

Partie Biologie et physiopathologie humaines

La maladie cœliaque et pathologies associées

Monsieur X. consulte son médecin pour des **douleurs au niveau de l'intestin grêle** et des troubles du transit intestinal, avec alternance de diarrhées, constipation, colite, et rectorragies. Ces symptômes sont associés à des signes cliniques généraux tels que **fatigue intense**, **perte d'appétit** et amaigrissement. Le tableau clinique oriente le médecin vers un diagnostic probable de maladie cœliaque.

La maladie cœliaque ou intolérance au gluten est aujourd'hui l'une des maladies digestives les plus fréquentes au monde. Cette intolérance toucherait 600 000 patients en France avec seulement 20 % des cas diagnostiqués. C'est une maladie complexe déclenchée par la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux.

1 Origine immunitaire de la maladie cœliaque

Le gluten est un terme générique qui désigne un ensemble de protéines que l'on retrouve dans certaines céréales : seigle, avoine, blé, orge. Les protéines du gluten qui provoquent la maladie cœliaque sont les gliadines. Une personne intolérante au gluten n'est pas capable de dégrader correctement les gliadines, qui deviennent immunogènes. Elles pénètrent dans le chorion (couche cellulaire profonde de la muqueuse intestinale) et déclenchent une production d'anticorps anti-gliadine.

1.1 Définir les trois termes soulignés dans l'introduction et donner le terme médical correspondant à chacune des trois expressions en caractères gras.

Le **document 1** présente de manière schématique la réponse immunitaire permettant la production d'anticorps.

1.2 Reporter sur la copie le nom des cellules 1 à 3, de la molécule X et des processus A et B.

Le diagnostic d'intolérance au gluten repose sur la recherche d'anticorps anti-gliadines, d'une part, et sur l'observation microscopique de biopsies de la paroi intestinale, d'autre part. La recherche d'anticorps anti-gliadine se fait par la technique ELISA présentée dans le **document 2**.

1.3 Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5 du **document 2A**, représentant un schéma d'anticorps.

1.4 Représenter sur la copie à l'aide du **document 2B**, l'assemblage moléculaire obtenu en fin de test positif (présence d'anticorps anti-gliadine dans le sérum) en utilisant les représentations schématiques proposées en légende.

1.5 Analyser les résultats du test ELISA de monsieur X. présenté sur le **document 2C** et conclure.

2 Atteintes de la paroi intestinale dans la maladie cœliaque

L'exposition répétée au gluten chez un sujet atteint de la maladie cœliaque est responsable d'une réaction inflammatoire au niveau de la paroi intestinale.

Le **document 3** représente l'appareil digestif.

2.1 Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 8 du **document 3**.

Le **document 4** présente les niveaux d'organisation de la paroi intestinale.

2.2 Indiquer la classe de tissu à laquelle appartient le tissu T du **document 4**. Argumenter la réponse.

2.3 Relever dans le **document 4** les caractéristiques de la paroi intestinale qui lui permettent d'assurer sa fonction d'absorption de manière optimale.

L'étude histologique de la muqueuse intestinale d'un sujet atteint d'intolérance au gluten montre une inflammation chronique de la muqueuse associée à une altération des villosités.

Le **document 5** présente les schémas d'interprétation d'observations microscopiques d'une muqueuse intestinale chez un sujet sain et chez monsieur X.

2.4 Comparer l'aspect de la muqueuse intestinale chez ces deux personnes et conclure sur la fonction qui sera altérée chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque.

2.5 Expliquer la fatigue intense et l'amaigrissement de monsieur X. à partir des réponses aux questions précédentes.

3 Hypoglycémie et maladie cœliaque

La maladie cœliaque est souvent associée à une hypoglycémie fréquente. Cette hypoglycémie peut, chez une personne saine, être rapidement corrigée par l'intermédiaire d'une hormone pancréatique.

3.1 Décomposer le terme hypoglycémie en unités de sens, dont la signification sera précisée, et proposer une définition de ce terme.

Le pancréas est un organe intervenant dans la régulation de la glycémie en produisant deux hormones : l'insuline et le glucagon. Le **document 6** présente l'effet de ces hormones sur la glycémie.

3.2 Analyser le **document 6A** et conclure sur le rôle de chaque hormone.

Le **document 6B** présente les effets du glucagon sur la quantité de glycogène hépatique.

3.3 Analyser le **document 6B** pour établir le lien entre l'action du glucagon sur le glycogène et la variation de la glycémie.

3.4 Compléter le schéma bilan de la régulation de la glycémie sur le **document 6C**, (**à rendre avec la copie de BPH**), avec les termes adaptés au niveau des pointillés et indiquer pour chacun des 5 cercles s'il s'agit d'une stimulation ou d'une inhibition en utilisant les signes + ou -.

4 La prédisposition aux cancers de l'intestin grêle et du colon, conséquence de la maladie cœliaque

Le cancer colorectal est une complication potentielle de la maladie cœliaque. Il peut être détecté lors d'une coloscopie. Cet examen permet de réaliser une biopsie en vue d'un examen anatomopathologique.

4.1 Définir le terme biopsie.

4.2 Présenter le principe de la coloscopie et indiquer ses intérêts.

4.3 Montrer comment l'examen anatomo-pathologique permet le diagnostic de certitude du cancer.

La transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse est un processus qui peut durer plusieurs années.

4.4 Décrire les différentes étapes (A, B, C) de la cancérogénèse, à l'aide du **document 7**.

Une étape de la cancérogénèse n'apparaît pas sur le **document 7**. Celle-ci est responsable de l'apparition de métastases.

4.5 Nommer cette étape et expliquer son rôle dans la cancérogénèse.

Il a été démontré que les maladies inflammatoires, telle que la maladie cœliaque, entraînent une augmentation du risque de mutation du gène *P53*. Ce gène permet la synthèse d'une protéine, *P53*, qui contrôle le déroulement du cycle cellulaire.

Le **document 8** présente une séquence d'ADN d'un fragment de l'allèle *P53* normal et la séquence correspondante de l'allèle *P53* muté.

4.6 Repérer, sur le **document 8**, l'anomalie sur la séquence de l'allèle *P53* muté.

4.7 Écrire la séquence peptidique correspondant à la séquence de l'allèle *P53* normal à l'aide du code génétique présenté sur le **document 8**. Expliquer la démarche.

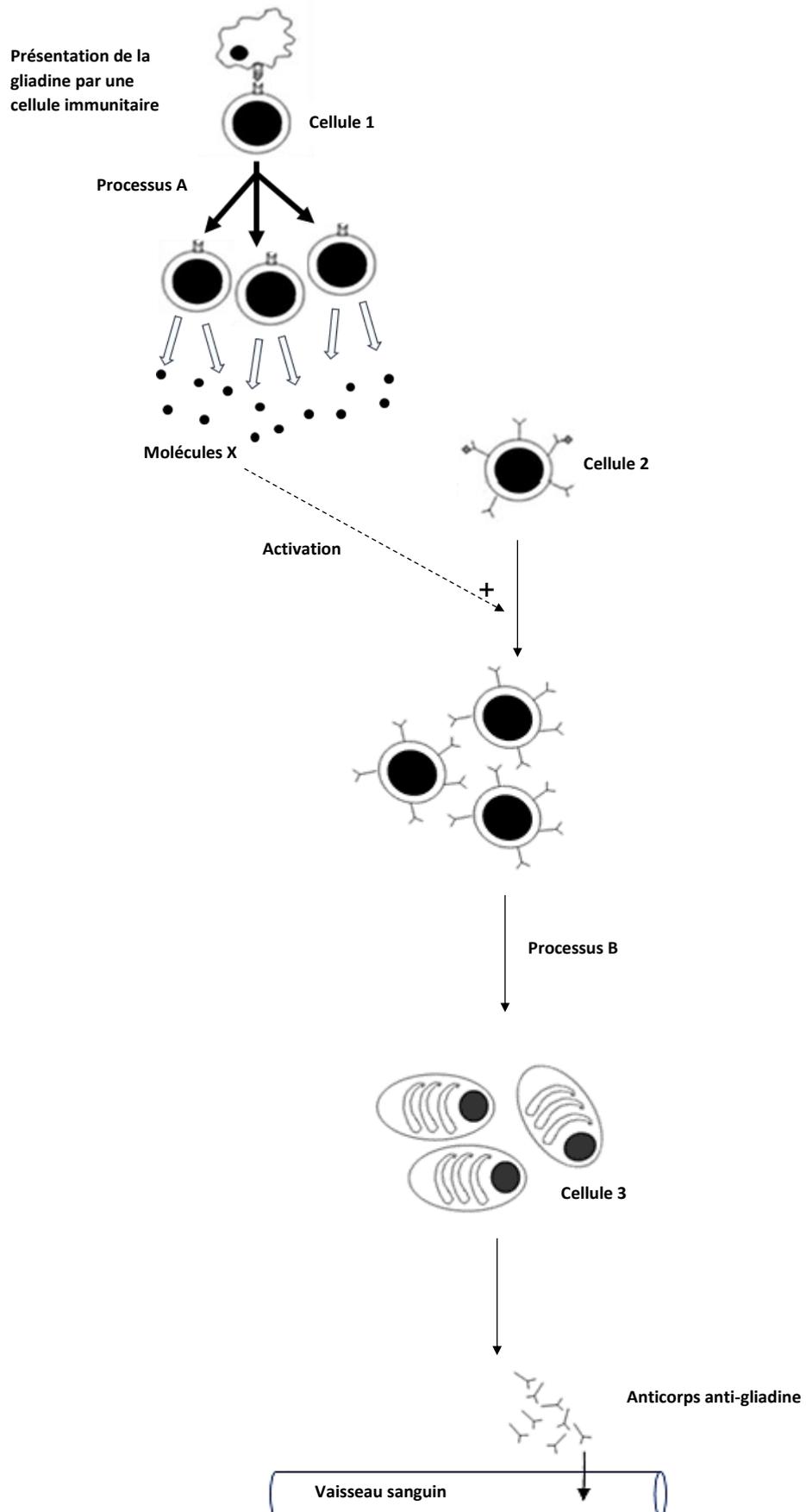
4.8 Écrire la séquence peptidique correspondant au fragment de l'allèle muté puis la comparer à la séquence peptidique de l'allèle normal.

4.9 Expliquer, à l'aide des données du texte et des réponses aux questions précédentes, la raison pour laquelle les personnes atteintes de la maladie cœliaque présentent un risque accru de développer un cancer.

5 Bilan

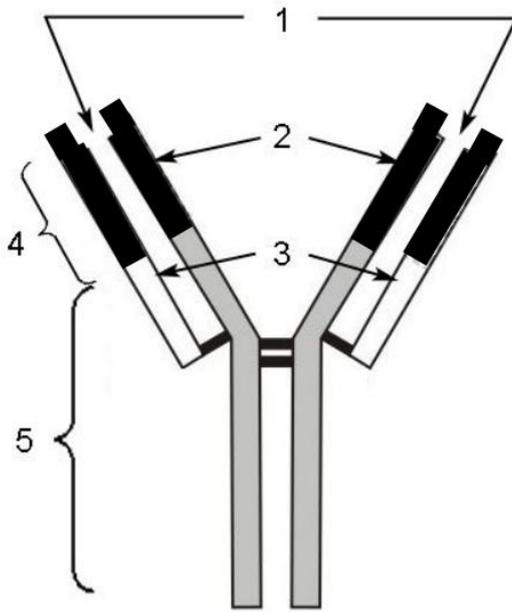
Présenter de manière synthétique (texte court, schéma ou carte mentale) les caractéristiques de la maladie cœliaque et ses complications éventuelles.

Document 1 : Réponse immunitaire à médiation humorale



Document 2 : Le test ELISA

Document 2A : Représentation schématique d'un anticorps



Document 2B : Principe de la technique ELISA

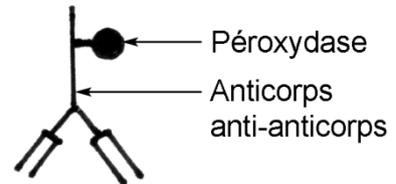
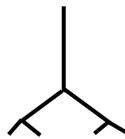
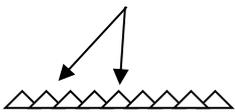
Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immunologique destiné à détecter ou doser les anticorps dans un liquide biologique. Dans le cas de la recherche d'anticorps anti-gliadines, les puits d'une microplaque sont tapissés avec des fragments de gliadine. Le sérum à tester est ensuite déposé dans les puits de la microplaque. Si l'anticorps recherché est présent, il se lie aux fragments de gliadine. Un premier lavage est réalisé. Un anticorps de lapin, couplé à une enzyme : la peroxydase et capable de se lier à l'anticorps recherché, est alors ajouté dans le puits. Un deuxième lavage est réalisé. Une molécule incolore est ajoutée, elle conduit à la formation d'un produit coloré si l'enzyme est présente.

Légendes

Fragments de gliadine

Anticorps anti-gliadines

Anticorps de lapin anti-anticorps humain

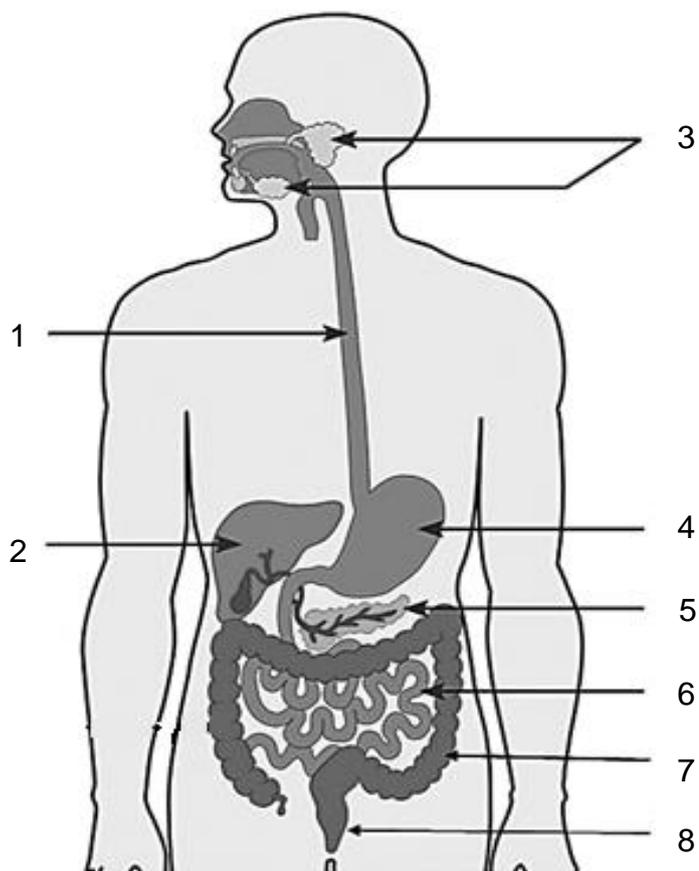


Plaque servant de support

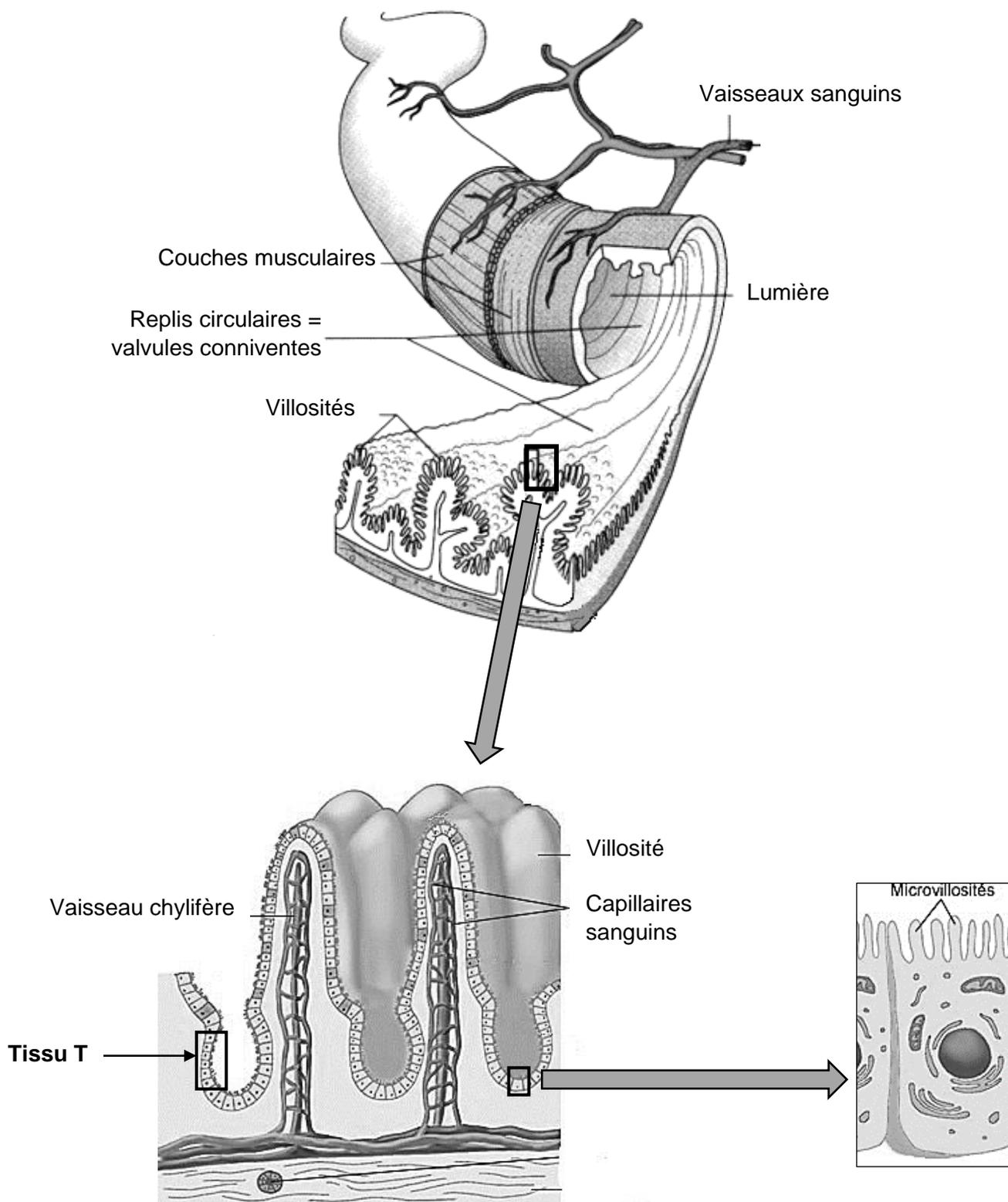
Document 2C : Résultats du test ELISA de monsieur X.

Témoin négatif	Témoin positif	Monsieur X.

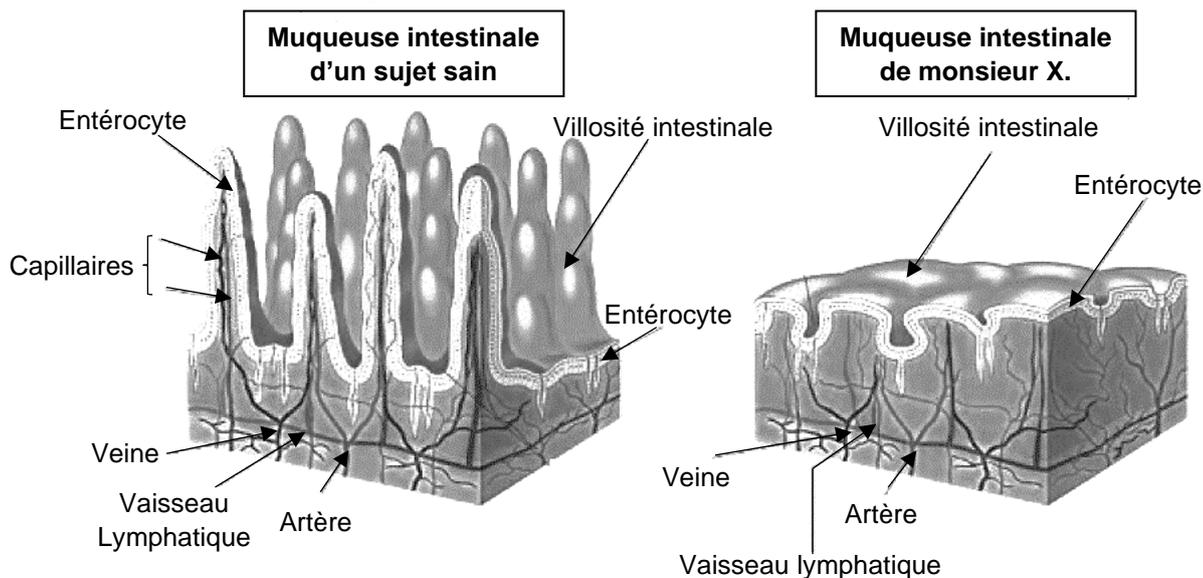
Document 3 : L'appareil digestif, cible de la maladie cœliaque



Document 4 : Les niveaux d'organisation de la paroi intestinale

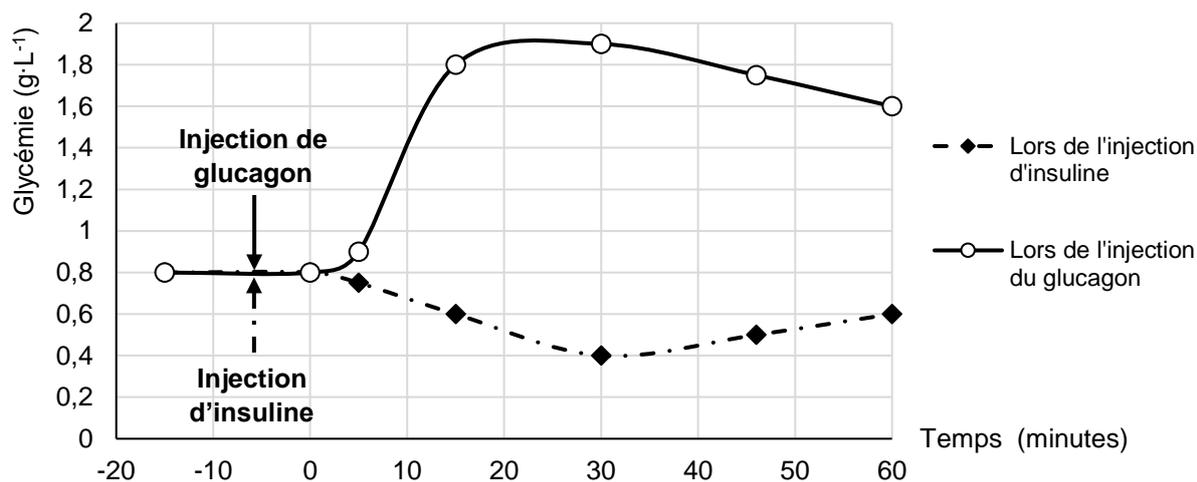


Document 5 : Représentation des différences entre la paroi interne de l'intestin grêle chez une personne saine et chez monsieur X.

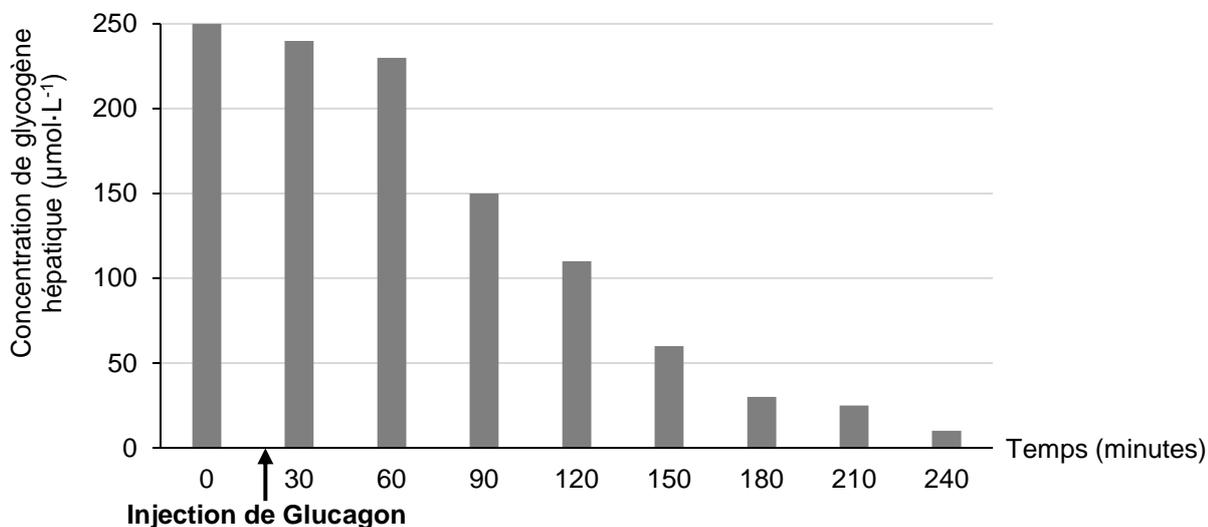


Document 6 : Régulation hormonale de la glycémie

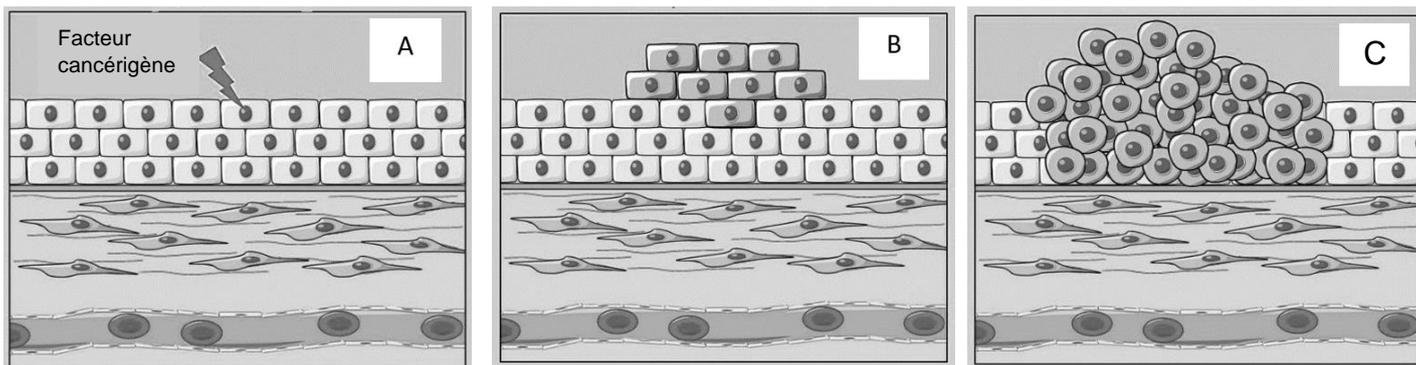
Document 6A : Rôle de l'insuline et du glucagon



Document 6B : Effet du glucagon sur la concentration du glycogène hépatique



Document 7 : Les différents stades de la cancérogénèse



Document 8 : Séquences nucléotidiques normale et mutée d'un fragment du gène P53

Fragment du gène P53 normal

244
 ↓
 ...GGCGGCATGAACCGGAGGCC... ← Brin transcrit
 ...CCGCCGTACTTGGCCTCCGGG...

Fragment du gène P53 muté

244
 ↓
 ...GGCGGCATGAACTGGAGGCC... ← Brin transcrit
 ...CCGCCGTACTTGACCTCCGGG...

Donnée : code génétique

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

Document 6C : Schéma bilan de la régulation de la glycémie

