BACCALAUREAT TECHNOLOGIQUE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LA SANTE ET DU SOCIAL

BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINES

SESSION 2015

Durée : 3 heures **Coefficient : 7**

Avant de composer, le candidat s'assurera que le sujet comporte bien 10 pages numérotées de 1/10 à 10/10.

L'usage de la calculatrice n'est pas autorisé.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est une immunodéficience primaire touchant les lymphocytes B et T, ainsi que les thrombocytes.

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1937 par le Docteur Wiskott au travers du cas de trois frères présentant une faible concentration plaquettaire, une diarrhée sanglante, de l'eczéma et des infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologiques) récurrentes. Dix-sept ans plus tard, en 1954, le Docteur Aldrich a montré que ce syndrome était d'origine génétique.

Dans sa forme classique, les signes cliniques du WAS sont les suivants :

- tendance accrue aux saignements à cause du faible nombre de thrombocytes ;

- des infections récurrentes d'origine bactérienne ou virale ;

- de l'eczéma.

1ère partie : Le syndrome de Wiskott-Aldrich, une maladie génétique

Ce syndrome est provoqué par des mutations au niveau du gène *was* qui permet la production d'une protéine appelée WAS.

Le **document 1** présente une portion de séquence de la forme non mutée du gène *was* (**document 1-A**) et d'une forme mutée de ce même gène (**document 1-B**).

1. Conséquences d'une mutation

1.1 A partir du **document 1** et du **document 2** (tableau du code génétique), déterminer la séquence peptidique correspondant à la portion du gène *was* normal. Justifier la démarche employée.

1.2 Déterminer la séquence peptidique correspondant à la portion de l'allèle muté.

1.3 Expliquer la conséquence de la mutation sur la protéine WAS.

2. Transmission de la maladie

On cherche à présent à connaître le mode de transmission du gène *was* afin de pouvoir prédire le risque de sa transmission.

L'arbre généalogique d'une famille touchée par ce syndrome est présenté dans le **document 3**. On précise que l'allèle malade n'a jamais été détecté dans les familles des individus I-2, II-1 et II-6.

2.1 A l'aide du **document 3**, déterminer si l'allèle sain du gène *was* est dominant ou récessif par rapport à l'allèle muté. Justifier.

2.2 Déterminer si ce gène est porté par un autosome ou un gonosome en justifiant la démarche.

2.3 La femme II-5, enceinte d'un garçon (III-5), craint que son enfant soit atteint. Calculer la probabilité pour qu'il le soit.

Le **document 4** présente une représentation schématique du chromosome porteur du gène *was*.

2.4 Reproduire sur la copie la représentation schématique du **document 4** et l'annoter à l'aide des éléments suivants : bras court, bras long, centromère, télomère, chromatide.

2ème partie : Conséquences pathologiques du syndrome de Wiskott-Aldrich

3. Anomalies sanguines

Un des moyens de diagnostic de ce syndrome est l'examen morphologique des thrombocytes à l'aide d'un frottis sanguin, ainsi que la réalisation d'une NFS (Numération Formule Sanguine).

3.1 Le **document 5** présente un frottis sanguin. Indiquer sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5.

3.2 Le document ci-dessous présente une partie des résultats d'une NFS réalisée chez un individu atteint du WAS. Relever les anomalies en utilisant pour chacune d'elles le terme médical approprié.

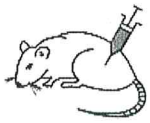
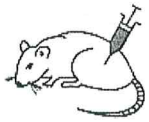
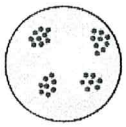
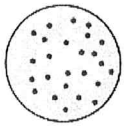
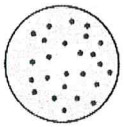
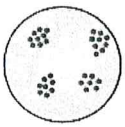
	Patient	Valeurs de référence
Numération - Formule sanguine		
Hématies	$4,5 \times 10^{12}.L^{-1}$	$4,5 \times 10^{12}$ à $6 \times 10^{12}.L^{-1}$
Hémoglobine	$84\ g.L^{-1}$	120 à $150\ g.L^{-1}$
Hématocrite	41,7 %	37 à 47 %
Polynucléaires neutrophiles	$3,3 \times 10^{9}.L^{-1}$	2×10^{9} à $7,5 \times 10^{9}.L^{-1}$
Polynucléaires éosinophiles	$0,1 \times 10^{9}.L^{-1}$	$< 0,3 \times 10^{9}.L^{-1}$
Polynucléaires basophiles	$0,035 \times 10^{9}.L^{-1}$	$< 0,1 \times 10^{9}.L^{-1}$
Lymphocytes	$2,5 \times 10^{9}.L^{-1}$	1×10^{9} à $4 \times 10^{9}.L^{-1}$
Monocytes	$0,7 \times 10^{9}.L^{-1}$	$0,2 \times 10^{9}$ à $1,2 \times 10^{9}.L^{-1}$
Thrombocytes	$60 \times 10^{9}.L^{-1}$	150×10^{9} à $450 \times 10^{9}.L^{-1}$

4. Troubles immunologiques

L'expérience de Claman (1966)

Afin d'étudier le rôle des différents types de lymphocytes dans les réponses immunitaires, Claman a préparé des souris dépourvues de système immunitaire. L'irradiation aux rayons X et l'ablation du thymus produisent des animaux totalement dépourvus de lymphocytes B et T. Il a ensuite injecté à ces souris différents types de lymphocytes puis des globules rouges de mouton (GRM), qui jouent ici le rôle d'antigènes. Une semaine après la dernière injection, le sérum des souris est mis en contact *in vitro* avec des globules rouges de mouton.

Les différentes étapes de l'expérience ainsi que les résultats sont présentés ci-dessous.

Protocole expérimental	Aucun traitement (animal témoin)	Ablation du thymus puis irradiation (animaux dépourvus de lymphocytes)		
	Lot 1	**Lot 2**	**Lot 3**	**Lot 4**
		Injection de LB 	Injection de LT 	Injection de LB et de LT
	Injection de GRM			
	Une semaine plus tard, prélèvement du sérum de la souris et mise en contact avec des GRM			
Résultats	 Agglutination	 Pas d'agglutination	 Pas d'agglutination	 Agglutination

4.1 Analyser et interpréter les résultats obtenus pour chacun des lots de souris. Conclure en expliquant en quoi cette expérience montre une coopération entre les LB et les LT.

4.2 Le **document 6** présente les différentes étapes de la réaction immunitaire dans laquelle interviennent les LB et les LT. A partir de ce schéma, décrire les sept étapes de cette réaction et localiser la coopération cellulaire mise en évidence précédemment.

4.3 Retrouver dans le texte d'introduction du syndrome de Wiskott-Aldrich, la conséquence de la déficience des LB et LT.

5. Infections pulmonaires

Une des complications possibles du syndrome de Wiskott-Aldrich est le développement d'infections pulmonaires graves (pneumonies). Ces pneumonies entraînent une inflammation des alvéoles et vont donc avoir des conséquences sur les échanges gazeux au niveau de la barrière alvéolo-capillaire.

Le **document 7** montre des clichés thoraciques chez un sujet sans pathologie respiratoire et chez un sujet souffrant d'une pneumonie lobaire inférieure droite.

5.1 Expliquer le principe de cet examen d'imagerie diagnostique.

5.2 Comparer les deux clichés et justifier lequel correspond au patient malade.

Le **document 8** présente un schéma de la barrière alvéolo-capillaire.

5.3 Indiquer le nom des compartiments A, B ainsi que des cellules 1, 2 et 3.

5.4 Expliquer, à partir de l'observation du **document 8** et des connaissances, en quoi la structure de la barrière alvéolo-capillaire est adaptée à sa fonction d'échanges gazeux.

5.5 Le tableau ci-dessous présente les valeurs de pressions partielles des gaz respiratoires au niveau de différents compartiments de l'organisme.

A partir de l'analyse de ces valeurs, déduire, en le justifiant, le sens des échanges gazeux au niveau de la barrière alvéolo-capillaire.

	PO_2 (kPa)	**PCO_2 (kPa)**
Air alvéolaire	14	5,3
Sang de l'artère pulmonaire	5,3	6,1
Sang des veines pulmonaires	14	5,3

5.6 L'inflammation des alvéoles s'accompagne d'un œdème.
En déduire la conséquence sur l'épaisseur de la barrière alvéolo-capillaire et sur la qualité des échanges gazeux.

6. Cancer

Le syndrome de Wiskott-Aldrich peut également provoquer, à long terme, l'apparition de cancers comme des **lymphomes** ou des leucémies. Leur diagnostic se fait notamment suite à la réalisation d'un **examen anatomopathologique**.

6.1 Définir les deux termes en caractère gras.

Le cancer constitue une anomalie de régulation du cycle cellulaire. Le processus de cancérogénèse s'effectue en plusieurs étapes, parfois très espacées dans le temps, représentées sur le document suivant.

Figure A

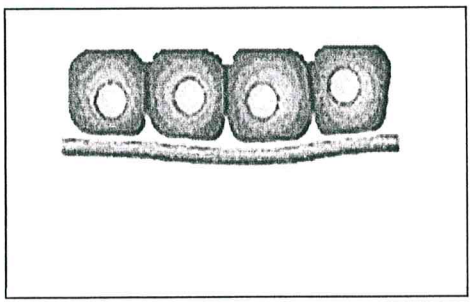


Figure B

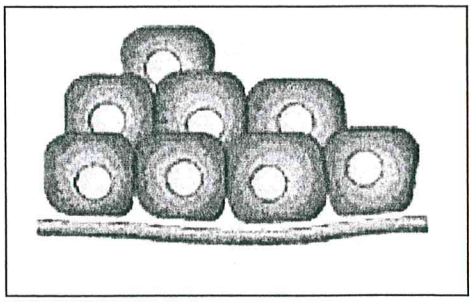


Figure C

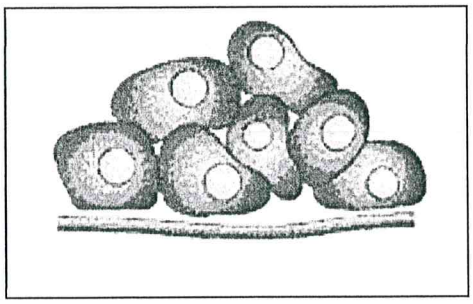
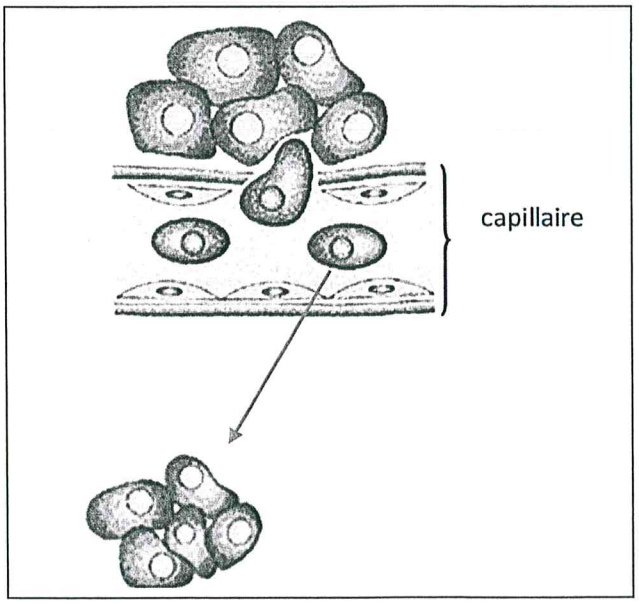


Figure D



6.2 Donner un titre à chacune des étapes A à D du processus de cancérogénèse en utilisant le vocabulaire scientifique approprié.

6.3 Préciser quelles caractéristiques des cellules cancéreuses seront visibles lors de l'examen anatomopathologique.

Document 1 : **Deux séquences d'une portion de gène *was***

1 - A : ***was* Allèle non muté**

ADN (brin transcrit) : T T A G G G T C A C G A A C A A G A C A A

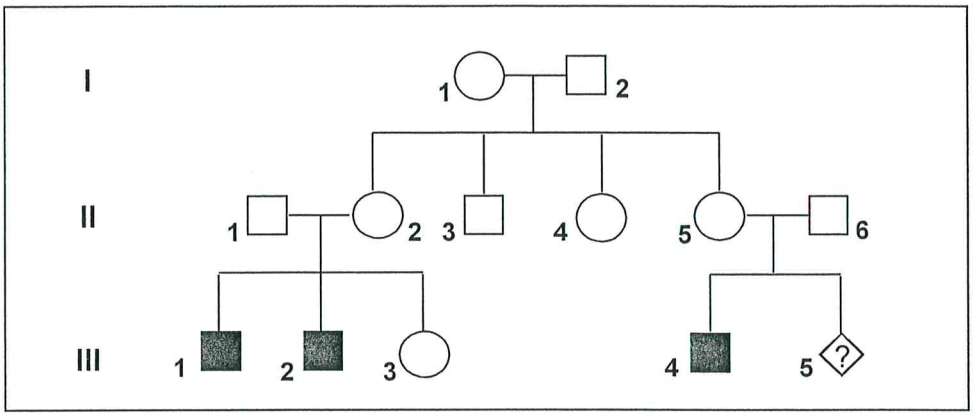
1 - B : ***was* Allèle muté**

ADN (brin transcrit) : T T A G G G T C A T G A A C A A G A C A A

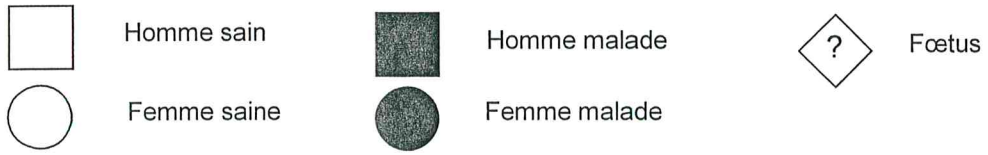
Document 2 : **Le code génétique**

		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	

Document 3 : Arbre généalogique d'une famille touchée par le syndrome WAS



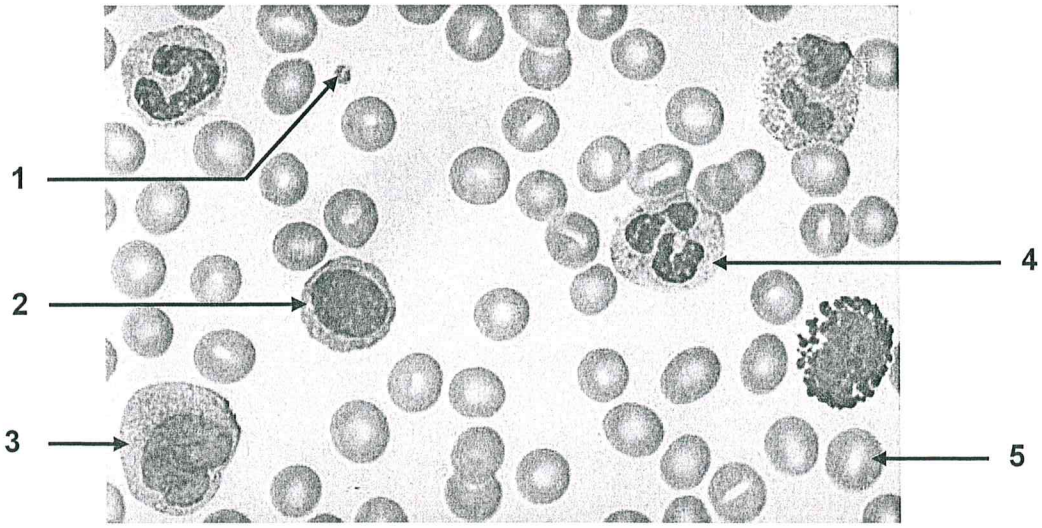
Légende :



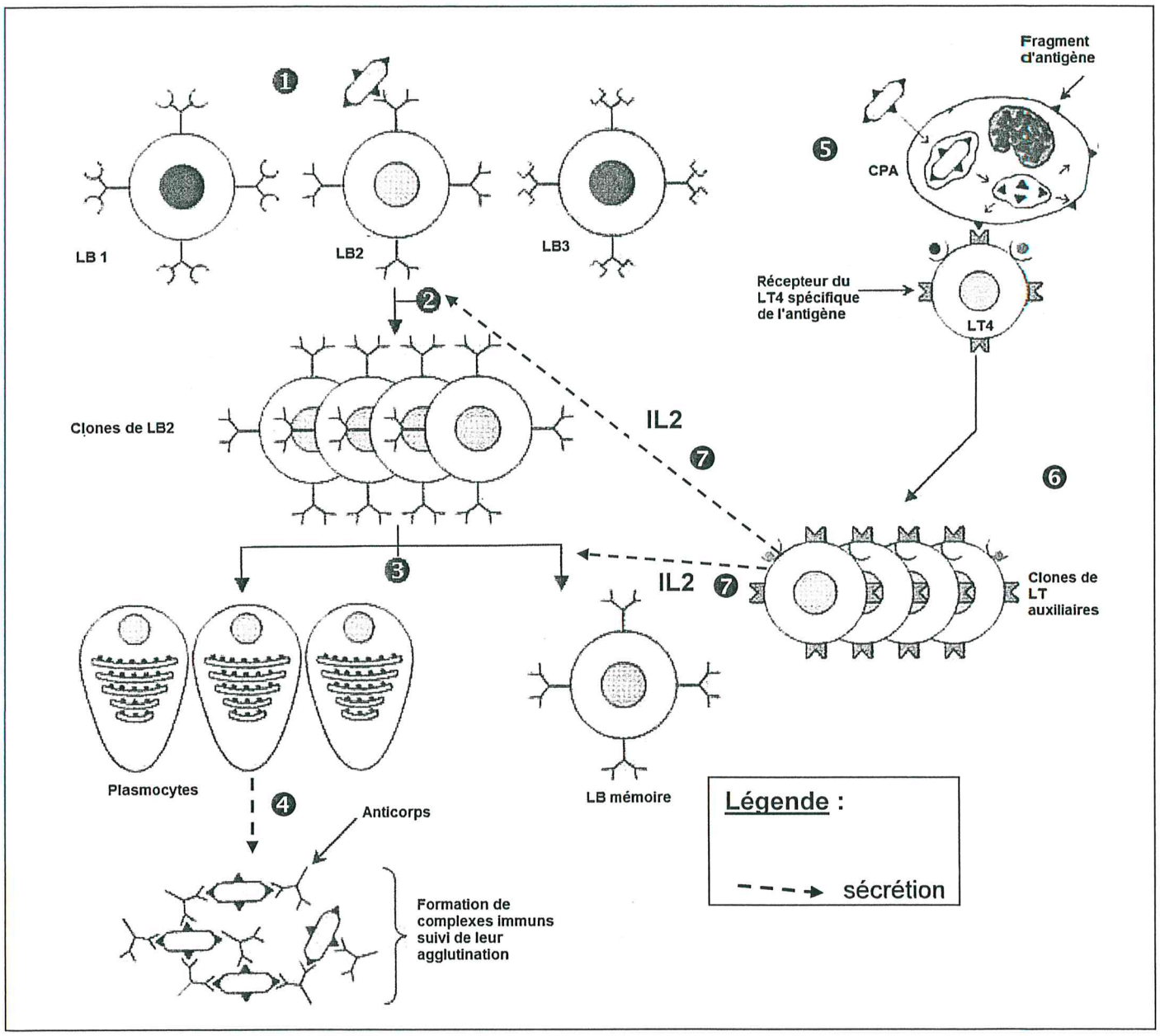
On rappelle que l'allèle malade n'a jamais été détecté dans les familles des individus I-2, II-1 et II-6.

Document 4 : Représentation schématique du chromosome porteur du gène *was*

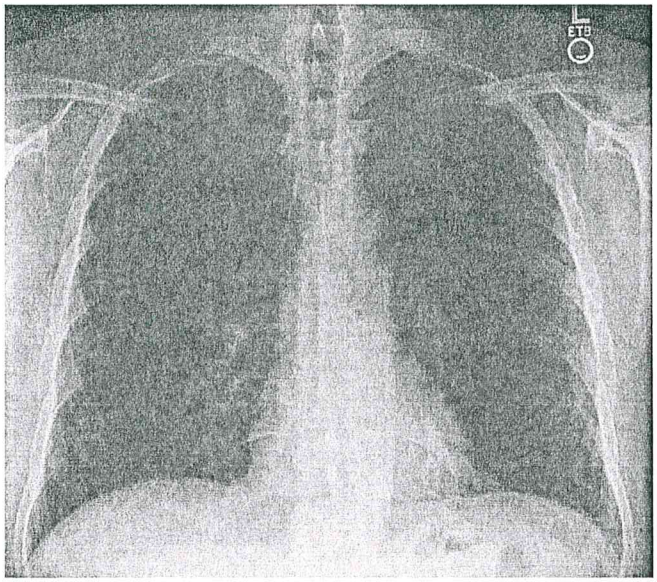
Document 5 : Frottis sanguin



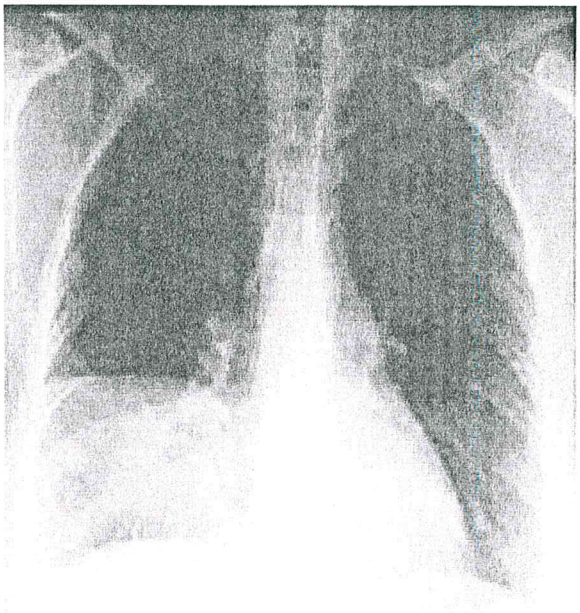
Document 6 : Différentes étapes de la réaction immunitaire

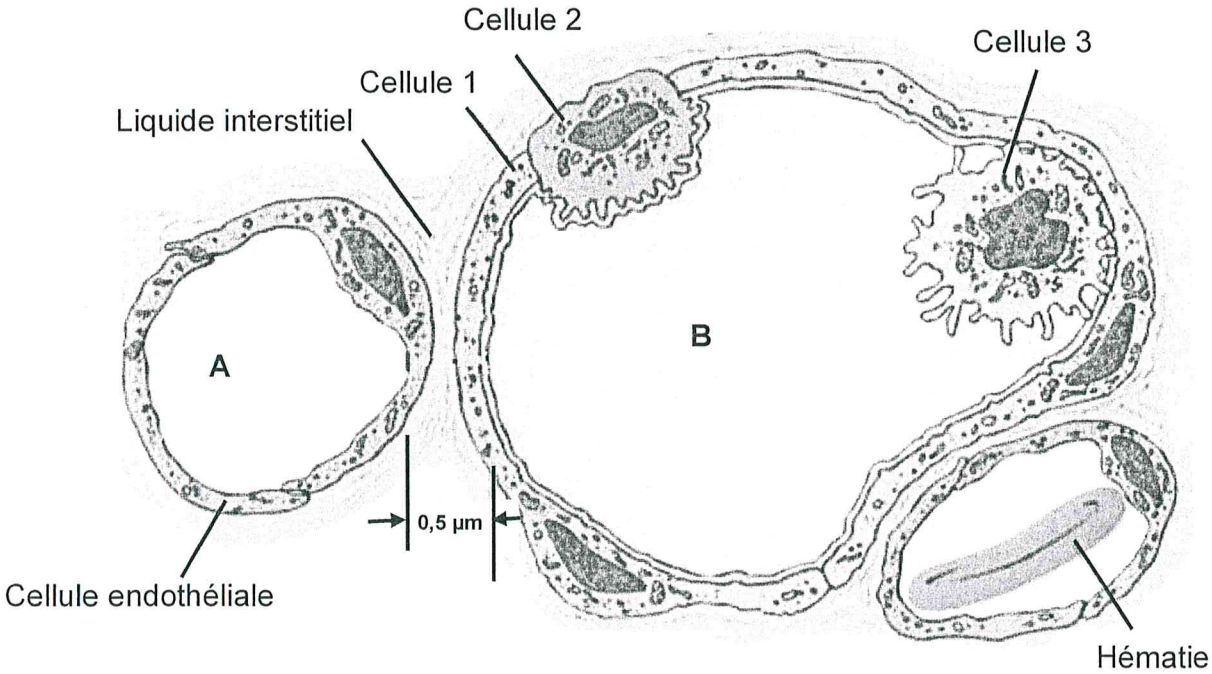


Document 7 : Clichés de radiographie thoracique



Sujet A



Sujet B

Document 8 : Schéma de la barrière alvéolo-capillaire