

Partie Biologie et Physiopathologie Humaines

À LIRE ATTENTIVEMENT

Le candidat traite **au choix** :

- Les questions 1.4, 1.5 (**choix 1A**) OU les questions 2.1, 2.2, 2.3 (**choix 1B**)

ET

- Les questions 2.6, 2.7 (**choix 2A**) OU les questions 3.1, 3.2 (**choix 2B**)

ET

- toutes les autres questions.

Les choix du candidat (**1A ou 1B** et **2A ou 2B**) doivent être clairement indiqués 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 syndrome de Bruton : un déficit immunitaire d'origine génétique

Les déficits immunitaires sont des pathologies relativement rares caractérisées par une insuffisance, voire une absence, de certains mécanismes immunologiques. Ils peuvent être acquis ou liés à l'hérédité.

Le syndrome de Bruton est un exemple de déficit immunitaire héréditaire, encore appelé agammaglobulinémie liée à X. Son incidence est de l'ordre de 1 / 200 000 naissances.

1. Les conséquences cliniques du syndrome de Bruton

Un jeune enfant de deux ans, atteint du syndrome de Bruton, est admis à l'hôpital dans un service de pédiatrie. Il présente une toux grasse avec des expectorations. Il présente une **pyrexie** à 39°C et se trouve dans un état de grande fatigue. L'auscultation thoracique révèle une difficulté respiratoire importante. Il présente depuis plusieurs semaines des diarrhées associées à un amaigrissement.

Ce jeune garçon a déjà été hospitalisé à de nombreuses reprises pour diverses infections bactériennes récidivantes des voies respiratoires (**rhino-pharyngites**, laryngites et bronchites).

Le pédiatre prescrit deux examens complémentaires : une radiographie pulmonaire et une fibroscopie bronchique.

Une **antibiothérapie** d'urgence est mise en place en attendant les résultats : le pédiatre prescrit de l'ampicilline pour traiter la **pneumopathie**.

1.1. (Obligatoire) Décomposer les quatre termes médicaux en caractères gras dans le texte afin de proposer une définition pour chacun d'eux.

1.2. (Obligatoire) Donner le terme médical correspondant à chacune des deux expressions soulignées dans le texte.

Le **document 1** présente le schéma de l'appareil respiratoire.

1.3. (Obligatoire) Repérer quatre organes de l'appareil respiratoire, à l'aide de flèches, sur le **document 1 (à rendre avec la copie de BPH)**.

Le **document 2** présente le schéma de la muqueuse bronchique d'un individu sain.

La muqueuse bronchique est un ensemble de deux tissus :

- un tissu épithélial pseudostratifié en contact avec la lumière bronchique constitué de cellules ciliées et présentant des cellules caliciformes sécrétant le mucus ;
- un tissu conjonctif sous-jacent, riche en fibres : le chorion.

1.4. (Choix 1A) Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5 du **document 2**.

1.5. (Choix 1A) Montrer que l'épithélium de la muqueuse bronchique est adapté à sa fonction de protection des voies respiratoires inférieures.

Le **document 3** représente un cliché d'une radiographie pulmonaire du patient mettant en évidence plusieurs opacités.

1.6. (Obligatoire) Indiquer comment repérer une opacité sur un cliché radiographique pulmonaire. Argumenter la réponse en s'appuyant sur le principe de cette technique d'imagerie médicale.

Une fibroscopie est également réalisée pour rechercher, dans les sécrétions bronchiques, l'espèce bactérienne responsable des infections récidivantes chez le jeune patient.

1.7. (Obligatoire) Expliquer le principe de la fibroscopie bronchique.

L'analyse bactériologique des sécrétions prélevées au cours de la fibroscopie bronchique a permis d'identifier la bactérie *Haemophilus influenzae*.

Afin de déterminer l'antibiotique le mieux adapté au traitement du jeune patient, un antibiogramme est réalisé.

Le **document 4** présente la technique de l'antibiogramme et les résultats obtenus.

1.8. (Obligatoire) Analyser les résultats expérimentaux de l'antibiogramme fournis sur le **document 4** afin d'identifier le comportement de la bactérie vis-à-vis des trois antibiotiques testés.

1.9. (Obligatoire) Déduire, de l'interprétation de l'antibiogramme, l'efficacité du traitement antibiotique prescrit en urgence.

2. Les troubles immunologiques provoqués par le syndrome de Bruton

Le syndrome de Bruton se caractérise notamment par une absence de production des anticorps.

Afin de comprendre l'origine de la production des anticorps ainsi que leur rôle, deux expériences historiques ont été réalisées.

Expérience 1

Une souche de *Haemophilus influenzae* est injectée à une souris. Quelques jours plus tard, deux types de cellules majoritaires, les cellules X et les cellules Y, sont mises en évidence dans les ganglions lymphatiques de l'animal.

Le **document 5** représente le schéma d'interprétation de l'observation au microscope électronique à transmission (MET) de ces deux types cellulaires. La cellule Y est issue de la différenciation de la cellule X.

2.1. (Choix 1B) Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 6 du **document 5**.

2.2. (Choix 1B) Montrer, à partir du **document 5**, que la différenciation de la cellule X rend l'ultrastructure de la cellule Y parfaitement adaptée à sa fonction de sécrétion des anticorps sachant que ces molécules sont de nature protéique.

2.3. (Choix 1B) Identifier les cellules X et Y présentées dans le **document 5**.

Le **document 6** représente le schéma de la structure d'un anticorps. Cette molécule de nature protéique possède deux sites de reconnaissance de l'antigène, un site de fixation du phagocyte et un site d'activation du complément.

2.4. (Obligatoire) Repérer ces différents sites sur le **document 6 (à rendre avec la copie de BPH)**.

2.5. (Obligatoire) Identifier le mécanisme immunologique présenté sur le **document 7** et indiquer son intérêt dans la phase effectrice de la réaction immunitaire.

Expérience 2

Un prélèvement sanguin est réalisé en présence d'un anticoagulant sur une souris immunisée par *Haemophilus influenzae*.

Après centrifugation d'une partie du sang total permettant de séparer les différentes phases du sang, deux échantillons de plasma sont alors isolés :

- un échantillon de plasma A qui est conservé à température ambiante ;
- un échantillon de plasma B qui est chauffé à 56°C.

Un échantillon C de sang total, contenant tous les constituants du sang dont les leucocytes, a également été isolé avant la centrifugation.

La bactérie pathogène *Haemophilus influenzae*, de concentration connue, est ajoutée à ces trois échantillons. Après incubation d'une heure, un dénombrement bactérien est réalisé. Ces différentes étapes sont schématisées sur le **document 8A**.

Une expérience témoin a également été réalisée en présence de sang total prélevé sur une souris non immunisée par *Haemophilus influenzae*.

Les résultats sont présentés dans le **document 8B**.

2.6. (Choix 2A) Analyser et interpréter les résultats du document 8B.

2.7. (Choix 2A) Justifier la prescription d'une antibiothérapie au patient.

3. L'origine génétique du syndrome de Bruton

Le syndrome de Bruton est provoqué par des mutations d'un gène codant la tyrosine kinase, une protéine indispensable à la maturation des lymphocytes B. Ce gène, identifié en 1993, est appelé *Btk* (pour Bruton tyrosine kinase).

Les séquences nucléotidiques suivantes correspondent aux fragments du gène *Btk* normal et du gène *Btk* muté. Pour chaque séquence, le brin d'ADN donné est le brin transcrit.

Séquence d'une portion du brin transcrit gène <i>Btk</i> normal	223 230 240 246 ↓ ↓ ↓ ↓ → sens de lecture ...CTTTGTCACCAAGGACTTTTTTTTA...
Séquence d'une portion du brin transcrit du gène <i>Btk</i> muté	223 230 240 246 ↓ ↓ ↓ ↓ → sens de lecture ...CTTTGTCACCAAGGAATTTTTTTTA...

3.1. (Choix 2B) Déterminer les séquences polypeptidiques issues de l'expression de la portion du gène *Btk* normal et de la portion du gène muté de la tyrosine kinase, à l'aide du code génétique ci-dessous. Expliquer la démarche.

Code génétique

		Deuxième lettre									
		U		C		A		G			
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U	Troisième lettre
		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		

3.2. (Choix 2B) Établir le lien entre la mutation du gène *Btk* et le déficit immunitaire du patient.

4. Le mode de transmission et la prise en charge du syndrome de Bruton

Grâce à un diagnostic et à un traitement précoce à base d'immunoglobulines, l'espérance de vie atteinte du syndrome de Bruton est préservée, sauf en cas d'infection cérébrale. C'est pourquoi, les personnes atteintes du syndrome de Bruton ne doivent pas être immunisés avec des vaccins contenant des organismes vivants atténués. Ces vaccins pourraient entraîner des infections persistantes du système nerveux central. Celles-ci se manifestent, notamment, par une **myosite** progressive avec ou sans **encéphalomyélite**.

4.1. (Obligatoire) Décomposer les deux termes médicaux en caractères gras dans le texte afin de proposer une définition pour chacun d'eux.

Pour confirmer le diagnostic d'encéphalite, une IRM du système nerveux peut être réalisée. Trois clichés sont présentés sur le **document 9**.

4.2. (Obligatoire) Identifier les plans de coupe pour chacun des clichés du **document 9** et reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 3.

4.3. (Obligatoire) Préciser le type de signal utilisé lors d'une IRM. Indiquer deux avantages de cette technique par rapport à une radiographie conventionnelle.

L'identification de la mutation responsable de la maladie et l'étude de sa transmission permettent de calculer la probabilité d'avoir un enfant atteint et d'anticiper ainsi sa prise en charge.

Le **document 10** représente l'arbre généalogique de la famille du jeune patient IV-1. Les individus I-2 et II-7 ne sont pas porteurs de la forme mutée du gène Btk. La mère (III-4) du patient IV-1 attend un 2^{ème} enfant. Elle est suivie dans un service de conseil génétique à l'hôpital.

4.4. (Obligatoire) Déterminer, à partir de l'arbre généalogique, si l'allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif. Justifier la réponse.

4.5. (Obligatoire) Montrer que l'allèle responsable de la maladie est localisé sur le gonosome X.

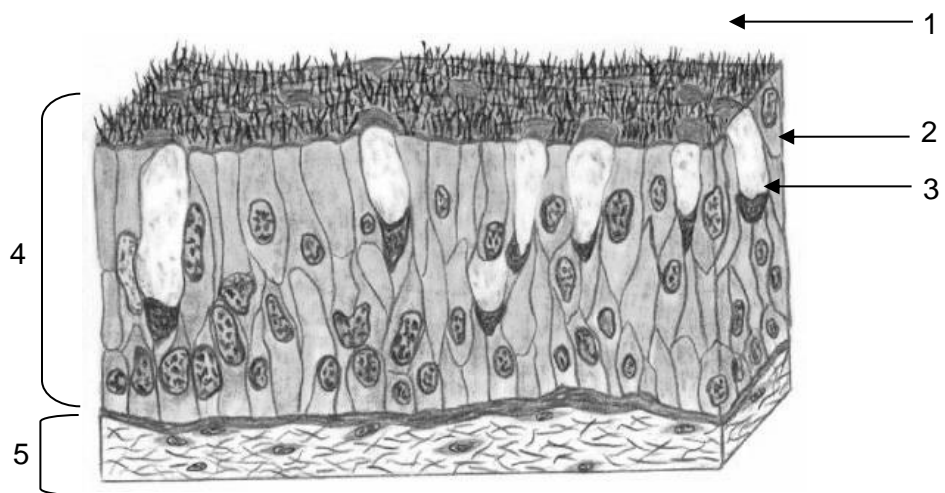
4.6. (Obligatoire) Écrire les génotypes des parents de IV-1. Justifier la réponse.

4.7. (Obligatoire) Déterminer la probabilité que l'enfant à naître IV-2 soit atteint de la même maladie que son frère, à l'aide d'un échiquier de croisement.

5. Bilan (Obligatoire)

Présenter de manière synthétique (texte court, tableau ou carte mentale) le syndrome de Bruton et ses complications éventuelles.

Document 2 : Histologie de la muqueuse bronchique



Document 3 : Radiographie pulmonaire présentant plusieurs opacités



Document 4 : Technique de l'antibiogramme et résultats du patient

Protocole de mise en œuvre de l'antibiogramme

La surface d'un milieu de culture solide estensemencée avec une suspension diluée de *Haemophilus influenzae*, la bactérie responsable de l'infection.

Trois disques imprégnés d'antibiotiques différents sont déposés sur la surface du milieu de culture : ampicilline, pénicilline G et érythromycine.

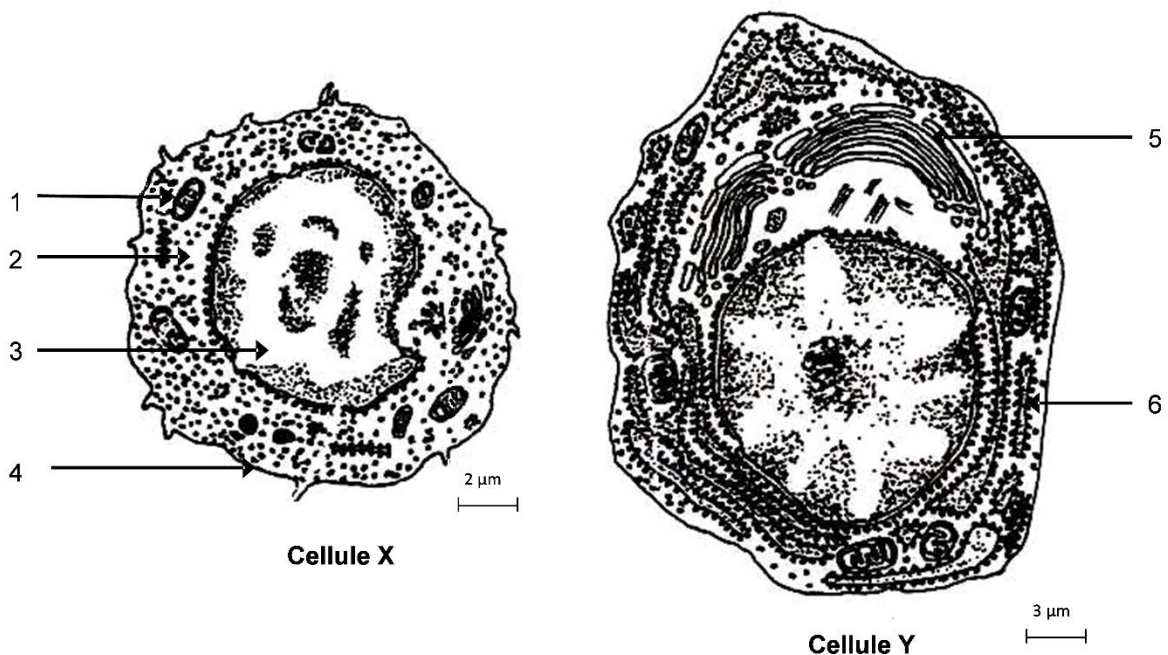
Le milieu est incubé 24 h à 37 °C. Les bactéries se développent, formant un tapis à la surface de la gélose lorsque leur croissance n'est pas inhibée par l'antibiotique qui a diffusé à partir du disque.

Après incubation, le diamètre de la zone d'inhibition de la culture autour de chaque disque (valeur exprimée en mm) est mesuré. La valeur trouvée est comparée aux diamètres de référence (d et D) qui sont donnés pour chaque antibiotique.

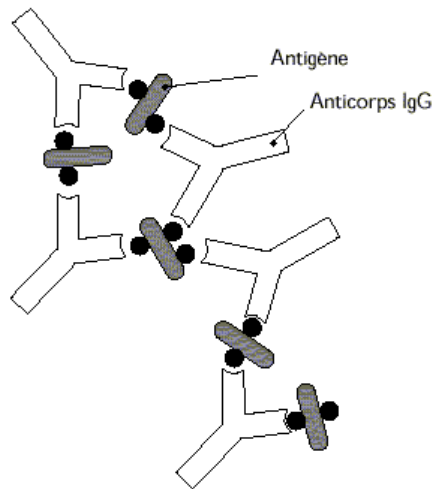
Résultats expérimentaux de l'antibiogramme effectué sur la bactérie isolée

Antibiotiques	Diamètre de la zone d'inhibition mesuré (mm)	Diamètre de référence (mm)	
		d	D
Ampicilline	5	6	12
Pénicilline G	4	6	9
Erythromycine	23	17	22

Document 5 : Schéma d'interprétation de l'ultrastructure des cellules X et Y

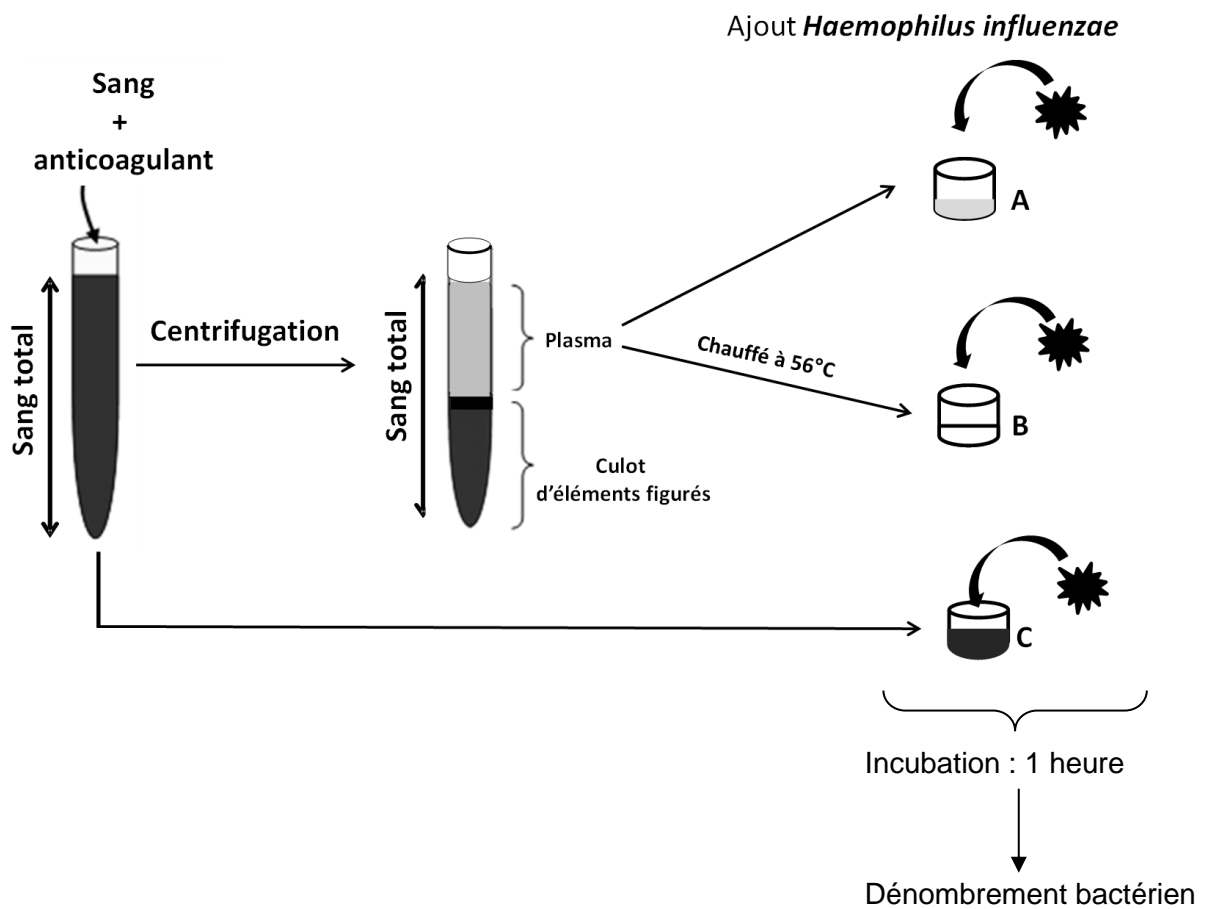


Document 7 : Mécanisme immunologique



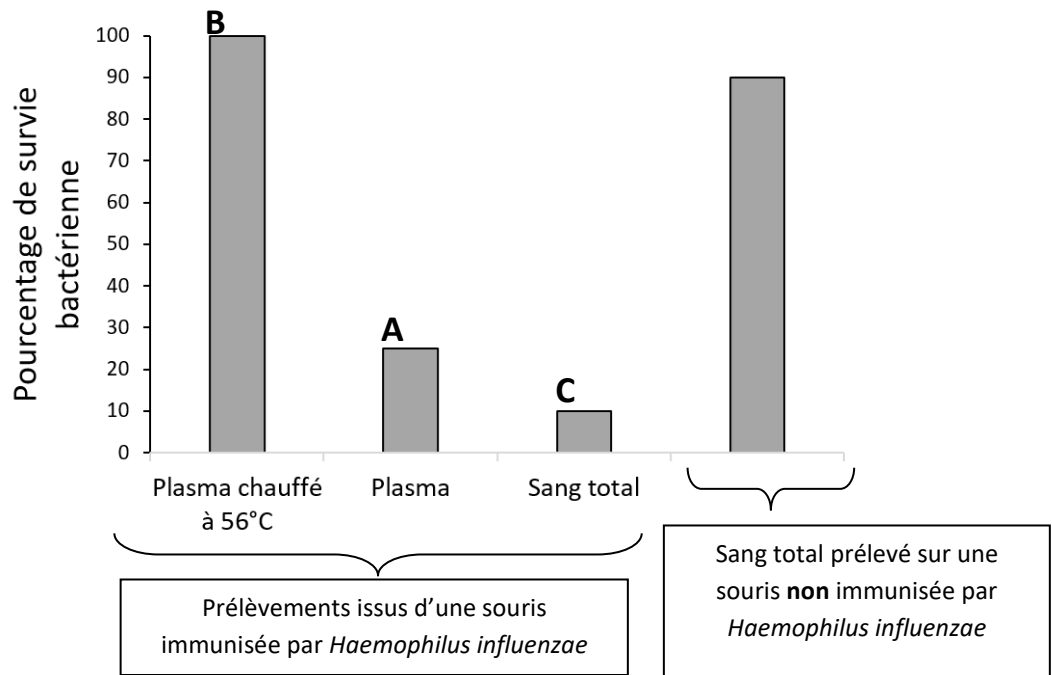
Document 8 : Expérience 2

Document 8A : Protocole expérimental



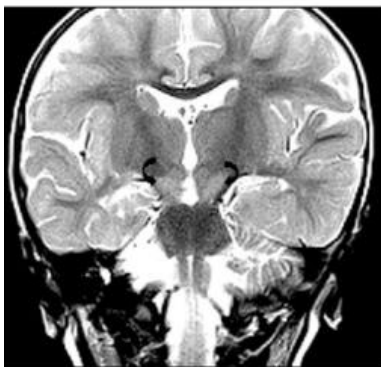
Donnée : le chauffage à 56°C permet de détruire les protéines du complément tout en préservant les anticorps.

Document 8B : Résultats de l'expérience 2



Document 9 : Diagnostic d'une encéphalite par IRM

Cliché A



Cliché B



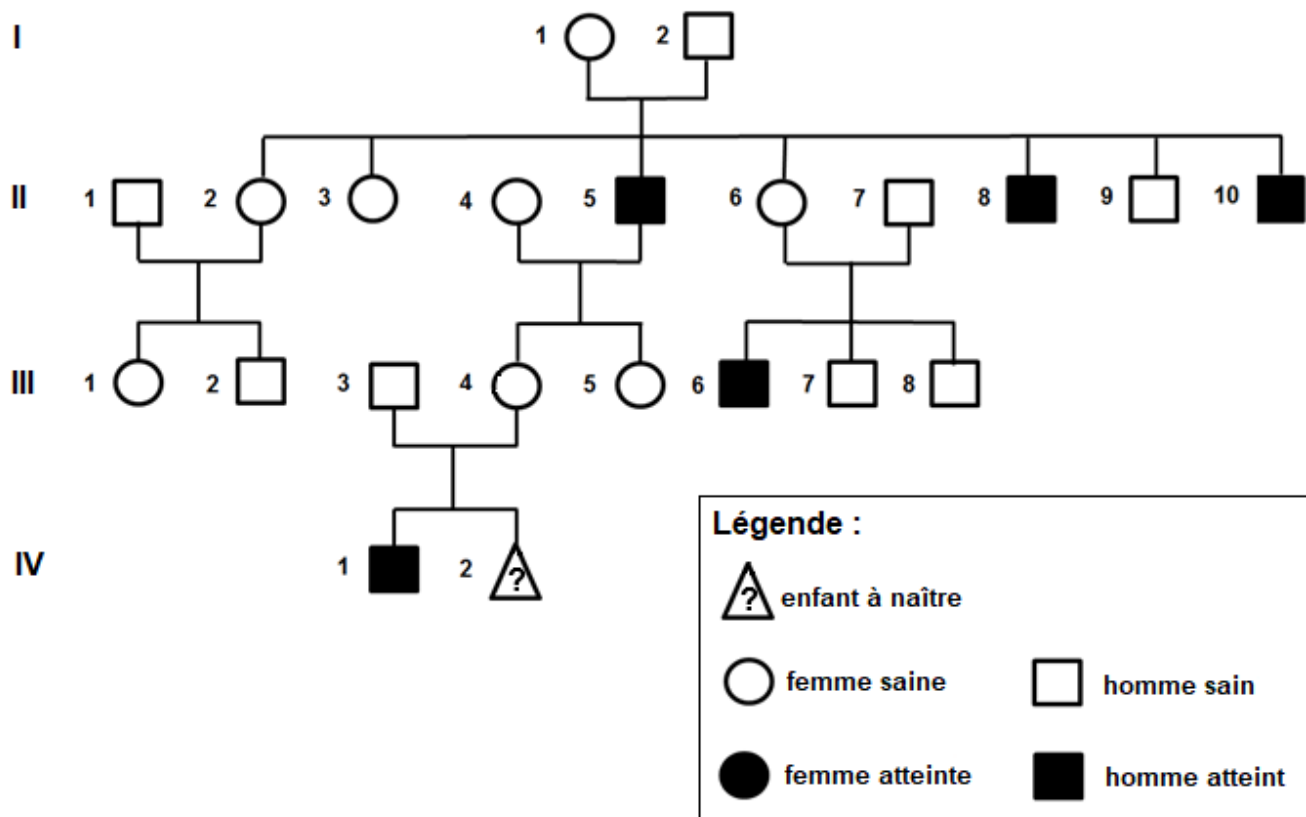
Cliché C



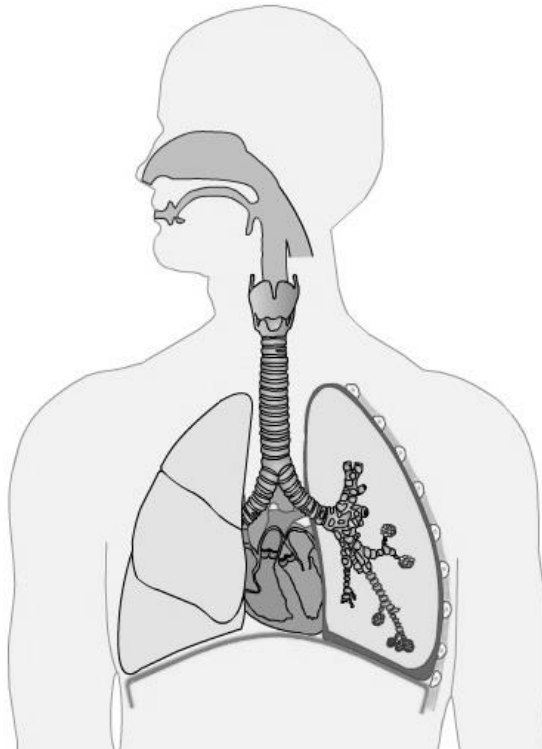
- 1
- 2
- 3

Les flèches noires sur les clichés indiquent les zones du système nerveux lésées.

Document 10 : Arbre généalogique de la famille du patient



Document 1 : Schéma de l'appareil respiratoire



Document 6 : Schéma de la structure d'un anticorps

