

# Partie Biologie et Physiopathologies Humaines

## Le syndrome de Kallmann

Chez la femme, le syndrome de Kallmann correspond à un retard pubertaire avec absence d'apparition des règles (aménorrhée) à l'âge de 15 ans. La prévalence de ce syndrome est estimée à environ 1/10 000.

Cette pathologie résulte d'une anomalie du développement fœtal.

Madame B., âgée de 17 ans, consulte un gynécologue pour une absence de déclenchement de cycle menstruel à l'adolescence. Lors de l'interrogatoire, elle évoque également un déficit partiel de perception des odeurs.

**Le candidat traite obligatoirement la partie 1.**

### **PARTIE 1 : Troubles hormonaux du syndrome de Kallmann**

- **Diagnostic**

L'examen clinique montre que madame B. présente des caractères sexuels secondaires d'une femme impubère : seins peu développés, pilosités pubienne et axillaire peu importantes, absence d'apparition de règles. Le médecin réalise une échographie endovaginale qui montre que les ovaires ne sont pas fonctionnels. L'ensemble de ces signes l'amène à suspecter un syndrome de Kallmann. Il lui prescrit un dosage hormonal.

Lors de l'examen, madame B. demande à son gynécologue s'il est possible de faire une radiographie des ovaires plutôt qu'une échographie endovaginale. Le médecin indique que les ovaires ne sont pas visibles en radiographie.

- 1.1 Décomposer les deux termes soulignés dans le texte ci-dessus en unités de sens dont la signification sera précisée. Puis proposer une définition de chacun des deux termes soulignés.
- 1.2 Expliquer pourquoi les ovaires ne peuvent pas être observés en radiographie.

Le syndrome de Kallmann correspond à une atteinte du complexe hypothalamo-hypophysaire dont le fonctionnement normal est illustré dans le **document 1**. Ce syndrome se traduit par un fonctionnement normal de l'hypophyse, mais un défaut de sécrétion de GnRH. Cependant, cette hormone n'est pas dosable, c'est pourquoi l'examen est basé sur la mesure de la concentration de FSH et LH. Ce dosage est réalisé par le secteur d'endocrinologie d'un laboratoire d'analyses médicales. Les résultats de madame B. sont présentés dans le **document 2**.

- 1.3 Décomposer le terme « endocrinologie » en unités de sens dont la signification sera précisée. Puis proposer une définition de ce terme.
- 1.4 Analyser les résultats du **document 2**.

- 1.5 Démontrer, à l'aide du **document 1**, que le dosage de FSH et LH peut renseigner sur la quantité de GnRH produite par un individu atteint du syndrome de Kallmann.

- **Physiopathologie et traitement**

Le rôle de la GnRH, dans la commande hormonale de la fonction reproductrice chez la femme, a été mis en évidence lors d'expériences historiques chez des mammifères pubères, dont la fonction reproductrice est voisine de celle de la femme.

- Expérience 1** L'ablation de l'hypophyse provoque l'interruption du cycle ovarien et du cycle utérin.
- Expérience 2** Après ablation de l'hypophyse, une injection régulière de FSH est réalisée. Elle stimule la folliculogénèse, mais ne provoque pas d'ovulation.
- Expérience 3** Après ablation de l'hypophyse, l'injection d'une dose de LH provoque l'ovulation, suivie du développement du corps jaune et de la muqueuse utérine.
- Expérience 4** L'ablation des ovaires inhibe le développement de la muqueuse utérine.
- Expérience 5** L'injection d'œstrogènes et de progestérone, après l'ablation des ovaires, restaure le développement de la muqueuse utérine.

- 1.6 Donner les deux termes médicaux correspondant aux deux expressions soulignées.
- 1.7 Interpréter les expériences 1 à 5.
- 1.8 Construire, à l'aide des résultats des expériences 1 à 5 et du **document 1**, un schéma bilan montrant le rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur le fonctionnement ovarien et le développement de la muqueuse utérine.

Le **document 3** montre deux structures ovariennes à différents stades de développement chez une femme présentant des cycles sexuels normaux.

- 1.9 Identifier les structures A et B présentées sur le **document 3**.

Madame B. présente dans ses ovaires des follicules primaires qui n'évoluent pas vers les structures A et B montrées sur le **document 3**.

- 1.10 Indiquer la conséquence de cette anomalie sur la sécrétion d'hormones.
- 1.11 Établir un lien entre la faible sécrétion de GnRH caractéristique du syndrome de Kallmann et l'aménorrhée.

Le traitement du syndrome de Kallmann vise à stimuler le développement pubertaire, puis à assurer le maintien des caractères sexuels secondaires par la prise d'hormones de synthèse. Avant d'administrer le traitement à la patiente, il est nécessaire de la soumettre au test à la GnRH. Ce test consiste à l'injection intraveineuse de GnRH, afin d'observer la réponse de l'hypophyse à cette stimulation et ainsi de vérifier l'efficacité d'un éventuel traitement.

Le **document 4** représente les résultats du test à la GnRH de madame B., après injection de 100 µg de GnRH, dans le but de stimuler les sécrétions de LH et de FSH par l'hypophyse.

- 1.12** Analyser les résultats du test à la GnRH de madame B. présenté dans le **document 4**. En déduire l'intérêt de proposer un traitement à base de GnRH à madame B.

**Le candidat traite au choix : soit la partie 2A, soit la partie 2B.**

*Le candidat indique clairement son choix sur la copie.*

## **PARTIE 2 A : Troubles de l'olfaction**

Le syndrome de Kallmann se caractérise par un déficit de l'olfaction.

Lors d'une inspiration, des molécules odorantes entrent avec l'air dans les cavités nasales et stimulent les cils olfactifs de neurones situés dans la muqueuse. Ces neurones transforment l'odeur en influx nerveux, qui est ensuite acheminé au bulbe olfactif. L'influx voyage le long du nerf olfactif jusqu'à l'aire olfactive du cerveau. Suite à l'analyse de ce message, l'odeur est perçue. Les troubles de perception des odeurs peuvent être transitoires, lorsqu'ils sont dus, par exemple, à une infection respiratoire ou à une inflammation de la muqueuse nasale. Ils peuvent être définitifs après à un cancer ou une dégénérescence cellulaire.

Le **document 5** présente les structures anatomiques impliquées dans la perception des odeurs.

- 2A.1** Identifier les structures correspondant aux repères 1 à 7 du **document 5A**.
- 2A.2** Analyser le **document 5B** pour démontrer que le tissu A est un tissu épithélial.
- 2A.3** Identifier la structure 1 repérée sur le **document 5B**.

Pour comprendre comment le cerveau perçoit l'intensité des odeurs, des expériences sur des neurones olfactifs ont été réalisées. Ces neurones sont stimulés avec des concentrations croissantes de butanol, qui est une molécule odorante. Le **document 6** montre les résultats.

- 2A.4** Comparer les résultats des enregistrements du **document 6**.
- 2A.5** Déduire des résultats du **document 6**, la manière dont les neurones olfactifs traduisent l'intensité de la stimulation dans le message nerveux.

Afin d'explorer le déficit olfactif de madame B., une IRM est réalisée.

Le **document 7** présente les clichés d'IRM de madame B. L'examen met en évidence une hypoplasie des bulbes olfactifs.

- 2A.6** Identifier chaque plan de coupe utilisé pour obtenir les clichés 1 et 2 du **document 7**. Préciser les termes d'orientation correspondant aux repères A et B.
- 2A.7** Associer les repères 1 à 5 du **document 7** avec les termes suivants : tronc cérébral, cerveau, cervelet, hypophyse, hypothalamus.
- 2A.8** Construire un organigramme ou un schéma présentant les différentes étapes de l'olfaction, depuis la molécule odorante jusqu'à la perception de l'odeur. Établir le lien entre les résultats de madame B. et son déficit de l'olfaction.

## **PARTIE 2B : Origine génétique et transmission**

- **Origine génétique : altération du gène *fgfr1***

Des mutations du gène *fgfr1*, codant un récepteur de facteur de croissance, ont été décrites comme pouvant être responsables de l'apparition du syndrome de Kallmann.

Les séquences nucléotidiques ci-dessous correspondent au même fragment du brin transcrit du gène *fgfr1*, chez un individu sain et chez un individu atteint du syndrome de Kallmann.

	1405	1422
<u>Sujet sain</u> :	<b>CAT GCC GTC GTA GTT GGT</b>	

<u>Sujet malade</u> :	<b>CAT GAC GTC GTA GTT GGT</b>	
-----------------------	--------------------------------	--

- 2B.1** Localiser et nommer le type de mutation présent chez un sujet atteint du syndrome de Kallmann.

Lors de l'expression des protéines, les gènes sont transcrits en ARN messager. Pour préciser le trajet des ARN messagers lors de la synthèse des protéines, l'expérience présentée sur le **document 8** est réalisée.

- 2B.2** Exploiter le **document 8** pour en déduire le trajet de l'ARN messager lors de la synthèse d'une protéine à partir d'un gène.

Le **document 9** représente une des étapes de l'expression d'un gène.

- 2B.3** Identifier l'étape représentée par le **document 9** et reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5.

**2B.4** Donner, à l'aide du code génétique ci-dessous, les séquences polypeptidiques codées par les deux fragments du gène *fgfr1* chez le sujet sain et le sujet malade. Détailler la démarche en nommant et en définissant les étapes.

Code génétique

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

**2B.5** Indiquer la conséquence de la mutation sur la protéine FGFR1.

• **Mode de transmission**

Le **document 10** représente l'arbre généalogique de la famille de madame B. Cette maladie est transmise selon le mode dominant.

**2B.6** Déterminer, à partir de l'étude du **document 10**, si le gène est porté par un autosome ou un gonosome. Justifier la réponse.

**2B.7** Écrire le génotype de madame B. Justifier la réponse.

Madame B. interroge son gynécologue sur les risques qu'elle a de transmettre la maladie dont elle souffre à ses enfants, dans le cas où son conjoint serait sain.

**2B.8** Indiquer, à l'aide d'un échiquier de croisement, la probabilité pour que madame B. ait un enfant malade.

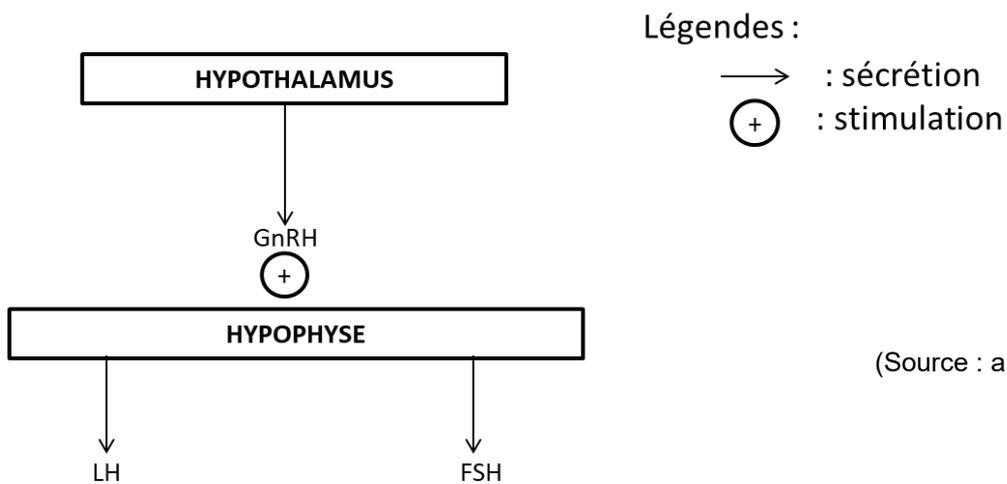
**Le candidat réalise obligatoirement la synthèse.**

**SYNTHÈSE**

Présenter de manière synthétique (texte court, schéma ou carte mentale) les étapes de la démarche médicale qui permet la prise en charge du syndrome de Kallmann de madame B.

**Le candidat effectue la synthèse à partir des éléments de la partie 1 et de la partie 2 qu'il a traitée.**

**PARTIE 1 - Document 1 : Fonctionnement du complexe hypothalamo-hypophysaire**



Légendes :

- : sécrétion
- ⊕ : stimulation

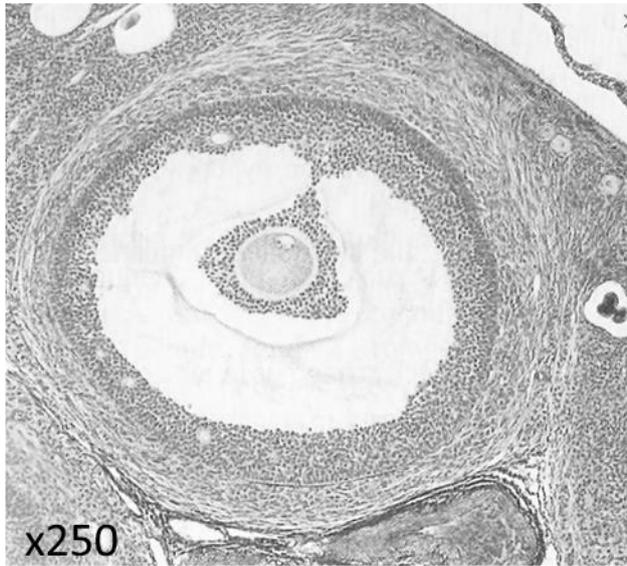
(Source : auteur)

**PARTIE 1 - Document 2 : Résultats du dosage hormonal de madame B.**

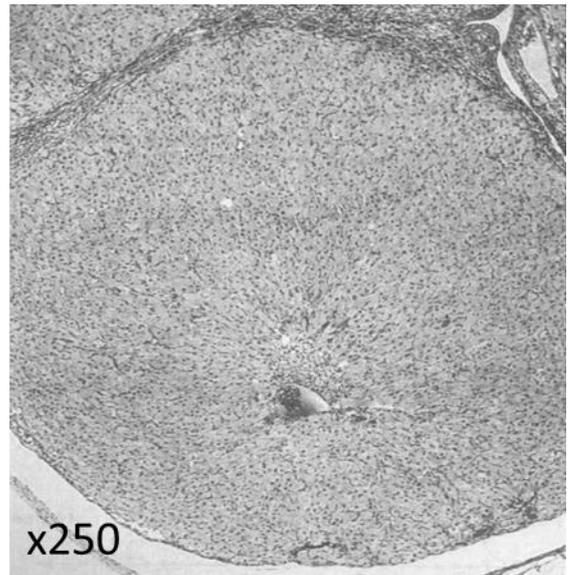
DOSAGE HORMONAL		
FSH sérique.....		0,2 UI.L <sup>-1</sup>
Critères d'interprétation chez la femme		
	<u>Stade</u>	<u>Valeurs de référence en UI.L<sup>-1</sup></u>
Période fertile	Avant puberté	< à 5
	Phase folliculaire	2 à 10
	Pic ovulatoire	5 à 30
	Phase lutéale	1 à 6
	Pré-ménopause	< à 15
	Ménopause	20 à 120
LH sérique.....		0,7 UI.L <sup>-1</sup>
	<u>Stade</u>	<u>Valeurs de référence en UI.L<sup>-1</sup></u>
Période fertile	Avant puberté	< à 1,5
	Phase folliculaire	2 à 12
	Pic ovulatoire	10 à 75
	Phase lutéale	1 à 17
	Pré-ménopause	< à 10
	Ménopause	15 à 80

(Source : auteur)

**PARTIE 1 - Document 3 : Observation de structures ovariennes à différents stades du cycle**

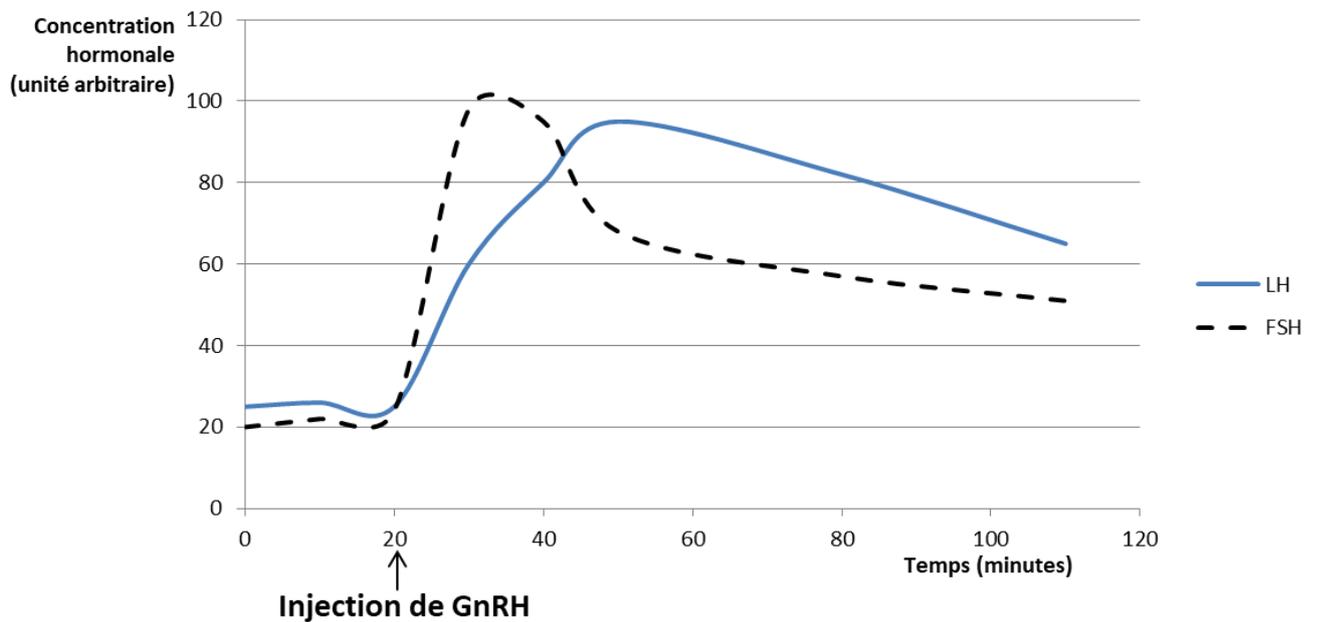


**STRUCTURE A**  
Phase folliculaire



**STRUCTURE B**  
Phase lutéale

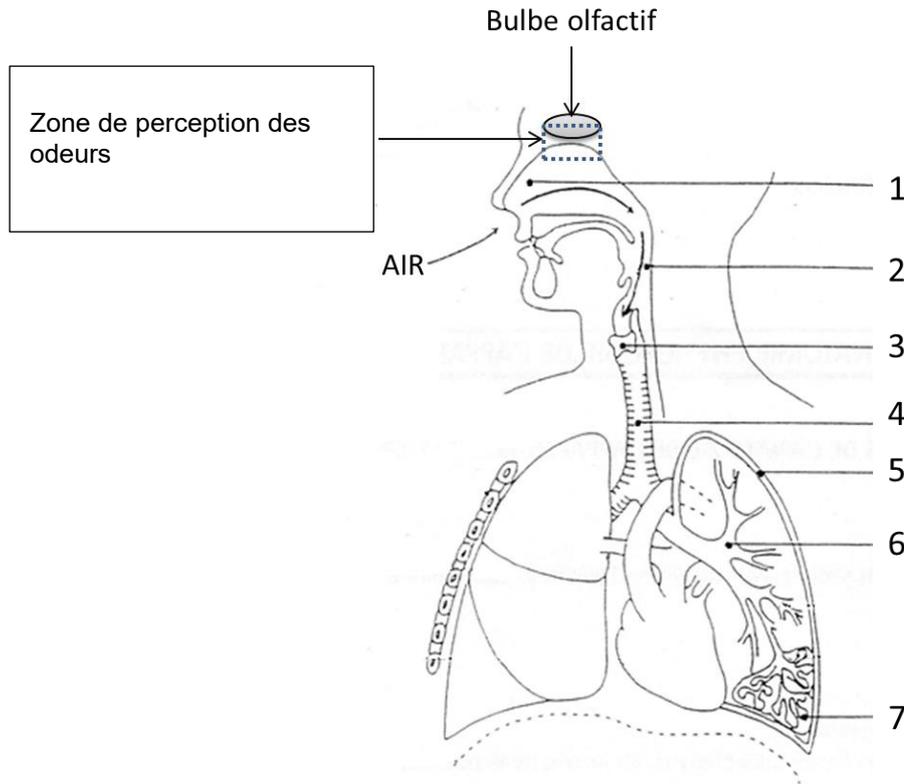
**PARTIE 1 - Document 4 : Résultats du test à la GnRH chez madame B.**



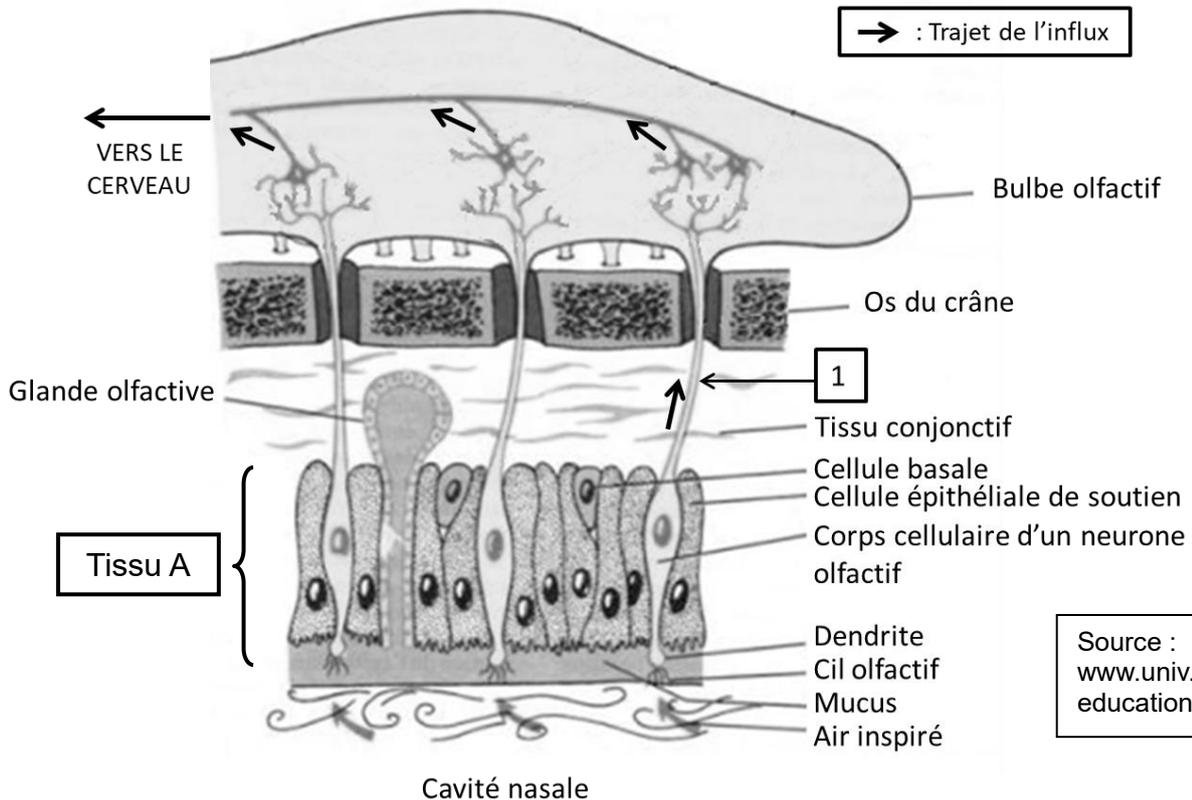
D'après : [http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2006/vol4-5/gmr0241\\_full\\_text.htm](http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2006/vol4-5/gmr0241_full_text.htm)  
ROUSSEAU, I.. Genetics and Molecular Research, 2006, 5 (4)

**PARTIE 2A - Document 5 : Structures impliquées dans la perception des odeurs**

**Document 5A : Trajet de l'air inspiré dans l'appareil respiratoire (Source : auteur)**



**Document 5B : Organisation histologique de la zone de perception des odeurs**

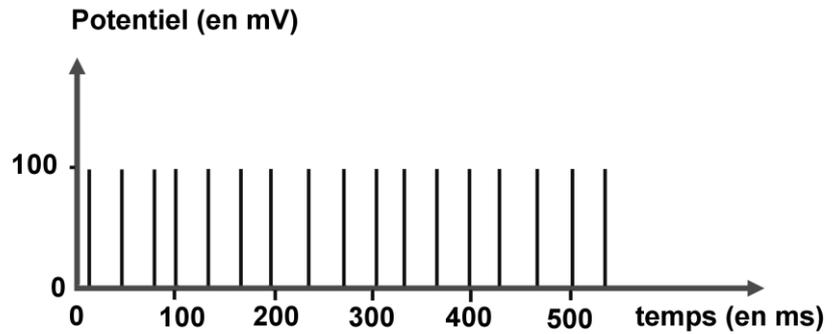


Source :  
www.univ.ency-education.com

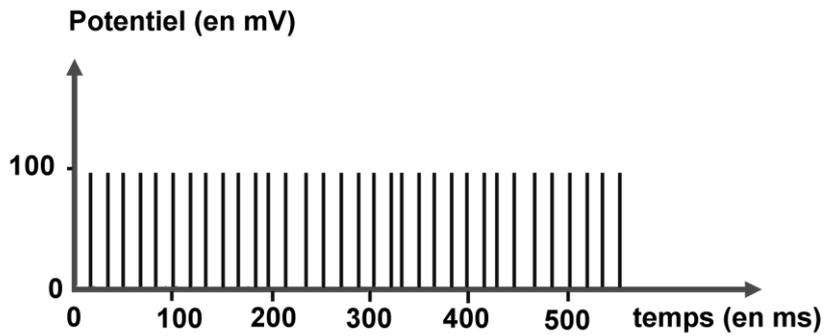
**PARTIE 2A - Document 6 : Expérience de stimulation des neurones olfactifs**

(Source : auteur)

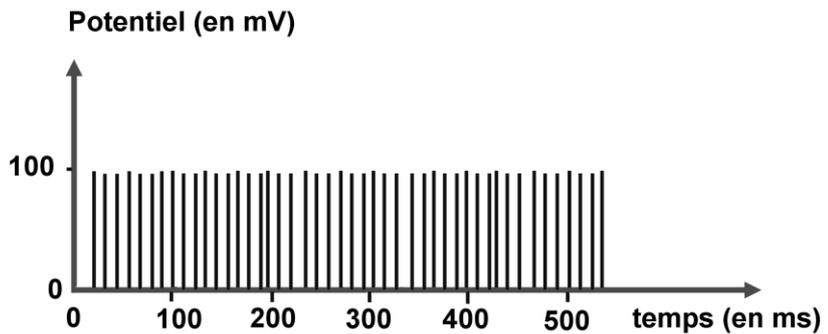
*Stimulation avec une faible quantité q1 de butanol*



*Stimulation avec une quantité q2 de butanol supérieure à q1*

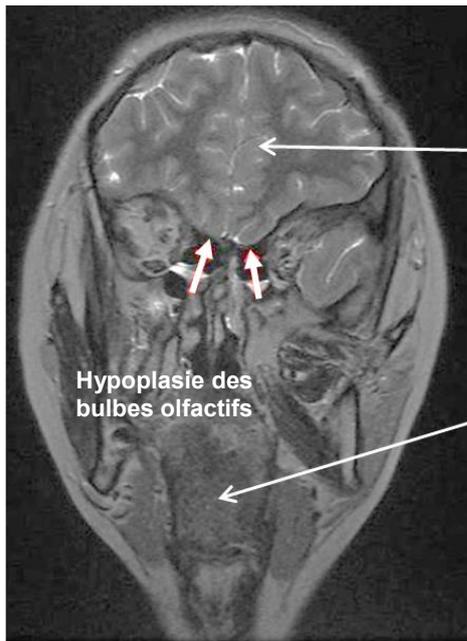


*Stimulation avec une forte quantité q3 de butanol supérieure à q2*



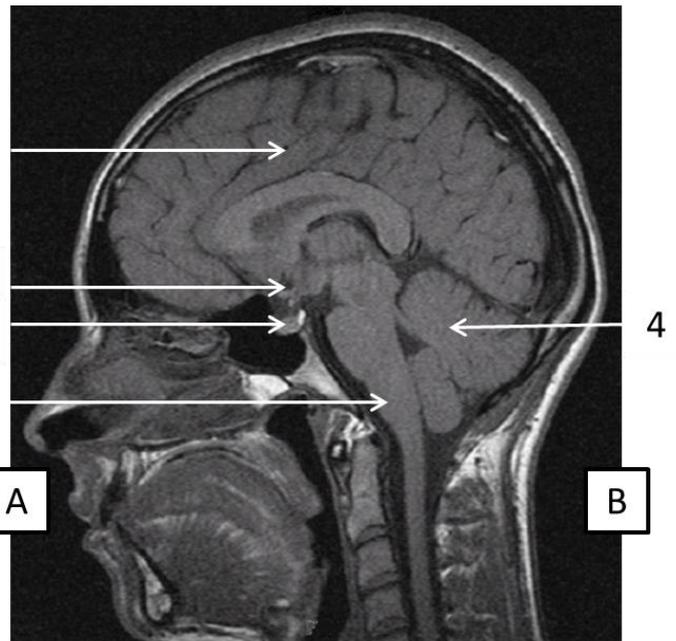
Chaque barre des enregistrements correspond à un potentiel d'action.

**PARTIE 2A - Document 7 : Clichés d'IRM encéphaliques de madame B.**



**Cliché 1**

Source :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814956/>



**Cliché 2**

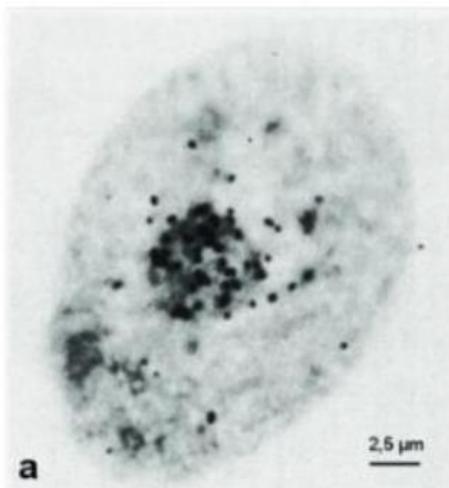
Source :  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.18.html>

**PARTIE 2B - Document 8 : Expérience utilisant de l'uracile radioactif**

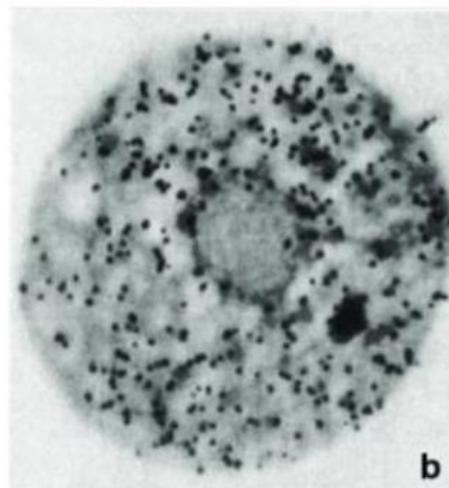
Des cellules sont cultivées sur un milieu contenant de l'uracile radioactif pendant 15 minutes. L'uracile est un composant spécifique de l'ARN.

La culture est alors photographiée (photo a) à l'aide d'une plaque sensible à la radioactivité qui noircit le film photographique.

Ensuite, les cellules sont cultivées sur un milieu non radioactif pendant 90 minutes. Une deuxième photographie est alors réalisée selon le même protocole (photo b).



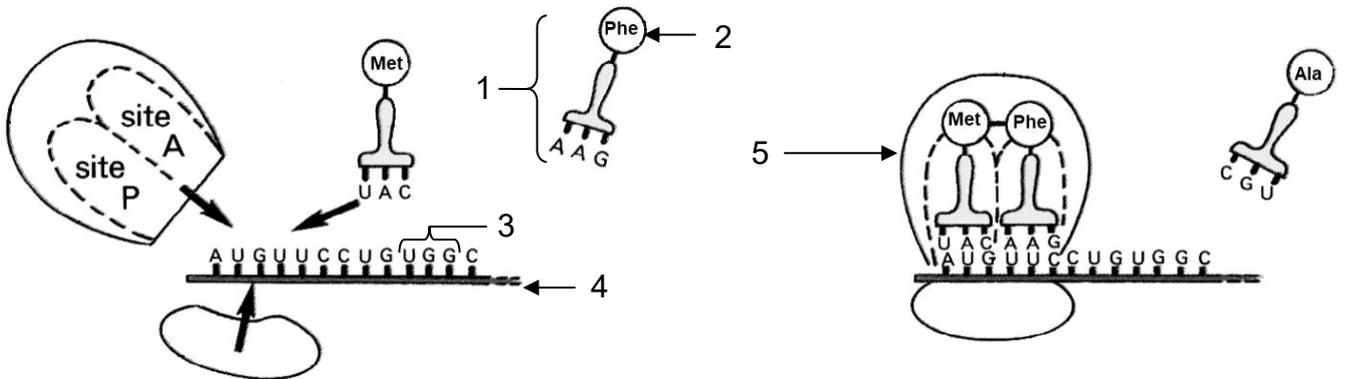
**Photomicrographie d'une cellule après 15 minutes**



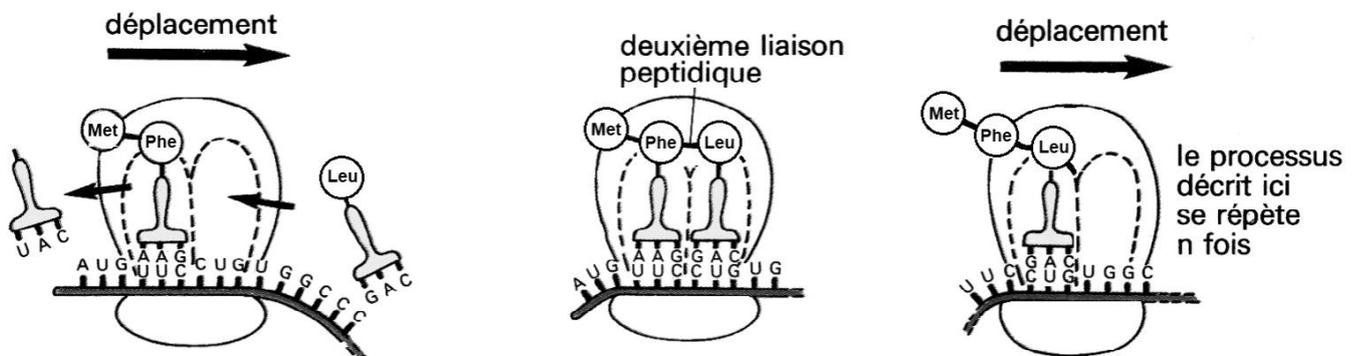
**Photomicrographie d'une cellule après 90 minutes**

**PARTIE 2B - Document 9 : Illustration d'une étape de la synthèse d'une protéine**

Phase A



Phase B



Phase C



**PARTIE 2B - Document 10 : Arbre généalogique de la famille de madame B.**

(Source : auteur)

