

Partie Biologie et Physiopathologie Humaines

Le candidat traite :

- les questions 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.2.1, 1.2.2 et 1.2.3 (**choix A**) ;
OU
- les questions 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.2.1, 2.2.2 et 2.2.3 (**choix B**)
- Le choix du candidat (**A** ou **B**) doit être clairement inscrit au début de la copie de BPH.
- Aucun bénéfice ne sera donné aux candidats qui traiteront l'ensemble des questions sans faire de choix.
- Le candidat traite **OBLIGATOIREMENT** toutes les autres questions.

Cancer du sang et immunothérapie

Les cancers du sang les plus fréquents sont les lymphomes, les myélomes, et les leucémies. Le traitement de ces maladies repose essentiellement sur la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe de cellules de la moelle osseuse, et depuis quelques années sur l'immunothérapie. En juin 2018, le Congrès Mondial du Cancer a confirmé les promesses de l'immunothérapie dans le traitement des cancers du sang. Ces stratégies misent sur les défenses immunitaires du patient pour combattre les cellules cancéreuses et utilisent, entre autres, des anticorps monoclonaux et la thérapie génique.

1. Le lymphome : un exemple de cancer du sang

Le lymphome est un cancer caractérisé par une multiplication excessive de certains lymphocytes. Un lymphome se développe dans les ganglions lymphatiques ou dans d'autres organes, comme par exemple, l'estomac, la peau ou le cerveau. Des facteurs favorisent la survenue de ce cancer tels que l'exposition à certaines substances (pesticides, solvants organiques) ou la présence de certains virus et bactéries.

1.1. Étude d'un cas clinique

Monsieur G., 63 ans, agriculteur, présente depuis plusieurs semaines, une **pyrexie** associée à une toux importante avec **expectorations** ainsi que des difficultés respiratoires. Une inflammation des bronches est révélée à l'auscultation. Le médecin prescrit une radiographie thoracique et un antibiogramme réalisé sur une souche bactérienne isolée à partir d'un expectorant.

- 1.1.1 Donner les termes médicaux correspondant aux deux expressions soulignées. Définir les deux termes médicaux en caractères gras.

Le principe et le résultat de l'antibiogramme sont présentés dans le **document 1**.

- 1.1.2 **(Choix A)** Citer l'intérêt de cet examen.

- 1.1.3 **(Choix A)** Analyser et interpréter, à l'aide du **document 1**, les résultats de l'antibiogramme de monsieur G. En déduire le nom du ou des antibiotiques que le médecin pourra prescrire, pour lutter efficacement contre l'infection respiratoire.

Malgré l'**antibiothérapie**, l'état de santé de monsieur G. se dégrade rapidement. Il présente une **asthénie**, des **hémoptysies** et une toux persistante. L'examen physique révèle une augmentation des ganglions lymphatiques. Compte tenu des manifestations cliniques et des opacités diffuses décelées sur le cliché radiographique du patient, différents examens sont réalisés : une scanographie thoracique, une biopsie ganglionnaire et un **hémogramme**. L'équipe médicale diagnostique un lymphome.

- 1.1.4 **(Choix A)** Définir les quatre termes en caractères gras.

- 1.1.5 Décrire, à l'aide du **document 2**, le principe de la scanographie en précisant ses intérêts diagnostiques par rapport à la radiographie conventionnelle dans le cas de monsieur G.

Les résultats de l'hémogramme sont présentés ci-dessous. L'analyse hématologique est complétée par l'observation microscopique d'un frottis sanguin.

Hémogramme de monsieur G.

Paramètres	Valeurs du patient	Valeurs de référence
Hémoglobine (g pour 100 mL)	10,0	13,0 à 18,0
Érythrocytes ($10^{12} \cdot L^{-1}$)	4,0	4,5 à 5,5
Leucocytes ($10^9 \cdot L^{-1}$)	15,2	4,0 à 11,0
Polynucléaires neutrophiles ($10^9 \cdot L^{-1}$)	5,0	1,7 à 7,0
Polynucléaires éosinophiles ($10^9 \cdot L^{-1}$)	0,1	0 à 0,5
Polynucléaires basophiles ($10^9 \cdot L^{-1}$)	0,01	0 à 0,05
Lymphocytes ($10^9 \cdot L^{-1}$)	10,0	1,5 à 4,0
Monocytes ($10^9 \cdot L^{-1}$)	0,1	0,1 à 0,6
Thrombocytes ($10^9 \cdot L^{-1}$)	98	150 à 450

- 1.1.6 Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 4 d'un frottis sanguin de référence, présenté dans le **document 3**.

- 1.1.7 Analyser et interpréter les résultats de l'hémogramme en utilisant le vocabulaire médical approprié.

1.2. Traitement du lymphome par des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des molécules produites, en laboratoire, à partir d'un clone (plusieurs cellules identiques) de cellules immunitaires fixant le même antigène. Dans le cas d'un lymphome, les anticorps monoclonaux sont dirigés spécifiquement contre une protéine exprimée par les cellules tumorales.

Le **document 4** présente la structure d'un anticorps.

- 1.2.1. **(Choix A)** Nommer les sites A et B et préciser leur rôle respectif dans la réponse immunitaire.
- 1.2.2. **(Choix A)** Justifier l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes, à l'aide du texte ci-dessus.

Plus récemment, des laboratoires de recherche ont conçu et produit des anticorps bispécifiques. Ils reconnaissent deux molécules différentes simultanément et peuvent donc, en se fixant, favoriser le rapprochement de deux types cellulaires différents, par exemple une cellule cancéreuse et une cellule immunitaire.

- 1.2.3. **(Choix A)** Argumenter l'efficacité des anticorps bispécifiques dans le traitement des cancers.

2. Le myélome multiple

2.1. Symptômes de la maladie

Le myélome multiple est parfois **asymptomatique** et son diagnostic peut être réalisé à l'issue d'une analyse sanguine de routine. Une vitesse de sédimentation élevée, une concentration de calcium élevée dans le sang et la présence de protéine dans les urines peuvent alerter et conduire le médecin à prescrire une électrophorèse des protéines sériques. De plus, les patients atteints de myélome souffrent le plus souvent de douleurs osseuses, voire de fractures multiples et de **néphropathies**.

- 2.1.1. **(Choix B)** Décomposer les deux termes en caractère gras ci-dessus en unités de sens dont la signification sera précisée et en déduire leur définition. Donner les termes médicaux correspondant aux deux expressions soulignées.
- 2.1.2. **(Choix B)** Établir le lien entre la concentration de calcium élevée dans le sang et la présence de fractures multiples.
- 2.1.3. **(Choix B)** Expliquer comment une néphropathie peut entraîner la présence de protéine dans l'urine.

2.2. Origine biologique du myélome

Le myélome multiple est un cancer du sang qui affecte les plasmocytes.

Les immunoglobulines G ou gamma-immunoglobulines sont produites massivement par les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B lors de la réponse immunitaire. Ce phénomène de différenciation est illustré dans le **document 5**.

- 2.2.1. **(Choix B)** Indiquer deux modifications cellulaires majeures observées lors de cette différenciation cellulaire. Établir le lien entre ces modifications et la fonction des plasmocytes.

Lors du développement d'un myélome multiple, un plasmocyte, parmi les milliers d'autres plasmocytes présents dans le sang, va subir le processus tumoral.

Le myélome multiple peut être diagnostiqué grâce à une électrophorèse réalisée sur le sérum du patient. Les résultats d'une électrophorèse caractéristique d'un myélome et celui d'une électrophorèse effectuée sur un sérum non pathologique, sont présentés dans le **document 6**.

- 2.2.2. **(Choix B)** Établir le lien entre le myélome multiple et le profil électrophorétique pathologique observé sur le **document 6**.

Le myélome multiple est une gammopathie monoclonale.

- 2.2.3. **(Choix B)** Argumenter cette affirmation.

3. La leucémie myéloïde chronique

3.1. Un cancer du sang d'origine génétique

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un cancer du sang souvent asymptomatique, caractérisé par une prolifération anormale de cellules jeunes ou matures de la moelle osseuse. Ces dernières présentent une aberration chromosomique qui est le résultat d'une translocation, un échange de matériel génétique, entre les chromosomes 9 et 22. Le chromosome 22 est alors anormalement court et porte le nom de chromosome Philadelphie, en référence à la ville des États-Unis où travaillaient les deux chercheurs qui l'ont découvert dans les années 60.

Afin de diagnostiquer une LMC, une analyse de l'ensemble des chromosomes est réalisée à partir d'un prélèvement de cellules de moelle osseuse.

- 3.1.1. Réaliser un schéma annoté d'un chromosome.

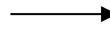
Le **document 7** permet la comparaison des chromosomes 9 et 22 entre un individu sain et un individu atteint de LMC.

- 3.1.2. Définir le terme souligné dans le texte du **document 7**.

- 3.1.3. Expliquer pourquoi la LMC n'est pas une maladie héréditaire, bien qu'elle soit liée à une anomalie génétique.

Une séquence de 24 nucléotides appartenant au brin transcrit du gène *ABL1* est donnée ci-dessous.

Sens de lecture



Séquence du gène *ABL1* : ... TTTGTTAACAGGCGCGTCCGGCCA ...
(brin transcrit)

- 3.1.4. Établir la séquence d'acides aminés correspondant à cette séquence d'ADN, à l'aide du tableau du code génétique ci-dessous. Expliquer la démarche utilisée.

La séquence équivalente de 24 nucléotides appartenant au brin transcrit du gène de fusion *BCR-ABL1*, ainsi que la séquence protéique correspondante, sont données ci-dessous.

Sens de lecture



Séquence du gène *BCR-ABL1* : ... TTTGTTAACAGGTAATGATTAGTA ...
(brin transcrit)

Séquence protéique *BCR-ABL1* : ... Lys - Gln - Leu - Ser - Ile - Thr - Asn - His ...

Tableau du code génétique

		Deuxième lettre									
		U		C		A		G			
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	Troisième lettre	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys		C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop		A
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp		G
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

- 3.1.5. Comparer les deux séquences d'ADN afin d'identifier, sur le gène de fusion *BCR-ABL1*, la séquence issue du gène *ABL1* et celle issue du gène *BCR*.

Les deux protéines *ABL1* et *BCR-ABL1* n'ont pas exactement le même niveau d'activité biologique.

- 3.1.6. Argumenter l'affirmation ci-dessus.

3.2. Immunothérapie et thérapie génique

« L'immunothérapie anticancéreuse est une approche thérapeutique qui consiste à stimuler les défenses immunitaires pour lutter plus efficacement contre la maladie. Plusieurs stratégies d'immunothérapie sont envisageables. L'une d'entre elles consiste à « éduquer » certains lymphocytes T du patient, afin qu'ils reconnaissent spécifiquement les cellules tumorales et s'attaquent à elles. Pour ce faire, les lymphocytes T sont modifiés génétiquement au laboratoire. Ils sont alors dotés d'un récepteur antigénique chimérique (en anglais, Chimeric Antigen Receptor ou CAR), leur permettant de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales qu'elles peuvent ensuite tuer ».

Extrait d'une publication de la Ligue contre le cancer, d'après la revue scientifique Cell, 2016.

« La thérapie par cellules CAR-T [nom donné aux lymphocytes T porteurs du récepteur CAR] est sur le point de transformer le pronostic d'enfants et d'adultes atteints de cancers jusqu'ici incurables », a déclaré la société américaine d'oncologie clinique.

La thérapie génique donne des résultats très prometteurs en une seule injection de cellules « CAR-T ». Cette thérapie repose sur une réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire présentée dans le **document 8**.

- 3.2.1. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 4 du **document 8**.

Les étapes de la thérapie génique par les lymphocytes CAR-T sont présentées dans le **document 9**.

- 3.2.2. Indiquer l'intérêt du traitement médicamenteux visant à réduire le nombre de lymphocytes du patient avant l'injection des cellules CAR-T (étape 4 du **document 9**).
- 3.2.3. Expliquer l'intérêt d'injecter au patient une très forte concentration en lymphocytes CAR-T.

Lors du traitement par les cellules CAR-T, la diversité lymphocytaire du patient diminue.

- 3.2.4. Indiquer le risque encouru par le patient suite à cette perte de diversité. Donner des mesures de prévention permettant de limiter ce risque.

Le **document 10** présente deux électrographies de la lyse d'une cellule cancéreuse par un lymphocyte CAR-T.

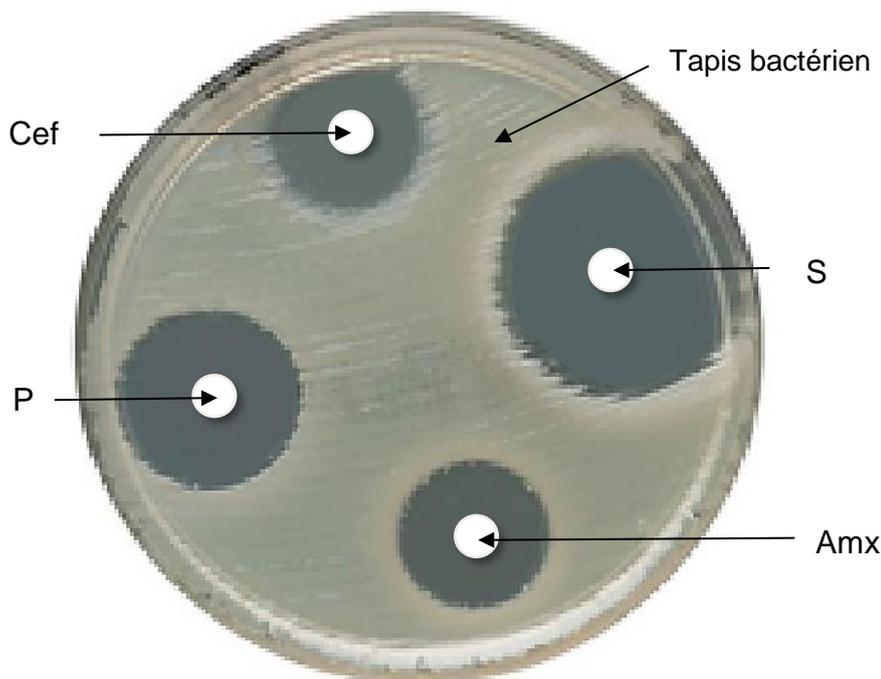
- 3.2.5. Indiquer les particularités moléculaires du lymphocyte CAR-T qui permettent à cette cellule d'identifier spécifiquement et de lyser une cellule cancéreuse, en utilisant le **document 10**.

4. Bilan

Exposer, à l'aide d'un texte court, d'une carte mentale, d'un schéma ou d'un tableau, l'origine de certains cancers du sang, les conséquences sur l'organisme et les traitements mis en place.

Document 1 : Principe de la réalisation et analyse d'un antibiogramme

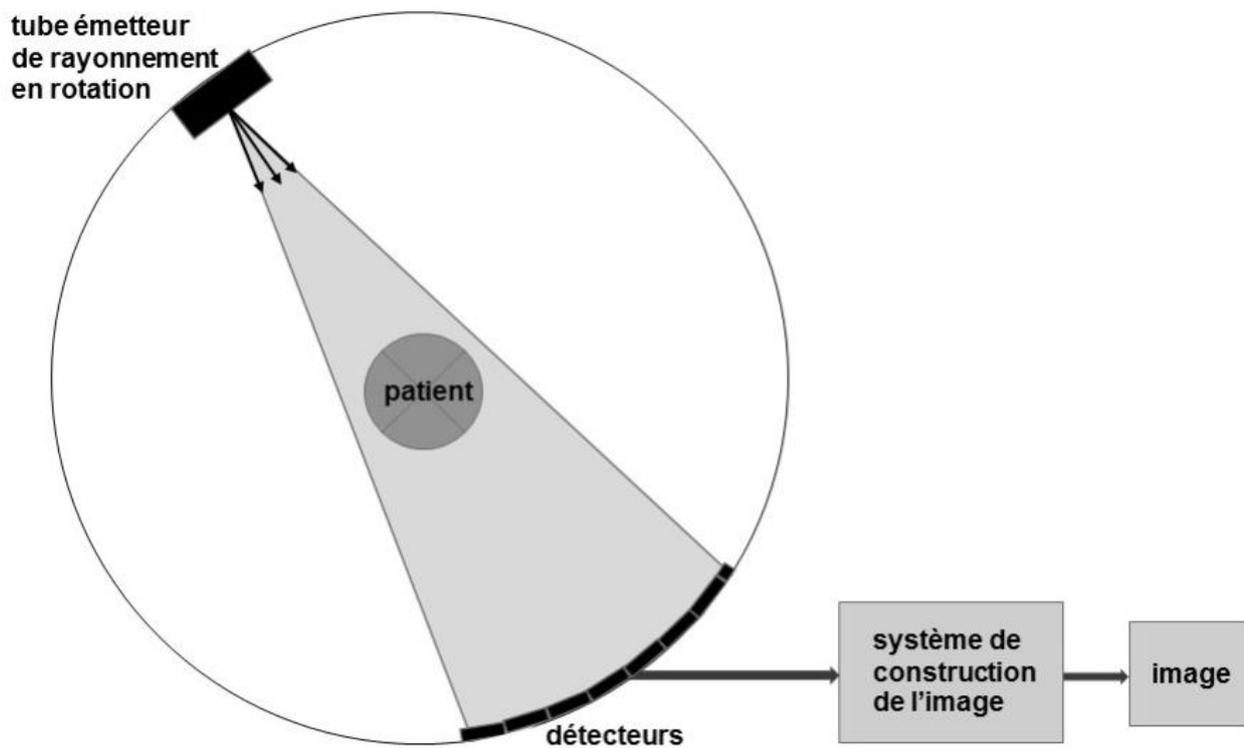
- Ensemencer la surface d'un milieu de culture solide, avec une suspension réalisée à partir d'un échantillon biologique. Déposer sur la surface du milieu de culture des disques imprégnés d'antibiotiques différents.
- Incuber 24 heures à 37°C. Les bactéries se développent en formant un tapis bactérien à la surface du milieu de culture lorsque leur croissance n'est pas inhibée par l'antibiotique.
- Mesurer le diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque d'antibiotique ($D_{\text{mesuré}}$).
- Analyser l'antibiogramme par comparaison des diamètres mesurés expérimentalement avec les diamètres de référence D et d .
 - Si $D_{\text{mesuré}}$ est supérieur à D , la souche bactérienne est sensible à l'antibiotique.
 - Si $D_{\text{mesuré}}$ est inférieur à d , la souche bactérienne est résistante à l'antibiotique.
 - Si $D_{\text{mesuré}}$ est compris entre d et D , la souche bactérienne est dite intermédiaire pour l'antibiotique concerné.



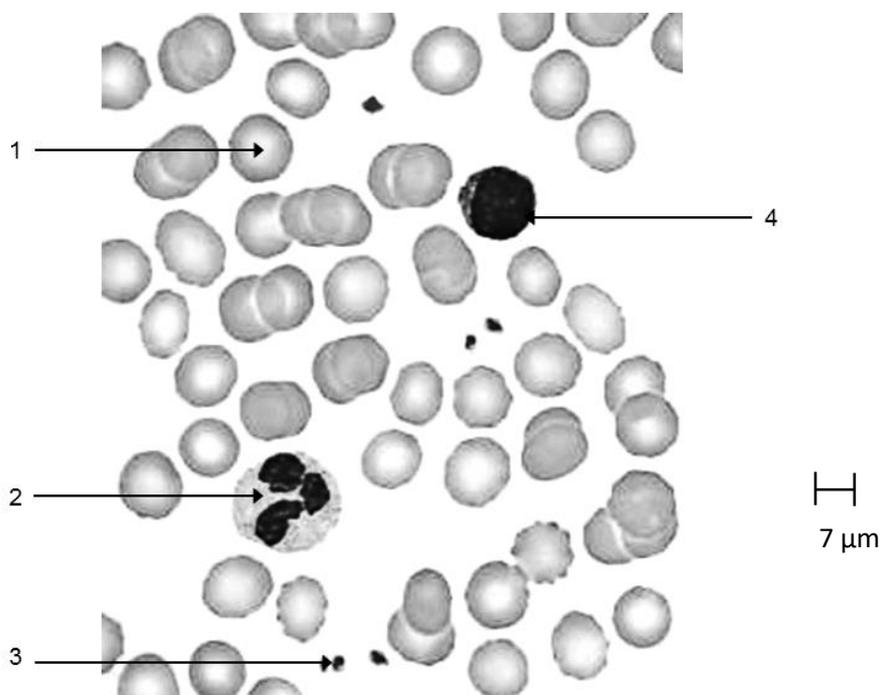
La boîte de Petri est représentée à ses dimensions réelles

Nom de l'antibiotique	Sigle	Diamètres de référence (en mm)	
		d	D
Pénicilline	P	18	29
Streptomycine	S	12	14
Amoxicilline	Amx	16	23
Céfalotine	Cef	12	18

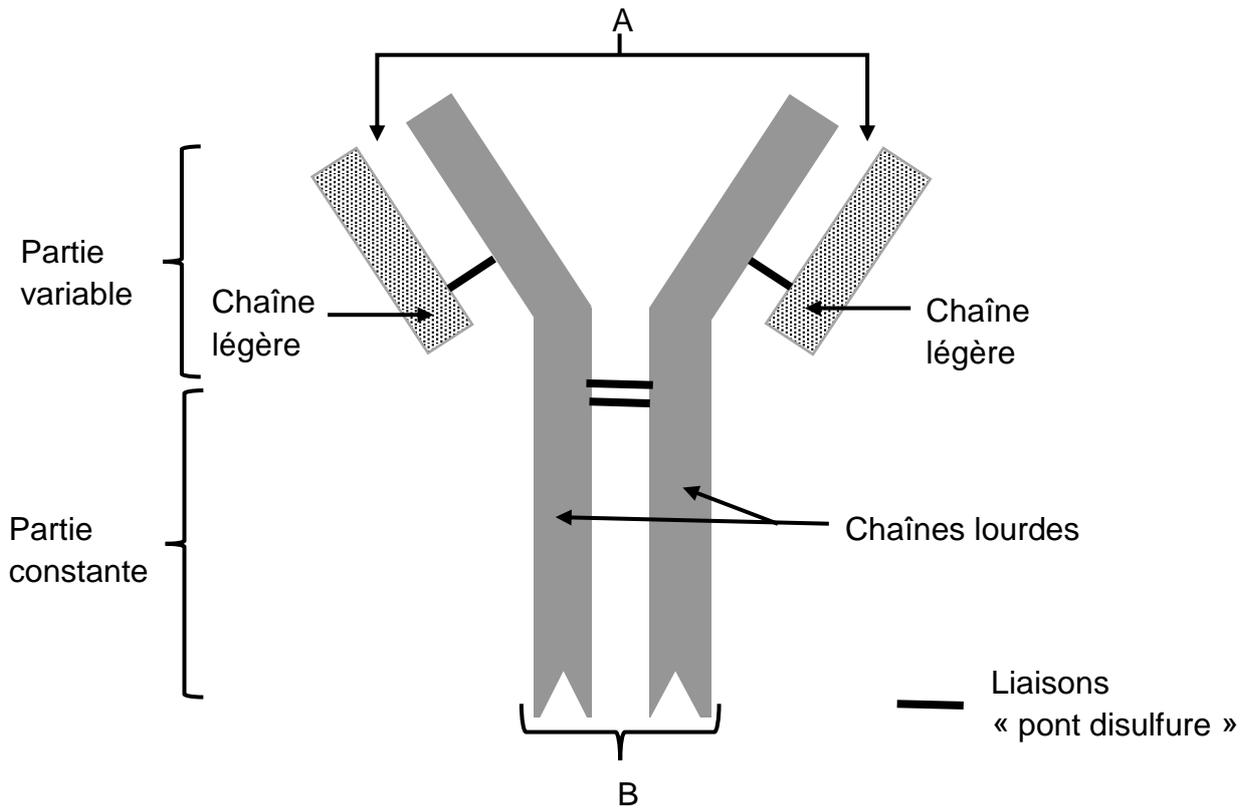
Document 2 : Principe de la scanographie



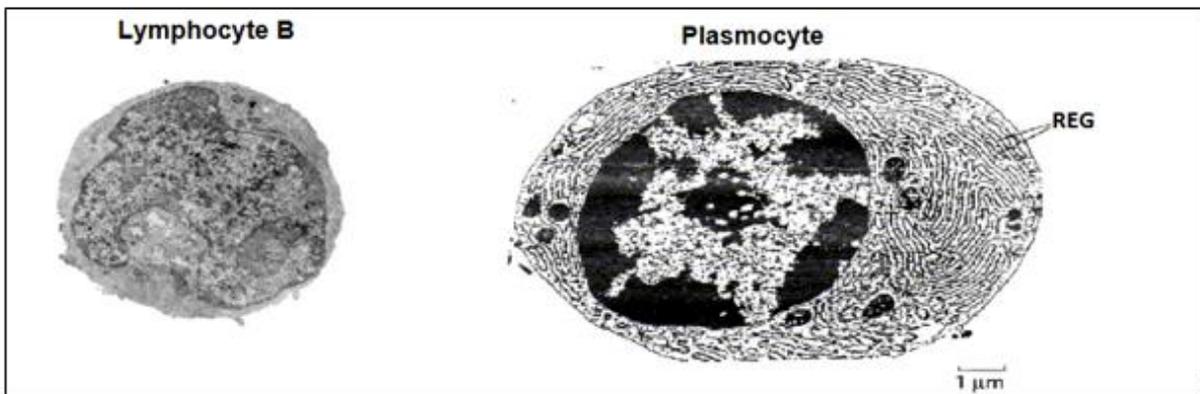
Document 3 : Frottis sanguin de référence



Document 4 : Schéma de la structure d'un anticorps



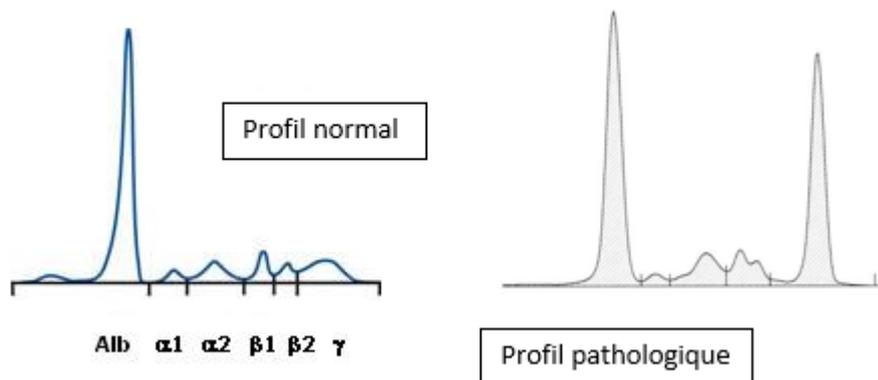
Document 5 : Lymphocyte B et plasmocyte



Légende : REG = Réticulum endoplasmique granuleux

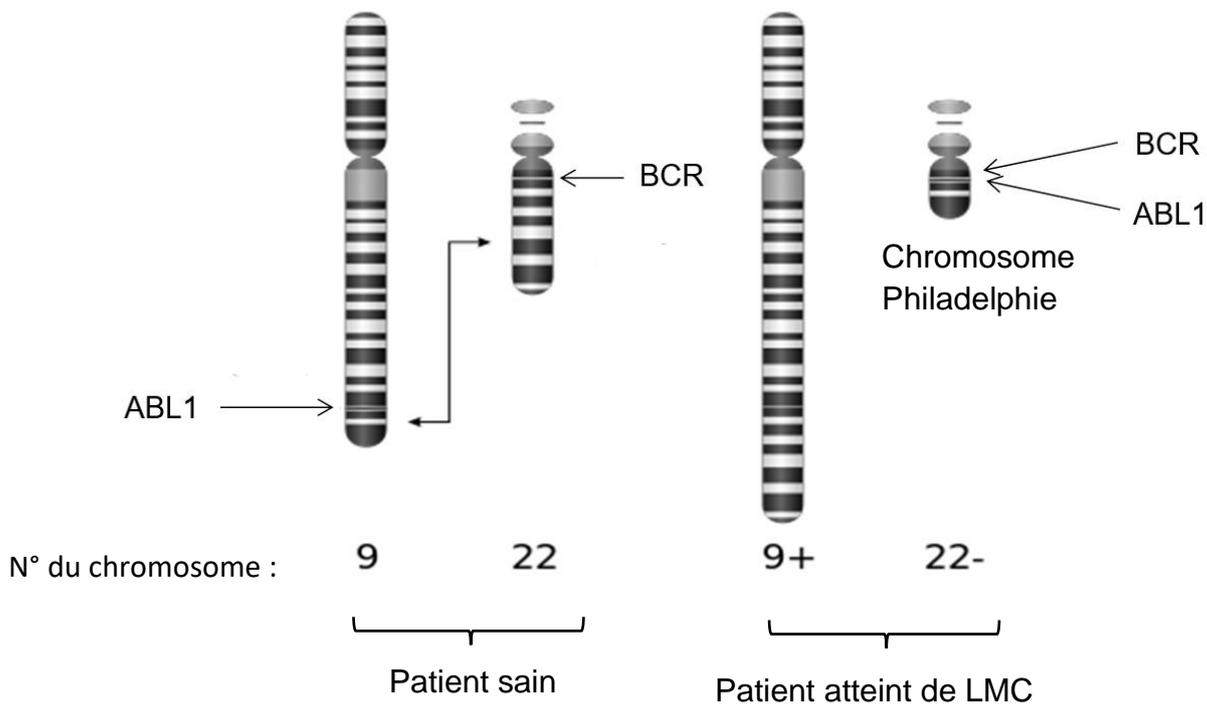
Document 6 : Électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse permet la séparation de molécules dans un champ électrique.



Légende : Alb = Albumine α, β, γ = Globulines

Document 7 : Schéma des chromosomes 9 et 22 chez un patient sain et un patient atteint de LMC

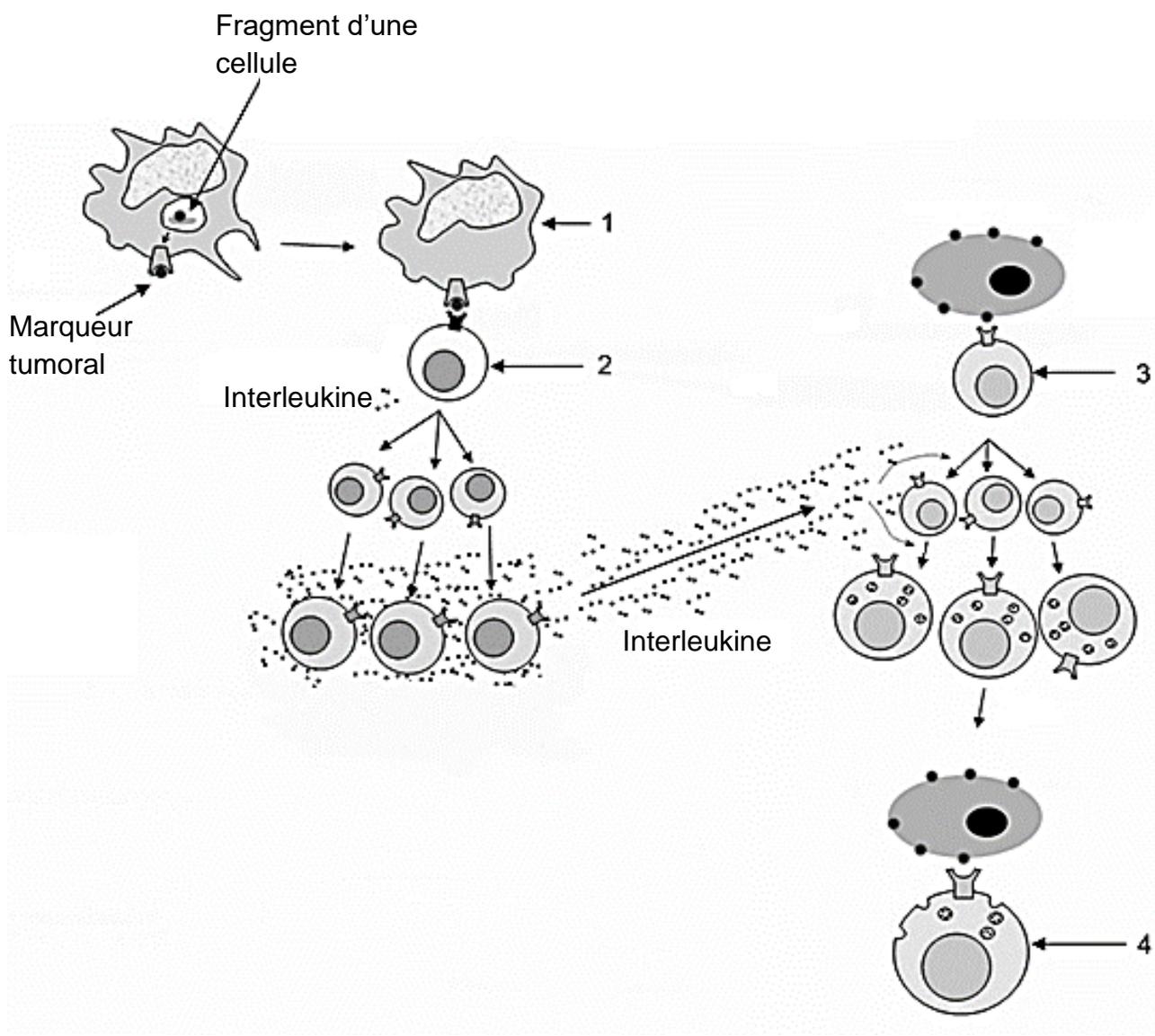


Dans le chromosome Philadelphie, une partie de l'oncogène *ABL 1*, présent normalement sur le chromosome 9, se retrouve à proximité d'une séquence d'ADN particulière du chromosome 22, appelée BCR. Cette modification génétique entraîne la formation d'un nouveau gène de fusion appelé BCR-ABL1. Cette aberration chromosomique concerne uniquement les cellules souches de la moelle osseuse rouge.

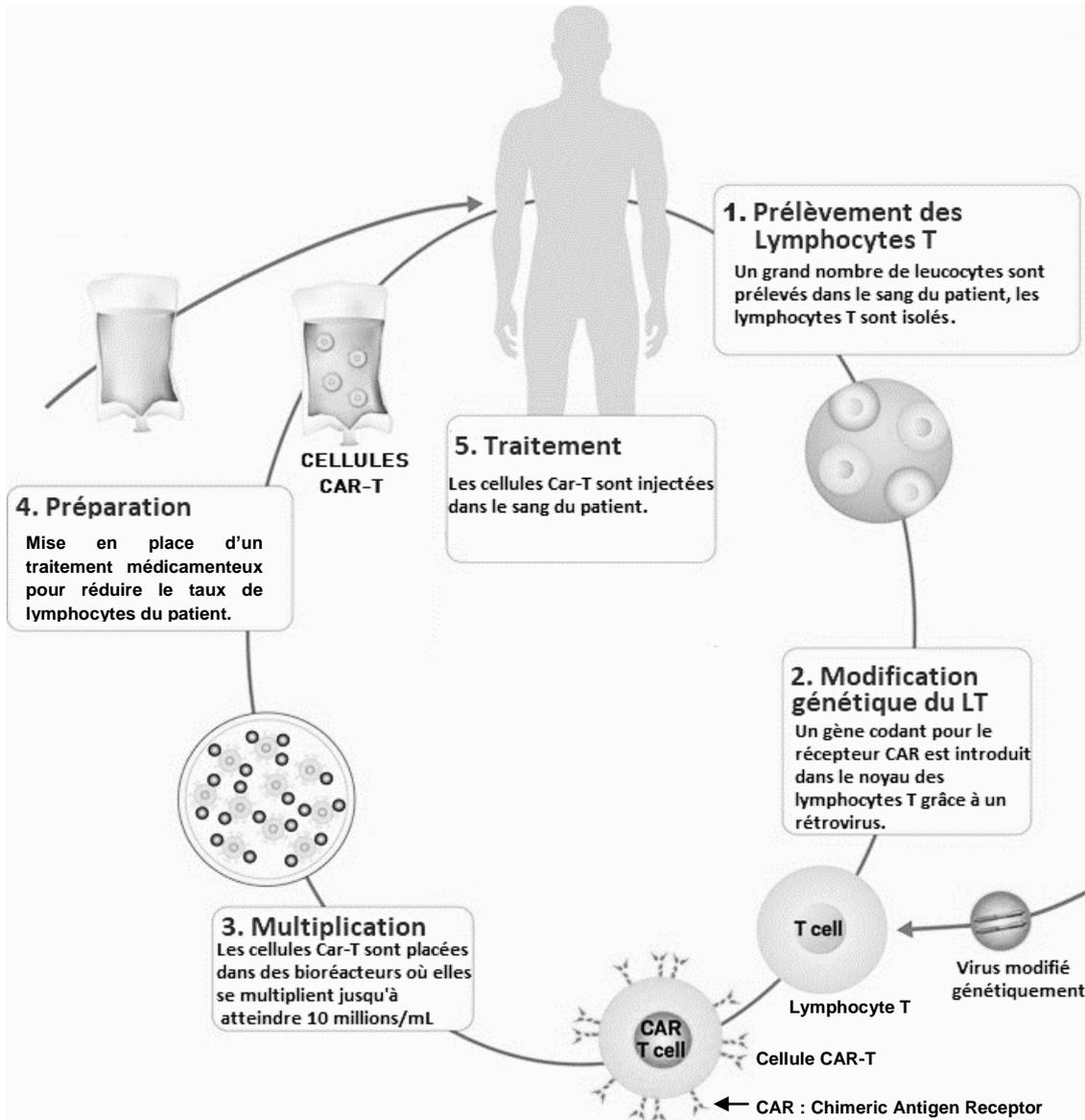
Le gène *ABL1* normalement présent sur le chromosome 9 code une tyrosine kinase à faible activité enzymatique.

Le gène de fusion BCR-ABL1 présent sur le chromosome Philadelphie permet l'expression d'une tyrosine kinase à forte activité enzymatique. Elle provoque la multiplication de la cellule possédant l'anomalie génétique et déclenche alors une série de mécanismes à l'origine de la leucémie.

Document 8 : La réponse immunitaire à médiation cellulaire



Document 9 : Thérapie par les cellules CAR-T



Document 10 : Lyse d'une cellule cancéreuse

