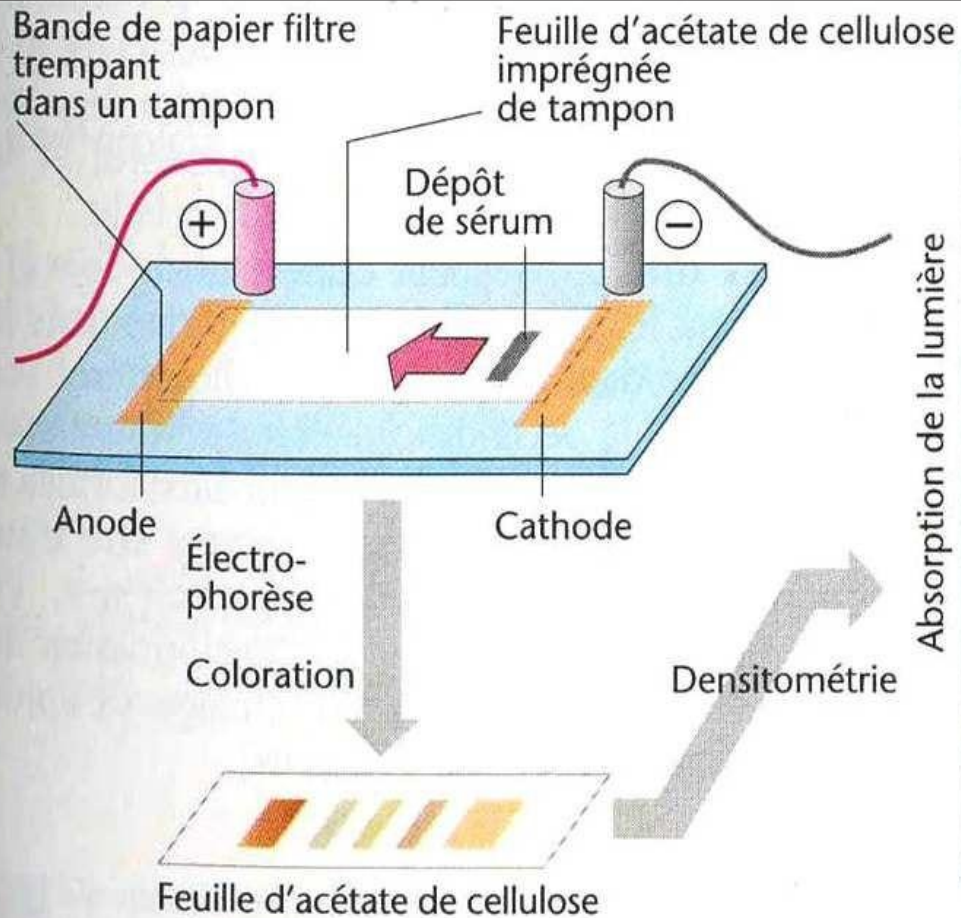
➤ Dans ce type de gel, plus le gel est long, meilleure est la finesse des bandes et la résolution.

- ❑ Déposer quelques microlitres de sérum sur le support
- ❑ Laisser migrer durant un temps
- ❑ Fixation et coloration par la suite

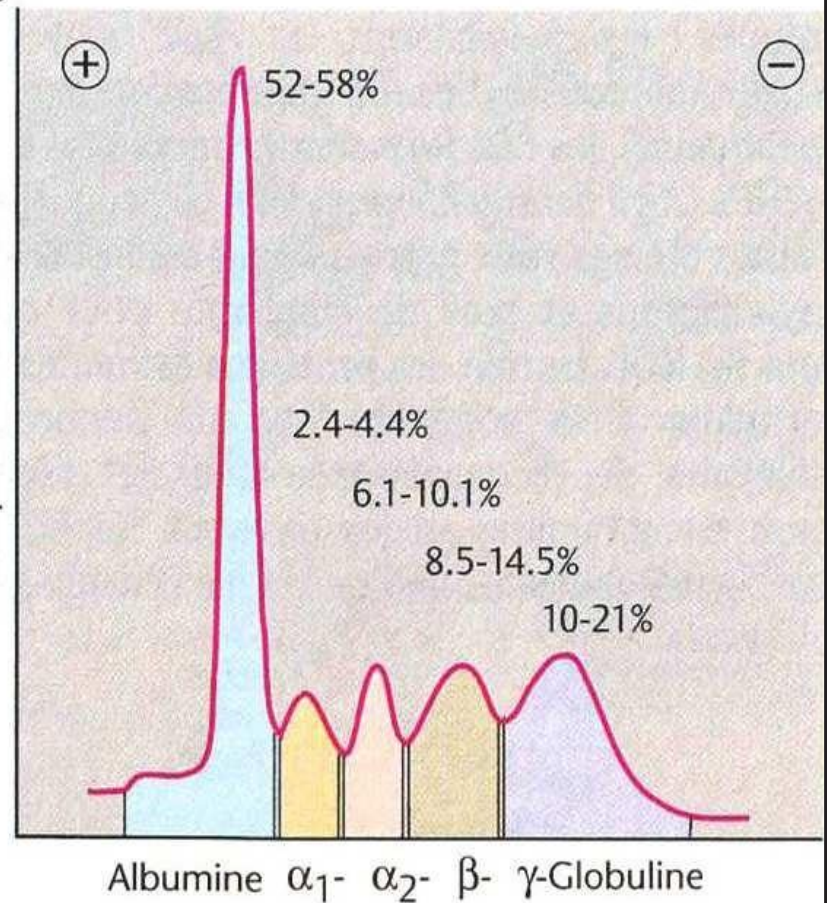


Anode ↑





Absorption de la lumière

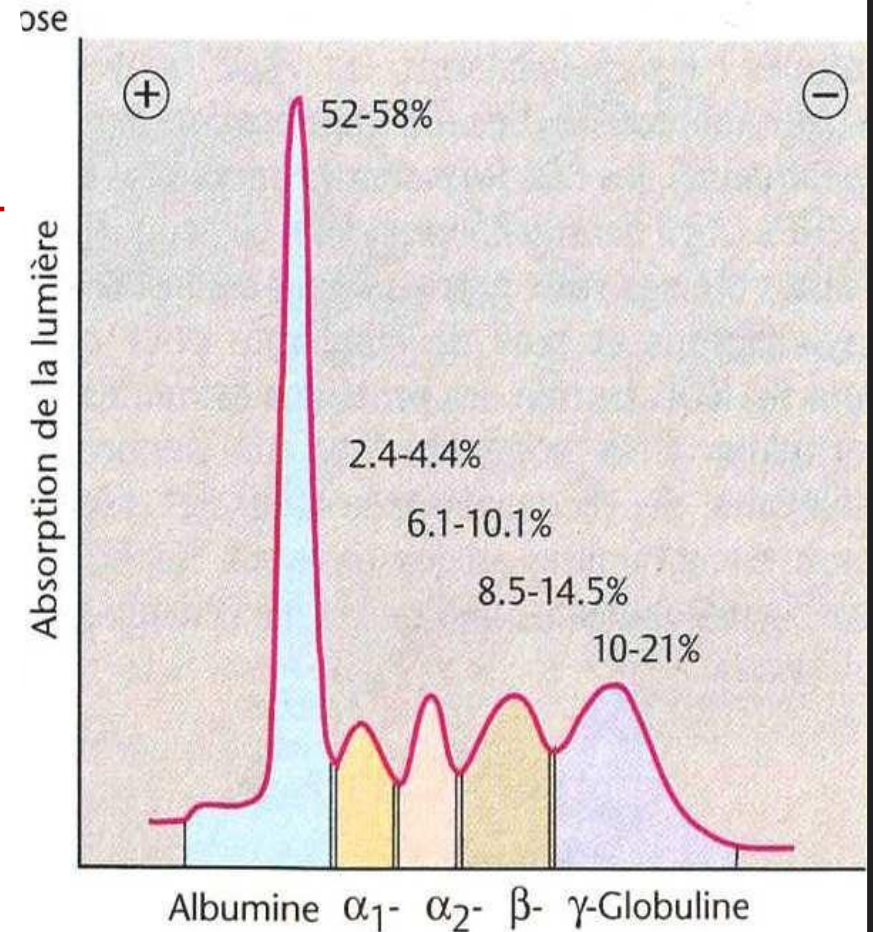


Valeurs normales

Protides totaux (adulte) **65-80g/l**

Electrophorèse:

Albumine	50 à 65%
α_1 globulines	3 à 5%
α_2 globulines	6 à 10%
β globulines	9 à 15%
γ globuline	10 à 20%
rapport SA/globulines	1,20 à 1,50



1.2.1. Valeurs pathologiques

❖Hypoglobulinemie par :

- Défaut quantitatif.
- Défaut quantitatif (des lymphocytes β mature).
- Hyper gamma-globulinémie par stimulation polyclonale du système immunitaire.

❖Syndrome néphrotique: baisse de l'albumine et des gammaglobulines avec un pic en alpha 2-globuline dû à la compensation par l'orsomucoïde

➤gamma-globulinopathies monoclonales :Pic monoclonal des gammaglobulines dans certaines formes de tumeurs.

➤Cirrhose décompensée: Bloc bêta-gamma.

➤Agammaglobulinémies : tracé plat des gammaglobulines
Génétique ; souvent létale acquise ; sida et radiothérapie.