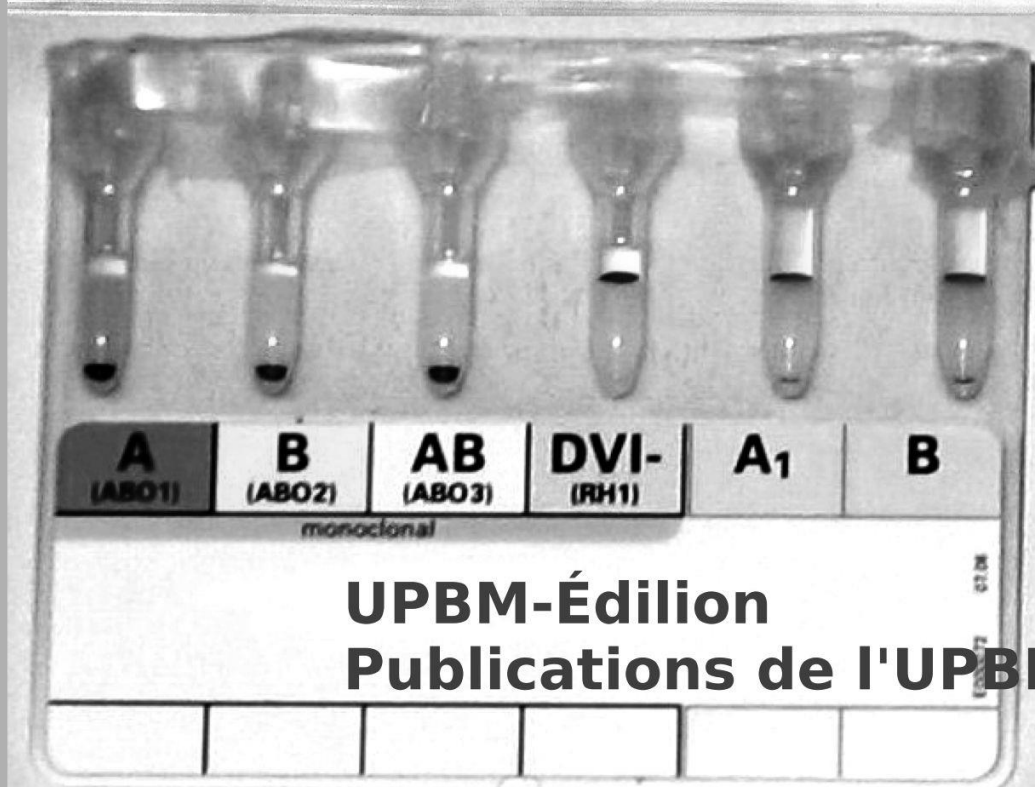
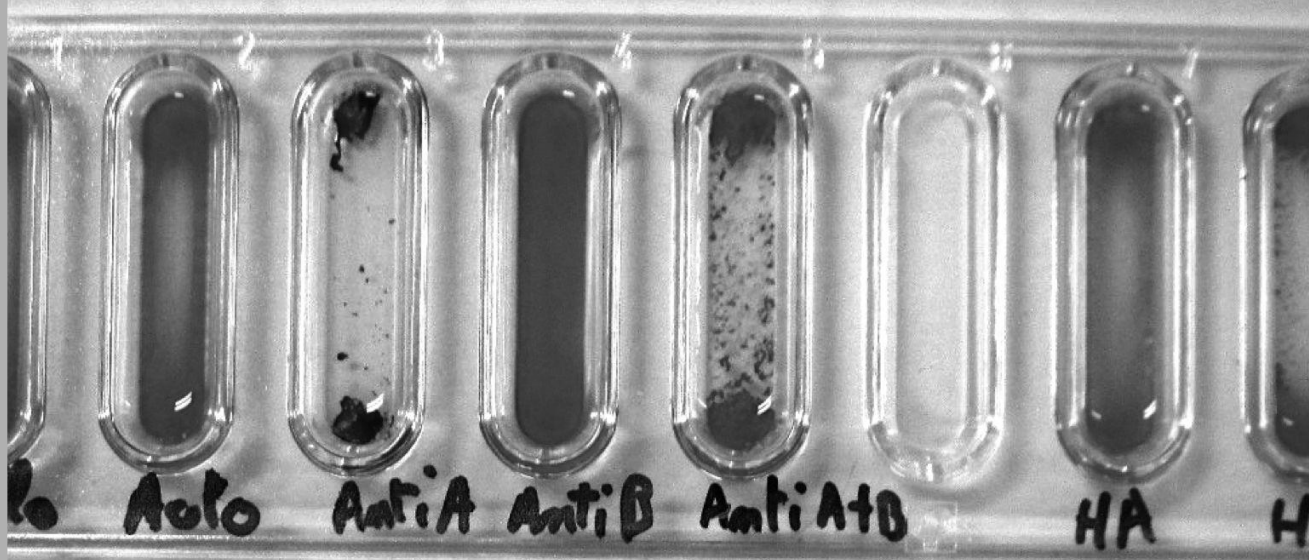


Brevet de technicien supérieur

Analyses de biologie médicale

Sujets et corrigés
Sessions 2016 - 2017



Les Annales du BTS Analyses de biologie médicale et ses corrigés ont été réalisés par Christine GAUFICHON CHARRIER (Niort) et Christel CHATELAIS (Toulouse),

Assistée d'Annick BLANCHARD (Dreux), Jean-Paul BRUNET (Rezé), Cédric CIVEL (Saint Denis), Stéphane CLISSON (Niort), Philippe DURIS (Rezé), Claire MOTTET (Rezé), Michel TAMISIER (Niort), Philippe VOLLEAU (Niort).

M^{mes} Françoise DUMOULIN et Caroline PLATROZ (Lyon) en assurent la diffusion.

Nous tenons à remercier Mr Philippe GARNIER, IA-IPR de l'académie de Bordeaux pour nous avoir transmis les sujets dans un format numérique facilitant la réalisation de ces annales.

Rappelons que l'ensemble du travail réalisé est bénévole.

Photographies de couverture : Cédric CIVEL, Lycée Paul Éluard de Saint-Denis

Annales du BTS

Analyses de biologie

médicale (ABM)

Nous avons rassemblé dans ces annales les sujets de la session du BTS ABM.

À la suite de la demande des utilisateurs, nous avons ajouté des corrigés partiels de différentes épreuves. Ces corrigés n'ont pas de caractère officiel et existent grâce à la bonne volonté de quelques professeurs : des erreurs risquent de subsister.

Pour compléter ce dispositif, le cas échéant, des corrections des erreurs ou de nouveaux corrigés pourront être consultés sur :

<http://www.upbm.org>

De plus, d'anciennes annales sont téléchargeables sur ce site.

Vous pourrez transmettre vos commentaires par courriel à :

chrithi.gaucharrier@wanadoo.fr

Sommaire

Annales du BTS Analyses de biologie médicale (ABM) 1

Définition de la nature des épreuves 5

SESSION 2016..... 11

E2 Mathématiques 2016 11

E3 Sciences physiques et chimiques 2016 15

E41 Biochimie 2016 21

E 42 Microbiologie 2016..... 31

E43 Hématologie, Anatomopathologie et Immunologie 2016 41

SESSION 2017 45

E2 Mathématiques 2017 45

E3 Sciences physiques et chimiques 2017 49

E41 Biochimie 2017 55

E42 Microbiologie 2017 67

E43 Hématologie, Anatomopathologie et Immunologie 2017 75

E5 Analyses de Biologie Médicale 80

Éléments de corrigés 81

SESSION 2016..... 82

E2 Mathématiques 2016 corrigé 82

E3 Sciences physiques et chimiques 2016 corrigé..... 85

E41 Biochimie 2016 corrigé 87

E42 Microbiologie 2016 corrigé..... 91

E43 Hématologie, Anatomopathologie et Immunologie 2016 corrigé 96

SESSION 2017 100

E2 Mathématiques 2017 corrigé 100

E3 Sciences physiques et chimiques 2017 corrigé..... 103

E41 Biochimie 2017 corrigé 106

E42 Microbiologie 2017 corrigé..... 110

E43 Hématologie, Anatomopathologie et Immunologie 2017 corrigé 116

Définition de la nature des épreuves

RÈGLEMENT D'EXAMEN

Le tableau indique les différentes épreuves théoriques ou pratiques.

BTS Analyses de biologie médicale			Voie scolaire dans un établissement public ou privé sous contrat, voie de formation professionnelle continue dans un établissement public habilité, voie de l'apprentissage dans un établissement habilité		Formation professionnelle continue dans un établissement public habilité		Voie scolaire dans un établissement privé hors contrat, voie professionnelle continue dans un établissement non habilité, voie de l'apprentissage dans un établissement public non habilité ou une section d'apprentissage non habilitée, voie de l'enseignement à distance	
Épreuves	Unités	Coef	Forme	Durée	Forme	Durée	Forme	Durée
E1 Langue vivante étrangère	U1	2	CCF 2 situations d'évaluation		CCF 2 situations d'évaluation		CCF 2 situations d'évaluation	
E2 Mathématiques	U2	1	Ponctuelle écrite	2 h	CCF 2 situations d'évaluation		Ponctuelle écrite	2 h
E3 Sciences physiques et chimiques	U3	2	Ponctuelle écrite	2 h	CCF 2 situations d'évaluation		Ponctuelle écrite	2 h
E4 Bases scientifiques et technologiques de la biologie médicale		6			CCF			
E41 Biochimie	U41	2	Ponctuelle écrite	3 h	2 situations d'évaluation	3 h	Ponctuelle écrite	3 h
E42 Microbiologie	U42	2	Ponctuelle écrite	3 h	2 situations d'évaluation	3 h	Ponctuelle écrite	3 h
E43 Hématologie Anatomopathologie Immunologie	U43	2	Ponctuelle écrite	2 h	2 situations d'évaluation	2 h	Ponctuelle écrite	2 h
E5 (EPS) Analyses de biologie médicale		7	CCF	12 h max	CCF	12 h max		12 h max
E51 Analyses de biochimie médicale	U51	2,5	2 situations d'évaluation	4 h max	2 situations d'évaluation	4 h max	Ponctuelle pratique	4 h max
E52 Analyses de microbiologie médicale	U52	3	2 situations d'évaluation	6 h max	2 situations d'évaluation	6 h max	Ponctuelle pratique	6 h max
E53 Analyses d'hématologie et d'anatomopathologie médicales	U53	1,5	2 situations d'évaluation	3 h max	2 situations d'évaluation	3 h max	Ponctuelle pratique	3 h max
E6 Soutenance de rapport de stages	U6	3	Ponctuelle orale	45 min	CCF	45 min	Ponctuelle orale	45 min
Épreuve facultative : langue vivante étrangère	UF1	1*	Ponctuelle orale	20 min	CCF	20 min	Ponctuelle orale	20 min

* Seuls les points au-dessus de la moyenne sont pris en compte.

Pour être déclaré reçu, sachant qu'il n'y a qu'un tour, il suffit d'avoir la moyenne, soit 210 points.

Aucune absence n'est admise.

Concernant la langue vivante obligatoire, de nombreuses langues sont possibles : *anglais, allemand, portugais, espagnol, arabe, polonais...* De plus, il est possible de passer en facultatif une autre langue vivante étrangère.

Un jury examine les résultats obtenus puis décide éventuellement du rattrapage : en fonction du dossier scolaire, des candidats ayant moins de 10/20 sont amenés à 10/20 et sont donc alors déclarés admis.

Définition des épreuves

E1 Langue Vivante Étrangère

Objectifs

L'épreuve a pour but d'évaluer :

La compréhension de la langue écrite : Il s'agit de vérifier la capacité du candidat à exploiter des textes et/ou des documents de nature diverse, à caractère professionnel, en évitant toute spécialisation ou difficulté technique excessive ;

L'expression écrite en langue étrangère : Il s'agit de vérifier la capacité du candidat à s'exprimer par écrit dans la langue étrangère choisie, de manière intelligible, à un niveau acceptable de correction.

L'usage du dictionnaire bilingue est autorisé.

Les supports éviteront toute spécificité excessive mais traiteront de sujets qui, bien que généraux, seront susceptibles d'intéresser les STS Analyses de biologie médicale

Formes de l'évaluation

- Contrôle en cours de formation

L'unité de langue étrangère est constituée de deux situations d'évaluation, de pondération identique, correspondant aux deux compétences: compréhension de langue étrangère écrite et expression en langue étrangère écrite.

Première situation d'évaluation : compréhension de la langue étrangère écrite

Durée 1h, coefficient 1

La compréhension de langue étrangère écrite sera évaluée à partir d'un ou deux supports liés à la pratique professionnelle, par le biais de comptes rendus, réponses à des questions factuelles, rédigés en français ou en anglais, traductions...

Le candidat devra faire la preuve qu'il est capable de repérer des informations, les mettre en relation, les hiérarchiser.

Deuxième situation d'évaluation : expression en langue étrangère écrite

Durée 1h, coefficient 1

La capacité à s'exprimer en langue étrangère par écrit sera évaluée au moyen de : la production de notes, la rédaction de résumés ou de présentation de supports proposés, la rédaction de comptes rendus de supports proposés, la rédaction de messages.

Le candidat devra montrer qu'il est capable de : mémoriser, mobiliser des acquis, reformuler, combiner les éléments linguistiques acquis en énoncés pertinents et intelligibles, utiliser correctement et précisément des éléments linguistiques contenus dans le programme de seconde.

E2 Mathématiques

Finalités et objectifs de l'épreuve de mathématiques

Cette épreuve a pour objectifs :

- d'apprécier la solidité des connaissances des étudiants et leur capacité à les mobiliser dans des situations variées ;

- de vérifier leur aptitude au raisonnement et leur capacité à analyser correctement un problème, à justifier les résultats obtenus et apprécier leur portée ;

- d'apprécier leurs qualités dans le domaine de l'expression écrite et de l'exécution soignée de tâches diverses (modélisation de situations réelles, calculs avec ou sans instrument, tracés graphiques).

Il s'agit donc d'évaluer les capacités des candidats à :

- posséder les connaissances figurant au programme ;

- utiliser des sources d'information ;

- trouver une stratégie adaptée à un problème donné ;

- mettre en œuvre une stratégie :

* mettre en œuvre des savoir-faire mathématiques spécifiques à chaque spécialité,

* argumenter,

* analyser la pertinence d'un résultat ;

- communiquer par écrit, voire oralement.

Formes de l'évaluation

- Ponctuelle : épreuve écrite, durée 2 h, coefficient 1

Les sujets comportent des exercices de mathématiques portant sur des parties différentes du programme et qui devront rester proches de la réalité professionnelle.

L'épreuve porte à la fois sur des applications directes des connaissances du cours et sur leur mobilisation au sein de problèmes plus globaux.

Il convient d'éviter toute difficulté théorique et toute technicité mathématique excessives. La longueur et l'ampleur du sujet doivent permettre à un candidat moyen de traiter le sujet et de le rédiger posément dans le temps imparti.

L'utilisation des calculatrices pendant l'épreuve est définie par la circulaire N° 86-228 du 28 juillet 1986 (BO N° 34 du 2 octobre 1986).

En tête des sujets doivent figurer les deux rappels suivants :

- la clarté des raisonnements et la qualité de la rédaction interviendront pour une part importante dans l'appréciation des copies ;

- l'usage des instruments de calcul et du formulaire officiel de mathématiques est autorisé.

- Contrôle en cours de formation

Il comporte deux situations d'évaluation, chacune comptant pour la moitié de la note attribuée à l'épreuve. Le niveau d'exigence doit être identique pour le contrôle en cours de formation et pour l'épreuve ponctuelle.

Ces situations d'évaluation, situées respectivement au cours des deuxième et troisième trimestres de la deuxième année, respectent les points suivants :

- ces évaluations sont écrites, la durée de chacune est voisine de celle correspondant à l'évaluation ponctuelle ;

- les situations d'évaluation comportent des exercices de mathématiques recouvrant une part très large du programme.

Dans chaque spécialité, les thèmes mathématiques mis en jeu portent principalement sur les chapitres les plus utiles pour les autres enseignements.

Lorsque ces situations d'évaluation s'appuient sur d'autres disciplines, aucune connaissance spécifique à ces disciplines considérées ne sera exigée.

E3 Sciences physiques et chimiques

Objectifs

L'évaluation des sciences physiques et chimiques a pour objet :

- d'apprécier la solidité des connaissances des candidats, de s'assurer de leur aptitude au raisonnement et à l'analyse correcte d'un problème en rapport avec des activités professionnelles ;

- de vérifier leur connaissance du matériel scientifique et des conditions de son utilisation ;

- de vérifier leur capacité à s'informer et à s'exprimer sur un sujet scientifique.

Formes de l'évaluation

- Ponctuelle : épreuve écrite, durée 2 h, coefficient 2

Le sujet est constitué d'exercices qui portent sur des parties différentes du programme et qui doivent rester proches de la réalité professionnelle sans que l'on s'interdise de faire appel à des connaissances fondamentales acquises dans les classes antérieures.

Il peut comporter l'analyse d'une situation expérimentale ou pratique et des applications numériques.

Il convient d'éviter toute difficulté théorique et toute technicité mathématique excessives. La longueur et l'ampleur du sujet doivent permettre à un candidat moyen de le traiter et de le rédiger aisément dans le temps imparti.

Le nombre de points affectés à chaque exercice est indiqué sur le sujet.

L'utilisation des calculatrices pendant l'épreuve est définie par la circulaire N° 86-228 du 28 juillet 1986 (BO N° 34 du 2 octobre

1986). En tête du sujet, il sera précisé si la calculatrice est autorisée ou interdite pendant l'épreuve.

La correction de l'épreuve tiendra le plus grand compte de la clarté dans la conduite de la résolution et dans la rédaction de l'énoncé des lois, de la compatibilité de la précision des résultats numériques avec celle des données de l'énoncé (nombre de chiffres significatifs), du soin apporté aux représentations graphiques éventuelles et de la qualité de la langue française dans son emploi scientifique.

- Contrôle en cours de formation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation, de poids identique, situées respectivement dans la seconde partie et en fin de formation.

- 1- Ces situations d'évaluation sont écrites, chacune a pour durée 2 heures.
- 2- Les situations d'évaluation comportent des exercices dans lesquels il convient d'éviter toute difficulté ou technicité excessives.
- 3- Le nombre de points affectés à chaque exercice est indiqué aux candidats afin qu'ils puissent gérer leurs travaux.
- 4- La longueur et l'ampleur du sujet doivent permettre à un candidat moyen de traiter le sujet et de le rédiger posément dans le temps imparti.
- 5- L'usage de la calculatrice pendant les situations d'évaluation est défini par la réglementation en vigueur aux examens et concours relevant de l'éducation nationale.
- 6- La note finale sur vingt proposée au jury pour l'unité U3 est obtenue en divisant par deux le total des notes résultant des deux situations d'évaluation. Le résultat est arrondi au demi-point.

E4 Bases scientifiques et technologiques de la biologie médicale

Objectifs et finalités

L'épreuve a pour but de vérifier :

- le niveau et l'actualité des connaissances en biochimie, microbiologie, hématologie, anatomopathologie et immunologie ;
- l'aptitude à restituer ces connaissances dans le cadre de situations professionnelles ;
- l'aptitude à la réflexion et au raisonnement scientifique ;
- les qualités d'analyse et de synthèse ;
- la clarté et la rigueur de l'expression écrite et de la composition.

Unité 41 : Biochimie

Programme

La sous-épreuve de biochimie porte sur le programme du cours de biochimie et sur les principes des analyses et méthodologies au programme des activités technologiques en biochimie.

Formes de l'évaluation

- Ponctuelle : épreuve écrite, durée 3 h, coefficient 2

Le sujet peut comporter des questions indépendantes, des questions de synthèse. Il peut faire appel à l'analyse de modes opératoires ou de documents.

- Contrôle en cours de formation : épreuve écrite, durée 3 h pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus par convocation à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation, de poids identique, ont chacune une durée maximale de 3 heures et sont affectées globalement d'un coefficient 2. Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation porte sur les modules 1, 2, 3, 4 et 5 de biochimie.

La seconde situation d'évaluation porte sur les modules 6, 7 et 8 de biochimie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisé par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectoriale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

Unité U42 : Microbiologie

Programme

La sous-épreuve de microbiologie porte sur le programme du cours de microbiologie et sur les principes des analyses et méthodologies au programme des activités technologiques en microbiologie.

Formes de l'évaluation

- Ponctuelle : épreuve écrite, durée 3 h, coefficient 2

Le sujet peut comporter des questions indépendantes, des questions de synthèse. Il peut faire appel à l'analyse de modes opératoires ou de documents.

- Contrôle en cours de formation : épreuve écrite, durée 3 h, pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus par convocation à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation sont affectées globalement d'un coefficient 2. Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation, d'une durée de 2 heures et affectée du coefficient 1, porte sur les modules 1, 2 et 3 de microbiologie.

La seconde situation d'évaluation, d'une durée de 3 heures et affectée du coefficient 2, porte sur les modules 4, 5, 6 et 7 de microbiologie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisé par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectoriale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

Unité U43 : Hématologie, anatomopathologie et immunologie

Programme

La sous-épreuve d'hématologie, anatomopathologie et immunologie porte sur le programme des cours d'hématologie, d'anatomopathologie et d'immunologie et sur les principes des analyses et méthodologies au programme des activités technologiques en hématologie, anatomopathologie et immunologie.

Formes de l'évaluation

- **Ponctuelle** : épreuve écrite, durée 2 h, coefficient 2

Le sujet peut comporter des questions indépendantes, des questions de synthèse. Il peut faire appel à l'analyse de modes opératoires ou de documents.

- **Contrôle en cours de formation** : épreuve écrite, durée 2 h pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus par convocation à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation ont chacune une durée maximale de 2 heures et sont affectées globalement d'un coefficient 2. Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation, affectée d'un coefficient 1, porte sur les modules 1 et 4 d'hématologie et sur les modules 1 et 2 d'immunologie.

La seconde situation d'évaluation, affectée d'un coefficient 2, porte sur les modules 2 et 3 d'hématologie, sur le module d'anatomopathologie et sur les modules 3 et 4 d'immunologie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisé par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectorale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

E5 Analyses de biologie médicale

Épreuve pratique, durée maximale 12 heures en évaluation ponctuelle, deux fois 12 heures en CCF, coefficient 7

Unité U51 : Analyses de biochimie médicale

Programme

La sous-épreuve "Analyses de biochimie médicale" porte sur le programme des activités technologiques des modules 2, 3, 5, 7 et 8 de biochimie.

Objectifs

La sous-épreuve a pour but de vérifier les savoir-faire dans le domaine des techniques de biochimie. L'épreuve de techniques de biochimie est essentiellement pratique. Elle donne lieu à la rédaction d'un compte rendu et peut faire appel à l'informatique. Elle peut comporter une partie écrite, soit préliminaire, soit intégré au compte rendu.

La sous-épreuve "Analyses de biochimie médicale" permet de vérifier les compétences C33 et éventuellement C36, mais aussi des compétences transversales aux trois sous-épreuves : C11, C12, C14, C31, C32, C37, C42, C43 et C52.

L'évaluation porte sur :

L'aptitude à utiliser des équipements (y compris informatiques), des appareillages et à mettre en œuvre des modes opératoires ;

L'organisation du travail ;

Le respect des conditions de sécurité et des bonnes pratiques de laboratoire ;

La précision et l'efficacité dans l'exécution ;

La qualité de la présentation, de l'interprétation et de l'exploitation des résultats.

Forme de l'évaluation

- **Ponctuelle** : épreuve pratique, durée maximale 4 h, coefficient 2,5

- **Contrôle en cours de formation** : épreuve pratique, durée maximale 4 h pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus par convocation à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation, de poids identique, ont chacune une durée maximale de 4 heures et sont affectées globalement d'un coefficient 2,5.

Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation porte sur le programme des activités technologiques des modules 2, 3 et 5 de biochimie.

La seconde situation d'évaluation porte sur le programme des activités technologiques des modules 7 et 8 de biochimie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisé par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectorale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

Unité U52 : Analyses de microbiologie médicale

Programme

La sous-épreuve "Analyses de microbiologie médicale" porte sur le programme des activités technologiques des modules 2, 3, 4, 5, 6 et 7 de microbiologie.

Objectifs

Elle a pour but de vérifier les savoir-faire dans les domaines des techniques de microbiologie. L'épreuve de techniques de microbiologie est essentiellement pratique. Elle donne lieu à la rédaction d'un compte rendu et peut faire appel à l'informatique.

Elle peut comporter une partie écrite, soit préliminaire, soit intégrée au compte rendu.

La sous-épreuve "Analyses de microbiologie médicale" permet de vérifier la compétence C34 et éventuellement C36, mais aussi des compétences transversales aux trois sous-épreuves : C11, C12, C14, C31, C32, C37, C42, C43 et C52.

L'évaluation porte sur :

- l'aptitude à utiliser des équipements (y compris informatiques), des appareillages, et à mettre en œuvre des modes opératoires ;

- l'organisation du travail ;

- le respect des conditions de sécurité et des bonnes pratiques de laboratoire ;

- la précision et l'efficacité dans l'exécution ;

- la qualité de la présentation, de l'interprétation et de l'exploitation des résultats.

Forme de l'évaluation

- **Ponctuelle** : épreuve pratique, durée maximale 6 h, coefficient 3

- **Contrôle en cours de formation** : épreuve pratique, durée maximale 6 h pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus par convocation à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation, ont chacune une durée maximale de 6 heures et sont affectées globalement d'un coefficient 3. Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation est affectée du coefficient 1 et porte sur le programme des activités technologiques des modules 2 et 3 de microbiologie.

La seconde situation d'évaluation est affectée du coefficient 2 et porte sur le programme des activités technologiques des modules 4, 5, 6 et 7 de microbiologie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisés par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectoriale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

Unité U53 : Analyses d'hématologie et d'anatomopathologie médicales

Programme

La sous-épreuve "Analyses d'hématologie et d'anatomopathologie médicales" porte sur le programme des activités technologiques des modules 1, 2, 3 et 4 d'hématologie et sur le programme des activités technologiques d'anatomopathologie.

Objectifs

Elle a pour but de vérifier les savoir-faire dans le domaine des techniques d'hématologie et d'anatomopathologie. Elle donne lieu à la rédaction d'un compte rendu et peut faire appel à l'informatique.

Elle peut comporter une partie écrite, soit préliminaire, soit intégrée au compte rendu.

La sous-épreuve "Analyses d'hématologie et d'anatomopathologie médicales" permet de vérifier la compétence C35 et éventuellement C36, mais aussi des compétences transversales aux trois sous-épreuves : C11, C12, C14, C31, C32, C37, C42, C43 et C52.

L'évaluation porte sur :

- l'aptitude à utiliser des équipements (y compris informatiques), des appareillages, et à mettre en œuvre des modes opératoires ;
- l'organisation du travail ;
- le respect des conditions de sécurité et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- la précision et l'efficacité dans l'exécution ;
- la qualité de la présentation, de l'interprétation et de l'exploitation des résultats.

Forme de l'évaluation

- **Ponctuelle** : épreuve pratique, durée maximale 3 h, coefficient 1,5

- **Contrôle en cours de formation** : épreuve pratique, durée maximale 3 h pour chaque situation d'évaluation

Le contrôle en cours de formation comporte deux situations d'évaluation organisées dans l'établissement de formation par les

professeurs responsables des enseignements. Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

Les deux situations d'évaluation, ont chacune une durée maximale de 3 h et sont affectées globalement d'un coefficient 1,5.

Elles sont organisées respectivement en fin de première année et en fin de seconde année.

La première situation d'évaluation affectée du coefficient 2 porte sur le programme des activités technologiques des modules 1 et 4 d'hématologie.

La seconde situation d'évaluation affectée du coefficient 3 porte sur le programme des activités technologiques des modules 2 et 3 d'hématologie et sur le programme des activités technologiques d'anatomopathologie.

À l'issue de chaque situation d'évaluation, dont le degré d'exigence est équivalent à celui requis pour l'épreuve ponctuelle correspondante, l'équipe pédagogique adresse au jury les sujets, les barèmes de correction et les fiches d'évaluation du travail réalisés par les candidats. Elle propose une note. Le jury pourra demander à avoir communication de tout autre document relatif à l'évaluation (copies...). Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectoriale pour la session considérée et cela jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

E6 Soutenance de rapport de stages

Contenu de l'épreuve

L'épreuve consiste en une **soutenance orale** prenant appui sur un **rapport écrit**.

L'étudiant doit dans un premier temps présenter avec concision ses différents lieux de stage en dégagant les aspects essentiels de l'organisation du travail et de la démarche qualité. Il définit dans un deuxième temps **une problématique en relation avec les activités pratiques qu'il a réalisées**. Cette problématique peut prendre appui sur un support purement biologique (une pathologie...) ou sur un aspect plus technique ou technologique (comparaison d'automates...).

Le travail effectué dans le cadre du thème retenu, les résultats obtenus, les conclusions et les prolongements à envisager sont présentés au cours d'un exposé suivi d'un entretien avec le jury.

Les candidats se présentant à l'épreuve et n'ayant pas rédigé le rapport, support de l'évaluation, se verront attribuer la note 0 à l'épreuve E6.

Évaluation

L'épreuve E6 "soutenance de rapport de stage" permet de vérifier les compétences C11, C12, C13, C14, C21, C22, C41, C42, C43, C44, C51, C52, C53.

L'évaluation porte essentiellement sur :

- la cohérence et la pertinence de l'analyse de la problématique support ;
- la logique et la rigueur de l'analyse ;
- la pertinence de l'argumentation ;
- le niveau des connaissances et le bien-fondé de leur utilisation ;
- la capacité de réflexion ;
- les qualités d'expression et de communication (expression orale et écrite, concision, qualité des documents présentés, techniques de communication mises en œuvre).

Forme du rapport

Le rapport comporte 30 pages au maximum, hors annexes.

Formes de l'évaluation

- **Ponctuelle** : épreuve orale de 45 minutes : exposé de 20 minutes maximum suivi d'un entretien avec le jury de 25 minutes maximum.

Le jury est composé de trois examinateurs : un professeur de biochimie génie biologique extérieur à l'établissement de formation, un professionnel du laboratoire autre que le laboratoire d'accueil,

un professeur de français non impliqué dans la formation de l'étudiant.

La répartition des points sera la suivante :

- évaluation du stage réalisée conjointement par le maître de stage et le professeur tuteur : coefficient 0,5 ;
- dossier : coefficient 0,5 ;
- exposé et entretien : coefficient 2.

Les candidats devront avoir obtenu l'autorisation de leur responsable de stage d'utiliser les informations publiées dans leur rapport écrit. Il leur sera en outre rappelé que cette épreuve ne saurait les libérer de l'obligation de respecter la confidentialité.

- Contrôle en cours de formation

Le contrôle en cours de formation comporte une situation d'évaluation.

Cette situation d'évaluation est organisée par l'équipe pédagogique chargée des enseignements technologiques selon les mêmes modalités et les mêmes exigences que l'épreuve ponctuelle, à l'exception de la composition du jury dont les professeurs pourront être ceux qui dispensent la formation. L'intervention d'un professionnel est obligatoire.

Les corps d'inspection veillent au bon déroulement du contrôle en cours de formation. Les candidats sont prévenus à l'avance de la date prévue pour leur évaluation.

À l'issue de l'évaluation, l'équipe pédagogique adresse au jury une fiche d'évaluation du stage accompagnée d'une proposition de note. Le jury disposera des documents relatifs aux évaluations :

- une proposition de note concernant le dossier ;
- une proposition de note concernant l'évaluation du stage ;
- une proposition de note relative à la prestation orale du candidat.

Ces documents seront tenus à la disposition du jury et de l'autorité rectorale pour la session considérée et jusqu'à la session suivante. Après examen attentif des documents fournis, le jury formule toutes remarques et observations qu'il juge utiles et arrête la note.

Les candidats ayant échoué à l'examen à la session antérieure et se représentant selon la voie scolaire, s'ils ne bénéficient pas du report de la note de l'épreuve E6, doivent présenter cette épreuve qui prend appui sur le rapport rédigé à l'issue du stage effectué lors de leur année de redoublement

Remarque générale :

Les candidats redoublant leur seconde année repassent les deux situations d'évaluation des épreuves en CCF lors de leur année de redoublement.

Épreuve facultative : Langue étrangère 2

Cette langue étrangère 2 ne peut être celle de l'épreuve E1

Modalités

- Épreuve orale
- Durée 20 minutes + 20 minutes de préparation
- Coefficient 1

Définition de l'épreuve

L'épreuve consiste en un entretien prenant appui sur des documents appropriés.

TABLEAU DE CORRESPONDANCES

BTS Analyses biologiques	BTS Analyses de biologie médicale
U1 Français	<i>Pas d'unité correspondante</i>
U2 Langue vivante étrangère	U1 Langue vivante étrangère
U31 Mathématiques	U2 Mathématiques
U32 Sciences physiques	U3 Sciences physiques et chimiques
U4 Biologie humaine Ou U5 Technologies d'analyse biomédicale	E4 Bases scientifiques et technologiques de la biologie médicale
U61 Techniques de biochimie	U51 Analyses de biochimie médicale
U62 Techniques de biologie*	U52 Analyses de microbiologie médicale U53 Analyses d'hématologie et d'anatomopathologie médicale
	U6 Soutenance de rapport de stage (<i>épreuve nouvelle</i>)

* Le report de la note de U62 concerne U52 ou U53 : U52 et U53 recevront le même report de note

SESSION 2016

E2 Mathématiques

2016

Durée : 2 heures Coefficient 1

Matériel autorisé :

Toutes les calculatrices de poche y compris les calculatrices programmables, alphanumériques ou à écran graphique sont autorisées à condition que leur fonctionnement soit autonome et qu'il ne soit pas fait usage d'imprimante (Circulaire n°99-186, 16/11/1999).

Document à rendre avec la copie: Annexe 7

Exercice 1 : (11 points)

Le **Ténébrion meunier** (*Tenebrio molitor*) est un insecte de l'ordre des coléoptères, de la famille des ténébrionidés. Il est capable de vivre dans des denrées stockées très sèches, notamment dans la farine, d'où son nom de meunier. (Wikipédia).

De par la facilité de son élevage, cet insecte est très utilisé dans les laboratoires de recherches pour des études physiologiques sur son développement et sur son endocrinologie : sa nymphe est très sensible à l'hormone juvénile par exemple. Le vers est également un très bon appât notamment pour la pêche de la truite en étang.

Les parties A et B peuvent être traitées de façon indépendante.

PARTIE A

Kevin, un apprenti boulanger, décide d'élever des vers de farine pour son club de pêche. Il commence son élevage 7 mois avant l'ouverture de la saison de pêche. Dans un large bac adapté qu'il entretient à 27 °C, il dispose de la farine et 500 vers, il laisse se faire les choses. Il suit l'évolution du nombre de vers et obtient les résultats suivants :

Nombre de quinzaines : t_i	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de vers : N_i	500	749	1122	1681	2518	3772	5650	8464	12678	18992

- Kevin se fait la remarque suivante : « chaque quinzaine la population augmente d'environ 50% ». Expliquer cette modélisation. Est-elle réaliste sur le long terme ?
- Kevin souhaite connaître le nombre de vers dont il disposera lors de l'ouverture de la prochaine saison. Il présente ses données à son professeur de mathématiques qui lui propose un nouveau modèle à partir du changement de variable suivant :

$$y_i = \ln \left(\frac{33000}{N_i} - 1 \right)$$

Compléter le tableau donné en annexe. Arrondir au centième.

(a) Déterminer, à l'aide de la calculatrice, une équation de la droite d'ajustement Δ de y en t par la méthode des moindres carrés. Arrondir les coefficients au centième.

(b) Parmi les propositions suivantes quelle est celle qui estime le mieux le nombre de vers pour l'ouverture de la saison de pêche? Justifier.

33000	146000	9200	30300
-------	--------	------	-------

3. Maxime, un ami du club affirme qu'à ce rythme-là, le nombre de vers va dépasser 50 000. Kevin a déterminé que le nombre de vers en fonction du nombre de quinzaines t est donné approximativement par le nombre :

$$N(t) = \frac{33000}{1 + 75e^{-0,48t}}$$

Kévin peut-il confirmer l'affirmation de Maxime ? Justifier votre réponse.

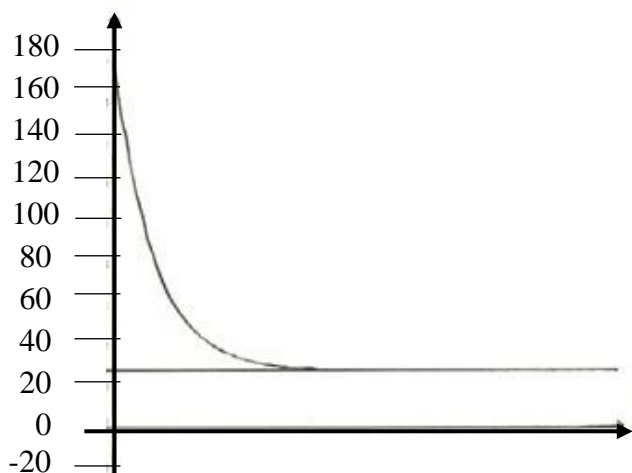
PARTIE B

De retour à l'école, Kevin apprend que la température de refroidissement du pain à la sortie du four dépend du type de pain et de la température ambiante supposée constante de la pièce dans laquelle il est entreposé.

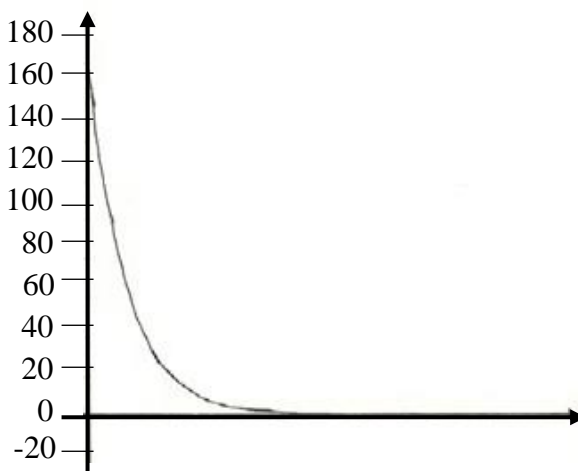
On note a cette température constante de la pièce, exprimée en degrés Celsius.

Pour $t \geq 0$, on désigne par $y(t)$ la température du pain au bout d'un temps t après sa sortie du four. La durée t est exprimée en heures et la température $y(t)$ est exprimée en degrés Celsius.

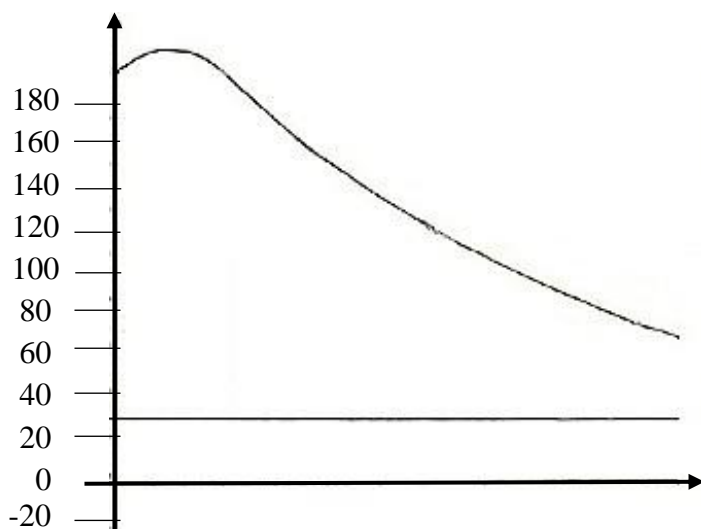
Question préliminaire : parmi les trois courbes suivantes, quelle est celle qui correspond à l'évolution de la température du pain à la sortie du four en fonction du temps ? Argumenter votre réponse.



Courbe 1



Courbe 2



Courbe 3

La fonction y vérifie l'équation différentielle : $(E) : y'(t) + 6y(t) = 6a$.

I Résolution d'une équation différentielle

Dans cette partie on considère que le pain est entreposé dans une pièce dont la température constante est a . À la sortie du four, c'est-à-dire à l'instant $t = 0$, le pain est à une température de 180 °C.

1. Déterminer les solutions sur $[0 ; +\infty[$ de l'équation $(E_0) : y' + 6y = 0$.
2. Soit g la fonction définie sur l'intervalle $[0; +\infty[$ par $g(t)=k$, où k est une constante réelle dépendant de a . Déterminer k pour que la fonction g soit une solution particulière de l'équation différentielle (E) .
3. En déduire l'ensemble des solutions de l'équation différentielle (E) .
4. Démontrer que la fonction h définie sur l'intervalle $[0 ; +\infty[$ par $h(t) = (180 - a)e^{-6t} + a$ est la solution de (E) correspondant à la condition initiale donnée.

II Étude d'une fonction

1. Dans cette question, le pain est entreposé à une température de 28 °C,
 - (a) Soit f définie pour tout $t \geq 0$ par $f(t) = 152e^{-6t} + 28$.
Vérifier que f est la solution de l'équation (E) dans le contexte proposé.
 - (b) Étudier les variations de f sur l'intervalle $[0 ; +\infty[$.
 - (c) Déterminer la température θ du pain une demi-heure après la sortie du four. On donnera une valeur approchée de θ à un degré près.
 - (d) Le boulanger sort une fournée de pains du four. Déterminer par la méthode de votre choix au bout de quelle durée D le pain sera à une température de 62 °C. On donnera une valeur approchée de D à une minute près.
2. Quelle devrait être la température, au degré près, de la pièce dans laquelle est entreposé le pain afin que ce pain, sorti du four à $16h$, soit à une température de 30 °C à $16h30$?

Exercice 2 : (9 points)

La mesure précise des volumes est d'une grande importance au laboratoire. Elle peut être effectuée à l'aide d'une pipette jaugée ou graduée. Une pipette sert à prélever un volume précis d'un liquide (de 1 à 100 mL). Elles sont utilisées pour réaliser des dosages.

PARTIE A : défauts de fabrication et conformité

On rappelle que la probabilité qu'un événement E se réalise sachant que l'événement F (de probabilité non nulle) est réalisé se note $P_F(E)$ et vérifie : $P_F(E) = \frac{P(E \cap F)}{P(F)}$

L'entreprise AGOREX fabrique et distribue des pipettes jaugées en verre. Deux chaînes de production (A et B) permettent de répondre à la demande journalière.

- 55 % des pipettes viennent de la chaîne de production A et $2,6$ % des pipettes de cette chaîne sont inutilisables ;
- $3,6$ % des pipettes provenant de la chaîne de production B sont inutilisables.

On choisit au hasard une pipette dans le stock journalier de l'entreprise et on note :

- A l'événement : « La pipette est sortie de la chaîne de production A » ;
- B l'événement : « La pipette est sortie de la chaîne de production B » ;

- l'événement : « La pipette est inutilisable »
1. Calculer à 10^{-3} près la probabilité qu'une pipette soit inutilisable.
 2. On suppose que la probabilité (arrondie au centième) qu'une pipette soit inutilisable est égale à 0,03.
On prélève au hasard un échantillon de 100 pipettes dans le stock de l'entreprise. Le nombre de pipettes produites est suffisamment important pour que l'on assimile ce prélèvement à un tirage avec remise de 100 pipettes. On considère la variable aléatoire X qui, à tout prélèvement de 100 pipettes, associe le nombre de pipettes inutilisables.
 - (a) Déterminer la loi suivie par X en précisant ses paramètres.
 - (b) Quelle est la probabilité de l'événement : «au moins une des pipettes est inutilisable» ?
On arrondira cette probabilité au millième.
 3. Pour répondre au cahier des charges de certains laboratoires, l'entreprise AGOREX est amenée à effectuer des tests de conformité. Une pipette utilisable est dite conforme si sa contenance est comprise entre 98 mL et 102 mL. On note C la variable aléatoire qui à chaque pipette prise au hasard dans le stock d'un laboratoire associe sa contenance (en millilitres). On admet que C suit une loi normale de moyenne 100 et écart type $\sigma = 1,021$. On prélève au hasard une pipette dans la production.
 - (a) Quelle est la probabilité, à 10^{-4} près, pour que cette pipette soit conforme?
 - (b) Au final sur un lot de 1 000 pipettes produites combien seraient conformes ?

PARTIE B : Estimation

Le laboratoire BIOMATOP effectuant des analyses se fournit en pipettes auprès de l'entreprise AGOREX.

Dans cette partie on considère une grande quantité de pipettes livrées au laboratoire. On considère un échantillon de 200 pièces prélevées au hasard dans cette livraison. La livraison est assez importante pour que l'on puisse assimiler ce tirage à un tirage avec remise. Dans cet échantillon, on constate que 5 pipettes sont cassées.

1. Donner une estimation ponctuelle de la proportion inconnue p_c des pipettes cassées de cette livraison.
2. Déterminer un intervalle de confiance de la proportion p_c avec le coefficient de confiance de 95%.

Annexe : exercice 1

Nombre de quinzaines : t_i	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de vers : N_i	500	749	1122	1681	2518	3772	5650	8464	12678	18992
Y_i	4,17	3,76			2,49			1,06	0,47	

Durée : 2 heures Coefficient 2**Matériel autorisé :**

Toutes les calculatrices de poche y compris les calculatrices programmables, alphanumériques ou à écran graphique sont autorisées à condition que leur fonctionnement soit autonome et qu'il ne soit pas fait usage d'imprimante (Circulaire n°99-186, 16/11/1999).

Tout autre matériel est interdit.**Documents annexes :**

Classification périodique des éléments

Document à rendre avec la copie:

- Annexes
- Une feuille de papier millimétré est à destination du candidat. Il pourra l'utiliser s'il le juge nécessaire.

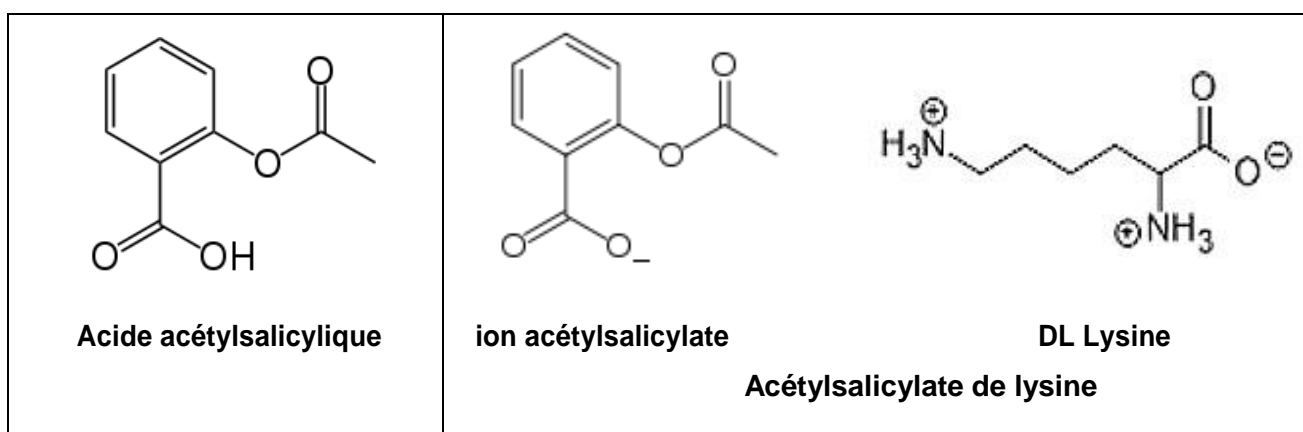
La clarté des raisonnements, la qualité de la rédaction interviendront dans l'appréciation des copies.

Le sujet est constitué de deux exercices indépendants.

Ce sujet s'intéresse à l'infarctus du myocarde. Le premier exercice porte sur les éléments liés au diagnostic, le deuxième exercice porte sur le suivi opératoire et la prévention.

Données relatives à tout le sujet :

- > Célérité de la lumière dans le vide : $c = 3,0 \times 10^8 \text{ m.s}^{-1}$
- > Constante de Planck : $h = 6,6 \times 10^{-34} \text{ J.s}$
- > Électronvolt : $1 \text{ eV} = 1,6 \times 10^{-19} \text{ J}$
- > Relation entre l'énergie d'un photon et sa fréquence ν : $E = h\nu$
- > Masse molaire du technétium 99 : $M = 201,0 \text{ g.mol}^{-1}$
- > Demi-vie (période radioactive) du technétium excité ^{99m}Tc : 6 heures
- > Demi-vie du technétium ^{99}Tc : 212 000 ans
- > Relation entre constante radioactive λ et demi-vie $t_{1/2}$: $\lambda \times t_{1/2} = \ln(2)$
- > Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- > Rappel mathématique : $\ln(e^x) = x$

Formules topologiques de quelques composés :

- > Masse molaire de l'acide acétylsalicylique : 180 g.mol^{-1} .
- > Masse molaire de l'acétylsalicylate de lysine : 312 g.mol^{-1} .
- > pKa du couple acide acétylsalicylique / ion acétylsalicylate = 3,5

Indicateurs colorés :

Indicateurs	Teinte acide	Zone de virage	Teinte basique
Hélianthine	Rouge	3,1 – 4,4	Jaune
BBT	Jaune	6,0 – 7,6	Bleue
Phénolphthaléine	Incolore	8,2 – 10	Rose intense
Vert de bromocrésol	jaune	3,8 – 5,4	Bleue

Exercice I : Diagnostic (11 points)

PARTIE A : scintigraphie du myocarde

La douleur thoracique est une cause très fréquente de consultation et correspond à plus de 50% des motifs d'hospitalisations en cardiologie. En complément d'autres examens, le médecin peut prescrire une scintigraphie myocardique. Les explorations scintigraphiques sont possibles par l'injection d'une substance radioactive particulière, un traceur radioactif. Un détecteur enregistre, via les rayonnements γ (gamma) émis, la distribution de la substance injectée dans les différentes parties de l'organe examiné. Cette répartition est visualisée sous forme de série de points "scintillants" correspondant aux zones marquées par le produit radioactif. La scintigraphie peut révéler des anomalies de perfusion du cœur (les zones bien perfusées donnent une image homogène alors que les zones mal perfusées (on parle d'ischémie) apparaissent en négatif. En général l'examen s'étend sur une durée de 4 heures.

D'après des textes de la fédération française de cardiologie.

1. Production du technétium 99m

Le traceur radioactif appelé technétium-99m (^{99m}Tc) correspond à un noyau de technétium-99 pris dans un état excité. C'est un isotope du technétium 98. Le technétium ^{99m}Tc est produit peu de temps avant l'intervention médicale à partir d'un noyau père radioactif β^- .

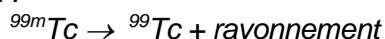
Q1. Rappeler la définition de deux isotopes.

Q2. En vous aidant de la classification périodique en annexe, donner la composition du noyau de technétium-99.

Q3. Écrire l'équation de la désintégration radioactive conduisant au technétium-99m en précisant les règles utilisées et en identifiant, par son symbole et son nom le noyau père.

2. La désintégration du technétium 99m

Normalement, les états excités retournent à l'état normal au bout d'une fraction de seconde. Il arrive exceptionnellement que la transition soit très ralentie. Le technétium ^{99m}Tc (état excité du ^{99}Tc) émet alors un rayonnement pour se désexciter et se trouve sous la forme de technétium 99 (^{99}Tc). La réaction de désexcitation est donnée par l'équation :



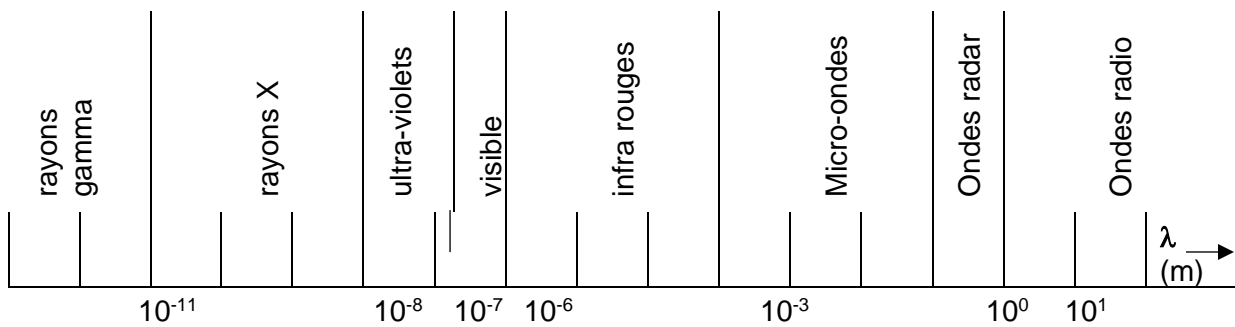
Le noyau de technétium ^{99}Tc est lui-même radioactif et conduit à un noyau de ruthénium stable.

Q4. En s'aidant des données, justifier que la réaction de désintégration en ruthénium du noyau de technétium ^{99}Tc ne perturbe pas la mesure au cours de l'examen.

Lors de la désintégration du technétium 99m le rayonnement émis possède une énergie E de 140 keV (kilo électronvolts).

Q5. Calculer la longueur d'onde λ de ce rayonnement dans le vide.

Q6. A partir du spectre électromagnétique représenté ci-dessous, indiquer à quel domaine des ondes électromagnétiques ce type de rayonnement appartient. Ce dernier est-il en accord avec l'extrait du texte de la fédération française de cardiologie ?



Les différents domaines du spectre électromagnétique (longueurs d'onde dans le vide)

3. Scintigraphie myocardique

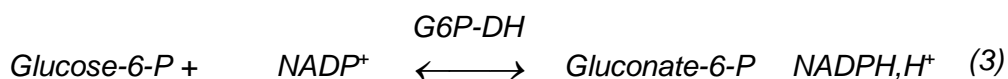
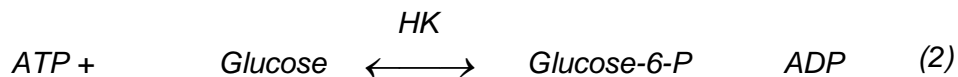
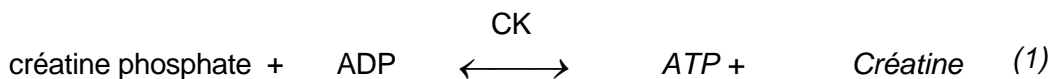
Lors d'une scintigraphie myocardique, une solution de sel de technétium 99m est utilisée. Cet examen nécessite l'injection par voie intraveineuse d'une solution d'activité A_0 de 150 MBq. On visualise les premières images du cœur quelques minutes seulement après l'injection.

Q7. Au bout de combien de temps l'activité aura-t-elle diminué de 80% dans le corps du patient ?

PARTIE B : Diagnostic (Dosage de la créatine kinase CK)

La créatine kinase (CK) est une enzyme impliquée dans l'apport de l'énergie de différents tissus en catalysant de façon réversible la production d'ATP et de créatine à partir d'ADP et de créatine phosphate. Elle existe sous trois formes appelées CPK-BB dans le cerveau, CPK-MB dans le cœur et CPK-MM dans les muscles. Sa détermination présente un intérêt dans le diagnostic d'infarctus du myocarde (augmentation de la fraction MB). En cas d'infarctus du myocarde, la concentration d'activité catalytique de la CK s'élève dès la quatrième heure, atteignant son maximum vers la vingt-quatrième heure (10 fois la normale en moyenne) pour revenir à la normale dès la quarante-huitième heure.

La concentration d'activité catalytique de la CK est déterminée par une technique cinétique linéaire. Cette méthode utilise trois réactions successives et met en jeu un suivi photométrique à 340 nm ;

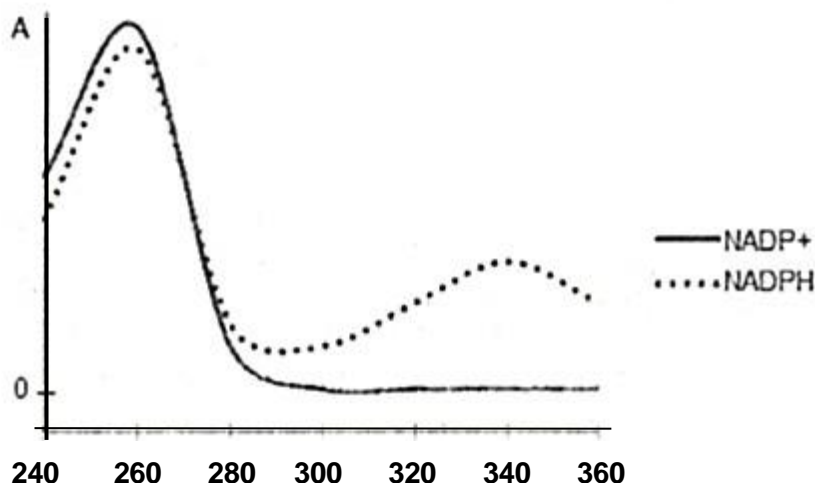


- (1) : réaction qui fait intervenir l'enzyme CK que l'on étudie
- (2) : réaction auxiliaire qui permet de doser la production d'ADP
- (3) : réaction indicatrice avec formation de NADPH

Le composé NADPH est le seul composé qui absorbe dans les conditions du dosage. Le biotechnologue montre que la vitesse de formation initiale de NADPH est proportionnelle à l'activité

enzymatique de la créatinine kinase CK et connaît le coefficient de proportionnalité pour déterminer l'activité correspondante.

Q8. Le spectre d'absorbance des espèces NADP⁺ et NADPH étant donnés ci-dessous, justifier le choix de la longueur d'onde de 340 nm.



Dans cette étude, la vitesse volumique de la réaction (3) s'exprime par $v = \frac{d[NADPH]}{dt}$ [NADPH] étant la concentration molaire volumique de NADPH.

Q9. Énoncer la loi de Beer-Lambert en précisant les termes utilisés et un système d'unités cohérent.

La vitesse volumique de la réaction (3) peut également s'écrire $v = k [NADP^+]^a$, a étant l'ordre de la réaction. On cherche à déterminer l'ordre de cette réaction. Pour cela, on extrait quelques mesures expérimentales, reprises ci-dessous.

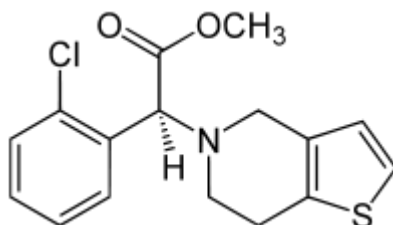
Temps (min)	absorbance
1,5	0,424
2,5	0,594
3,5	0,765
4,5	0,935

Q10. En s'aidant des mesures expérimentales du tableau ci-dessus, et en utilisant une méthode au choix, donner l'ordre de la réaction (3). Justifier la réponse.

Exercice II : Suivi opératoire et prévention (9 points)

PARTIE A : suivi opératoire

La médication prescrite dans le traitement post-infarctus peut varier selon la situation clinique. Toutefois, la prescription d'un anti agrégant est indispensable. L'un des composés le plus utilisé est le Clopidogrel® de formule:

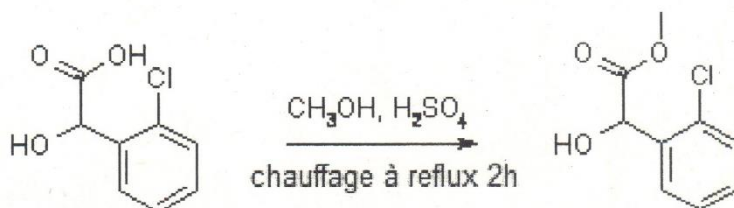


Q11. Compléter l'annexe 1 à rendre avec la copie en indiquant le nom du groupe fonctionnel qui y est encadré.

Q12. Justifier que la molécule de Clopidogrel® est chirale.

Q13. Indiquer, par des astérisques *, sur l'annexe 2 les éventuels carbones asymétriques et préciser leurs configurations absolues en justifiant.

Plusieurs voies sont possibles pour synthétiser la molécule de Clopidogrel®. Certaines d'entre elles ont en commun, comme première étape, l'étape présentée ci-dessous.



Q14. Indiquer le nom de la réaction mise en jeu au cours de cette étape et donner le nom du réactif de formule CH_3OH .

Q15. Proposer des arguments pour justifier le chauffage et la présence d'acide sulfurique dans le milieu réactionnel.

PARTIE B : prévention

Chez les personnes présentant un risque accru d'infarctus, de l'aspirine (ou acide acétylsalicylique) peut être prescrit sauf si une contre-indication est présente. L'aspirine empêche l'agrégation des plaquettes sanguines. Les propriétés anticoagulantes de l'aspirine empêchent les artères de s'obstruer et évitent la formation de caillots.

La prise d'aspirine peut se faire à partir de boîtes de comprimés d'aspirine non tamponnée. On souhaite déterminer à l'issue d'un titrage acido-basique la fraction d'un comprimé d'aspirine du Rhône® qui pourrait jouer le même rôle qu'un sachet de KARDEGIC 75® médicament régulièrement prescrit comme antiagrégant plaquettaire. Le principe actif d'un comprimé d'aspirine du Rhône® est l'acide acétylsalicylique de formule brute $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$. On donne ci-dessous diverses formulations du kardégic®.

Composition du médicament KARDÉGIC

	KARDÉGIC 75	KARDÉGIC 160	KARDÉGIC 300
Acétylsalicylate de lysine	135 mg	288 mg	540 mg

L'acide acétylsalicylique est un acide faible, il fait partie du couple acide acétylsalicylique/ion acétylsalicylate que l'on notera sous la forme AH/A^- .

Q16. Le pH du sang étant compris entre 7,3 et 7,4, justifier qu'après ingestion et passage dans le sang, le principe actif du comprimé d'aspirine du Rhône® est, comme celui du Kardégic®, sous forme d'ions acétylsalicylate.

Une solution aqueuse d'acide acétylsalicylique, de concentration molaire C_a , a été préparée par dissolution d'un comprimé d'aspirine finement broyé, dans une fiole jaugée de volume $V = 500,0 \text{ mL}$. Le dosage est effectué sur $10,0 \text{ mL}$ de solution par une solution d'hydroxyde de sodium (soude) de concentration $C_{\text{NaOH}} = 5,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. La courbe de titrage est présentée en **annexe 2**

Q17. Déterminer les coordonnées du point équivalent. Proposer alors un indicateur coloré possible pour ce titrage.

Q18. Écrire l'équation bilan de la réaction acido-basique du titrage.

Q19. Montrer que la masse, m_a , d'acide acétylsalicylique dans le comprimé d'aspirine du Rhône® est proche de 500 mg.

Le principe actif du KARDEGIC est de l'acétylsalicylate de lysine.

Q20. Quelle fraction de ce comprimé serait équivalente du point de vue de la quantité de principe actif à un sachet de KARDEGIC 160® ?

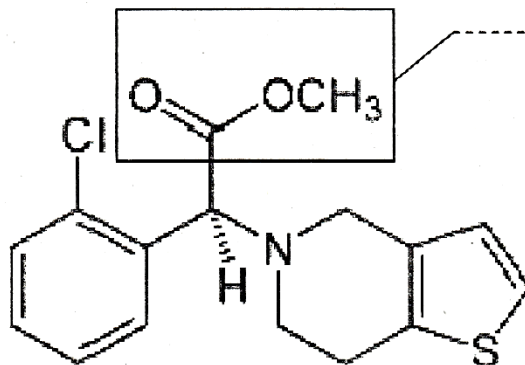
Annexes données non jointes à ces annales :

Tableau périodique des éléments

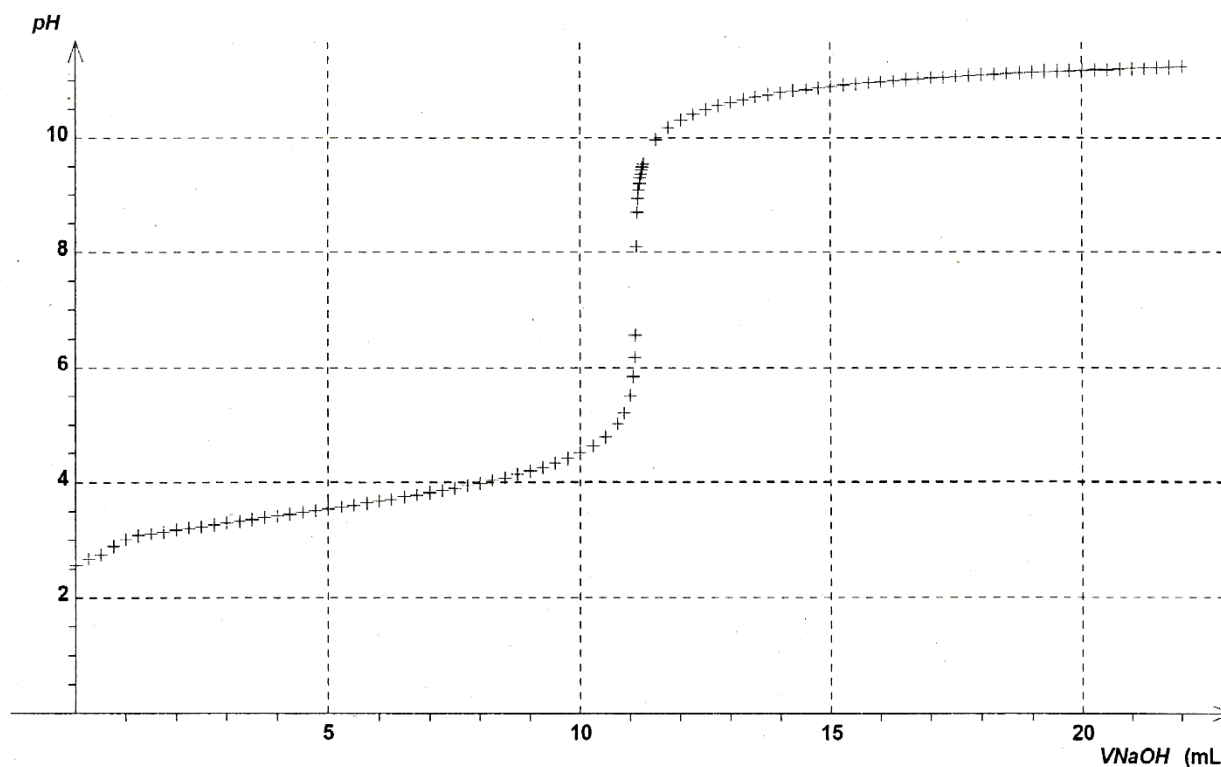
Feuille de papier millimétré

Annexes à rendre avec la copie

Annexe 1 : question Q11



Annexe 2 : courbe expérimentale support de la partie B de l'exercice II.



Courbe de dosage pH-métrique de l'acide acétylsalicylique

Durée : 3 heures Coefficient : 2
Calculatrice interdite Aucun document autorisé

Dossier technique : Documents de 1 à 8

Document à rendre avec la copie : Document 4

LE BILAN SANGUIN DE PRÉVENTION

Le bilan sanguin de prévention constitue un des examens périodiques prescrits afin de surveiller l'état de santé d'un individu. Sa fréquence de réalisation dépend de l'âge, des antécédents, des habitudes de vie... Il s'agit d'une investigation de première intention contribuant à déceler des pathologies précoces ou latentes.

Généralement prescrit par un médecin généraliste, le bilan sanguin de prévention peut comprendre différentes analyses hématologiques, hormonologiques et biochimiques.

1-Déroulement de la phase pré-analytique (7 points)

Pour un bilan sanguin, le prélèvement des patients doit être effectué le matin après un jeûne nocturne d'un minimum de 12 heures.

1.1- Identifier deux paramètres du bilan sanguin de prévention, dont le résultat serait fortement affecté par le non respect d'un jeûne nocturne d'au moins 12 heures. Justifier la réponse.

À l'arrivée au laboratoire d'analyses médicales, les patients se dirigent vers l'accueil afin de procéder à l'enregistrement de leur dossier. De nombreux renseignements leur sont demandés : nom, prénom, adresse, date de naissance... dont certains sont indispensables au rendu des résultats analytiques.

1.2- Identifier le paramètre du bilan sanguin de prévention, qui ne peut pas être déterminé sans la connaissance de l'âge et du sexe du patient. Justifier la réponse.

Le document 1 spécifie les trois types de tubes à utiliser pour le prélèvement en fonction des analyses à effectuer.

1.3- Indiquer le rôle des additifs présents dans les tubes « vert » et « gris » et préciser l'intérêt de l'action du fluorure de sodium dans la détermination de la glycémie.

Avant de procéder à leur analyse, les échantillons sont centrifugés. Un contrôle de l'absence d'hémolyse est réalisé par le technicien après la centrifugation.

1.4- Nommer le liquide biologique utilisé pour les analyses spécifiées dans chacun des tubes « vert » et « rouge » et préciser comment est réalisé le contrôle de l'absence d'hémolyse.

1.5- L'hémolyse est susceptible de conduire à des erreurs analytiques.

Indiquer deux causes conduisant à de telles erreurs et donner pour chacune un exemple de paramètre les illustrant.

2- Déroulement de la phase analytique (20 points)

Après centrifugation, les échantillons sont distribués sur les différents automates pour leurs analyses.

2.1. Détermination de la natrémie et de la kaliémie

La quasi-totalité des laboratoires d'analyses médicales dose les ions sodium et potassium à l'aide d'électrodes sélectives potentiométriques.

2.1.1. **Exposer** le principe général de fonctionnement de telles électrodes.

2.1.2. **Définir** l'ionogramme.

2.1.3. Les concentrations moyennes érythrocytaires en sodium et en potassium sont très différentes des concentrations plasmatiques. Après avoir **donné** l'ordre de grandeur de la valeur de la concentration en sodium et en potassium plasmatiques, **préciser** cette différence de répartition ionique et en **expliquer** le mécanisme à l'aide d'un schéma.

2.2. Dosage des transaminases

Les transaminases dosées aux laboratoires d'analyses médicales sont l'ASAT et l'ALAT.

2.2.1. **Donner** le nom complet de ces enzymes.

2.2.2. **Écrire** l'équation générale d'une réaction de transamination (formules chimiques simplifiées exigées).

La concentration d'activité catalytique de l'ASAT est mesurée selon les données de la fiche technique ENZYLINE™.

2.2.3. Du mode opératoire, **extraire** le principe général de ce type de dosage.

2.2.4. **Énumérer** les conditions à respecter lors de la détermination d'une activité catalytique.

2.2.5. Le kit ENZYLINE™ fait intervenir un coenzyme pyridinique. **Expliquer** l'intérêt de ce coenzyme.

2.2.6. **Justifier** la présence de phosphate de pyridoxal dans le réactif 2.

2.2.7. **Justifier** l'incubation de 10 minutes à 30 °C ou 37 °C.

2.2.8. La technique ENZYLINE™ présentée est « standardisée ». **Définir** ce terme et **préciser** les intérêts d'une technique standardisée.

2.3. Détermination de la glycémie

Certains laboratoires d'analyses médicales dosent le glucose par la « Méthode Hexokinase ».

2.3.1. À partir de la composition du réactif, **écrire** les équations des réactions du dosage du glucose.

2.3.2. Cette méthode de détermination de la glycémie est une méthode de dosage en point final. **Expliquer** le principe d'une méthode de dosage en point final.

L'hexokinase est une enzyme capable de phosphoryler de nombreux autres hexoses.

2.3.3. **Expliquer** en quoi la « Méthode Hexokinase » est rendue spécifique du dosage du glucose.

2.3.4. **Indiquer** l'ion pouvant être ajouté au réactif pour accélérer la réaction.

3- Déroulement de la phase post-analytique (13 points)

La validation technique, biologique et l'interprétation constituent les dernières étapes du processus analytique avant la restitution des résultats aux patients et médecin prescripteur.

3.1. Validation technique des mesures de la glycémie

Chaque jour, la détermination de la glycémie des patients est validée techniquement grâce à des contrôles internes de qualité (CIQ).

Le laboratoire utilise un CIQ : plasma commercialisé de concentration en glucose de 5,15 mmol.L⁻¹ soit 0,93 g.L⁻¹.

Le technicien responsable de l'automate, reporte les mesures obtenues pour ce CIQ sur le diagramme de Levey-Jennings.

Le dernier CIQ réalisé (jour J) présente une mesure de 5,27 mmol.L⁻¹.

3.1.1. **Reporter** cette mesure sur le **document 4** (à rendre avec la copie).

3.1.2. **Identifier** la ou les règles de Westgard transgressées.

3.1.3. **En déduire** la démarche à suivre pour poursuivre l'analyse.

3.2. Bilan de résultats

Les paramètres biochimiques du bilan sanguin de prévention de deux patients (A et B) sont présentés respectivement dans le **document 7** et le **document 8**.

Pour chaque patient :

3.2.1. Après l'analyse de la feuille de résultats, **relever** le ou les paramètres anormaux.

3.2.2. **Suggérer** un pré-diagnostic.

3.2.3. **Indiquer** un examen de biologie médicale à effectuer pour confirmer ou infirmer ce pré-diagnostic.

Afin de surveiller l'état de santé d'un patient C souffrant de diabète et d'hypertension artérielle, un bilan sanguin est réalisé. Ce dernier comprend, entre autre, une détermination de la clairance rénale de la créatinine.

3.2.4. **Préciser** le comportement du rein vis-à-vis de la créatinine.

3.2.5. **Calculer** la clairance de la créatinine en mL.min⁻¹ pour le patient C avec les données suivantes :

Créatininémie = 360 μmol.L⁻¹

Créatininurie = 36 mmol.L⁻¹

Diurèse = 720 mL/24h

Valeurs de référence de la clairance de la créatinine : 80 à 120 mL.min⁻¹

Conclusion.

3.2.6. **Citer** une pathologie rénale compatible avec le résultat de la clairance de la créatinine trouvé pour le patient C.

3.2.7. **Réaliser** un schéma légendé de néphron et **préciser** la localisation de la pathologie citée en 3.2.6.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents techniques

Document 1 : bilan sanguin de prévention

Document 2 : extraits de fiche technique bioMérieux référence 63 353

Document 3 : extraits de la fiche technique Thermo Scientific référence 1520-200A

Document 4 : diagramme de Levey-Jennings utilisé lors de la détermination de la glycémie (à rendre avec la copie)

Document 5 : liste des règles de Westgard utilisées pour l'interprétation du diagramme de Levey-Jennings lors de la détermination des glycémies

Document 6 : logigramme utilisé pour interpréter la mesure de chaque CIQ lors de la détermination des glycémies

Document 7 : extrait de la feuille de résultats du patient A (Homme de 42 ans)

Document 8 : extrait de la feuille de résultats du patient B (Femme de 58 ans)

DOCUMENT 1 : Bilan sanguin de prévention

Liste des paramètres biochimiques obtenus suite à la prescription délivrée par un médecin généraliste à ses patients et caractéristiques des tubes de prélèvements.

Remarque : les tubes seront qualifiés par la couleur de leur bouchon

Code couleur du bouchon du tube utilisé pour le prélèvement	Additif(s) contenu(s) dans le tube de prélèvement	Paramètres biochimiques et enzymologiques
Vert	Héparinate de lithium	<ul style="list-style-type: none"> - CREATININE - CLAIRANCE DE LA CREATININE (CALCULEE) - SODIUM - POTASSIUM - TRIGLYCERIDES - CHOLESTEROL (C) : <ul style="list-style-type: none"> ○ C TOTAL ○ C-HDL ○ RAPPORT : C TOTAL/C-HDL ○ C-LDL (CALCULE)
Rouge	---	<ul style="list-style-type: none"> - ASAT - ALAT - γ-GT
Gris	Fluorure de sodium + Oxalate de potassium	<ul style="list-style-type: none"> - GLUCOSE

REF 63 253

01091 G - fr - 2013/02 **FR****ENZYLINE™ ASAT / GOT standardisé 50****IVD****PRESENTATION ET COMPOSITION DU COFFRET (200 tests)**

Réactif 1 Acide aspartique 4 x 50 ml (liquide)	R1	Tampon tris pH 7,8 L-aspartate NaN ₃	96 mmol/l 240 mmol/l 1 g/l
Réactif 2 (repris par R1) Enzyme - coenzyme 4 x 50 ml (lyophilisé)	R2	Phosphate de pyridoxal MDH (origine porcine) NADH LDH (origine porcine)	0,12 mmol/l ≥ 600 U/l ≥ 0,25 mmol/l ≥ 900 U/l
Réactif 3 α cétoglutarate 3 x 15 ml (liquide)	R3	α cétoglutarate NaN ₃	144 mmol/l 1 g/l
4 adaptateurs			
1 notice fournie dans le kit ou téléchargeable sur www.biomerieux.com/techlib			

MODE OPERATOIRE MANUEL**Préparation des réactifs**

Reprendre le contenu d'un flacon de Réactif 2 par le contenu d'un flacon de Réactif 1 à l'aide d'un adaptateur.

Stabilité dans le flacon d'origine

- 15 jours à 2-8°C.
- 2 jours à 20-25°C.

Réalisation du test

Longueur d'onde : — 340 nm (Hg 334 nm – Hg 365 nm)

Température : ————— 30°C ou 37°C

Cuve : ————— trajet optique 1 cm

Zéro de l'appareil : ————— air ou eau déminéralisée

Introduire dans un tube ou une cuve de mesure thermostaté à 30°C ou 37°C :	
Réactif 2 repris et porté à 30 ou 37°C	1 ml
Echantillon	100 µl
Mélanger. Incuber 10 minutes à 30 ou 37°C. Ajouter :	
Réactif 3	100 µl
Mélanger. Attendre une minute à 30 ou 37°C. Mesurer la diminution moyenne de DO par min (n) pendant 1 à 3 minutes.	

- Pour une variation moyenne de DO par min $\geq 0,16$, à 340 nm, refaire la détermination en diluant l'échantillon au 1/5 ou 1/10 dans une solution de NaCl à 9 g/l.
- Une variation de DO moyenne par minute très faible peut indiquer une consommation totale du NADH avant lecture (DO de départ $< 1,4$) et donc signifier une activité transaminasique élevée et / ou une concentration en pyruvate endogène exceptionnellement élevée (3). Refaire la détermination après dilution de l'échantillon.

Réactif du Glucose

Méthode Hexokinase

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Stabilité	:	30 jours entre 2 et 8 °C
Limites de linéarité	:	Jusqu'à 42 mmol/L (756 mg/dL)
Nature de l'échantillon	:	Sérum, Plasma et Urine
Méthode	:	Point final
Préparation du réactif	:	Ajouter le volume spécifié d'eau distillée ou déminéralisée.

IVD

SYMBOLES DE L'ÉTIQUETAGE DU PRODUIT

EC REP	Représentant Autorisé		Limites de température
IVD	Utilisation en diagnostic in vitro		Utiliser jusque
LOT	Numéro de lot		ATTENTION: Consulter les instructions d'utilisation
REF	Référence catalogue		Fabriqué par
	Consulter les instructions d'utilisation		Xn - Nocif

UTILISATION PRÉVUE

Ce réactif est prévu pour le diagnostic in vitro sert à la quantification du glucose dans le sérum, le plasma ou l'urine humains.

Abbreviations

ATP	=	Adénosine-5'-triphosphate
ADP	=	Adénosine-5'-diphosphate
G6P-DH	=	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
G6P	=	Glucose-6-phosphate
6PG	=	6-phosphogluconate
NAD ⁺	=	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	=	NAD réduit

COMPOSITION DU RÉACTIF

Ingrédients actifs

Triéthanolamine
ATP
NAD ⁺
Hexokinase (levure recombinante)
G6P-DH (Leuconostoc recombinant)
pH 7,3 ± 0,1 à 20°C

Concentrations

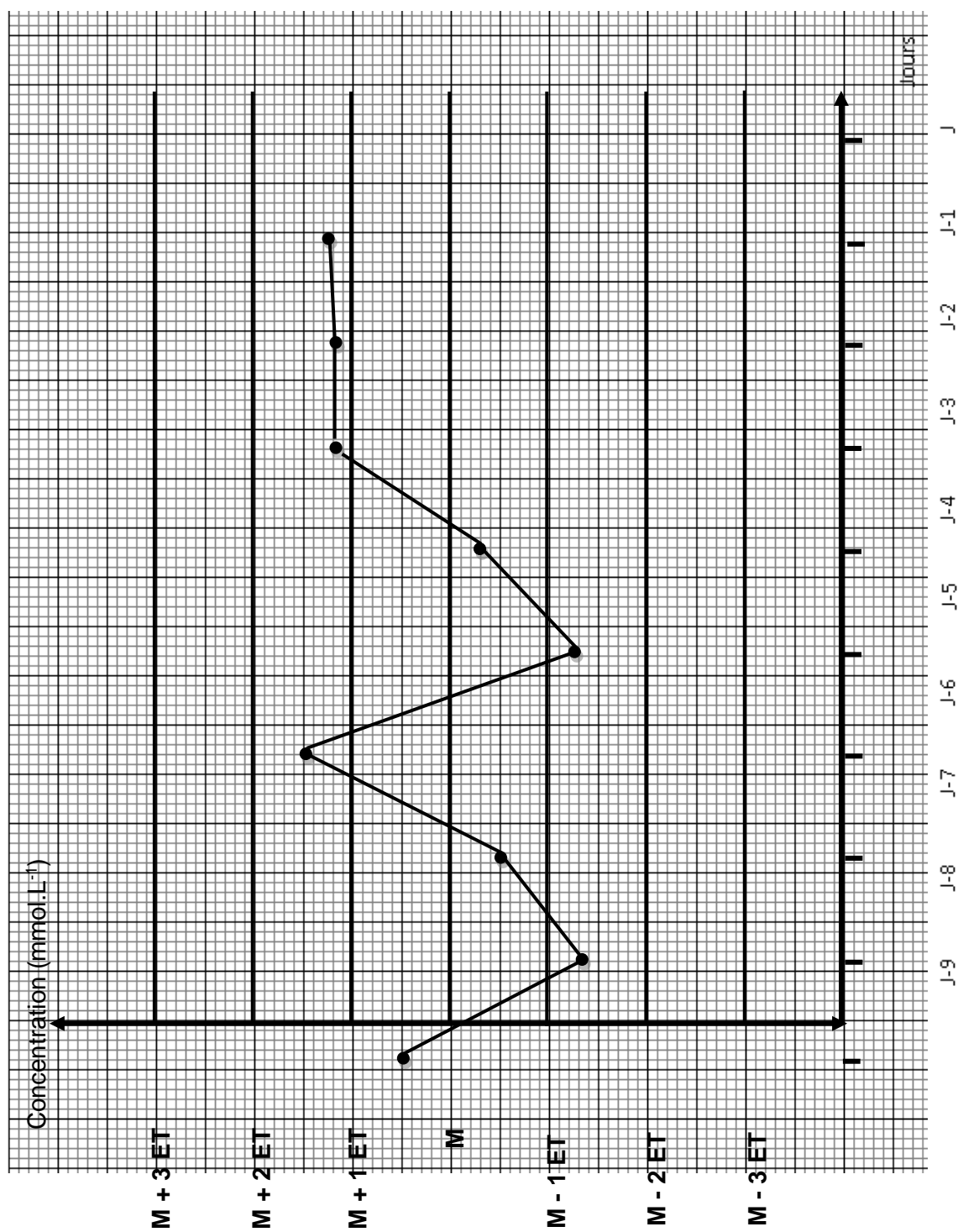
20 mmol/L
1,65 mmol/L
1,06 mmol/L
> 1500 U/L
> 1500 U/L

DOCUMENT 4 : diagramme de Levey-Jennings utilisé lors de la détermination des glycémies

—●— : Mesures obtenues pour le CIQ

M : valeur cible du CIQ = 5,15 mmol.L⁻¹

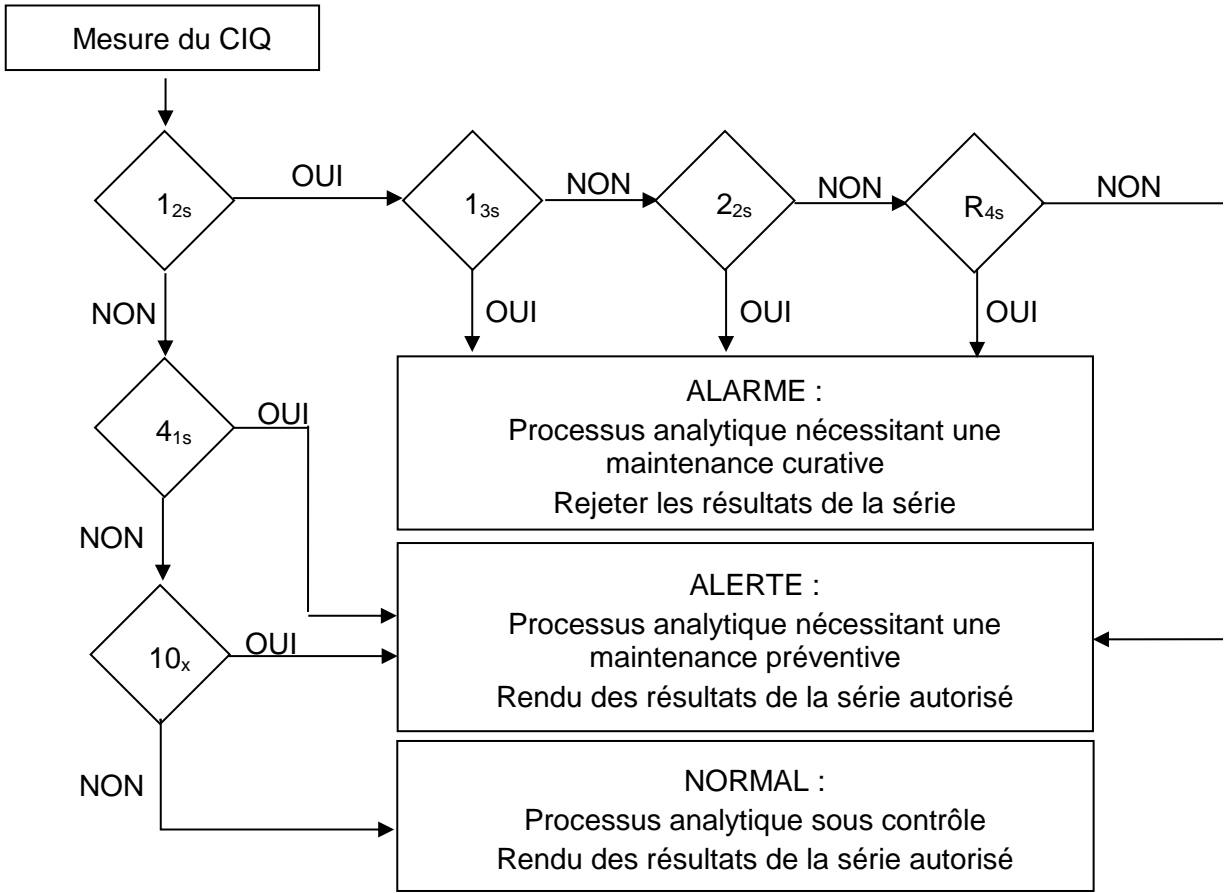
ET : Écart-type 1 ET = 0,10 mmol.L⁻¹



DOCUMENT 5 : liste des règles de Westgard utilisées pour l'interprétation du diagramme de Levey-Jennings lors de la détermination des glycémies

Règle à ne pas transgresser	Définition de la transgression
1 _{2s}	Une valeur de mesure éloignée de + ou de - 2 écart-types de la moyenne.
1 _{3s}	Une valeur de mesure éloignée de + ou de - 3 écart-types de la moyenne.
2 _{2s}	Deux valeurs de mesure consécutives éloignées de + ou de - 2 écart-types de la moyenne.
R _{4s}	Deux valeurs de mesure consécutives éloignées l'une de l'autre de plus de 4 écart-types de la moyenne.
4 _{1s}	Quatre valeurs de mesure consécutives éloignée de + ou de - 1 écart-type du même côté de la moyenne.
10 _x	Dix valeurs de mesure consécutives situées du même côté de la moyenne.

DOCUMENT 6 : Logigramme utilisé pour interpréter la mesure de chaque CIQ lors de la détermination des glycémies



Laboratoire de Biologie Médicale



BIOCHIMIE - ENZYMOLOGIE

Sodium (Potentiométrie directe)	137	mmol.L ⁻¹	135 – 145
Potassium (Potentiométrie directe)	3,7	mmol.L ⁻¹	3,4 – 4,4
Glycémie (Technique à l'hexokinase)	4,6 0,83	mmol.L ⁻¹ g.L ⁻¹	4,2 – 6,1 0,76 – 1,10
Aspect du sérum	Sérum limpide		
Triglycérides (Technique colorimétrique enzymatique)	0,83 0,73	mmol.L ⁻¹ g.L ⁻¹	0,50 – 2,10 0,44 – 1,84
Cholestérol total (Technique colorimétrique enzymatique)	4,48 1,74	mmol.L ⁻¹ g.L ⁻¹	< 5,18 < 2,00
Cholestérol HDL (protecteur) (Technique colorimétrique enzymatique)	1,73 0,67	mmol.L ⁻¹ g.L ⁻¹	> 1,55 > 0,60
Rapport Cholestérol Total / HDL	2,6		< 5,0
Cholestérol LDL (athérogène) (Calculé selon Friedwald)	2,37 0,92	mmol.L ⁻¹ g.L ⁻¹	

Les valeurs de références du cholestérol LDL pour l'objectif thérapeutique sont définies en fonction des facteurs de risques suivant : Âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans) ; Antécédents familiaux ; Tabagisme ; Hypertension artérielle ; Diabète de type II ; Cholestérol HDL < 1,0 mmol.L⁻¹

Facteur(s) de risque Cholestérol LDL

0	< 5,7 mmol.L ⁻¹
1	< 4,9 mmol.L ⁻¹
2	< 4,1 mmol.L ⁻¹
3	< 3,4 mmol.L ⁻¹
4	< 2,6 mmol.L ⁻¹

Créatinine (Technique de Jaffé)	77 9	μmol.L ⁻¹ mg.L ⁻¹	60 – 115 7 – 13
Clairance de la créatinine (Calculé selon la formule de Cockcroft)	82	mL.min ⁻¹	> 80
Transaminases ALAT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	126	U.L ⁻¹	< 45
Transaminases ASAT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	206	U.L ⁻¹	< 35
γ-GT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	177	U.L ⁻¹	< 55

Laboratoire de Biologie Médicale



BIOCHIMIE – ENZYMOLOGIE

Sodium (Potentiométrie directe)	141	mmol.L ⁻¹	135 – 145
Potassium (Potentiométrie directe)	3,9	mmol.L ⁻¹	3,4 – 4,4
Glycémie (Technique à l'hexokinase)	10,3	mmol.L ⁻¹	4,2 – 6,1
	1,85	g.L ⁻¹	0,76 – 1,10
Aspect du sérum	Sérum limpide		
Triglycérides (Technique colorimétrique enzymatique)	0,85	mmol.L ⁻¹	0,50 – 2,10
	0,74	g.L ⁻¹	0,44 – 1,84
Cholestérol total (Technique colorimétrique enzymatique)	5,11	mmol.L ⁻¹	< 5,18
	1,98	g.L ⁻¹	< 2,00
Cholestérol HDL (protecteur) (Technique colorimétrique enzymatique)	1,98	mmol.L ⁻¹	> 1,55
	0,74	g.L ⁻¹	> 0,60
Rapport Cholestérol Total / HDL	2,6		< 5,0
Cholestérol LDL (athérogène) (Calculé selon Friedwald)	2,82	mmol.L ⁻¹	
	1,09	g.L ⁻¹	

Les valeurs de références du cholestérol LDL pour l'objectif thérapeutique sont définies en fonction des facteurs de risques suivant : Âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans) ; Antécédents familiaux ; Tabagisme ; Hypertension artérielle ; Diabète de type II ; Cholestérol HDL < 1,0 mmol.L⁻¹

Facteur(s) de risque Cholestérol LDL

0	< 5,7 mmol.L ⁻¹
1	< 4,9 mmol.L ⁻¹
2	< 4,1 mmol.L ⁻¹
3	< 3,4 mmol.L ⁻¹
4	< 2,6 mmol.L ⁻¹

Créatinine (Technique de Jaffé)	68	μmol.L ⁻¹	45 – 105
	8	mg.L ⁻¹	5 – 12
Clairance de la créatinine (Calculé selon la formule de Cockcroft)	83	mL.min ⁻¹	> 80
Transaminases ALAT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	14	U.L ⁻¹	< 34
Transaminases ASAT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	12	U.L ⁻¹	< 35
γ-GT (Technique IFCC/SFBC à 30°C)	8	U.L ⁻¹	< 38

Durée : 3 heures Coefficient : 2
Aucun matériel autorisé

Dossier technique : Documents de 1 à 12

L'EAU, VECTEUR DE MICROORGANISMES PATHOGÈNES

1. L'eau et les contaminations fécales (25 points)

De nombreuses infections humaines font suite à la consommation d'eau souillée par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites) d'origine fécale.

1.1. Les shigelles

Les shigelles constituent un problème de santé publique important dans les pays en voie de développement. La contamination se fait à partir d'aliments ou d'eau, souillés par des matières fécales de malades ou de porteurs sains.

- 1.1.1. **Détailler** le mécanisme physiopathologique qui conduit à une shigellose.
- 1.1.2. Au laboratoire d'analyses de biologie médicale, les shigelles sont des germes recherchés de manière systématique dans les prélèvements de selles par isolement sur une gélose sélective.
 - 1.1.2.1. **Donner** le nom de genre des autres bactéries recherchées dans le cadre d'une coproculture standard.
 - 1.1.2.2. **Citer** les milieux nécessaires pour faire l'ensemble de ces recherches en précisant les conditions d'incubation à respecter.
 - 1.1.2.3. **Préciser** l'intérêt du milieu BD XLD Agar dans la recherche des shigelles ; **indiquer** et **expliquer** l'aspect des colonies de shigelles sur ce milieu.

L'identification biochimique de la souche suspecte conduit au résultat *Shigella spp.*

- 1.1.2.4. **Donner** la signification du résultat « *Shigella spp.* ».
- 1.1.2.5. **Décrire** la démarche permettant de poursuivre l'analyse.

1.2. Les pathovars d'*Escherichia coli*

Des études épidémiologiques au Canada et aux Etats Unis ont montré que le pathovar d'*Escherichia coli* O157 : H7 pouvait être transmis par l'eau. Il est responsable de troubles digestifs avec des complications rénales graves.

Escherichia coli est une entérobactérie qui fait partie de la flore commensale fécale mais certaines souches possèdent des facteurs de virulence qui leur permettent d'exercer un pouvoir pathogène.

- 1.2.1. **Citer** le groupe bactérien prédominant dans la flore fécale commensale et **préciser** le rôle majeur que joue cette flore.
- 1.2.2. Le **document 2** montre l'organisation de la paroi d'*Escherichia coli*.
Sur la copie, **donner un titre** au **document 2** et **reporter** les légendes.
- 1.2.3. **Localiser** précisément la structure qui permet de classer *Escherichia coli* dans le groupe O157.
- 1.2.4. La recherche de ce pathovar se fait par isolement sur le milieu sélectif Mac Conkey sorbitol.
 - 1.2.4.1. **Relever** les constituants jouant le rôle d'inhibiteurs.
 - 1.2.4.2. **Déduire** de l'aspect des colonies le « caractère sorbitol » des *Escherichia coli* O157.

- 1.2.5. Le test d'agglutination au latex réalisé dans le cadre du diagnostic d'*E. coli* O157 permet de confirmer rapidement l'identité des colonies suspectes sur milieu Mac Conkey sorbitol.
- 1.2.5.1. **Présenter** la réalisation des quatre témoins permettant de vérifier la spécificité de la réaction.
- 1.2.5.2. **Donner** le résultat attendu pour ces témoins.
- 1.2.5.3. **Construire et légènder** un schéma présentant le principe de ce test.

1.3. Les virus entériques

Les virus entériques humains constituent un véritable danger pour la santé publique.

Les infections par *Adenovirus* (virus à ADN) peuvent être facilement transmises car les virus sont entraînés dans l'intestin, sécrétés avec les selles et rejetés en grande quantité dans l'environnement où ils sont capables de persister très longtemps.

Ces infections virales restent dans la plupart des cas des infections locales touchant notamment les épithéliums digestifs.

- 1.3.1. **Reporter**, sur la copie, les légendes du **document 5** et **préciser** leur signification.
- 1.3.2. **Indiquer** la caractéristique structurale qui permet à ces virus de persister dans l'environnement.
- 1.3.3. Le cycle de multiplication d'un *Adenovirus* est présenté dans le **document 6**. Sur la copie, **nommer** et **décrire** les étapes 1 à 8 de ce cycle.
- 1.3.4. Le diagnostic d'infection à *Adenovirus* est facile : culture cellulaire, techniques immunologiques, techniques de biologie moléculaire (*Polymerase Chain Reaction*).
- 1.3.4.1. **Comparer** en termes d'avantages et d'inconvénients la mise en œuvre et les résultats fournis par la PCR à ceux de la culture cellulaire. **Se limiter** aux critères suivants :
- rapidité d'obtention du résultat,
 - locaux et équipements spécifiques,
 - spécificité du diagnostic,
 - mesures de sécurité.
- 1.3.4.2. **Citer** les éléments nécessaires à la réalisation d'une PCR.

1.4. *Giardia intestinalis*

C'est le parasite intestinal d'origine hydrique le plus souvent identifié au laboratoire. Ses kystes résistent bien aux agents chlorés et restent donc présents dans l'eau de consommation.

Giardia intestinalis suit un cycle monoxène sans étape de maturation dans le milieu extérieur. L'infestation se manifeste fréquemment par une diarrhée modérée, des nausées, un ballonnement abdominal et des selles malodorantes.

- 1.4.1. **Définir** un cycle monoxène.
- 1.4.2. **Préciser** le stade parasitaire infestant et sa voie d'entrée dans l'organisme.
- 1.4.3. L'examen parasitologique des selles permet le diagnostic de la giardiase.
- 1.4.3.1 **Présenter** les critères morphologiques permettant d'identifier un kyste de *Giardia intestinalis*.
- 1.4.3.2 **Citer** l'autre forme parasitaire pouvant être retrouvée dans les selles d'un sujet atteint de giardiase et **expliquer** pourquoi cette autre forme parasitaire n'est pas impliquée dans la transmission de la giardiase.

2. L'eau et les infections nosocomiales (12 points)

Des microorganismes responsables d'infections nosocomiales dont des bactéries multirésistantes, peuvent être retrouvés respectivement dans l'eau du réseau sanitaire ou dans les effluents des établissements de santé.

2.1. *Legionella*

Les données épidémiologiques 2013 publiées par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) indiquent que l'incidence de la légionellose en France en 2013 a été de 1,9/100000 et que 4% de l'ensemble des cas étaient des cas nosocomiaux. Les investigations menées ont montré que les réseaux d'eau sanitaire des hôpitaux étaient la source de la contamination.

2.1.1 Définir le terme « incidence » et l'expression « cas nosocomiaux ».

L'agent responsable de la légionellose est *Legionella pneumophila* de séro groupe 1. Cette bactérie est capable de survivre et de se multiplier à l'intérieur des macrophages.

2.1.2 Citer deux mécanismes permettant à une bactérie de survivre à l'intérieur d'un macrophage.

2.1.3 Le dépistage de *Legionella pneumophila* se fait par la mise en évidence d'antigènes solubles dans les urines à l'aide d'un test d'immunochromatographie du type cassette BioNexia™ *Legionella*.

2.1.3.1 Définir l'expression « antigènes solubles ».

2.1.3.2 Préciser les avantages de cette méthode de recherche.

2.1.3.3 Expliquer la formation des lignes colorées T et C+ sur la cassette.

2.1.3.4 Représenter l'aspect d'une cassette dans le cas d'un résultat non valide.

2.2. *Aspergillus*

Aspergillus fumigatus est un champignon présent dans les matières organiques en décomposition au niveau des canalisations très anciennes du réseau d'eau des services hospitaliers. Il est responsable, chez le patient immunodéprimé, d'infection pulmonaire.

Aspergillus fumigatus est, ainsi, la première cause d'infection nosocomiale chez les patients atteints de leucémies.

2.2.1. Citer un prélèvement adapté à la recherche d'un *Aspergillus* lors d'une infection pulmonaire.

Aspergillus peut être également impliqué dans la contamination de prélèvements biologiques, compliquant ainsi l'analyse.

2.2.2. Indiquer comment est distinguée au laboratoire une contamination d'une infection à *Aspergillus*.

2.2.3. Donner le nom d'un milieu approprié à la culture des *Aspergillus* et **préciser** ses caractéristiques.

2.2.4. L'identification peut reposer sur l'observation microscopique. Un champ microscopique, observé à l'objectif 40, est présenté dans le **document 9**.

2.2.4.1. Sur la copie, **reporter** les numéros et les **légender**.

2.2.4.2. Donner le rôle de la légende « 3 » et **justifier** son implication dans les aspergilloses pulmonaires.

2.3. Bactéries multirésistantes

Plusieurs études menées sur des effluents hospitaliers ont mis en évidence la présence d'entérobactéries productrices de β lactamases à spectre élargi (BLSE), et en particulier la présence de souches d'*Escherichia coli*.

2.3.1. Préciser la nature et le mode d'action d'une β lactamase.

Les plasmides jouent un rôle important dans la diffusion de la résistance aux antibiotiques par production de BLSE.

2.3.2. Définir un plasmide et **citer** un mécanisme de transfert de plasmides entre bactéries.

2.3.3. Le communiqué du Comité de l'antibiogramme indique les méthodes qualitatives et quantitatives permettant de confirmer la production d'une BLSE.

2.3.3.1. Proposer un schéma légendé pour représenter le résultat positif obtenu lorsque la recherche se fait par une méthode quantitative en milieu solide.

2.3.3.2. Le **document 11** montre le résultat obtenu par une méthode qualitative en milieu solide. Le disque 1 est un disque de ceftazidime.

Indiquer la famille d'antibiotiques à laquelle appartient la ceftazidime et **expliquer** la présence de la zone A entre les disques 1 et 2.

3. Les eaux naturelles et les parasites (3 points)

Plusieurs cas de bilharziose urogénitale ont été détectés par les autorités sanitaires nationales et régionales fin avril 2014. Les personnes concernées n'ont pas séjourné dans une zone d'endémie de la maladie, mais elles se sont toutes baignées dans le Cavu, la rivière de Sainte-Lucie de Porto-Vecchio en Corse.

Le cycle d'un agent infectieux responsable de bilharziose est présenté dans le **document 12**.

3.1 Indiquer le mode de contamination **en précisant** la forme parasitaire infestante.

3.2 Nommer en les justifiant les organismes jouant le rôle d'hôte intermédiaire et d'hôte définitif.

3.3 Citer l'élément parasitaire recherché pour identifier l'agent responsable de la bilharziose et **préciser** les principaux critères d'identification de cet élément parasitaire.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents techniques

Document 1 : Extrait de la fiche technique de la gélose BD XLD Agar (xylose-lysine-désoxycholate Agar)

Document 2 : Document à exploiter

Document 3 : Composition et lecture de la gélose Mac Conkey sorbitol

Document 4 : Composition du coffret du test d'agglutination au latex pour l'identification d'*Escherichia coli* O157

Document 5 : Structure d'un *Adenovirus*

Document 6 : Cycle de multiplication d'un *Adenovirus*

Document 7 : Un cycle complet de PCR

Document 8 : Présentation de la cassette du test BioNexia™ *Legionella*

Document 9 : Observation microscopique d'un état frais à partir d'une culture aspergillaire (grossissement x 400)

Document 10 : Extrait du communiqué du Comité de l'Antibiogramme (SFM) EUCAST 2014

Document 11 : Photographie d'un antibiogramme standard sur milieu gélosé

Document 1 : Extrait de la fiche technique de la gélose BD XLD Agar (xylose-lysine-désoxycholate Agar)

Application :

La BD XLD Agar est un milieu différentiel modérément sélectif servant à l'isolement et à la différenciation des agents pathogènes entériques Gram négatifs (*Salmonella* et *Shigella*) dans les échantillons cliniques. Il convient particulièrement à l'isolement des espèces de *Shigella*.

Principe :

Les agents pathogènes sont différenciés des non-pathogènes fermentant le lactose et des non-fermentant le lactose et le saccharose. De plus, le milieu a été formulé de manière à favoriser la croissance des *Shigella* qui, souvent, ne se développaient pas dans les autres formulations en raison de l'ajout d'inhibiteurs toxiques.

Contrairement à la majorité des espèces entériques, les shigelles ne fermentent pas le xylose. La lysine est présente dans le milieu afin de permettre la différenciation de *Salmonella* des non-pathogènes.

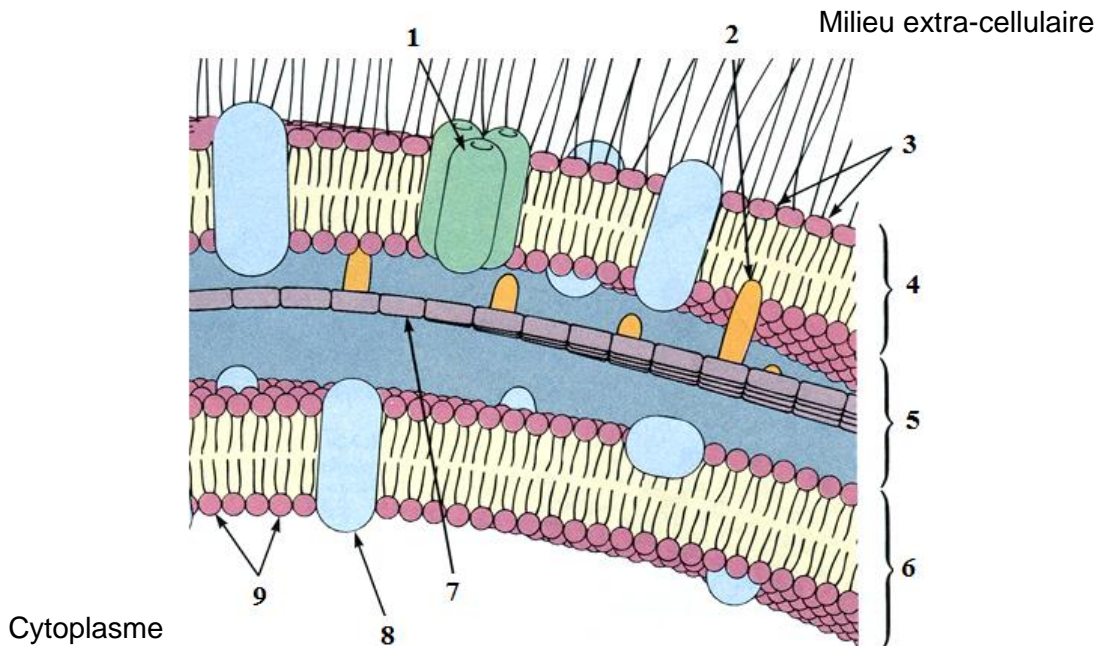
Formule par litre d'eau purifiée :

Xylose	3,5 g	Rouge de phénol	0,08 g
L-lysine	5,0 g	Désoxycholate de sodium	2,5 g
Lactose	7,5 g	Thiosulfate de sodium	6,8 g
Saccharose	7,5 g	Citrate d'ammonium ferrique	0,8 g
Chlorure de sodium	5,0 g	Gélose	13,5 g
Extrait de levure	3,0 g		

pH de $7,4 \pm 0,2$

Source : www.bd.com

Document 2 :



Source : Microbiologie (Prescott Harley Klein) - Éditions De Boeck Université

Document 3 : Composition et lecture de la gélose Mac Conkey sorbitol

Composition :

Pour 1 litre de milieu :

- Tryptone	17,0 g
- Peptone pepsique de viande	3,0 g
- D-Sorbitol	10,0 g
- Sels biliaires n°3	1,5 g
- Chlorure de sodium.....	5,0 g
- Rouge neutre	30,0 mg
- Cristal violet	1,0 mg
- Céfixime	0,05 mg
- Tellurite de potassium.....	2,5 mg
- Agar agar bactériologique.....	13,5 g

pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C : 7,1 ± 0,2.

Lecture :

Escherichia coli O157 : H7 donne des colonies incolores différentes des colonies caractéristiques d'*E. coli* (roses-rouges).

Source : Biokar Diagnostics

Document 4 : Composition du coffret du test d'agglutination au latex pour l'identification d'*Escherichia coli* O157

COMPOSITION DU COFFRET

Coffret de 100 tests

- Latex test

Particules de latex bleues sensibilisées par des anticorps de lapin dirigés contre l'antigène somatique O157.

100 tests

- Latex de contrôle

Particules de latex bleues sensibilisées par des immunoglobulines de lapin non spécifiques.

100 tests

- Contrôle positif

Suspension d'*E. coli* O157 inactivé.

25 tests

- Contrôle négatif

Suspension d'*E. coli* O116 inactivé.

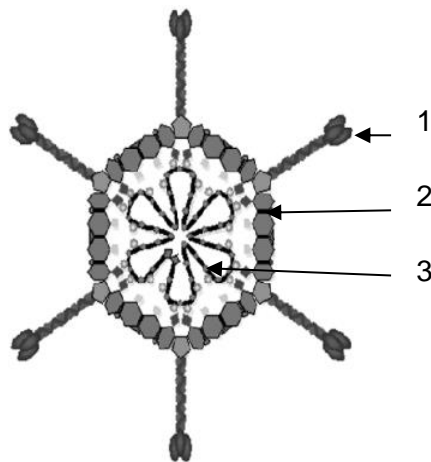
25 tests

- Cartes jetables DR0500

35 cartes jetables

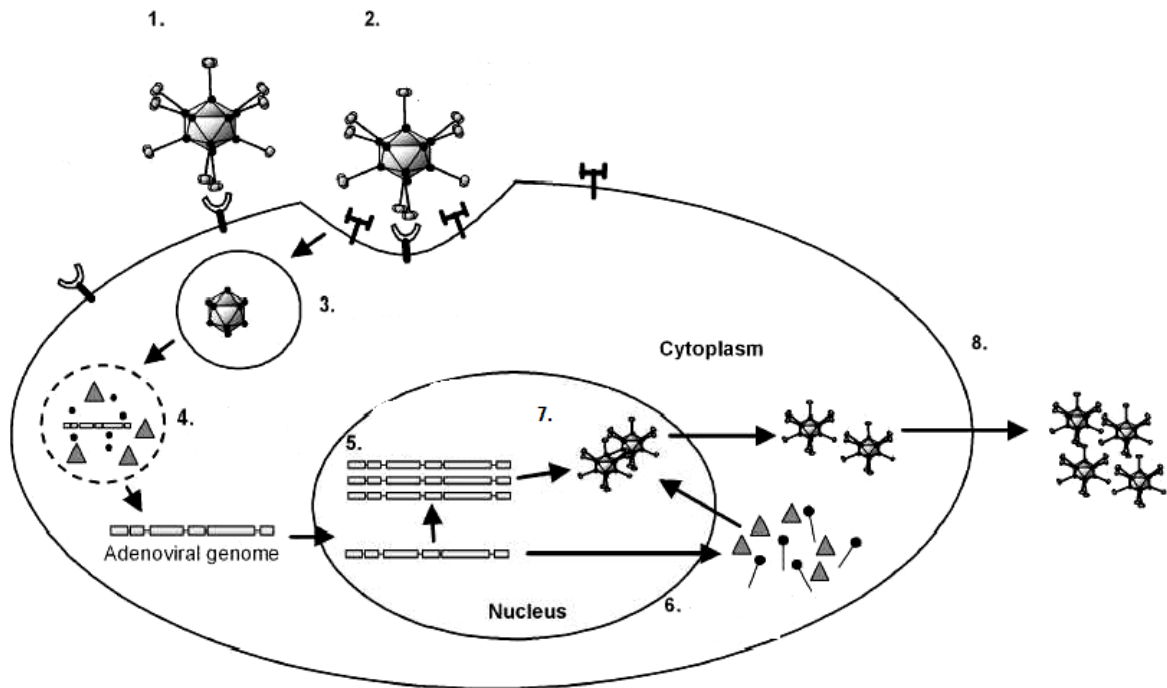
Source : www.oxid.com

Document 5 : Structure d'un Adenovirus



Source : http://www.nature.com/cqt/journal/v13/n9/fig_tab/7700928f1.html

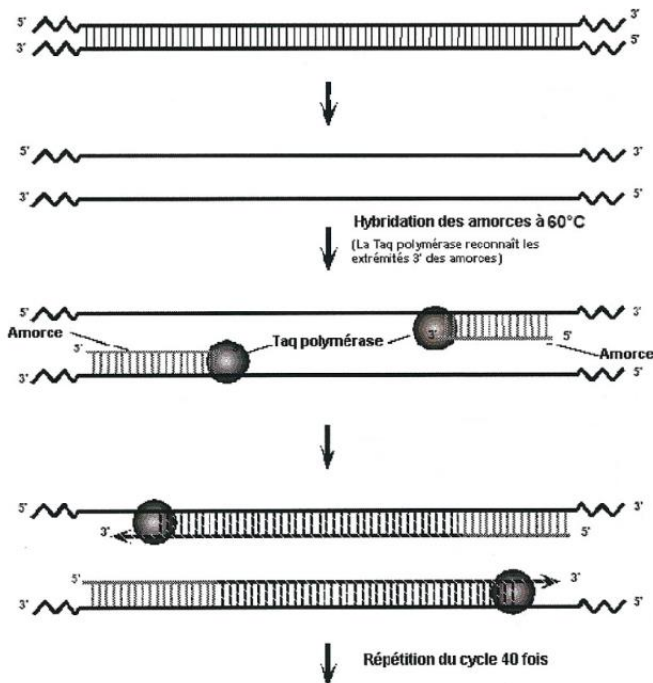
Document 6 : Cycle de multiplication d'un Adenovirus



Source

http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fo.quizlet.com%2FGFvXIIvHxzzrLNIq4.ph.A_m.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fquizlet

Document 7 : Un cycle complet de PCR

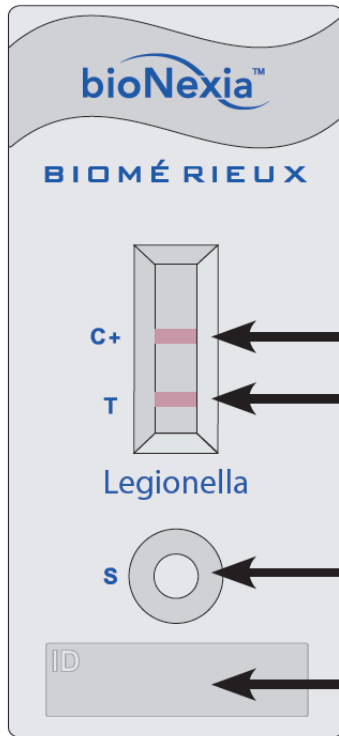


Source : <http://explorer.bio-rad.fr>

Biotechnology Explorer™ Kit PCR Chromosome 16 : PV92 Référence 166-2100EDU

Document 8 : Présentation de la cassette du test BioNexia™ Legionella

Aspect de la cassette :



Source : BioNexia™ Legionella

Fenêtre de lecture :

Ligne de contrôle positif et de migration (C+)
Visible pour tous les résultats valides (positifs et négatifs)

Ligne de test (T) :
Visible pour tous les échantillons positifs

Puits échantillon (S) :
Dépôt de l'échantillon

Zone d'identification :
ID patient ou échantillon

Contenu de la cassette :

- Anticorps de lapin anti-*Legionella* conjugués à des particules d'or au niveau de la zone S ;
- Anticorps de lapin anti-*Legionella* immobilisés sur la zone de test T ;
- Antigènes de contrôle positif intégrés à la ligne de contrôle C+ (*Legionella pneumophila* séro groupe 1 inactivé par la chaleur).

Document 9 : Observation microscopique d'un état frais à partir d'une culture aspergillaire

(Grossissement x 400)



Source : <http://www.moldbacteria.com/mold/sampling-airborne-aspergillus-species.html>

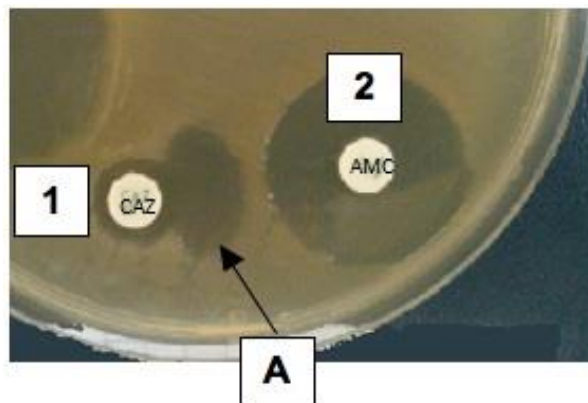
Document 10 : Extrait du communiqué du Comité de l'Antibiogramme

(Société Française de Microbiologie) EUCAST 2014

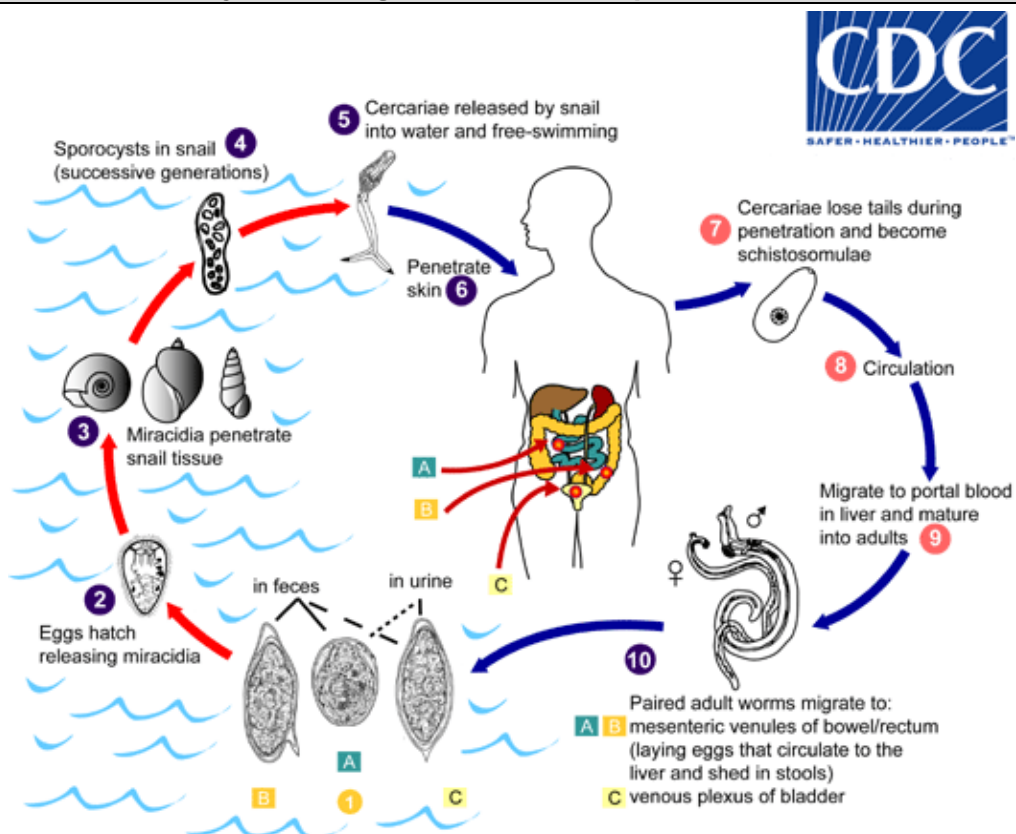
La présence d'une BLSE peut être confirmée par des méthodes quantitatives ou qualitatives :

- Les méthodes quantitatives peuvent consister en :
 - o La mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime, céftazidime ou céfépime combiné(s) à l'acide clavulanique comparativement à la zone d'inhibition autour de ce(s) même(s) disque(s) utilisé(s) sans acide clavulanique.
 - o La diminution d'au moins trois dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurée en présence d'acide clavulanique. Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines bêta-lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1).
- La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard, c'est-à-dire un disque de céfotaxime, céftazidime ou céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique distants de 30 mm.

Document 11 : Photographie d'un antibiogramme standard sur milieu gélosé



Document 12 : Cycle d'un agent infectieux responsable de schistosomose.



Source : www.cdc.gov

Durée : 2 heures Coefficient : 2
Calculatrice interdite Aucun matériel autorisé

Dossier technique : Documents de 1 à 4
Documents à rendre avec la copie : Documents 2 et 3

LES ALARMES : VIGILANCE ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES AU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE

L'hémogramme est un examen sanguin de routine automatisé.

Le technicien doit rester vigilant et savoir réagir en cas d'alarmes car celles-ci peuvent imposer des examens complémentaires.

1. Alarmes révélant des anomalies érythrocytaires (19 points)

Les résultats partiels de l'hémogramme de Monsieur *P*, 55 ans figurent sur le **document 1**.

1.1. Interpréter les résultats de l'hémogramme partiel.

Les valeurs physiologiques données dans le tableau du **document 1** sont bornées.

1.2. Expliquer comment ces intervalles sont établis.

1.3. Construire une courbe de distribution volumétrique des hématies, vérifiant les anomalies constatées, en la superposant à une courbe de référence.

Préciser la légende des axes de l'histogramme et **justifier** l'allure du graphe sur la copie.

Suite aux alarmes, le technicien réalise un frottis sanguin coloré au MGG pour étudier la cytologie des hématies : il repère des macrocytes, de nombreux sphérocytes. Lors de la réalisation de la formule leucocytaire, il dénombre 10 érythroblastes acidophiles pour 100 leucocytes.

1.4. Décrire l'aspect morphologique sur frottis de chacune des formes soulignées.

Les observations microscopiques imposent une correction de la numération des leucocytes.

1.5. Justifier cette correction.

1.6. Réaliser le calcul de correction et **interpréter** le résultat.

Des examens complémentaires permettent de conclure que la pathologie du patient peut être due à des auto-anticorps anti-érythrocytaires entraînant une hyperhémolyse intravasculaire.

1.7. Rappeler le devenir de l'hémoglobine au cours de l'hémolyse physiologique.

1.8. En déduire l'examen biologique confirmant une hyperhémolyse pathologique. **Préciser**, si le résultat est augmenté, diminué ou normal.

Le dosage de l'haptoglobine est aussi demandé pour Monsieur *P*. La concentration en haptoglobine est très inférieure aux valeurs normales.

1.9. Expliquer ce dernier résultat.

Dans le cas de *Monsieur P*, les auto-anticorps anti-érythrocytaires sont des anticorps de classe M.

1.10. Reporter sur la copie les légendes complétées du schéma de la structure des IgM présentée en **document 2**.

1.11. Définir le paratope d'un anticorps et le **situer** sur le schéma du **document 2**. (page 5 à rendre avec la copie)

1.12. Expliquer le lien entre les IgM anti-érythrocytaires et l'hyperhémolyse observée.

2. Alarmes leucocytaires (15 points)

Des alarmes en lien avec les leucocytes peuvent révéler des situations très différentes. Les cas A et B présentés ci-dessous en sont deux exemples.

2.1- Cas A : bilan sanguin réalisé chez un homme de 42 ans

Monsieur A présente une altération de son état général et des signes hémorragiques.

L'interprétation des **résultats de l'hémogramme** met en évidence une anémie normochrome normocytaire et une thrombopénie marquée.

Plusieurs alarmes mettent en évidence des anomalies leucocytaires et une suspicion d'agrégats plaquettaires.

Les graphes montrant la répartition des leucocytes en fonction de la taille et de l'activité peroxydasique sont présentés **sur le document 3**.

- 2.1.1. **Donner** le principe de détection cellulaire permettant d'établir la construction des graphes du **document 3**.

L'automate signale 84 % de LUC (*Large Unstained Cells*) parmi les leucocytes.

- 2.1.2. **Situer** les LUC sur le graphe du **document 3** (page 6 à rendre avec la copie). **Justifier** la réponse.

À la suite de l'ensemble des résultats de l'hémogramme, le technicien réalise des contrôles sur un frottis sanguin coloré.

- 2.1.3. **Indiquer** les paramètres à contrôler sur le frottis du patient. **Justifier** la réponse.

Après vérification manuelle, le biologiste confirme une forte proportion de lymphoblastes parmi les leucocytes.

- 2.1.4. **Définir** le terme « lymphoblaste ». En **décrire** la morphologie sur un frottis de sang coloré au MGG.

Un myélogramme est réalisé dès le lendemain. Le biologiste observe sur le frottis de moelle 67 % de blastes non granuleux et une insuffisance significative des précurseurs granulocytaires et érythroblastiques.

- 2.1.5. **Citer**, dans l'ordre de maturation, les noms des précurseurs de la lignée granulocytaire. **Préciser** l'évolution des caractéristiques cytologiques au cours de la maturation.

- 2.1.6. **Conclure** quant à la pathologie de *Monsieur A*. **Indiquer** en quoi la présence de 67 % de blastes dans la moelle explique les résultats de son hémogramme.

2.2- Cas B : un faible pourcentage de LUC peut aussi être signalé lors d'une mononucléose infectieuse (MNI), maladie infectieuse due au virus Epstein Barr (EBV)

L'examen complémentaire comprend alors la recherche d'anticorps anti-EBV. Un des tests réalisables par les laboratoires est présenté sur le **document 4**.

- 2.2.1. **Décrire** les différentes étapes du test « EBV CHECK IgG et IgM OPTIMA ».

- 2.2.2. **Donner** la spécificité du conjugué utilisé avec la bandelette EBV IgG OPTIMA.

- 2.2.3. **Expliquer** l'intérêt de la détermination de l'isotype des anticorps anti-EBV dans l'évolution de l'infection virale.

3- Vigilance en hémostase (6 points)

Le bilan d'hémostase repose aussi sur des tests automatisés de routine. Néanmoins l'interprétation des résultats exige toute l'attention du technicien.

Le bilan préopératoire de Madame X donne les résultats suivants :

- Temps Quick : allongé
- Temps de Céphaline Activateur : significativement allongé
- Dosage du fibrinogène : normal

3.1. Préciser l'intérêt de chacun de ces tests.

3.2. Interpréter le bilan partiel d'hémostase

Au vu de ces résultats le technicien vérifie l'absence de caillots dans le tube.

3.3. Justifier cette démarche.

Le temps de thrombine est classiquement réalisé en préanalytique pour vérifier l'absence de traces d'héparine contaminant le prélèvement. Il est effectivement allongé pour madame X.

3.4. Expliquer le rôle précis de l'héparine dans la chaîne de coagulation.

3.5. Rappeler le principe de la détermination du temps de thrombine.

3.6. Conclure.

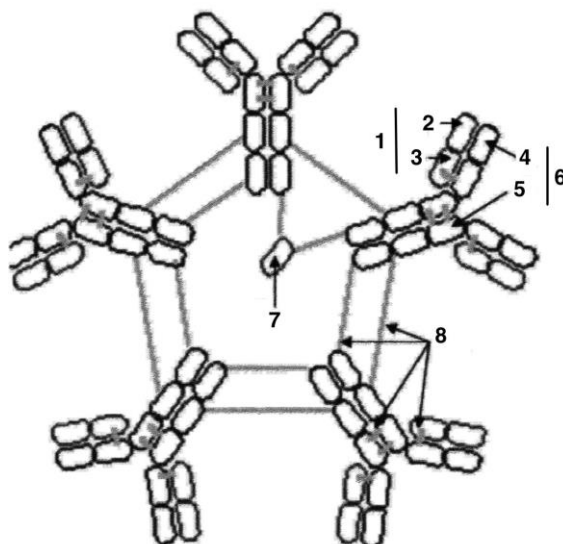
DOCUMENT 1 À RENDRE AVEC LA COPIE

Résultats partiels de l'hémogramme de Monsieur P donnés par l'automate

Paramètre	Valeurs du patient	Valeurs de référence
Leucocytes	11.10 ⁹ /L	4 à 10.10 ⁹ /L
Thrombocytes	177.10 ⁹ /L	150 à 400.10 ⁹ /L
Hématies	1,8.10 ¹² /L	4,5 à 5,8.10 ¹² /L
Hémoglobine	62 g/L	130 à 170 g/L
Hématocrite	0,195 L/L	0,40 à 0,50 L/L
VGM	109 fL	82,0 à 97,0 fL
IDR	41,7 %	< 15 %
CCMH	320 g/L	320 à 360 g/L
TCMH	34 pg	27,0 à 32,0 pg
Réticulocytes	336.10 ⁹ /L	< 150.10 ⁹ /L

Automate : ADVIA 2120i SIEMENS

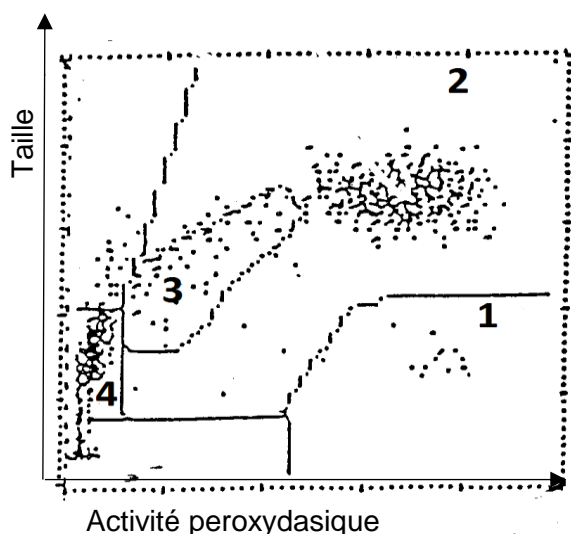
DOCUMENT 2 À RENDRE AVEC LA COPIE



DOCUMENT 3

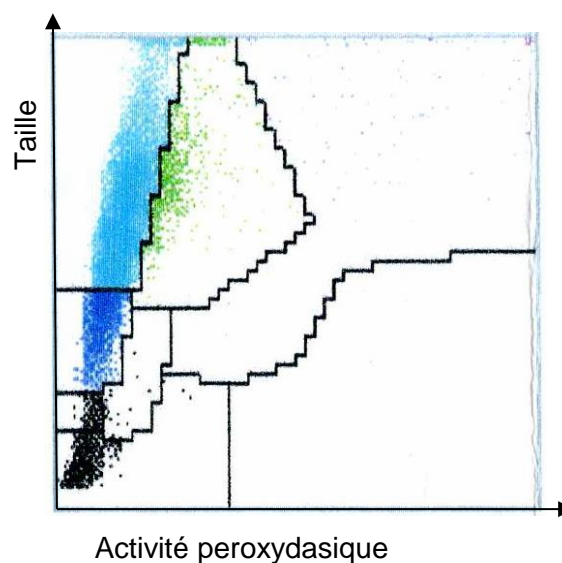
Graphes de répartition des leucocytes en fonction de la taille et de l'activité peroxydasique

Résultat normal



- 1 : granulocytes éosinophiles
- 2 : granulocytes neutrophiles
- 3 : monocytes
- 4 : lymphocytes

Résultat Monsieur A



DOCUMENT 4

Test pour le sérodiagnostic de la mononucléose infectieuse

Le test commercialisé par ALL-DIAG « **EBV CHECK IgG et IgM OPTIMA** » est un test immunologique sur membrane destiné au diagnostic d'une infection par du virus d'Epstein-Barr par mise en évidence des anticorps IgG et IgM du sérum dirigés contre les antigènes du virus.

Les réactifs sont les suivants :

- membrane sur laquelle ont été fixés différents antigènes purifiés du virus d'Epstein Barr. Une membrane est réservée à la recherche des IgG anti EBV et une autre à celle des IgM anti-EBV
- conjugués couplés à la peroxydase
- du tampon de type PBS
- solution de substrat

SESSION 2017

E2 Mathématiques

2017

Durée : 2 heures Coefficient 1

Matériel autorisé :

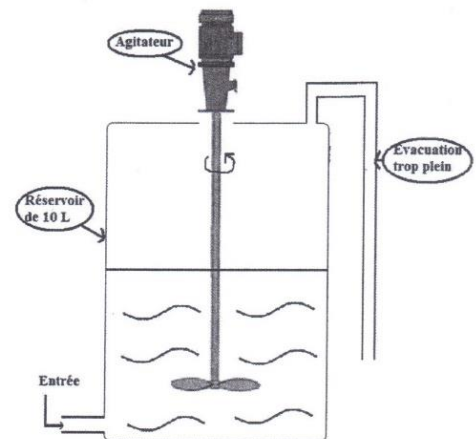
Toutes les calculatrices de poche y compris les calculatrices programmables, alphanumériques ou à écran graphique sont autorisées à condition que leur fonctionnement soit autonome et qu'il ne soit pas fait usage d'imprimante (Cirulaire n°99-186, 16/11/1999).

Exercice 1 : (10 points)

Un réservoir d'une capacité de 10 litres contient 2 litres d'un concentré de parfum. On y introduit, à partir de l'instant $t = 0$, de l'éthanol, avec un débit de 20cm^3 par seconde. Le liquide présent dans le réservoir est mélangé en permanence par un agitateur.

Dans tout le problème, $Q(t)$ désigne la quantité, en cm^3 , d'éthanol présente dans le réservoir, à l'instant t exprimé en seconde.

On rappelle qu'un litre vaut 1000cm^3 .



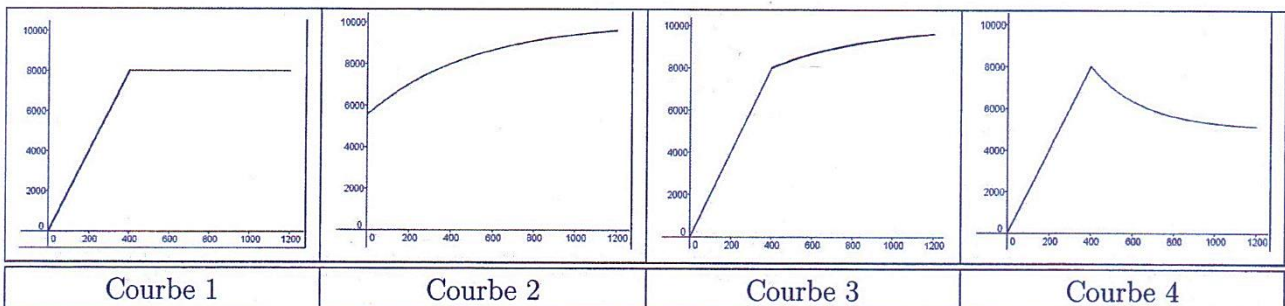
PARTIE A : Étude qualitative du problème

- (a) Vérifier que le réservoir contient 5 litres de mélange concentré-éthanol au bout de 150s.
(b) Au bout de combien de temps le réservoir est-il plein ?
- Alors que le réservoir est plein, suite à un incident, la pompe continue à l'alimenter dans les mêmes conditions. Un système de trop-plein a été prévu dans ce cas de figure, et dès cet instant, chaque seconde, 20cm^3 de liquide homogène s'échappe par ce système.

On s'intéresse à la quantité Q d'éthanol présente dans le récipient depuis l'instant initial, moment où commence le remplissage du réservoir.

(a) D'après vous, comment varie cette quantité Q en fonction du temps ? Argumenter.

(b) Parmi les quatre courbes ci-dessous (l'axe des abscisses représente le temps exprimé en secondes, l'axe des ordonnées, la quantité Q exprimée en cm^3), une seule représente la quantité d'éthanol présente dans le réservoir en fonction du temps. Laquelle ? Justifier votre choix.



Dans la suite du problème, on va modéliser plus précisément la quantité Q , suite à l'incident.

PARTIE B : Une équation différentielle.

On admet que, pour tout instant $t \geq 400$, la quantité d'éthanol présente dans le réservoir vérifie l'équation différentielle :

$$Q'(t) + 0,002 Q(t) = 20, \text{ avec } Q(400) = 8000.$$

On considère l'équation différentielle suivante :

$$(E) : y' + 0,002 y = 20$$

où l'inconnue y est une fonction de la variable t , avec $t \in [400 ; +\infty [$.

1. Déterminer l'ensemble des solutions de l'équation différentielle homogène associée

$$(E_0) : y' + 0,002 y = 0.$$

2. Déterminer le réel a tel que la fonction constante $t \rightarrow a$ soit une solution particulière de (E) .
3. En déduire l'ensemble des solutions de (E) .
4. Déterminer la fonction Q répondant au problème posé.

PARTIE C : Étude d'une fonction.

On considère la fonction Q_1 définie pour tout réel t de l'intervalle $[400 ; +\infty [$ par :

$$Q_1(t) = 10000 - 4451,1 e^{-0,002t}$$

On admet que cette fonction exprime la quantité d'éthanol présente dans le récipient pour $t \geq 400$.

1. Calculer la limite de Q_1 , en $+\infty$. Interpréter ce résultat.
2. En étudiant les variations de la fonction Q_1 , vérifier mathématiquement le résultat de la partie A question 2 (a).
3. On veut déterminer l'instant t où la proportion d'éthanol dans le réservoir vaut 85%. Par la méthode de votre choix, déterminer une valeur approchée à l'unité près de la solution. On donnera une description de la méthode utilisée.
4. Cette question fait l'objet d'un QCM : on écrira l'unique réponse correcte sur la copie, aucune justification n'est demandée.

On considère l'algorithme suivant :

Demander A un nombre réel compris strictement entre 8000 et 10000

Mettre 400 dans T

Tant que $10000 - 4451,1 e^{-0,002T} < A$

 Mettre $T + 10$ dans T

 Fin du Tant que

Afficher T

Cet algorithme a pour but de :

Réponse (a) : Déterminer la valeur exacte de l'équation $Q_1(t) = A$ dans l'intervalle $[400 ; +\infty [$.

Réponse (b) : Déterminer une valeur approchée par défaut à 10 près de l'équation $Q_1(t) = A$ dans l'intervalle $[400 ; +\infty [$.

Réponse (c) : Déterminer une valeur approchée par excès à 10 près de l'équation $Q_1(t) = A$ dans l'intervalle $[400 ; +\infty [$.

Réponse (d) : Déterminer les solutions de l'inéquation $Q_1(t) > A$ dans l'intervalle $[400 ; +\infty [$.

Exercice 2 : (10 points)

Les parties A, B, C et D suivantes peuvent être traitées de façon indépendante.

Partie A : Défaut de fabrication.

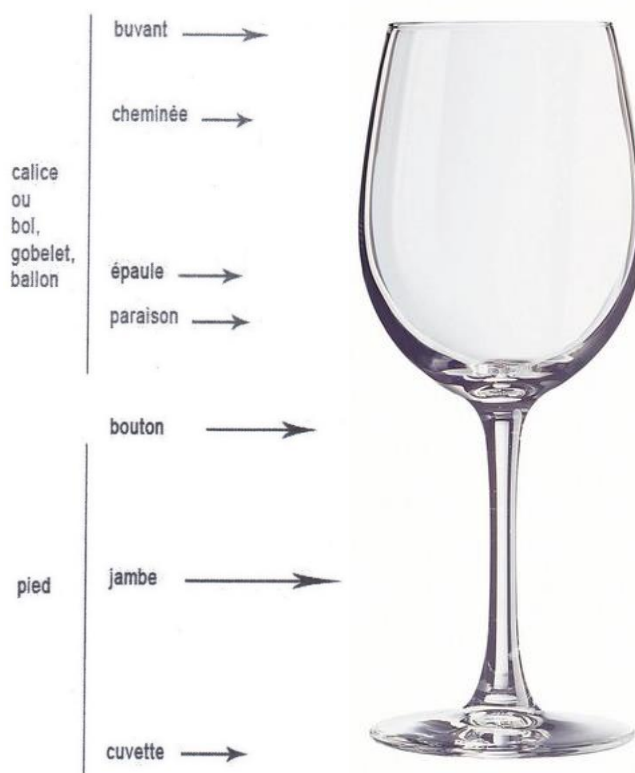
Un verre à pied est constitué de deux parties : le calice (ou bol) et le pied. Ces deux parties sont assemblées à chaud et fabriquées par deux procédés différents. Elles peuvent présenter des défauts indépendamment l'une de l'autre.

On a constaté que la machine qui fabrique les calices produit 5 % de calices défectueux et que la machine qui fabrique les pieds produit 2 % de pieds défectueux. On appelle A l'événement « le calice est défectueux » et B l'événement « le pied est défectueux ».

On prélève un verre au hasard dans la production.

1. Calculer la probabilité pour que le verre ait les deux défauts.

2. Calculer la probabilité pour que le verre soit défectueux c'est-à-dire que le verre ait au moins un des deux défauts.



Partie B : Vérification d'un lot.

Dans un stock important de verres à pied, on en prélève 20 au hasard pour vérification. Le stock est assez important pour qu'on puisse assimiler ce prélèvement à un tirage avec remise de 20 verres. On considère la variable aléatoire X qui à tout prélèvement de 20 verres associe le nombre de verres défectueux. On suppose que la probabilité qu'un verre soit défectueux est de $p = 0,069$.

1. Justifier que X suit une loi binomiale dont on précisera les paramètres.

2. Calculer à 10^{-2} près la probabilité de l'événement « dans un tel prélèvement, cinq verres au moins sont défectueux ».

Partie C : Diamètre du buvant du verre.

Dans cette question on s'intéresse au diamètre, exprimé en millimètre, d'ouverture du verre appelée « buvant » du verre.

On note D la variable aléatoire qui à chaque verre associe le diamètre de son « buvant ». On admet que D suit la loi normale de paramètres $m = 46$ et $\sigma = 0,3$

On prélève au hasard un verre dans la production.

1. Calculer à 10^{-2} près la probabilité que le diamètre de ce verre soit compris entre 45,8 et 46,3.
2. Déterminer, par la méthode de votre choix, une valeur approchée à 10^{-1} du nombre réel a tel que $P(46 - a \leq D \leq 46 + a) = 0,95$.

Partie D : Brillance des verres.

La brillance des verres est contrôlée par un dispositif électronique qui analyse les reflets du verre. La durée de bon fonctionnement de ce dispositif, exprimée en mois, est modélisée par une variable aléatoire T qui suit une loi exponentielle de paramètre λ avec $\lambda > 0$. Ainsi, pour tout réel t positif, la probabilité que le dispositif ait un temps de bon fonctionnement inférieur ou égal à t mois, est donnée par:

$$P(T \leq t) = \int_0^t \lambda e^{-\lambda x} dx$$

1. Montrer que $P(T \leq t) = 1 - e^{-\lambda t}$.
2. Sachant que $P(T \leq 24) = 0,93$, montrer que la valeur arrondie au centième de λ est 0,11.
3. Quelle est l'espérance de la durée de bon fonctionnement de ce dispositif ? On arrondira à l'unité et on interprétera le résultat.
4. La probabilité que la durée de vie soit supérieure à 4 ans est-elle supérieure à 1% ? Justifier.

On rappelle que e^u est une primitive de $u'e^u$.

Durée : 2 heures Coefficient 2

Matériel autorisé :

Toutes les calculatrices de poche y compris les calculatrices programmables, alphanumériques ou à écran graphique sont autorisées à condition que leur fonctionnement soit autonome et qu'il ne soit pas fait usage d'imprimante (Circulaire n°99-186, 16/11/1999).

Tout autre matériel est interdit.

Document à rendre avec la copie:

- Document réponse

La clarté des raisonnements, la qualité de la rédaction interviendront dans l'appréciation des copies.

Ce sujet s'articule autour de la viscosité du sang.

Il est composé de deux parties indépendantes, elles-mêmes constituées de parties indépendantes.

Le syndrome d'hyperviscosité est la conséquence clinique de l'augmentation de la viscosité sanguine entraînant un risque d'hypercoagulation contribuant à la menace de thrombose, c'est-à-dire la formation d'un « caillot » obturant un vaisseau sanguin. Ce problème s'intéresse à diverses espèces chimiques ayant un effet sur la coagulation ou la fluidification du sang et à la mesure de la viscosité sanguine.

PARTIE I : Des anticoagulants ou fluidifiants sanguins

Données :

Tableau des numéros atomiques Z :

Élément	H	C	N	O
Z	1	6	7	8

Couples de l'acide citrique et pKa associés :

Couple H_3A/H_2A^- : $pK_a1=3,1$

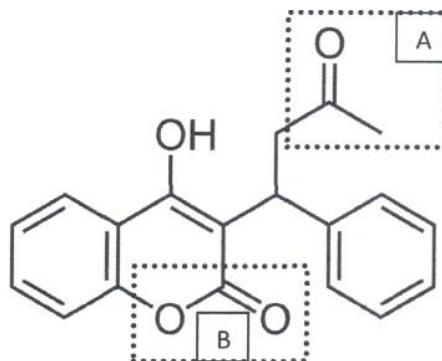
Couple H_2A^-/HA^{2-} : $pK_a1=4,8$

Couple HA^{2-}/A^{3-} : $pK_a1=6,4$

Les parties A, B et C constituant la partie I sont indépendantes.

A. Les coumariniques

Le coumaphène fait partie des coumariniques qui ont des propriétés anticoagulantes.



Coumaphène

Q1. Nommer les deux fonctions A et B repérées ci-dessus.

Q2. Définir ce qu'est un carbone asymétrique.

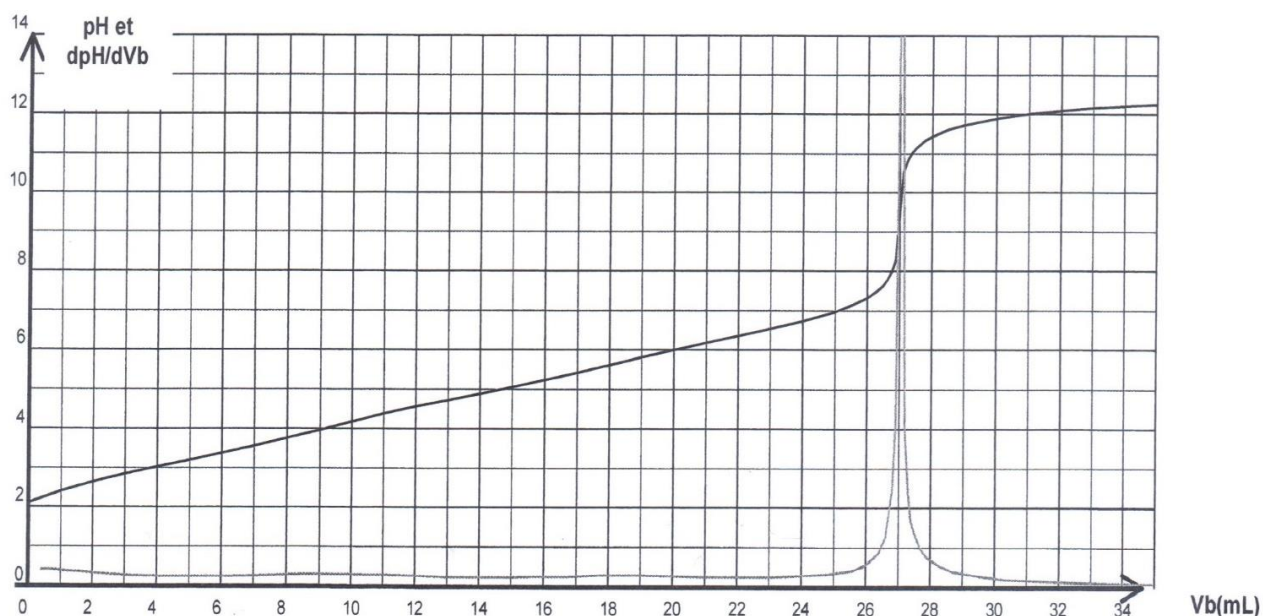
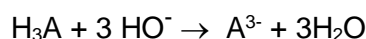
Q3. Compléter le document réponse à rendre avec la copie, en repérant dans la molécule de coumaphène le(s) carbone(s) asymétrique(s) par le symbole (*).

B. Les ions citrate

L'ion citrate de formule chimique $C_3H_5O(CO_2)_3^{3-}$ (que l'on notera par la suite A^{3-}) est l'une des bases issues de l'acide citrique, de formule brute $C_6O_7H_8$ (que l'on notera par la suite H_3A). Les ions citrate sont des anticoagulants d'usage courant qui agissent en complexant les ions calcium Ca^{2+} présents dans le sang et qui sont indispensables à la coagulation. La solution de citrate est tamponnée à l'aide d'une solution d'acide citrique décimolaire de telle sorte que le pH du plasma sanguin soit maintenu au voisinage de 7,4.

Q4. Parmi les espèces impliquées dans les couples liés à l'acide citrique, quelle est l'espèce majoritaire dans le plasma sanguin traité par les ions citrate comme anticoagulant ? Justifier clairement la réponse.

Pour vérifier la concentration C de la solution d'acide citrique, dont la valeur est attendue à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$, avant de réaliser la préparation du tampon, on procède à un titrage pH-métrique. Un volume $V = 10,0 \text{ mL}$ d'acide citrique est dosé à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration $C' = 0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. La courbe pH-métrique et la courbe dérivée dpH/dV_b obtenues sont données ci-dessous. Les trois acidités étant titrées simultanément, l'équation bilan de la réaction support du titrage s'écrit :



Q5. Écrire les équations bilans relatives aux titrages, par les ions hydroxyde, de chacun des acides mis en jeu dans les couples de l'acide citrique.

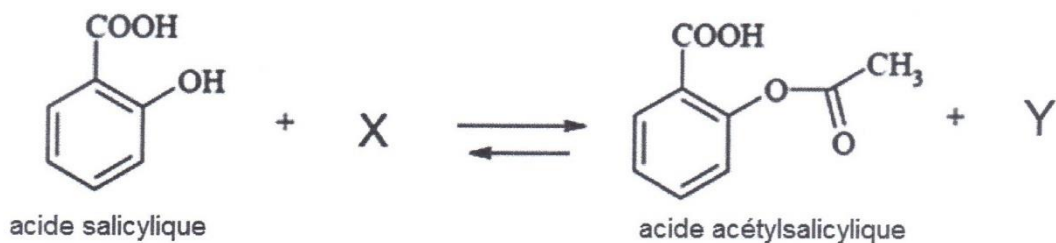
Q6. Retrouver l'équation bilan de la réaction support du titrage dans le cas où les trois acidités sont dosées simultanément.

Q7. Montrer que la concentration cherchée, C , s'exprime par : $C = \frac{C' V_{eq}}{3V}$, V_{eq} étant le volume de solution titrante versé à l'équivalence.

Q8. Déterminer la concentration C de la solution d'acide citrique. Correspond-elle à celle attendue ? Si oui justifier, sinon expliquer d'où peut provenir l'écart observé.

C. L'aspirine, une espèce fluidifiante

L'aspirine ou acide acétylsalicylique peut être prescrite quotidiennement en prévention des accidents cardiovasculaires pour ses propriétés fluidifiantes du sang. Elle peut être synthétisée au laboratoire en faisant réagir l'acide salicylique et un acide carboxylique. Cette réaction se fait en présence d'une petite quantité d'acide sulfurique (H_2SO_4).



Q9. Nommer cette réaction.

Q10. Préciser les caractéristiques de cette réaction.

Q11. Donner le nom et la formule semi-développée du composé X.

Q12. Nommer le composé Y.

On donne, page suivante, la représentation d'un spectre RMN.

Q13. Expliquer pourquoi la multiplicité des signaux dans le spectre RMN du proton proposé est compatible avec celui de l'aspirine.

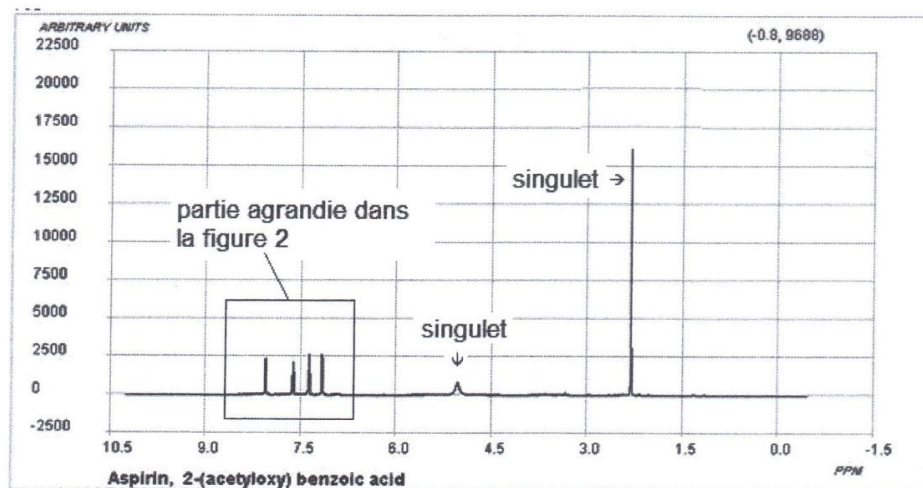


Figure1

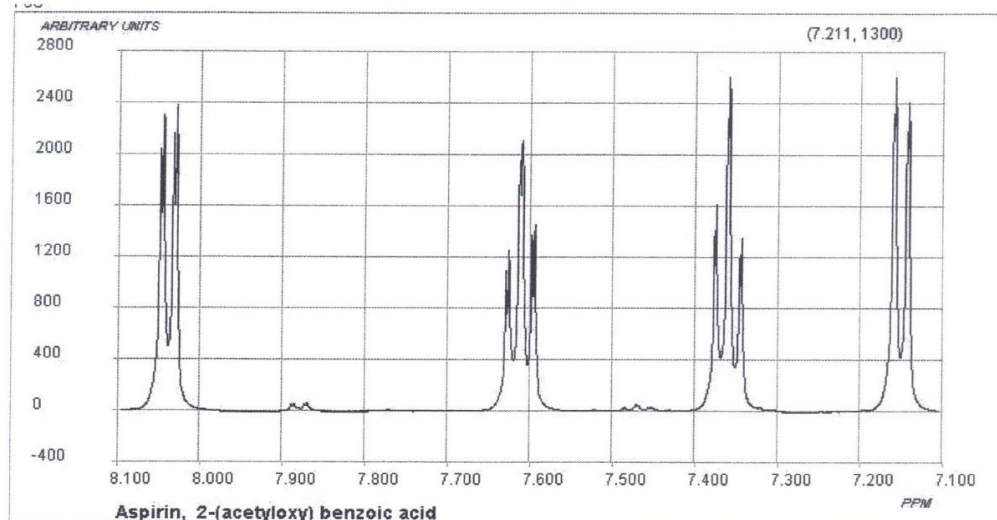
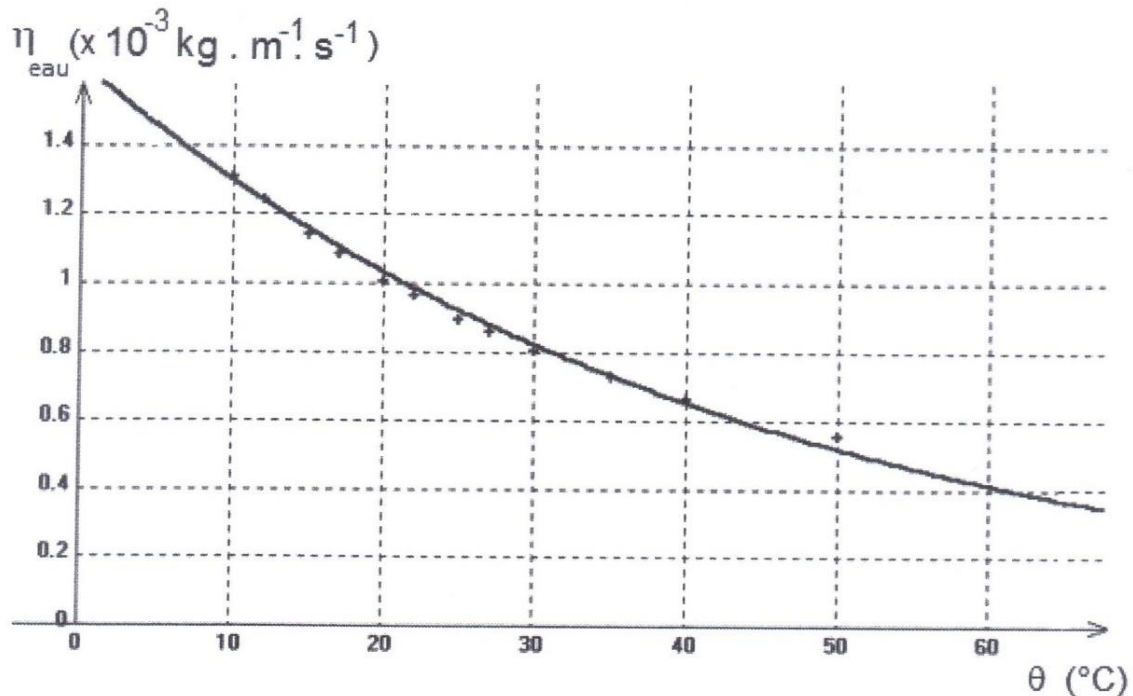


Figure2

PARTIE II : La viscosité du sang

Données :

- Masse volumique du sang $\rho_{sang} = 1060 \text{ kg.m}^{-3}$
- Masse volumique de la bille du viscosimètre $\rho_{bille} = 1050 \text{ kg.m}^{-3}$
- Rayon de la bille du viscosimètre $r = 1,00 \text{ mm}$
- Intensité de la pesanteur : $g = 9,81 \text{ m.s}^{-2}$
- Évolution du coefficient de viscosité dynamique en fonction de la température :



A. Analyse de la méthode d'utilisation d'un viscosimètre à chute de bille

Document 1

Lorsque l'on parle de viscosité du sang, on parle souvent de viscosité dynamique relative qui représente le rapport du coefficient de viscosité dynamique du sang à celui de l'eau, à la même température

$$h_{relative} = \frac{h_{sang}}{h_{eau}}$$

En effet, l'eau et de nombreux fluides aqueux, comme le sang, changent de viscosité avec la température dans les mêmes proportions, si bien que la viscosité relative change très peu avec les modifications de la température.

La viscosité dynamique relative du sang est normalement située entre 3 et 4 pour un taux d'hématocrite normal (de 40 % à 52 % chez l'homme et de 37 % à 47 % chez la femme). On parle d'hyperviscosité au-dessus de ces valeurs.

Document 2

Il existe des microviscosimètres à chute de bille entièrement automatisés (figure 1), la vitesse de chute étant déterminée par des capteurs électroniques, réglés en fonction de la température. L'appareil comporte un long tube de verre vertical, rempli de sérum sanguin et dans lequel on laisse tomber une bille sphérique.

Le mouvement vertical descendant de la bille devient rapidement uniforme avant l'arrivée au repère A, sa vitesse v est alors donnée par la relation :

g étant l'accélération de la pesanteur

r le rayon de la bille

ρ_{bille} la masse volumique de la bille,

η_{sang} et ρ_{sang} respectivement le coefficient de viscosité dynamique et la masse volumique du sang.

$$V = \frac{2r^2 \times (\rho_{sang} - \rho_{bille}) \times g}{9\eta_{sang}}$$

La durée Δt nécessaire au déplacement de la bille entre deux repères fixes A et B est mesurée grâce aux capteurs électroniques (figure 2).

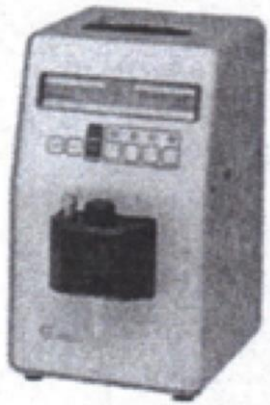


Figure 1 : microviscosimètre à chute de bille automatisé



Figure 2 : Schéma d'un viscosimètre

Q14. En se référant aux documents ci-dessus, faire le bilan des forces appliquées à la bille au cours de sa chute.

Q15. La figure 2 est reproduite sur le document réponse à rendre avec la copie. Compléter cette figure, sans souci d'échelle mais de manière cohérente, en représentant au point M, entre les repères A et B, les forces appliquées à la bille, lorsque la vitesse limite est atteinte. Justifier la construction.

Q16. À l'aide du document 1, justifier que pour connaître le coefficient de viscosité dynamique, on doit régler la température sur le viscosimètre.

B. Étude du sang d'un patient

Document 3 : protocole de détermination d'un taux d'hématocrite

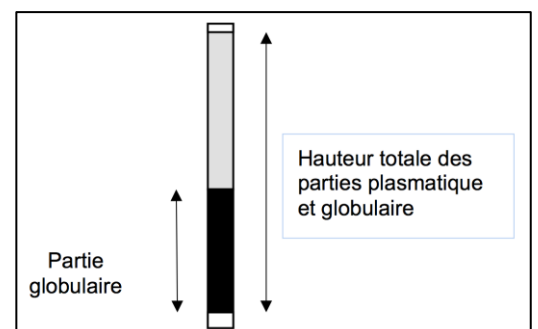
Laisser monter le sang par capillarité, en évitant les bulles d'air, dans un tube à microhématocrite. Remplir au moins les 2/3 du tube pour faciliter la lecture.

Boucher une des extrémités du tube avec de la pâte à sceller.

Placer le tube dans l'une des fentes du rotor de la microcentrifugeuse en s'assurant que le côté bouché est situé vers l'extérieur de la centrifugeuse.

Centrifuger à vitesse élevée (14 000 g) pendant 5 minutes.

Le taux d'hématocrite se détermine en divisant la hauteur de la partie globulaire par la hauteur totale des parties globulaire et plasmatique et en multipliant par 100.



Document 4 : données relatives au patient étudié (homme de 40 ans, sédentaire)

Image représentant son tube de microhématocrite après centrifugation :



Résultat de mesure sur son sang avec un microviscosimètre à chute de bille :

La durée de chute de la bille entre les repères A et B distants de $L = 20,0$ cm dans le viscosimètre est $\Delta t = 27,3$ s pour une température réglée de 25 °C.

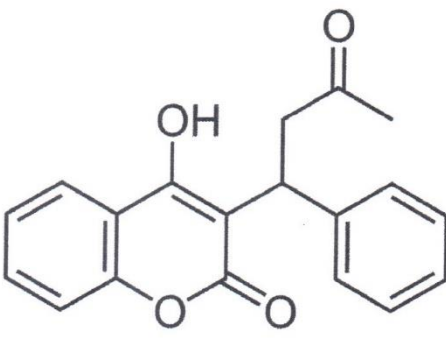
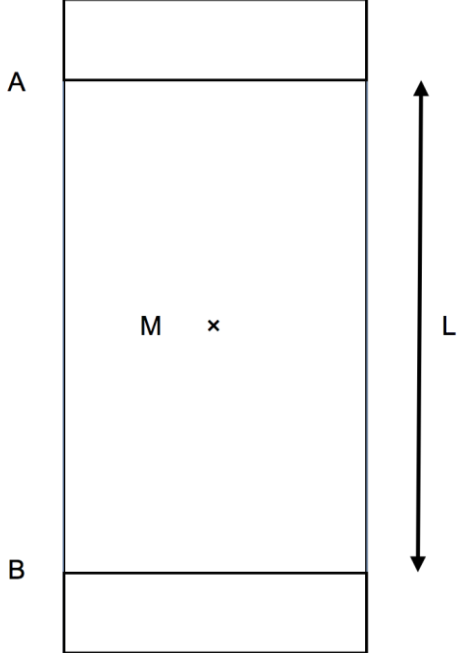
Q17. Expliquer le rôle de la centrifugation dans le protocole décrit au document 3.

Q18. À l'aide des documents 1, 3, et 4, montrer que le taux d'hématocrite du patient est normal.

Q19. À l'aide des documents 2, 4 et des données en tête de la partie II, déterminer le coefficient de viscosité dynamique, η_{sang} , du sang du patient.

Q20. Le patient dont les résultats sont donnés souffre-t-il d'hyperviscosité ? Justifier clairement la réponse. Tout raisonnement, même incomplet, sera pris en compte.

Document réponse à rendre avec la copie

Partie I - question Q3	Partie II - question Q15
	

Durée : 3 heures Coefficient : 2

Aucun document autorisé. Calculatrice interdite.**LES CONSEQUENCES DE L'OBESITE**

L'obésité se définit comme une accumulation excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Selon l'OMS on parle d'obésité si l'indice de masse corporelle (IMC) dépasse 30 kg/m². En 2014, l'OMS estime à 600 millions le nombre d'adultes obèses dans le monde. En France, la prévalence de l'obésité, estimée aujourd'hui à 15 % de la population adulte, est en augmentation.

Les complications de l'obésité sont nombreuses, notamment les maladies métaboliques et endocriniennes et les maladies digestives et hépatobiliaires.

Une fois le diagnostic posé, la présence de complications est recherchée systématiquement.

1-Dyslipidémie (13 points)

Le bilan biologique demandé pour diagnostiquer les complications liées à l'obésité doit être limité initialement à quelques éléments, à commencer par un bilan lipidique.

Le **document 1** présente la description de l'acte « examen d'une anomalie lipidique » dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale.

1.1- Aspect du sérum

1.1.1. Indiquer la conclusion à tirer de l'observation d'un sérum non limpide.

Le **document 1** indique : « en cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4 °C pendant 12 h ».

1.1.2. Préciser l'intérêt de ce test. **Expliquer** son principe en indiquant le rôle de l'incubation de 12 h.

1.2- Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides est réalisé selon la méthode enzymatique PAP *bioMérieux*[®]. Le **document 2** présente l'adaptation de cette méthode à un automate.

1.2.1. Indiquer la modification à apporter au temps d'incubation si le dosage est effectué à température ambiante (20-25 °C). **Justifier** en s'appuyant sur le principe de la méthode.

La fiche de programmation de l'automate indique « Limite test (Conc.).....11 ».

1.2.2. Préciser la signification de cette information. **Expliquer** l'intérêt de rentrer cette valeur dans le paramétrage de l'automate.

Les triglycérides sanguins proviennent pour partie des triglycérides alimentaires. Le **document 3** décrit le traitement intestinal des triglycérides.

1.2.3. Écrire la réaction de digestion d'un triglycéride catalysée par la lipase pancréatique (formules chimiques exigées).

1.2.4. Préciser par quel mécanisme les chylomicrons sortent des entérocytes.

1.3- Étude des lipoprotéines plasmatiques

1.3.1. Faire un schéma légendé montrant la structure générale d'une lipoprotéine.

L'excès de graisse au niveau du foie est en cause dans l'hyperproduction de VLDL et dans la diminution du taux de HDL.

1.3.2. Rappeler le rôle respectif de ces deux lipoprotéines.

Le taux de C-HDL peut être déterminé par dosage indirect après une étape de précipitation selon la méthode *bioMérieux*[®] (**document 4**).

1.3.3. Expliquer le principe de cette méthode en s'appuyant sur les **documents 1 et 4**.

2- Insulinorésistance et diabète (13 points)

2.1- Insulinorésistance

Les principales complications métaboliques de l'obésité sont associées au phénomène d'insulinorésistance. L'excès de graisse ectopique en est la cause majeure.

2.1.1. Définir le terme d'insulinorésistance.

Le **document 5** montre l'effet de l'insuline sur le muscle et le foie.

2.1.2. Citer le mécanisme qui permet d'activer ou d'inhiber la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase.

2.1.3. Rappeler le nom de la voie métabolique contrôlée par chacune de ces enzymes. **Préciser** le rôle physiologique de chacune de ces voies dans le foie d'une part, dans le muscle d'autre part.

2.1.4. Indiquer l'effet de l'insulinorésistance sur la glycémie. En **justifier** le mécanisme en s'appuyant sur le **document 5**.

2.2- Diabète de type 2

Si aucune mesure n'est mise en place par le patient, l'insulinorésistance évolue progressivement vers un diabète de type 2. Pour le suivi de la maladie c'est le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) qui s'impose.

Le **document 6** donne les principales caractéristiques de l'HbA1c.

2.2.1. Proposer une définition du terme « glyqué ».

2.2.2. Expliquer pourquoi l'HbA1c est un bon marqueur de suivi des diabètes.

2.2.3. Préciser la signification du « % » utilisé pour exprimer le taux d'HbA1c.

La méthode de référence pour le dosage de l'HbA1c est la CLHP (*HPLC* en anglais) avec une résine échangeuse de cations. L'élution se fait par paliers (« step-gradient ») avec des tampons de force ionique croissante.

2.2.4. Donner la signification de « HPLC ».

2.2.5. Schématiser le groupement fonctionnel d'une résine échangeuse de cations.

2.2.6. Préciser sur quel type d'échantillon s'effectue ce dosage. **Justifier. Indiquer** le prétraitement nécessaire avant injection dans l'appareil.

Le **document 7** présente le résultat du dosage pour un patient obèse suivi pour un diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux.

2.2.7. Formuler une hypothèse pour expliquer que l'HbA1c est éluee avant l'hémoglobine normale A_0 .

2.2.8. Établir la formule de calcul du taux d'HbA1c du patient. **Donner** une évaluation du résultat. **Conclure**.

Donnée : Seule la fraction stable de l'HbA1c (**SA1c**) est retenue pour le calcul.

3- Maladies hépatobiliaires (14 points)

3.1- Stéatose hépatique « métabolique »

La stéatose hépatique est une accumulation de graisse dans les hépatocytes. La stéatose non alcoolique « métabolique » associée à l'obésité est le plus souvent asymptomatique. La maladie est généralement découverte à l'occasion d'anomalies modérées des tests hépatiques : augmentation prédominante de l'alanine aminotransférase (ALT) sur l'aspartate aminotransférase (AST), augmentation de la γ -glutamyltransférase (γ -GT).

3.1.1. Interpréter l'augmentation des taux de transaminases et de γ -GT dans le sérum associée à l'atteinte hépatique.

3.1.2. Sachant que, dans les hépatocytes, l'ALT est située dans le hyaloplasme et l'AST dans les mitochondries et le hyaloplasme, **expliquer** pourquoi l'ALT augmente plus précocement que l'AST en cas d'atteinte hépatique.

Le **document 8** présente une méthode de dosage de la γ -GT.

3.1.3. Exposer le principe de ce dosage. **Vérifier** que les conditions requises pour une mesure d'activité enzymatique sont respectées.

Données :

Substrat	L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	Glycylglycine
Constante de Michaelis de la γ-GT à pH 8,20	650 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

3.1.4. Dans les paramètres de l'analyseur figure l'information suivante : « Sens.....Augmentation. » **Justifier** cette information.

3.1.5. Poser le calcul du facteur utilisé dans la formule qui donne le résultat du dosage.

Le **document 9** présente des extraits des annales d'un Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale portant sur la γ -GT.

3.1.6. Indiquer combien de laboratoires effectuaient ce dosage selon la technique *Thermo Sc.* en 2010.

3.1.7. Nommer le critère de performance évalué par le coefficient de variation CVTr donné dans le tableau.

3.1.8. Donner le nom et la formule du paramètre qui permettrait d'évaluer la justesse de la technique *Thermo Sc.*

La stéatose hépatique peut ensuite évoluer vers l'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce contexte, un des marqueurs sériques recherchés est l'albumine, dont le taux diminue.

3.1.9. Interpréter la diminution de l'albuminémie en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

3.2- Cholestase

Une corrélation a été constatée entre obésité et cholestase mais les relations entre les deux pathologies sont complexes.

3.2.1. Définir le terme de cholestase.

Le **document 10** présente l'organisation anatomique des voies biliaires.

3.2.2. Noter sur la copie les légendes 1 à 7 de ce document.

L'ictère est l'un des symptômes associés à la cholestase.

3.2.3. Justifier en expliquant le lien entre cholestase et ictère. **En déduire** le principal marqueur plasmatique associé à la cholestase.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents

Document 1 : Définition de l'acte « Examen d'une anomalie lipidique »

Document 2 : Extrait de la fiche technique *bioMérieux*[®] Triglycérides PAP, application sur automates

Document 3 : Traitement intestinal des triglycérides alimentaires

Document 4 : Extrait de la fiche technique *bioMérieux*[®] HDL Cholestérol précipitant

Document 5 : Représentation simplifiée du mode d'action de l'insuline sur le foie et le muscle

Document 6 : L'hémoglobine glyquée A1c : marqueur de suivi des diabètes

Document 7 : Dosage de l'hémoglobine A1c par HPLC

Document 8 : Dosage de la γ -glutamyltransférase selon la technique *Thermo Sc.* (extraits)

Document 9 : Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale, campagne 2010, publication en mars 2012 (extraits)

Document 10 : Organisation anatomique des voies biliaires

Définition de l'acte « Examen d'une anomalie lipidique »
Extrait de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, avril 2016

0996 **Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)**

B 26

L'EAL comprend l'ensemble indissociable des analyses suivantes : aspect du sérum, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et le calcul du cholestérol-LDL.

- **Aspect du sérum**, au moment de la décantation du sérum.
En cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4°C pendant 12 heures ;
- **Cholestérol total (CT)** ;
- **Triglycérides (TG)** ;
- **Cholestérol-HDL (C-HDL) :**
Dosage direct du cholestérol-HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou dosage indirect du cholestérol-HDL dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B.
Quand le dosage du cholestérol-HDL est inférieur à 0,77 mmol/L (0,30g/L), le biologiste pourra contrôler ce résultat, en réalisant et cotant, à son initiative, le dosage de l'apolipoprotéine A1 (1603). Un commentaire sur le compte rendu devra alors indiquer le motif de réalisation de ce dosage.
- **Calcul du cholestérol-LDL (C-LDL) :**
Quand le taux des triglycérides est inférieur ou égal à 3,9 mmol/L (3,4 g/L), le cholestérol-LDL est exclusivement obtenu par calcul à partir de la formule de Friedewald :

$$C-LDL=(CT)-(C-HDL)-(TG/2,2)$$
 pour les dosages exprimés en mmol/L

$$C-LDL=(CT)-(C-HDL)-(TG/5)$$
 pour les dosages exprimés en g/L.
 Quand le taux des triglycérides est supérieur à 3,9 mmol/L (3,4 g/L), la formule de Friedewald ne peut plus être appliquée et la concentration du cholestérol-LDL obtenue par cette méthode de calcul est inexacte. Dans ce cas, le biologiste pourra réaliser et coter à son initiative en complément de l'EAL :
 - soit le dosage de l'apolipoprotéine B (1602) ;
 - soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable (2001).

Extrait de la fiche technique bioMérieux® Triglycérides PAP, application sur automates**APPLICATION SUR TARGA / FALCOR 250 / BT 3000 plus****Triglycérides Enzymatique PAP 150 / 1000 (TG PAP 150 / 1000)****REACTIFS NECESSAIRES**

Réf. 61 236	Coffret pour 6 x 83 tests R2 = 2 x 90 ml (liquide) R3 = 6 x 25 ml (lyophilisé)
Réf. 61 238	Coffret pour 10 x 333 tests R1 = 10 x 100 ml (liquide) R2 = 10 x 100 ml (lyophilisé) 10 adaptateurs.

ECHANTILLONS**Nature des échantillons**

Sérum ou plasma recueilli sur EDTA, héparinate de sodium ou iodoacétate.

ETALONNAGE

Utiliser Calimat (Réf. 62 321) : calibrateur multiparamétrique pour automates.

PREPARATION DES REACTIFS

- Triglycérides Enzymatique PAP 150 (Réf. 61 236)
Reprendre le contenu d'un flacon de Réactif 3 par 25 ml de Réactif 2 (agitation douce).

RESULTATS ET INTERPRETATION

L'appareil calcule automatiquement la concentration de chaque échantillon.

L'interprétation des résultats du test doit être faite en tenant compte du contexte clinique et éventuellement des résultats d'autres tests.

CONTROLE DE QUALITE

- Lyotrol® N (Réf. 62 373)
- Lyotrol® P (Réf. 62 383)
- Unitrol® (Réf. 62 453)

Pour s'assurer de la validité de la série, effectuer un contrôle à chaque série de dosages. La valeur obtenue doit être dans l'intervalle d'acceptation. A défaut, vérifier l'adéquation de la programmation avec le réactif employé et recalibrer.

Tout entretien ou toute modification de l'analyseur ou de son logiciel rend nécessaire cette vérification.

PERFORMANCES

L'utilisateur doit vérifier les performances sur son modèle d'automate et en fonction de la version logiciel utilisé.

Les études du réactif Triglycérides Enzymatique PAP ont donné les résultats suivants.

Les performances suivantes sont données à titre indicatif.

Limite de détection analytique

Elle a été déterminée à partir de dosages effectués sur de l'eau déminéralisée (moyenne + 5 x écart type).

La limite de détection est inférieure ou égale à 0,05 mmol/l (0,044 g/l ou 4,38 mg/dl).

Linéarité

Le réactif est linéaire jusqu'à 11 mmol/l (9,63 g/l ou 963 mg/dl).

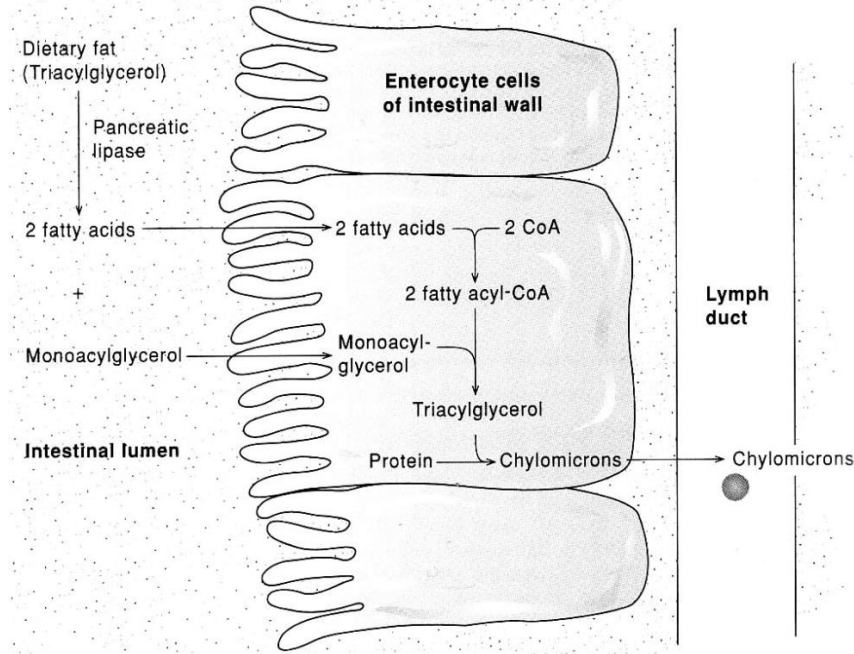
Après dilution et réanalyse automatiques, les échantillons peuvent être dosés jusqu'à 22,00 mmol/l (19,25 g/l ou 1925 mg/dl).

PARAMETRES DE DOSAGE A 37°C

PARAMETRES PRIMAIRES					
	Code.....	TG PAP			
	Principe du test.....	bioMérieux			
	Méthode	point final			
	Type de traitement	linéaire			
	1 ^{er} filtre : 510	2 ^{ème} filtre : -			
	Sens de la réaction.....	croissante			
• Réactifs	Nombre de réactif : 1				
	Réactif 1 : volume µl :	300			
	concentré :	-			
• Echantillon					
Sérum	Nom	TG PAP	Urines	Nom	-
	Echantillon µl	3		Echantillon µl	-
	Dilution	Pré-dilution.. 1 : 1		Dilution	Pré-dilution.. -
		Dilution..... 1 : 2		Dilution	-
• Temps	Démarrage échantillon				
	-				
	Temps délai (sec).....				
	0				
	Temps lecture (sec).....				
	10				
Réactif 1	Temps incubation (sec).....				
	300				
PARAMETRES DE CONTROLE					
	Limite réactif (mABS)				
	200				
	Acceptation courbe (%).....				
	100				
Sérum	Limite test (conc.).....		Urines	Limite test (conc.).....	
	11.00			-	

DOCUMENT 3

Traitement intestinal des triglycérides alimentaires



Extrait de Zubay, *Biochemistry*

DOCUMENT 4

Extraits de la fiche technique *bioMérieux*[®] HDL Cholestérol précipitant

MODE OPERATOIRE MANUEL

Préparation des réactifs

HDL Cholestérol précipitant

Réactif prêt à l'emploi.

Stabilité après ouverture dans le flacon d'origine

Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette étui, s'il est conservé dans les conditions préconisées.

Cholestérol RTUTM

Réactif prêt à l'emploi.

Stabilité après ouverture dans le flacon d'origine

- 21 jours à 20-25°C.
- 2 mois à 2-8°C.

Réalisation du test

Précipitation (ne pas traiter l'étalon)

Echantillon	500 µl
HDL Cholestérol précipitant	50 µl
Mélanger. Attendre 10 minutes.	
Centrifuger 15 minutes à 3750 – 4160 g. Après centrifugation, le surnageant doit être limpide.	

Dosage du cholestérol-HDL

Longueur d'onde : _____ 500 nm (492 à 550 nm)

Zéro de l'appareil : _____ blanc réactif

	Blanc réactif	Etalon	Dosage
Eau déminéralisée	50 µl	-	-
HDL Cholestérol précipitant calibrateur	-	50 µl	-
Surnageant Cholestérol RTU TM	-	-	50 µl
	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger.

Photométrer après une incubation de :

- 5 minutes à 37°C ou
- 10 minutes à 20-25°C.

Stabilité de la coloration : _____ 30 minutes à 20-25°C.

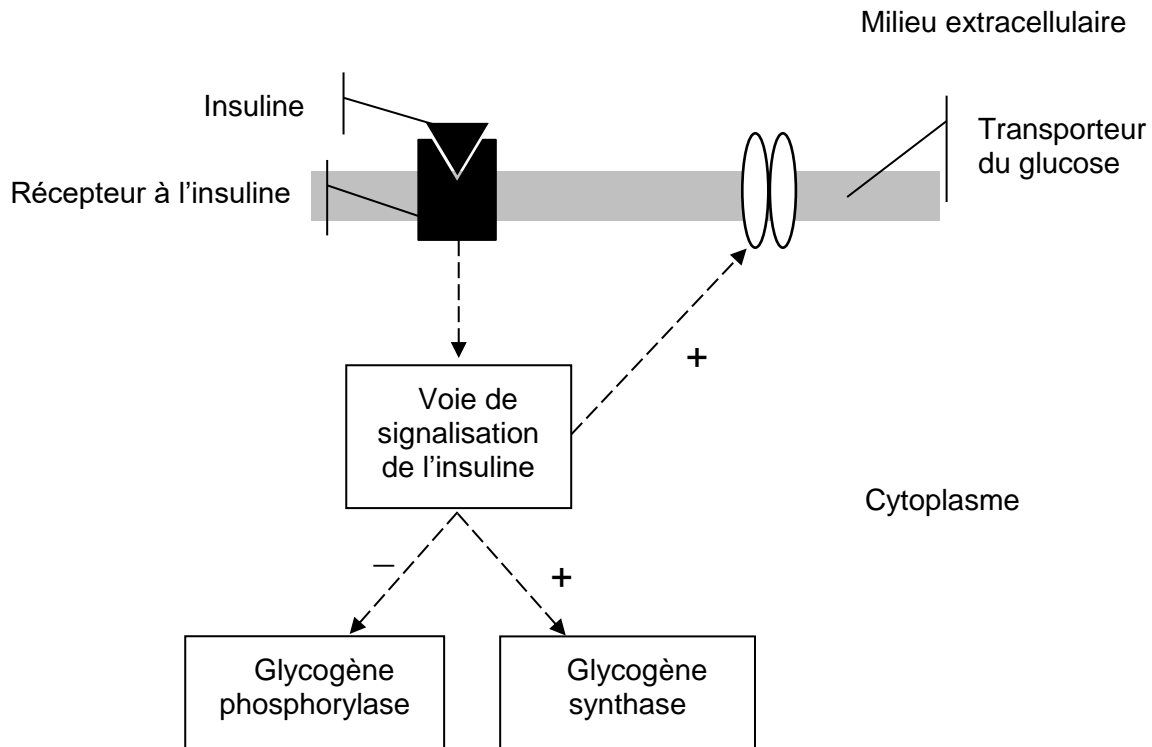
Stabilité de l'étalonnage : Effectuer un étalonnage à chaque série de dosages.

PRESENTATION ET COMPOSITION DU COFFRET (200 séparations)

HDL Cholestérol précipitant 2 x 5 ml	Acide phosphotungstique	40 g/l
	MgCl ₂ , 6 H ₂ O	100 g/l
	Azoture de sodium	1 g/l
	pH 6,2	
1 notice		

DOCUMENT 5

Représentation simplifiée du mode d'action de l'insuline sur le foie et le muscle



DOCUMENT 6

L'hémoglobine glyquée A1c : marqueur de suivi des diabètes

Définition

À la fin des années 1960 on a observé chez certains patients une hétérogénéité chromatographique de l'hémoglobine. On a découvert que cette hétérogénéité était due à l'existence d'hémoglobines glyquées : différentes formes de l'hémoglobine modifiées par fixation de résidus glucidiques.

L'hémoglobine glyquée totale correspond à l'hémoglobine glyquée sur tout groupement $-NH_2$.

La fraction d'hémoglobine glyquée uniquement sur l'extrémité N-term des chaînes β est appelée HbA1.

La fraction HbA1 est elle-même hétérogène :

		Valeurs normales
HbA1 : Hémoglobine glyquée à l'extrémité N-terminale des chaînes β	HbA1a1 : fixation de fructose 1-6 diphosphate	0,3 à 0,5 %
	HbA1a2 : fixation de glucose-6-phosphate	
	HbA1b : fixation de pyruvate	0,5 à 0,9 %
	HbA1c : fixation de glucose	4,5 à 6 %

La **fraction HbA1c** de l'hémoglobine glyquée est actuellement, avec la glycémie, le principal marqueur suivi pour le diabète.

Le pourcentage d'hémoglobine glyquée HbA1c est fonction de l'équilibre glycémique durant une période de 2 à 3 mois.

Tableau de correspondance avec la glycémie

Valeur HbA1c	Glycémie moyenne
6 %	1,2 g/L
7 %	1,5 g/L
8 %	1,8 g/L
9 %	2,1 g/L
10 %	2,4 g/L

Objectifs HbA1c

Les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) sont les suivantes :

Diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux	Inférieur à 6,5 %
Diabète de type 2 traité par insuline	Inférieur à 7 %
Diabète de type 2 du sujet très âgé	Inférieur à 8 %
Diabète de type 1	Entre 7 % et 7,5 %

DOCUMENT 7

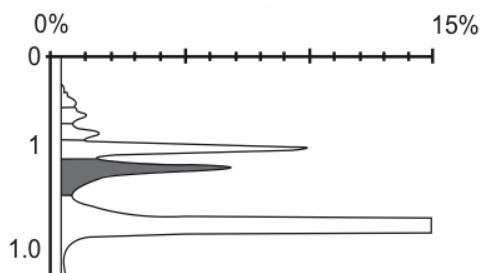
Dosage de l'hémoglobine A1c par HPLC

* RAPPORT D'ANALYSEUR *

TOSOH BIOSCIENCE V01.05
 NO: 0005 SL 0001 - 05
 ID : d00100757d
 CALIB Y = 1.1978X + 0.2003

TP 742

NOM	TIME	AREA
FP	0.00	0.00
A1A	0.24	5.09
A1B	0.31	8.42
F	0.40	10.78
LA1C+	0.48	57.68
SA1C	0.59	59.58
A0	0.89	919.15
		AIRE TOTALE 1060.70

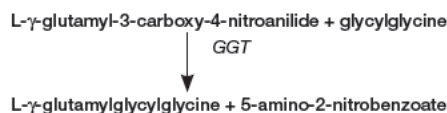


Dosage de la γ -glutamyltransférase selon la technique *Thermo Sc.* (extraits)

Réactif gamma-GT

MÉTHODOLOGIE

Les premières méthodes cinétiques disponibles dans le commerce pour la détermination de la GGT se basaient sur les travaux de Szasz² et sur ceux de Rosalki et Tarlow³. Ces méthodes utilisaient comme substrat le γ -glutamyl-p-nitroanilide (Glu-4-NA). Toutefois, la solubilité et la stabilité limitées du Glu-4-NA constituaient une limite majeure. Afin d'améliorer la méthode, Persijn⁴ a examiné en détail les dérivés du Glu-4-NA et a trouvé que la solubilité et la stabilité du γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide (Glucana) étaient supérieures à celles du Glu-4-NA. Le substrat Glucana constitue désormais la base des procédures recommandées par l'IFCC et l'ECCLS. La méthode au substrat soluble de la GGT utilise le Glucana dans un dosage en une seule étape dans lequel la réaction démarre avec l'ajout de l'échantillon. La GGT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe glutamyle depuis le substrat vers la glycylglycine pour former de la glutamylglycylglycine et du 5-amino-2-nitrobenzoate.



La vitesse de formation du 5-amino-2-nitrobenzoate est proportionnelle à l'activité de la GGT présente dans l'échantillon et peut être mesurée par cinétique à 405 nm.

COMPOSITION DU RÉACTIF

Principes actifs	Concentration
Tampon Tris	110 mmol/l
Glycylglycine	110 mmol/l
L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	3,2 mmol/l

Contient également des produits de remplissage non réactifs et des stabilisants

pH 8,20 \pm 0,1 à 20 °C

Symbole de risque : tête de mort

Mention : danger

PROCÉDURE DE DOSAGE

Les paramètres d'analyseur suivants sont recommandés. Des applications d'instruments individuels sont disponibles sur demande auprès du groupe de support technique.

PARAMÈTRES DE L'ANALYSEUR

Température	25 °C/30 °C/37 °C
Longueur d'onde	405 nm (405 à 420 nm)
Longueur d'onde secondaire	660 nm (600 à 660 nm)
Type de dosage	Vitesse/Cinétique
Sens	Augmentation
Rapport échantillon : réactif	1:20
p. ex. Vol. échantillon	10 μ l
Vol. réactif	200 μ l
Délai d'attente	0 à 30 secondes
Durée de lecture	3 minutes
Limites du blanc réactif	Basse 0,0 UA
(405 nm, trajectoire lumineuse 1 cm)	Haute 2,0 UA
Linéarité	Jusqu'à 600 U/l
(se reporter à la section Linéarité)	(10,0 μ kat/l)
Sensibilité	0,45 Δ mA/min par U/l
(405 nm, trajectoire lumineuse 1 cm)	(0,027 Δ A/min par μ kat/l)

CALCULS

Les résultats sont calculés, en général automatiquement par l'instrument, de la manière suivante :

Activité en U/l = Δ Abs/min x facteur

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VT} \times 1\,000}{9,5 \times \text{VE} \times \text{L}}$$

Où

VT = Volume total de réaction en ml

VE = Volume d'échantillon en ml

9,5 = Coefficient d'absorption millimolaire du 5-amino-2-nitrobenzène à 405 nm

L = Longueur de trajectoire de la cuvette en cm

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale
Campagne 2010, publication en mars 2012 (extraits)

Définition des échantillons

1 – Echantillons B13 et B14

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux de concentrations différents pour le dosage des paramètres de biochimie suivants : ALT (TGP), AST (TGO), Gamma-GT (GGT), Glucose, Créatinine, Calcium total, Sodium, Potassium, Cholestérol total, Triglycérides.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique a comporté les étapes suivantes, appliquées à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe technique :

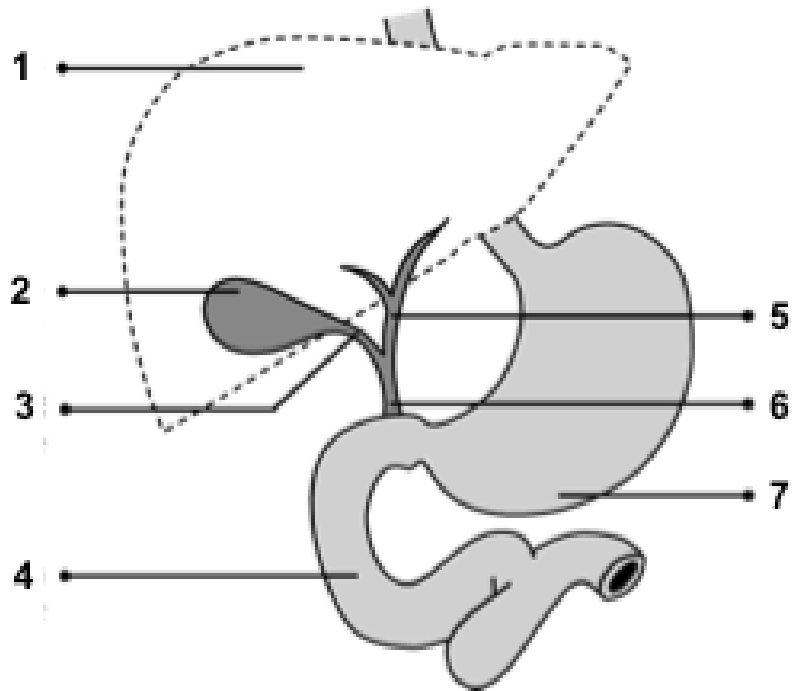
- élimination des valeurs aberrantes (ex : erreurs grossières) sur l'effectif brut (n) par la méthode de Tukey [1].
- calcul de la valeur cible (mTr) et de l'effectif tronqué (nTr), c'est-à-dire moyenne et effectif obtenus après double troncature à deux écarts-types ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes (élimination des valeurs s'écartant de plus de 2 écarts-types de la moyenne) ; de plus, la concordance entre valeur cible et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (sTr) et le coefficient de variation (CVTr) obtenus après cette double troncature sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10.

Résultats des participants

3 – Gamma-GT (GGT)

Gamma-GT (U/l à 37°C)			B13			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (U/l à 37°C)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
TOUTES TECHNIQUES	2820		2610	93,1	14,0	
SPECTROREFLECTOMETRIE	382	13,5	334	116,7	2,3	
MENARINI, Spotchem	3	0,1	3	—	—	
ORTHO-CD, Vitros séries GGT	376	13,3	332	116,7	2,3	
ROCHE, Reflotron GGT	3	0,1	1	—	—	
SUBSTRAT CARBOXYLE, spectrophotométrie	1258	44,6	1109	87,3	5,4	
SUBSTRAT CARBOXYLE: reco. IFCC, spectrophotométrie	736	26,1	633	98,5	7,0	
BECKMAN COULTER, AU systems GGT standardisé	168	6,0	152	97,1	3,4	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries GGT-2 standardisé	84	3,0	76	96,7	2,4	
SIEMENS, Dimension séries & Vista GGT	130	4,6	123	118,7	2,8	
SIEMENS, Dimension séries & Vista GGT standardisé	176	6,2	157	102,4	2,7	
THERMO Sc., Gamma-GT (IFCC)	178	6,3	161	92,4	4,6	
SUBSTRAT NON CARBOXYLE, spectrophotométrie	444	15,7	407	75,1	10,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC GGT	165	5,9	157	77,8	4,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC GGT standardisé	76	2,7	68	86,9	2,5	
BIOLABO, Gamma-GT	17	0,6	12	80,9	10,5	
BIOMERIEUX, Enzyline GGT 6/20/50 S	185	6,6	152	66,4	5,9	

Organisation anatomique des voies biliaires



Source : *Wikimedia Commons*

Durée : 3 heures Coefficient : 2
Calculatrice interdite Aucun document autorisé

LES SOINS MIS EN CAUSE DANS LES INFECTIONS

1. Les infections au sein de l'établissement hospitalier (10,5 points)

L'état altéré d'un patient peut le rendre plus vulnérable lors d'une hospitalisation. Il peut alors contracter une infection au sein de l'établissement d'accueil.

1.1. *Staphylococcus aureus* et sa détection

La bactérie *Staphylococcus aureus*, et particulièrement les souches dites « SARM » sont souvent responsables d'infections associées aux soins (infections nosocomiales) suite à des facteurs iatrogènes. On observe souvent une septicémie. Un des facteurs de virulence de la bactérie est l'acide lipoteichoïque qui a une localisation pariétale.

- 1.1.1. **Définir** les expressions « infections nosocomiales » et « facteurs iatrogènes ».
- 1.1.2. **Schématiser et légender** de manière succincte l'ensemble de la structure portant l'acide lipoteichoïque.
- 1.1.3. **Décrire** le mécanisme d'une bactériémie pathologique thromboembolique induite par *Staphylococcus aureus*.
- 1.1.4. **Citer** un autre mécanisme de bactériémie pathologique et **proposer** une étiologie.

La gélose de Chapman est un milieu permettant d'isoler *Staphylococcus aureus* à partir d'un prélèvement biologique.

- 1.1.5. **Préciser** le rôle des principaux constituants de ce milieu.
- 1.1.6. **Justifier** l'aspect caractéristique des colonies de *Staphylococcus aureus* sur le milieu de Chapman.

1.2. Antibiogramme des souches responsables d'infections nosocomiales

Les *Staphylococcus* peuvent posséder de nombreux moyens de résistance aux β -lactamines. L'EUCAST, dans ses recommandations 2016, propose une recherche de pénicillinase ainsi que la recherche de la résistance à la méticilline, et ce, pour toutes les espèces de *Staphylococcus*.

- 1.2.1. **Expliquer** précisément le mode d'action des β -lactamines sur la cellule bactérienne.

Le **document 3** montre quelques résultats de l'antibiogramme effectué sur une souche de *Staphylococcus aureus*.

- 1.2.2. **Interpréter** les résultats fournis.
- 1.2.3. **Proposer** une technique appropriée pour la recherche d'un gène *mecA* additionnel.

10 % des infections nosocomiales peuvent être imputées à des bactéries du genre *Enterococcus* qui, comme les *Streptococcus*, présentent une résistance naturelle (résistance à bas niveau) aux aminosides. L'EUCAST recommande la recherche d'une résistance acquise (résistance de haut niveau) aux aminosides.

1.2.4. **Préciser** la cible des aminosides ainsi que la cause de la résistance naturelle des *Enterococcus* à ces antibiotiques.

1.2.5. **Expliquer** comment la recherche de la résistance acquise est réalisée au laboratoire.

2. Les infections faisant suite à la prise de médicaments (15,5 points)

Clostridium difficile est une bactérie responsable, surtout chez les personnes au-delà de 65 ans, de diarrhées après antibiothérapie, qui peuvent évoluer en colites pseudomembraneuses potentiellement graves. La transmission de cette bactérie au sein de la population âgée des maisons de retraite inquiète les autorités sanitaires.

La ville de Marseille compte une population d'environ 10 000 personnes domiciliées en EHPAD (Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes). L'agence régionale de santé PACA, rapporte que de février à septembre 2013, une souche de virulence accrue, *Clostridium difficile* O27, a contaminé 10 personnes hébergées dans ce type d'établissement, et ayant suivi une antibiothérapie. Sur ces 10 patients, 3 sont décédés.

2.1. **Rappeler** les caractéristiques morphologiques, tinctoriales et culturales des bactéries du genre *Clostridium*.

2.2. **Calculer** le taux de mortalité au cours de cet épisode épidémique.

Clostridium difficile exprime son pouvoir pathogène par le biais de différentes toxines dont une toxine de type « AB ». Comme pour de nombreuses bactéries, ces toxines sont souvent à la base de leur pathogénicité. C'est le cas, par exemple, de la toxine cholérique et de la toxine diphtérique.

2.3. **Citer** les microorganismes responsables du choléra et de la diphtérie.

2.4. **Expliquer** la signification de « toxine de type AB ».

2.5. **Comparer** brièvement les effets cellulaires des toxines cholérique et diphtérique.

Au laboratoire, le caractère toxigène de la souche peut être confirmé par la recherche des toxines excrétées par la bactérie directement dans les selles.

Le **document 4** propose la composition du kit de détection des toxines de *Clostridium difficile*.

2.6. **Schématiser** le principe de cette technique pour une cupule révélant un résultat positif.

2.7. **Proposer** une procédure de validation de cette technique.

La propagation de la bactérie d'un patient à l'autre dans l'établissement de santé peut être facilitée par sa capacité à sporuler.

2.8. **Indiquer** les propriétés de la spore bactérienne.

L'isolement de *Clostridium difficile* à partir des selles des patients infectés peut se faire sur le milieu CDSA.

2.9. **Expliquer** le caractère sélectif et différentiel du milieu CDSA.

2.10. **Préciser** les conditions d'incubation de ce milieu.

2.11. **Décrire et justifier** l'aspect des colonies suspectes de *Clostridium difficile* sur le milieu CDSA.

3. Les infections nosocomiales à étiologie non bactérienne (14 points)

3.1. Transmissions virales dans les services de pédiatrie.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable de la bronchiolite du nourrisson. Dans les services de pédiatrie, 50 % du personnel est porteur du virus, et les manifestations évoquent un syndrome grippal. 15 % des soignants présentent une forme asymptomatique, néanmoins très contagieuse.

Le VRS est un *Orthomyxovirus*, à ARN simple brin de polarité négative, possédant donc une transcriptase virale. Sa capsid est de symétrie hélicoïdale et il s'agit d'un virus enveloppé. L'enveloppe contient les protéines H (à activité hémagglutinante) et N (neuraminidase). Contrairement au virus grippal, la totalité du cycle viral se déroule dans le cytoplasme des cellules respiratoires infectées.

- 3.1.1. **Réaliser** un schéma simple et légendé du VRS.
- 3.1.2. **Préciser** le mécanisme de formation de l'enveloppe virale.
- 3.1.3. **Définir** la notion d'ARN à polarité négative.
- 3.1.4. **Proposer** un schéma simple de l'étape de réplication du génome viral.

Le diagnostic de certaines viroses peut passer par l'infection *in vitro* de cultures cellulaires eucaryotes. Ces cultures cellulaires se réalisent généralement sous des PSM de type II.

- 3.1.5. **Indiquer** la signification du sigle PSM.
- 3.1.6. **Donner** succinctement le principe de fonctionnement d'un PSM de type II et **préciser** les différents types de protections assurés.

L'infection virale des cellules eucaryotes en culture, peut se traduire par un effet cytopathogène de celles-ci.

- 3.1.7. **Proposer** un exemple d'effet cytopathogène.

Les milieux de Hanks ou de Eagle, sont des milieux synthétiques, couramment utilisés pour la culture cellulaire eucaryote. Ces milieux sont en général supplémentés en sérum de veau fœtal (SVF).

- 3.1.8. **Définir** la notion de milieu synthétique.
- 3.1.9. **Préciser** le rôle du SVF dans les milieux de culture.

3.2. Infections nosocomiales à éléments fongiques

Bien que relativement rares, les infections nosocomiales à dermatophytes sont pourtant à considérer. Ainsi, en 2009, dans un hôpital pédiatrique américain, un enfant de deux ans, admis à plusieurs reprises suite à une infection à *Trichophyton tonsurans* récidivante, a contaminé, sur une période de 5 mois, 21 membres du personnel dans cet hôpital.

- 3.2.1. **Citer** les autres genres de dermatophytes.

Le **document 7**, présente le résultat d'un examen microscopique utile à l'orientation de l'identification des dermatophytes.

- 3.2.2. **Préciser** quel type d'examen microscopique a été mis en œuvre dans ce cas.
- 3.2.3. **Reporter** sur la copie la légende des éléments numérotés 1 et 2.
- 3.2.4. **Citer** un milieu sélectif approprié à la culture des dermatophytes, et en **préciser** les conditions d'incubation.

L'augmentation du nombre d'infections mycosiques nosocomiales est imputée à l'utilisation grandissante des antibiotiques à large spectre (déséquilibre des flores résidentes) et de chimiothérapie. L'un des organismes fongiques impliqués est *Cryptococcus neoformans*, notamment chez les patients fortement immunodéprimés.

- 3.2.5. **Préciser** la nature unicellulaire ou pluricellulaire de ce champignon, et en **déduire** la catégorie à laquelle il appartient.

3.2.6. Indiquer le principal facteur de virulence de ce microorganisme.

3.2.7. Citer un produit pathologique susceptible de contenir ce microorganisme.

Une galerie de type « API 20 C AUX » permet de réaliser l'identification de ce microorganisme sur la base d'un auxanogramme.

3.2.8. Analyser la composition du milieu « API C medium » et **justifier** son utilisation dans la détermination de l'auxanogramme du microorganisme à identifier.

3.2.9. Expliquer le rôle de la cupule 0 de la galerie.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents techniques

Document 1 : Indicateurs colorés de pH couramment utilisés dans les milieux de culture

Document 2 : Extraits du communiqué du CA-SFM - EUCAST 2016

Document 3 : Résultats partiels d'un antibiogramme sur milieu gélosé d'une souche de *Staphylococcus aureus*

Document 4 : Composition du kit RIDASCREEN® de détection des toxines A et B de *Clostridium difficile*, à partir d'un échantillon de selles (Document R-Biopharm AG)

Document 5 : Extrait de la fiche technique du milieu CDSA (Document Beckton-Dickinson)

Document 6 : Schéma d'un PSM de type II (INRS)

Document 7 : Examen microscopique à partir d'une culture de *Trichophyton*

Document 8 : Extrait de la fiche technique de la microgalerie « API 20 C AUX » (Document BioMérieux)

Document 1 : Indicateurs colorés de pH couramment utilisés dans les milieux de culture

Indicateur coloré de pH	Couleur en milieu acide	Couleur en milieu basique
Rouge de phénol	jaune	rouge
Rouge de méthyl	jaune	rouge
Rouge neutre	rouge	jaune
Bromocrésol pourpre	Jaune	violet
Bleu de Bromothymol	Jaune	bleu

Document 2 : Extraits du communiqué du CA-SFM - EUCAST 2016

[La recherche de résistance par le biais d'une pénicillinase se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme, à l'aide d'un disque de Pénicilline G à 1 unité].

Si le diamètre est < 26 mm, la souche est résistante.

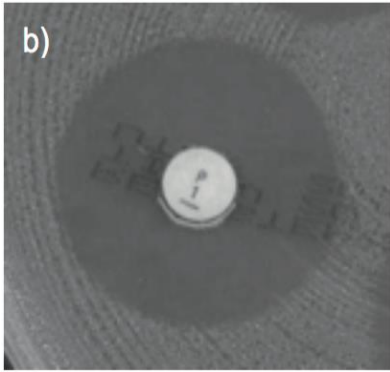
Si le diamètre est ≥ 26 mm ET la bordure est nette, la souche est résistante.

Si le diamètre est ≥ 26 mm ET la bordure est floue, la souche est sensible.

La résistance des staphylocoques aux isoxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline), est recherchée à l'aide d'un disque de Céfoxitine 30 µg dans les conditions standards de l'antibiogramme. Il ne doit pas être tenu compte d'une éventuelle zone fantôme pour la lecture des diamètres d'inhibition.

Pour *S.aureus* [...], avec des diamètres d'inhibition de 22, 23, 24 mm [...], il convient de rechercher l'expression d'une PLP additionnelle [...] ou la présence d'un gène *mecA* additionnel par une technique appropriée.

Document 3 : Résultats partiels d'un antibiogramme sur milieu gélosé d'une souche de *Staphylococcus aureus*

Antibiotique testé	Diamètre mesuré (mm)	Image sur la gélose
<i>Pénicilline G (1 unité)</i>	27	 <small>Source EUCAST 2016</small>
<i>Céfoxitine 30 µg</i>	24	<i>Non fournie</i>

Document 4 : Composition du kit RIDASCREEN® de détection des toxines de *Clostridium difficile*, à partir d'un échantillon de selles (Document R-Biopharm AG)

« Plate »	96	Microplaque, 12 barrettes à micropuits (sécables) sur le support, revêtues d'anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement les toxines de <i>Clostridium difficile</i>
« Diluent »	100 mL	Tampon de dilution d'échantillon, solution de NaCl tamponnée à la protéine, prêt à l'emploi, de couleur bleue
« Wash »	100 mL	Tampon de lavage, solution de NaCl tamponnée au phosphate (concentrée 10 fois), contient 0,1 % de thimérosal (=thiomersal)
« Control + »	2 mL	Contrôle positif, toxine inactivée, prêt à l'emploi
« Control - »	2 mL	Contrôle négatif (tampon de dilution d'échantillon), prêt à l'emploi
« Conjugate 1 »	13 mL	Anticorps conjugués à la biotine ciblant les toxines de <i>Clostridium difficile</i> dans une solution protéique stabilisée, prête à l'emploi.
« Conjugate 2 »	13 mL	Conjugué peroxydase-streptavidine dans une solution protéique stabilisée, prête à l'emploi.
« Substrate »	13 mL	Peroxyde d'hydrogène/TMB, prêt à l'emploi
« Stop »	8 mL	Réactif d'arrêt, acide sulfurique 1 N, prêt à l'emploi

Remarques :

- La streptavidine possède une affinité naturelle et forte pour la biotine.
- L'activité enzymatique est révélée par l'apparition d'une couleur.

Document 5 : Extrait de la fiche technique du milieu CDSA (Document Beckton-Dickinson)

Applications :

La *Clostridium difficile* Selective Agar (CDSA) (gélose sélective de *Clostridium difficile*) est recommandée comme milieu sélectif et différentiel pour l'isolement primaire de *Clostridium difficile* à partir d'échantillons fécaux.

Composition :

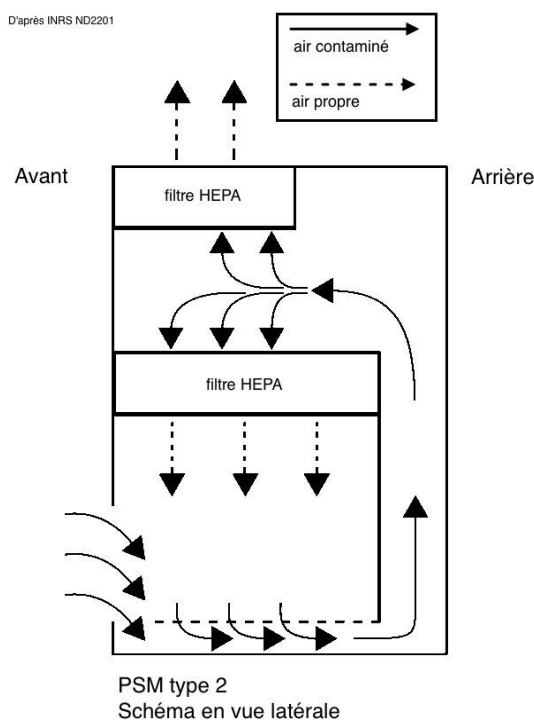
Digestion peptique de tissu animal.....	32,0 g
Mannitol.....	6,0 g
Phosphate monopotassique	1,0 g
Phosphate disodique	5,0 g
Chlorure de sodium	2,0 g
Facteurs de croissance.....	3,3 g
Sulfate de magnésium	0,1 g
Gélose	20,0 g
Rouge neutre.....	0,03 g
Cyclosérine.....	0,25 g
Céfoxitine.....	0,016 g

pH 7,2 +/- 0,2

Principe (extraits) :

Le CDSA utilise une base peptonée contenant 0,6 % de mannitol. Les ingrédients ont été optimisés pour améliorer l'isolement et la taille des colonies de *C. difficile*. Les acides aminés présents dans la base gélosée sont utilisés par *C. difficile*, ce qui élève le pH. [...]. Le mannitol est utilisé par un plus petit nombre de *Clostridium spp.*, ce qui améliore l'isolement de *C. difficile*. [...]

Document 6 : Schéma d'un PSM de type 2



Document 7 : Examen microscopique à partir d'une culture de *Trichophyton*



Source : phil.cdc.gov

Document 8 : Extrait de la fiche technique de la microgalerie « API 20 C AUX » (Document BioMérieux)

INTRODUCTION

La galerie API 20 C AUX est un système d'identification précise des levures les plus couramment rencontrées basé sur le principe de l'auxanogramme.

PRINCIPE

La galerie API 20 C AUX est constituée de 20 cupules contenant des substrats déshydratés qui permettent d'effectuer 19 tests d'assimilation. Les cupules sont inoculées avec un milieu minimum semi-gélosé et les levures poussent seulement si elles sont capables d'utiliser le substrat correspondant comme **seule source de carbone**.

Un résultat positif est révélé par un **trouble dans la cupule**.

COMPOSITION

Galerie

La composition de la galerie API 20 C AUX est reportée dans la liste des tests ci-dessous :

TESTS	SUBSTRATS	QTE (mg/cupule)
0	Aucun	-
GLU	D-GLUcose	1,2
GLY	GLYcérol	1,2
2KG	calcium 2-céto-Gluconate	1,2
ARA	L-ARAbinose	1,2
XYL	D-XYLose	1,2
ADO	ADOnitol	1,2
XLT	XyLiTol	1,2
GAL	D-GALactose	1,9
INO	INOsitol	2,36
SOR	D-SORbitol	1,2
MDG	Méthyl- α -Glucopyranoside	1,2
NAG	N-Acétyle-Glucosamine	1,2
CEL	D-CELLobiose	1,2
LAC	D-LACTose (origine bovine)	1,2
MAL	D-MALTose	1,2
SAC	D-SACcharose	1,2
TRE	D-TREhalose	1,2
MLZ	D-MÉLÉZitose	1,2
RAF	D-RAFFinose	1,9

Milieu

API C Medium 7 mL	Sulfate d'ammonium	5 g
	Phosphate monopotassique	0,31 g
	Phosphate dipotassique	0,45 g
	Phosphate disodique	0,92 g
	Chlorure de sodium	0,1 g
	Chlorure de calcium	0,05 g
	Sulfate de magnésium	0,2 g
	L-Histidine	0,005 g
	L-Tryptophane	0,02 g
	L-Méthionine	0,02 g
	Agent gélifiant	0,5 g
Solution de vitamines	1 mL	
Solution d'oligo-éléments	10 mL	
Eau déminéralisée qsp	1000 mL	
pH final : 6,4-6,8 (à 20-25°C)		

MODE OPERATOIRE (extrait)

Préparation de l'inoculum

- Ouvrir une ampoule d'API Suspension Medium (2 mL) ou une ampoule d'API NaCl 0,85 % Medium (2 mL) et utiliser un tube contenant 2 mL de la même solution sans additif.
- A l'aide d'une pipette, prélever une fraction de colonie par aspiration ou par touches successives. Utiliser préférentiellement des cultures jeunes (18-24 h).
- Réaliser une suspension de levures de turbidité égale à 2 de McFarland. Cette suspension doit être utilisée extemporanément.
- Ouvrir une ampoule d'API C Medium et y transférer environ 100 μ L de la suspension précédente. Homogénéiser avec la pipette en évitant la formation de bulles.

Inoculation de la galerie

- Remplir les cupules avec la suspension obtenue dans API C Medium. Éviter la formation de bulles en posant la pointe de la pipette sur le côté de la cupule. Veiller à créer un niveau horizontal ou légèrement convexe, mais jamais concave. Des cupules incomplètement remplies ou trop remplies peuvent entraîner des résultats incorrects.
- Refermer la boîte d'incubation.
- Incuber 48-72 h \pm 6 h à 29°C \pm 2°C.

LECTURE

Cupule plus trouble que le témoin : croissance.
Cupule aussi limpide que le témoin : pas de croissance.

E43 Hématologie, Anatomopathologie et Immunologie 2017

Durée : 2 heures Coefficient : 2
Calculatrice interdite Aucun matériel autorisé

Dossier technique : Documents de 1 à 3

Document à rendre avec la copie : Document 1

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

La maladie de Waldenström est diagnostiquée suite à la mise en évidence d'une infiltration médullaire par une population lymphoplasmocytaire et la présence d'une Ig M sérique monoclonale.

1. Analyse de l'hémogramme (4,5 points)

Les splénomégalies, fréquentes lors des maladies de Waldenström, entraînent une séquestration splénique des trois populations cellulaires sanguines.

1.1. En déduire les conséquences attendues au niveau des numérations cellulaires.

Sur l'hémogramme, on ne retrouve fréquemment qu'une lymphocytose modérée et très rarement les lymphoplasmocytes présents dans la moelle.

L'utilisation d'un automate fonctionnant sur un principe optique permet d'obtenir un graphique avec en ordonnée la taille cellulaire et en abscisse l'activité peroxydasique cellulaire.

1.2. Représenter ce graphique en précisant la position des lymphocytes normaux et celle des lymphocytes activés (lymphoplasmocytes). **Justifier**.

2. Analyse des cellules médullaires (14 points)

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif

2.1. Définir « syndrome lymphoprolifératif ».

2.2. Expliquer en quoi ce type de pathologie diffère d'une leucémie aiguë sur chacun des critères suivants :

- maturité des cellules qui prolifèrent ;
- vitesse d'évolution de la pathologie ;
- âge habituel des patients concernés.

Typiquement, 20 à 40% des cellules médullaires sont lymphoïdes, du lymphocyte au lymphoplasmocyte jusqu'au plasmocyte sécréteur. Cette prolifération étouffe les lignées myéloïdes. Les cellules qui prolifèrent présentent les résultats suivants à l'immunophénotypage :

- marqueurs fortement présents : Ig M de surface, FMC 7, CD 19, CD 22 ;
- marqueurs absents : CD 5, CD 23.

2.3. Expliquer l'intérêt de la recherche des marqueurs dans le cadre du diagnostic d'une hémopathie maligne.

Parfois une maladie de Waldenström atypique est difficile à distinguer d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). La cytométrie de flux en fluorescence est alors utilisée. Les résultats obtenus en cytométrie de flux sont fournis ici dans le cas d'une LLC.

- 2.4. Placer** sur ces graphes les nuages de points correspondant aux cellules proliférantes dans la maladie de Waldenström. **Le document 1** est à rendre avec la copie.

La maladie de Waldenström s'accompagne parfois d'une myélofibrose qui rend souvent le myélogramme infructueux.

- 2.5. Indiquer** quel examen mettre en œuvre dans ce cas pour obtenir les informations nécessaires sur la structure de la moelle osseuse rouge.

Une myélofibrose forte est par contre caractéristique de l'un des syndromes myéloprolifératifs.

- 2.6. Citer** les noms des quatre syndromes myéloprolifératifs ainsi que la (les) lignée(s) myéloïde(s) qui prolifère(nt) dans chaque cas.

3. Étude des protéines sériques (4 points)

À l'électrophorégramme, l'IgM monoclonale donne généralement un pic dans la région β_2 ou γ globulines.

- 3.1. Donner**, par comparaison avec un électrophorégramme normal, le profil attendu dans les deux cas suivants :
- Ig M monoclonale lors d'une maladie de Waldenström ;
 - hypogammaglobulinémie.

L'immunofixation est utilisée pour identifier l'Ig M monoclonale.

- 3.2. Préciser** la signification du terme « monoclonal ».
- 3.3. Expliquer**, à l'aide des profils fournis, ce qui permet de conclure au caractère monoclonal de l'Ig M identifiée.

4. Étude de l'hémostase (8 points)

Des troubles de l'hémostase sont observés dans la maladie de Waldenström.

- 4.1. Lister** les différents tests d'un bilan d'hémostase de première intention.

Hémostase primaire

Un signe clinique fréquent lors d'une maladie de Waldenström est une tendance hémorragique causée par une thrombopathie par trouble de l'adhésion, de l'agrégation et/ou de la sécrétion des plaquettes.

- 4.2. Préciser** les intervenants dans l'interaction cruciale molécule-récepteur dans chacune des étapes suivantes de l'hémostase primaire :
- adhésion des plaquettes au sous-endothélium ;
 - agrégation des plaquettes.

Coagulation

Lors d'une maladie de Waldenström, l'Ig M monoclonale peut entraîner une diminution des facteurs I, II, VII, VIII et X de la coagulation en formant des complexes immuns avec eux.

- 4.3. **Indiquer et justifier** pour chacun d'eux le résultat attendu compte tenu des anomalies de facteurs indiqués.

Fibrinoformation

L'Ig M monoclonale produite lors de cette pathologie interfère avec la polymérisation des monomères de fibrine.

- 4.4. **Rappeler** quel test explore spécifiquement la fibrinoformation.
- 4.5. **Donner** le résultat attendu du test lors d'une maladie de Waldenström en le justifiant.

5. Autres propriétés possibles de l'IgM monoclonale lors de la maladie de Waldenström (5,5 points)

L'Ig M peut avoir une activité auto anticorps anti antigène li de l'hématie, révélée *in vitro* par un test mettant en jeu une réaction d'agglutination.

- 5.1. **Citer** ce test.
- 5.2. **Représenter** par un schéma légendé le complexe formé dans ce test.

L'Ig M peut avoir à la place une activité anti-phospholipides provoquant un allongement du TCA.

- 5.3. **Indiquer** le test à effectuer pour distinguer cette situation d'un simple déficit en facteur.
- 5.4. **Donner** son principe et le résultat attendu

6. Mécanismes impliqués dans l'anémie lors de la maladie de Waldenström (4 points)

Globalement, la maladie de Waldenström donne lieu à une anémie normocytaire normochrome peu régénérative. Différentes causes peuvent participer à l'apparition de l'anémie.

Choisir deux cas parmi les quatre cités ci-dessous. **Justifier** pour ces deux cas si le mécanisme en question provoque une anémie régénérative ou non.

Ces mécanismes sont liés :

- à la prolifération lymphoplasmocytaire ;
- à la présence d'une Ig en forte concentration ;
- à l'hypersplénisme ;
- aux thrombopathies.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents techniques

Document 1 : Résultats de cytométrie de flux

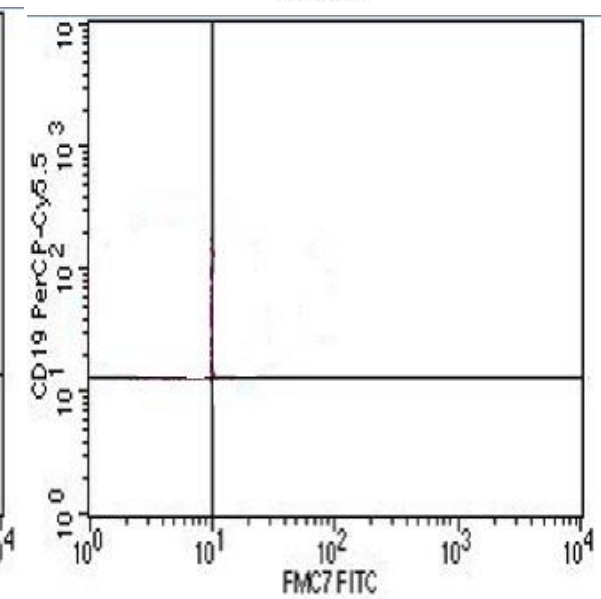
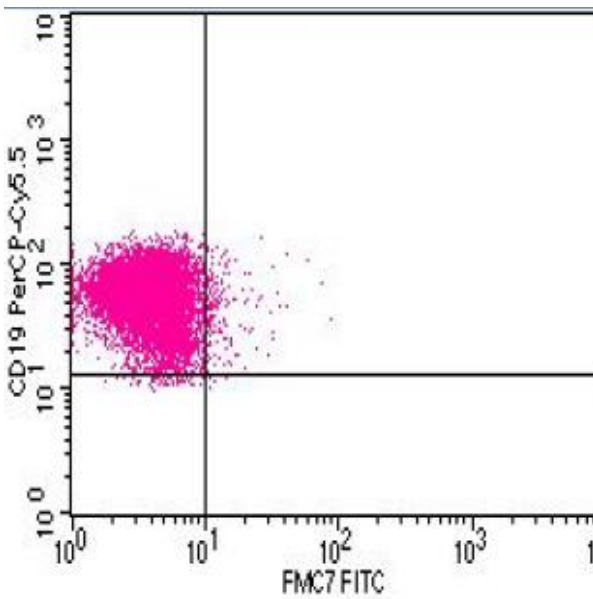
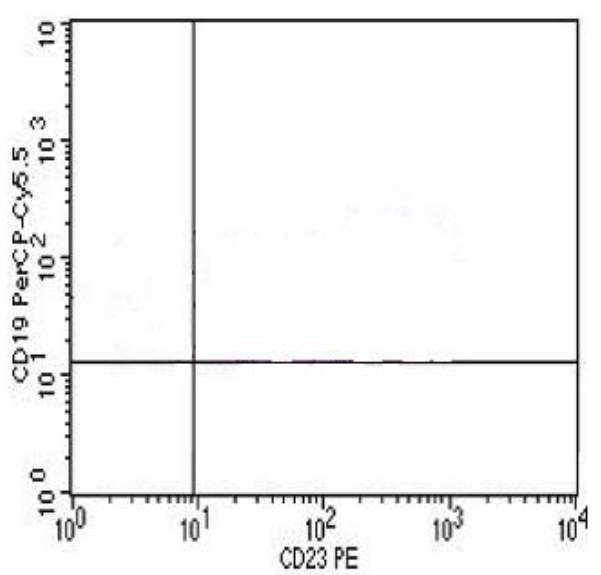
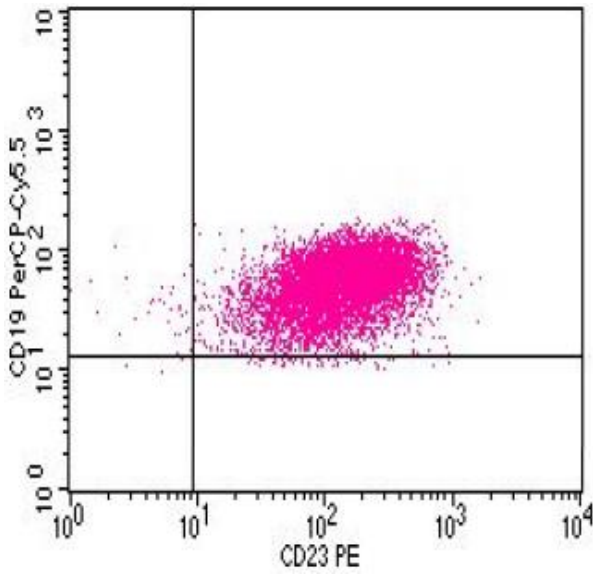
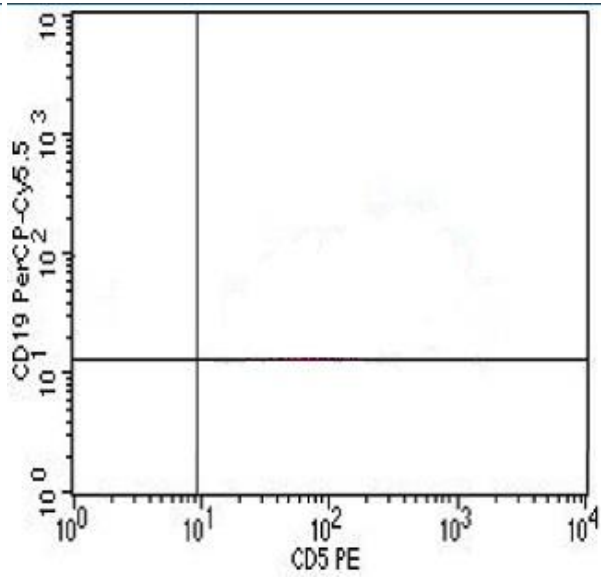
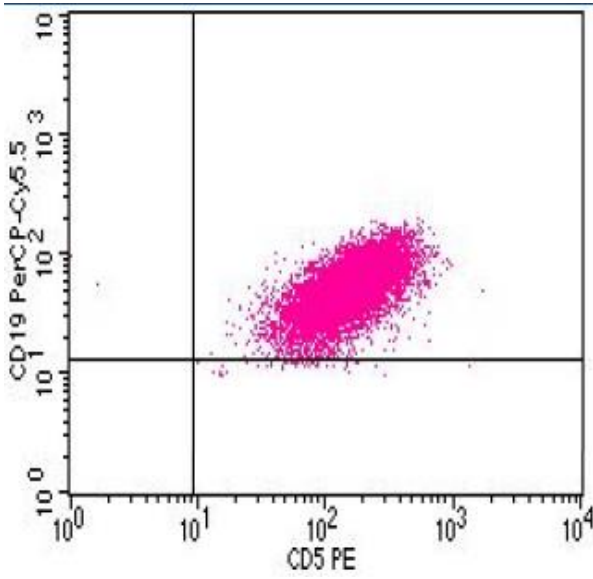
Document 2 : Électrophorégramme sérique normal

Document 3 : Résultat de l'immunofixation du sérum patient

Document 1 : Résultats de cytométrie de flux.
À compléter et à rendre avec la copie.

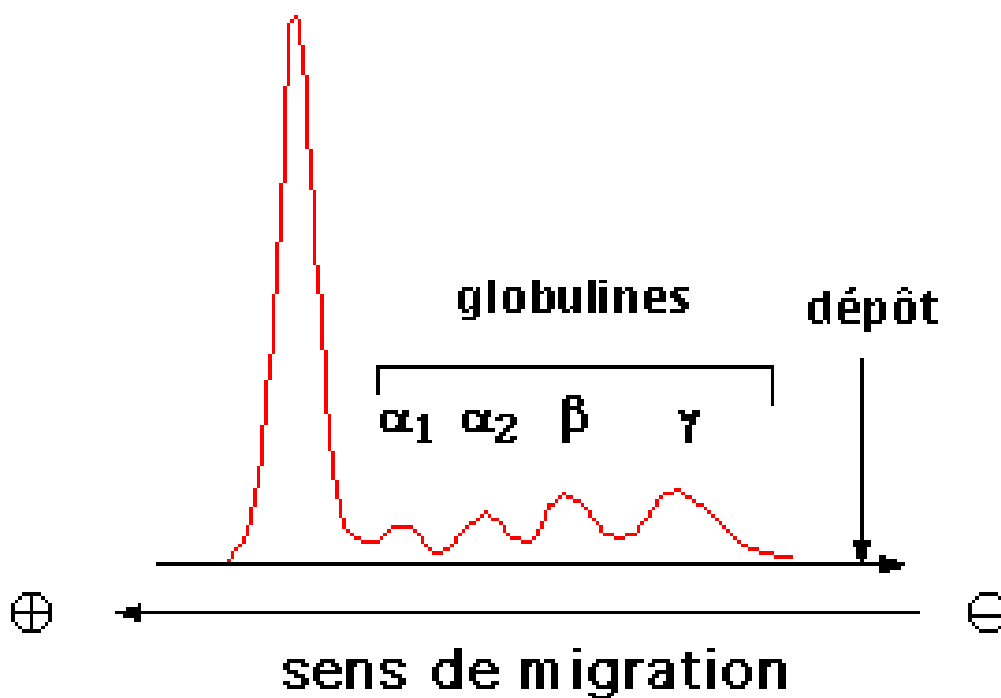
LLC

WALDENSTRÖM

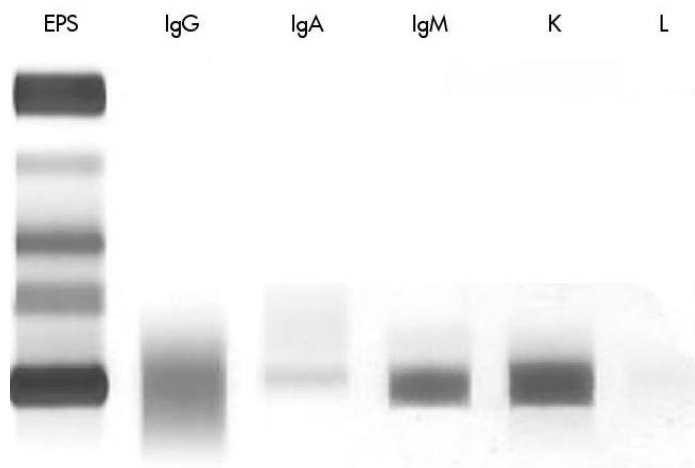


Indian Journal official of pathology vol 58 – 17 avril 2015

albumine



SNV Jussieu



EPS : électrophorèse des protéines sériques

Publication du service d'hématologie immunologie clinique CHU Bicêtre – vol 12 décembre 2006

E5 Analyses de Biologie Médicale

Les épreuves de travaux pratiques se déroulent en « cours de formation » dans le cadre des formations initiales des établissements agréés.

Les autres candidats passent une épreuve terminale de travaux pratiques issue d'une banque dont la présentation est interdite.

Éléments de corrigés

Les corrigés figurant dans les pages suivantes ont été rédigés à partir des corrigés « officiels » par des professeurs volontaires et bénévoles. Point n'est besoin de faire beaucoup de probabilités pour deviner que des erreurs se sont fort probablement glissées dans leur rédaction. De plus, des interprétations divergentes des questions sont possibles.

Les contraintes de l'imprimerie ne permettent pas de corriger des erreurs ou oublis après l'impression... mais, par contre, internet nous offre un moyen simple d'obtenir des rectificatifs. Nous vous proposons :

- de signaler les erreurs rencontrées par courriel à : christine.gaufichon-charrier@ac-poitiers.fr
christel.chatelais@ac-toulouse.fr
- de lire les éventuels erratums sur le site UPBM : <http://www.upbm.org>

SESSION 2016

E2 Mathématiques

2016 corrigé

Exercice 1 : (11 points)

PARTIE A

1. $\frac{749}{500} \approx 1,5$, $\frac{1122}{749} \approx 1,5$, donc Kévin a conjecturé une suite géométrique de raison 1,5 soit une augmentation par quinzaine de 50 %.

La limite d'une suite géométrique de raison supérieur à 1 est $+\infty$, donc avec ce modèle sur le long terme les vers seraient en quantité infinie ce qui n'est pas réaliste (manque de nourriture pour les vers, place dans le bac, etc.).

2. (a)

Nombre de quinzaines t_i	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombres de vers N_i	500	749	1122	1681	2518	3772	5650	8464	12678	18992
y_i	4,17	3,76	3,35	2,92	2,49	2,05	1,58	1,06	0,47	-0,30

(b) $\Delta : y = -0,48t + 4,32$

(c) L'ouverture de la pêche a lieu dans 7 mois donc dans 14 quinzaines. En utilisant l'ajustement affine précédent on obtient $y = -0,48 \times 14 + 4,32$ soit $y = -2,4$.

Or $y = \ln\left(\frac{33000}{N} - 1\right)$ d'où $\ln\left(\frac{33000}{N} - 1\right) = -2,4$ soit $\frac{33000}{N} - 1 = e^{-2,4}$.

Par transformation on obtient : $N = \frac{33000}{e^{-2,4} + 1} \approx 30255$. La proposition 30 300 estime le mieux le nombre de vers pour l'ouverture de la saison de pêche.

3. Déterminons $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t)$ avec $N(t) = \frac{33000}{1 + 75e^{-0,48t}}$

Si $t \rightarrow +\infty$ alors $-0,48t \rightarrow -\infty$ d'où $e^{-0,48t} \rightarrow 0$. Donc $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \frac{33000}{1} = 33000$.

Non Kevin ne peut pas confirmer l'affirmation de Maxime.

PARTIE B

Question préliminaire :

En sortant du four, le pain se refroidit directement (il ne se chauffe pas tout seul) donc ce n'est pas la courbe 3.

Sa température va se stabiliser à la température ambiante (qui n'est pas de 0°C) donc l'évolution de la température du pain à la sortie du four en fonction du temps correspondrait à la courbe 1.

I Résolution d'une équation différentielle

1. L'équation $y' + 6y = 0$ est du modèle $y' + ay = 0$ avec $a = 6$. Donc les solutions de (E_0) sont les fonctions de la forme Ce^{-6t} avec C une constante réelle.

2. La fonction $g(t) = k$ est solution de $y' + 6y = 6a$ donc $g'(t) + 6g(t) = 6a$ d'où $0 + 6k = 6a$ soit $k = a$.

3. Les solutions de l'équation différentielle (E) sont donc de la forme $Ce^{-6t} + a$

4. Soit $h(t) = Ce^{-6t} + a$ solution de (E) vérifiant d'après le texte la condition $h(0) = 180$.
D'où $Ce^{-6 \times 0} + a = 180$ soit $C = 180 - a$. Donc $h(t) = (180 - a)e^{-6t} + a$.

II Étude d'une fonction

1. (a) Le pain est entreposé à une température de 28°C et a est la température de la pièce donc $a = 28$. Donc les solutions de (E) deviennent $(180 - 28)e^{-6t} + 28$ soit $152e^{-6t} + 28$.
 $f(t)$ est bien solution de (E) dans le contexte proposé.

(b) Calculons $f'(t)$. $f'(t) = 152 \times (-6)e^{-6t} + 0 = -912e^{-6t}$
Pour tout $t \in [0 ; +\infty[$, $e^{-6t} > 0$ et $-912 < 0$, donc $f'(t) < 0$ sur $[0 ; +\infty [$.
La fonction f est donc décroissante sur $[0 ; +\infty [$.

(c) Calculons $f(0,5)$. $f(0,5) \approx 36$ donc $\theta \approx 36^\circ\text{C}$.

(d) On peut résoudre $f(t) = 62$ par calcul. On trouve $t \approx 0,245$ ce qui correspond à environ 15 minutes.

2. Dans cette question, on doit reprendre la fonction $h(t) = (180 - a)e^{-6t} + a$ avec a la température ambiante. D'après le texte on cherche donc a tel que $h(0,5) = 30$.

On obtient l'équation $(180 - a)e^{-6 \times 0,5} + a = 30$ soit $(180 - a)e^{-3} + a = 30$.

Soit $180e^{-3} - ae^{-3} + a = 30$; $a(-e^{-3} + 1) = 30 - 180e^{-3}$; $a = \frac{30 - 180e^{-3}}{-e^{-3} + 1} \approx 22$.

La température de la pièce devrait être d'environ 22°C .

Exercice 2 : (9 points)

PARTIE A : défauts de fabrication et conformité

1. Avec les données de texte, on peut écrire $P(A) = 0,55$, $P_A(I) = 0,026$ et $P_B(I) = 0,036$
Calculons $P(I)$ soit $P(A \cap I) + P(B \cap I)$.

Or $P(A \cap I) = P(A) \times P_A(I) = 0,55 \times 0,026$ et

$P(B \cap I) = (1 - P(A)) \times P_B(I) = (1 - 0,55) \times 0,036$

D'où $P(I) = 0,55 \times 0,026 + 0,45 \times 0,036 = 0,0305$

2. (a) Chacun des 100 tirages est identique et indépendant des autres (assimilation à un tirage avec remise). Chaque tirage a deux issues possibles : succès (pipette inutilisable) avec une probabilité de 0,03 et échec. Donc X suit donc une loi binomiale de paramètres $n = 100$ et $p = 0,03$.

(b) Il faut calculer $P(X \geq 1)$, c'est à dire $1 - P(X = 0)$.

$$P(X = 0) \approx 0,04755 \text{ d'où } P(X \geq 1) \approx 0,952$$

3. La variable aléatoire C suit une loi normale de paramètres 100 et 1,021.

(a) $P(\text{Conforme}) = P(98 \leq C \leq 102) \approx 0,9499$.

(b) D'après la question 1 sur les 1000 pipettes produites il y aura $1000 \times (1 - 0,0305)$ pipettes utilisables. D'après la question 3 (a), il y aura donc $(1000 \times (1 - 0,0305)) \times 0,9499$ pipettes conformes soit environ 921.

PARTIE B : Estimation

1. La proportion de pipettes cassées dans le lot est de $\frac{5}{200}$ soit 0,025. On estime donc la proportion p_c dans la livraison à 0,025.

$$2. IC_{95\%} = \left[0,025 - 1,96 \times \sqrt{\frac{0,025(1-0,025)}{200-1}} ; 0,025 + 1,96 \times \sqrt{\frac{0,025(1-0,025)}{200-1}} \right]$$

Soit $IC_{95\%} = [0,0033 ; 0,0467]$.

Exercice I : Diagnostic (11 points)**PARTIE A : scintigraphie du myocarde****1. Production du technétium 99m**

Q1. Deux isotopes sont deux éléments chimiques qui possèdent le même numéro atomique et des nombres de masse différents ; ils diffèrent par leur nombre de neutrons.

Q2. ${}_{43}^{99}\text{Tc}$ Le noyau du Technétium possède 43 protons, 99 nucléons soit $99 - 43 = 56$ neutrons.

Q3. Radioactivité β^- donc émission d'un électron :
$$\boxed{{}_{42}^{99}\text{Mo} \rightarrow {}_{43}^{99}\text{Tc} + {}_{-1}^0\text{e}}$$

Les règles utilisées sont la conservation du nombre de nucléons et la conservation d'un nombre de charges lors d'une désintégration radioactive.

Le noyau père est un noyau de molybdène.

2. La désintégration du technétium 99m

Q4. La demi-vie du noyau ${}^{99}\text{Tc}$ étant de plus de 200 000 ans et celle du noyau ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ étant de 6 h, on peut largement considérer que sur les 4 heures que dure l'examen les noyaux ${}^{99}\text{Tc}$ ne se sont pas désintégrés avec la désintégration des noyaux ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Q5. La longueur d'onde λ est : $\lambda_r = \frac{6,62 \times 10^{-34} \times 3,0 \times 10^8}{140 \times 10^3 \times 1,6 \times 10^{10} \times 10^{-19}} = 8,87 \times 10^{-12} \text{ m}$

Q6. Ce type de rayonnement appartient au domaine des rayons gamma ce qui est en accord avec le texte.

3. Scintigraphie myocardique

Q7. On cherche la durée au bout de laquelle $A = 0,2 A_0$.

En appliquant la loi de décroissance radioactive $A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$ alors

$$t = \frac{1}{\lambda} \times \ln \frac{A_0}{0,2 A_0} \text{ avec } \lambda = 0,115 \text{ h}^{-1} ; t = \frac{1}{0,115} \times \ln \frac{1}{0,2} ; t = 14 \text{ h}$$

PARTIE B : Diagnostic (Dosage de la créatine kinase CK)

Q8. On souhaite que seul le NADPH absorbe. A 340 nm, l'absorbance de NADPH correspond à un maximum d'absorbance et celle de NADP⁺ est nulle, ce qui explique le choix de la longueur d'onde de travail.

Q9. La loi de Beer Lambert s'exprime par la relation $A = \epsilon_{\text{NADPH}} \times L \times C$ où C est la concentration molaire de NADPH en mol.l⁻¹, ϵ_{NADPH} coefficient d'extinction molaire en dm².mol⁻¹, L largeur de la cuve en dm.

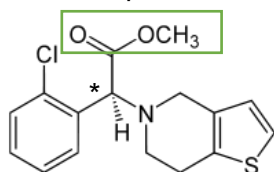
Q10. D'après les valeurs contenues dans le tableau on peut tracer la courbe $C_{\text{NADP}} = f(t)$ et on obtient une droite ceci vérifie que l'ordre de la réaction est de 0.

En effet si l'ordre est 0 alors $v = k = \frac{dC}{dt}$ et donc $C = kt + \text{constante}$

Exercice II : Suivi opératoire et prévention (9 points)

PARTIE A : suivi opératoire

Q11. Groupement ester



Q12. La molécule n'a qu'un seul carbone asymétrique *C et ne possède aucun plan de symétrie. Elle est donc chirale.

Q13. La molécule ne possède qu'un seul carbone asymétrique. L'élément le moins prioritaire H est en arrière du plan ; sens antihoraire donc le carbone est de configuration S.

Q14. La première étape est une réaction d'estérification. Le réactif indiqué est le méthanol.

Q15. Cette réaction est lente. Le chauffage (augmentation de la température) est un facteur cinétique et l'acide sulfurique joue le rôle de catalyseur. Donc, le but est d'accélérer la réaction.

PARTIE B : Diagnostic (Dosage de la créatine kinase CK)

Q16. Le pKa du couple acide acétylsalicylique / ion acétylsalicylate est de 3,5. Dans le sang pH > pKa donc l'espèce basique prédomine soit la forme ion acétylsalicylate.

Q17. Le point d'équivalence a pour coordonnées (11,2 ; 7,2) $pH_E = 7,5$ et $V_E = 11 \text{ mL}$ (méthode des tangentes)

L'indicateur coloré à choisir est le BBT car le pH_E est compris dans la zone de virage.

Q18. L'équation de la réaction acido-basique du dosage :



Q19. D'après l'équation, à l'équivalence l'espèce titrée et l'espèce titrante sont dans les proportions stœchiométriques. En appelant C_a , la concentration d'acide salicylique dans l'échantillon dosé, on déduit :

$$C_a \times V_a = C_{\text{NaOH}} \times V_{\text{eq}} \quad \text{donc} \quad C_a = \frac{C_{\text{NaOH}} \times V_{\text{eq}}}{V_a}$$

Le volume à l'équivalence est $V_{\text{eq}} = 11,2 \text{ mL}$

$$C_a = \frac{5 \times 10^{-3} \times 11,2}{10} = 5,6 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$$

La masse d'acide acétylsalicylique dans le comprimé est donnée par

$m_a = C_a \times V \times M(C_9H_8O_4)$ soit $m_a = 5,6 \times 10^{-3} \times 0,5 \times 180 = 0,50 \text{ g}$ c'est à dire ce qui est attendu.

Q20. Un comprimé d'aspirine du Rhône® contient :

$$n_a = C_a \times V = 5,6 \times 10^{-3} \times 0,5 = 2,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol d'acide acétylsalicylique,}$$

Comme dans le sang, tout l'acide acétylsalicylique se transforme en ion acétylsalicylate $n_{\text{acétylsalicylate}} = 2,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$.

Le principe actif du Kardegic est de l'acétylsalicylate de lysine. Un sachet de Kardegic® 160 en contient 288mg. La masse molaire de l'acétylsalicylate de lysine vaut 312 g.mol^{-1} .

Dans un sachet de Kardégic®160 il y a donc :

$$n_{\text{acétylsalicylate}} = \frac{m_{\text{acétylsalicylate}}}{M_{\text{acétylsalicylate}}} = \frac{288 \times 10^{-3}}{312} = 9,23 \cdot 10^{-4} \text{ mol d'acétylsalicylate de lysine dans un sachet de}$$

Kardegic.

Cette quantité de matière correspond à 33% de celle contenue dans un comprimé d'aspirine du Rhône®. Il faut donc environ 1/3 de comprimé d'aspirine du Rhône pour équivaloir à un sachet de Kardégic®160.

LE BILAN SANGUIN DE PRÉVENTION**1-Déroulement de la phase préanalytique (7 points)**

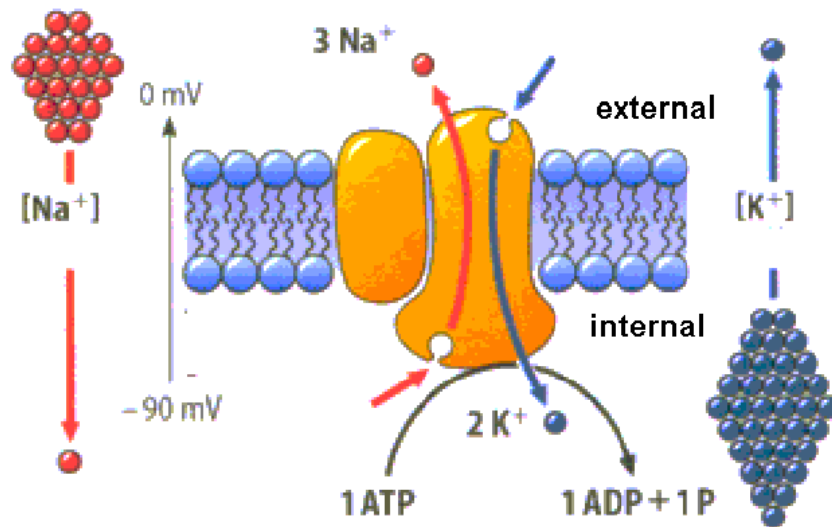
- 1.1-** Paramètres affectés par le non-respect d'un jeûne d'au moins 12h : Glucose, cholestérol, triglycérides. Après un repas, leur concentration sanguine est fortement augmentée et dépend de la composition du repas. Une abstinence alimentaire de 12h assure que ces variables sanguines aient retrouvé un équilibre homéostatique.
- 1.2-** Clairance de la créatinine : l'application des calculs (Cockcroft et Gault, MDRD....) nécessite de connaître l'âge et le sexe.
- 1.3-** Rôle des additifs dans les tubes de prélèvement :
- Héparinate de lithium = anticoagulant
 - Fluorure de sodium = antiglycolytique. Il prévient d'une baisse de la glycémie par consommation érythrocytaire du glucose via la glycolyse (notamment si l'échantillon est traité plus de deux heures après le prélèvement)
 - Oxalate de potassium = anticoagulant
- 1.4-** Tube vert = plasma
Tube rouge = sérum
Couleur rougeâtre du plasma ou du sérum après centrifugation.
- 1.5-** L'hémolyse entraîne la libération de composants intra-érythrocytaires ce qui modifie la concentration plasmatique de la molécule dosée (ex : potassium, enzymes érythrocytaires....).
L'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse interfère lors des mesures spectrophotométriques (ex : du dosage du glucose par la méthode GOD –POD, du dosage de la bilirubine...)

2-Déroulement de la phase analytique (20 points)**2.1. Détermination de la natrémie et de la kaliémie**

- 2.1.1.** Mesure de la ddp entre une électrode de référence et une électrode de mesure. La ddp est fonction de la concentration de l'ion à mesurer grâce à une membrane sélective.
- 2.1.2.** Ionogramme = Détermination de la concentration des principaux anions et cations d'un liquide biologique.
- 2.1.3.** La concentration plasmatique en sodium est de l'ordre de 140 mmol/L et en potassium de l'ordre de 4 mmol/L. Dans les hématies, la concentration en sodium est faible et celle du potassium est élevée.

Le mécanisme d'échange ionique repose sur un transport actif du sodium et du potassium (contre le gradient de concentration de chaque ion). Il fait intervenir l'ATPase Na^+ / K^+ .

Schéma :



<http://www.wikilectures.eu/images/c/c1/Fig23lf3.png>

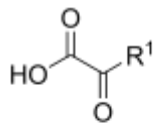
2.2. Dosage des transaminases (aminotransférases)

2.2.1. ASAT = aspartate aminotransférase (GOT)

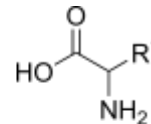
ALAT = alanine aminotransférase (GPT)

2.2.2. Équation générale d'une réaction de transamination.

Acide alpha
cétonique 1



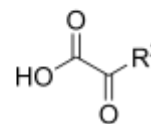
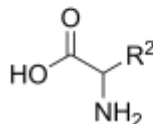
+



Acide aminé 1

+

Acide aminé 2



Acide alpha
cétonique 2

2.2.3. Dosage d'enzyme par méthode cinétique en continu

2.2.4. Conditions à respecter :

- pH constant (compatible avec une activité efficace des 2 enzymes)
- température constante
- concentration en substrat saturante
- condition de mesure d'une vitesse initiale

2.2.5. La forme réduite du NAD possède un pic d'absorption spécifique à 340 nm.

2.2.6. Les transaminases sont des enzymes nécessitant la présence d'un coenzyme : le phosphate de pyridoxal (PLP).

2.2.7. Les dix minutes d'incubation permettent que :

- les réactions parasites se déroulent
- le mélange échantillon + réactif 2 soit à la bonne température
- la transaminase soit réactivée (par le PLP)

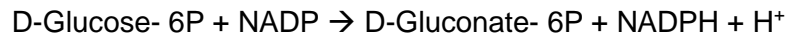
2.2.8. Une technique standardisée repose sur une méthode dont les paramètres expérimentaux (température, pH, principe réactionnel ...) sont recommandés par les sociétés savantes (SFBC, IFCC..). Cela permet une comparaison entre les résultats produits par des laboratoires différents et une comparaison aux valeurs de référence.

2.3. Détermination de la glycémie

2.3.1. Équation des réactions du dosage du glucose.

Équation principale grâce à l'hexokinase: $D\text{-Glucose} + \text{ATP} \rightarrow D\text{-Glucose-6P} + \text{ADP}$

Équation indicatrice grâce à la Glucose 6 phospho deshydrogénase (6P-DH) :



2.3.2. Dosage en point final : mesure des absorbances après une incubation permettant d'atteindre la fin de la réaction et la transformation totale du substrat à doser en produit.

2.3.3. La « Méthode Hexokinase » est rendue spécifique du dosage du glucose car l'hexokinase phosphoryle tous les hexoses mais la G6P-DH n'oxyde que le gluconate 6P

2.3.4. Ion Mg^{2+} (ion activateur des kinases)

3- Déroulement de la phase post-analytique (13 points)

3.1. Validation technique des mesures de la glycémie

3.1.1. Positionner le point au jour J et à 5.27 mmol / L c'est-à-dire deux petits carrés au-dessus de la ligne M + 1 ET (Moyenne = 5.15 mmol/L, Ecart type = 0.10 mmol/L donc M + 1 ET = 5.25 mmol/L)

3.1.2. La règle de Westgard transgressée = 4_{1s} (4 valeurs consécutives éloignées de la moyenne + 1 ET)

3.1.3. Selon le logigramme du document 6, il s'agit d'une situation d'alerte : processus analytique nécessitant une maintenance préventive. Le rendu des résultats de la série est autorisé.

3.2. Bilan de résultats

3.2.1. Pour le patient A : les paramètres anormaux sont ASAT, ALAT et γ GT.

Pour la patiente B, le paramètre anormal est la glycémie (hyperglycémie)

3.2.2. Pour le patient A : pathologie hépatique (souffrance cellulaire / cytolysse hépatique)
Pour la patiente B : diabète

3.2.3. **Patient A** : dosage de la PAL, de la 5' Nucléotidase, de la bilirubine libre et conjuguée, de la LDH₅.

Patiente B : contrôle de la glycémie lors d'une épreuve d'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale)

3.2.4. La créatinine est une molécule seulement filtrée. Elle n'est ni réabsorbée, ni sécrétée.

3.2.5. Calcul de la clairance de la créatinine pour le patient C avec les données suivantes :

Créatininémie (P) = 0.36 mmol/L ou 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

Créatininurie (U) = 36 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

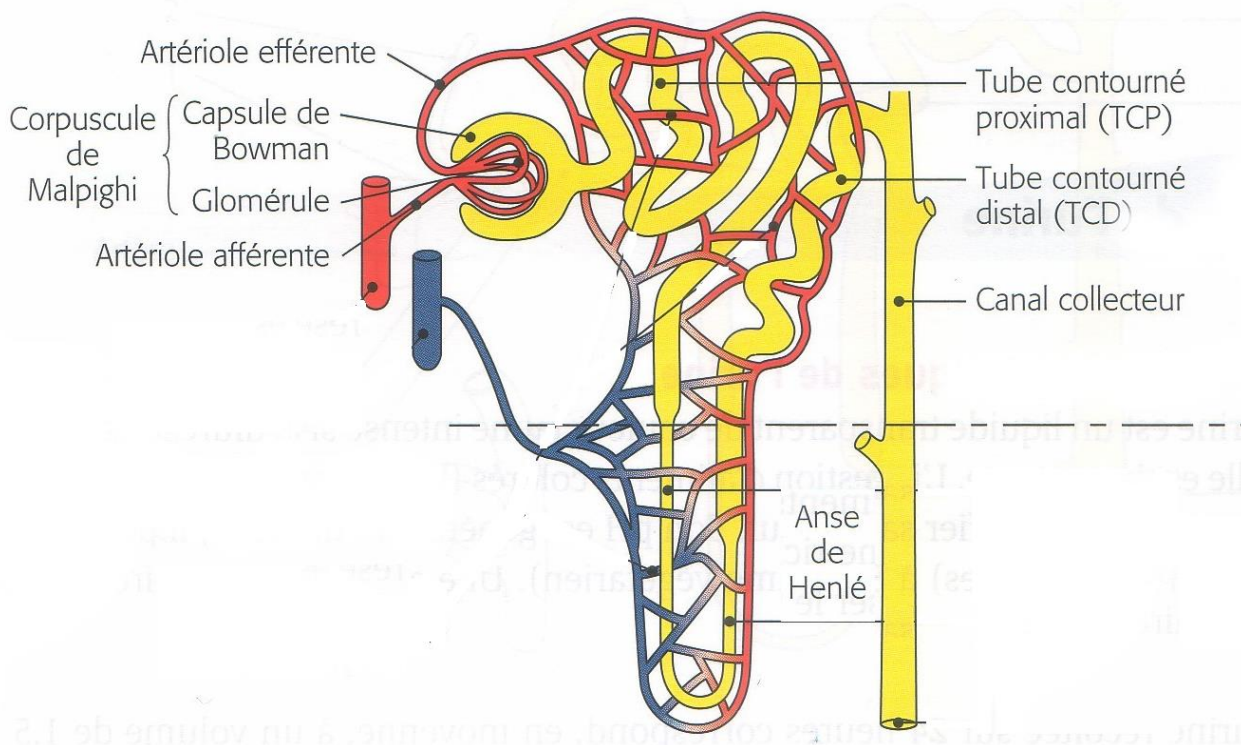
Diurèse = 720 mL/24 h ou $V = 720 / (24 \times 60) = 0.5 \text{ mL} / \text{min}$

$$C = \frac{U}{P} \times V \quad C = \frac{36}{0.36} \times \frac{720}{24 \times 60} = 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$$

Le résultat est inférieur à la valeur de référence ce qui traduit une filtration rénale insuffisante.

3.2.6. Insuffisance rénale

3.2.7. Schéma légendé de néphron. La pathologie se situe au niveau des glomérules (filtration insuffisante)



L'EAU, VECTEUR DE MICROORGANISMES PATHOGÈNES

1. L'eau et les contaminations fécales (25 points)

1.1. Les shigelles

1.1.1. Mécanisme physiopathologique d'une Shigellose.

Trouble digestif avec diarrhée.

- Adhésion de la bactérie (LPS) à la membrane de l'entérocyte.
- Endocytose de la bactérie par internalisation (facteurs bactériens).
- Libération de la bactérie dans le cytoplasme par lyse de la vésicule d'endocytose (facteurs bactériens).
- Extension horizontale aux autres cellules et extension verticale.
- Toxine bactérienne libérée : fuite hydrique, réaction inflammatoire importante (selles purulentes)

1.1.2. Les prélèvements de selles

1.1.2.1. Salmonelles, *Campylobacter*, *Yersinia*

1.1.2.2.

Recherche de Salmonelles :

- isolement sur milieu sélectif (milieu chromogène, SS ou Hektoen) ; incubation 24h à 37°C.
- enrichissement en bouillon (Rappaport ou autre) ; incubation de 18h à 24h à 37°C

Recherche de *Campylobacter* :

- isolement sur milieu riche sélectif (Campyloset, Karmali), incubation en atmosphère microaérophile 48 h à 37°C.

Recherche de *Yersinia enterocolitica*:

- isolement sur milieu sélectif (gélose *Yersinia* CIN) ; incubation 24 h à 30 °C.

1.1.2.3. Milieu favorisant la croissance bactérienne par l'extrait de levure et milieu modérément sélectif, inhibiteur des Gram + (désoxycholate de sodium).

Les shigelles n'utilisent pas le lactose, ni le xylose, pas de production d'acidité, le milieu reste rouge, ni production de sulfure d'hydrogène : bactéries lactose -, saccharose-, xylose-, LDC- et H₂S -,

Colonies incolores sans centre noir.

1.1.2.4. « *Shigella spp* » signifie identification du genre mais plusieurs espèces correspondent au profil obtenu, les caractères biochimiques donnés par la galerie ne permettent pas d'identifier une espèce.

1.1.2.5. L'analyse doit être poursuivie par un sérogroupage : vérifier que la souche n'est pas autoagglutinable puis rechercher l'agglutination avec des sérums contenant des anticorps spécifiques des antigènes caractérisant les groupes de shigelles.

1.2. Les pathovars d'*Escherichia coli*

1.2.1. La flore fécale commensale

Groupe prédominant : bactéries anaérobies strictes.

Rôle majeur : effet barrière (par son abondance, la flore commensale empêche l'implantation ou le développement de germes qui pourraient entraîner des pathologies).

1.2.2. Titre et légende du document 2 :

Titre : Schéma de la paroi d'une bactérie GRAM négatif (*Escherichia coli*).

1 : Porine /

2 : Lipoprotéine de Braun /

3 : Lipopolysaccharides (LPS) /

4 : Membrane externe /

5 : Espaces périplasmiques + peptidoglycane /

- 6 : Membrane plasmique /
- 7 : Peptidoglycane /
- 8 : Protéine intrinsèque /
- 9 Couche de phospholipides.

1.2.3. E.coli O157 : Partie polyosidique du LPS ; LPS situé dans la membrane externe

1.2.4. Le milieu sélectif Mac Conkey

1.2.4.1. Les inhibiteurs du milieu Mac Conkey : Sels biliaires, cristal violet, céfixime.

1.2.4.2. Aspect des colonies d'*E.coli* : Colonies incolores. Absence d'acidification. La bactérie est sorbitol négatif.

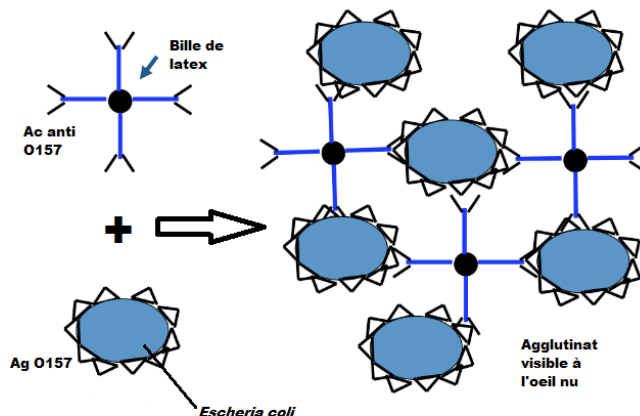
1.2.5. Test d'agglutination au latex

1.2.5.1. Les 4 témoins permettant de vérifier la spécificité de la réaction

- Témoin auto agglutinabilité : Latex contrôle + colonie à tester
- Témoin latex : Latex de contrôle + Contrôle positif
- Témoin positif : Latex sensibilisé + Contrôle positif
- Témoin négatif : Latex sensibilisé + Contrôle négatif

1.2.5.2. Résultats des témoins : Témoin positif : agglutination ; les autres témoins : absence d'agglutination

1.2.5.3. Schéma légendé du principe du test



1.3. Les virus entériques

1.3.1. Légende du document 5

1 : spicule, glycoprotéines

2 : Capside

3 : ADN viral

1.3.2. La caractéristique structurale de résistance dans l'environnement :

Ce virus est plus résistant car il est nu. En effet, ce virus est plus facilement infestant, n'étant pas tributaire de l'état de son enveloppe.

1.3.3. Cycle de multiplication d'un Adenovirus

1 : Reconnaissance du virus et fixation du virus sur un récepteur de la cellule cible.

2 : Internalisation du virus (invagination de la membrane cellulaire, endocytose).

3 : Présence du virus dans une vésicule d'endocytose dans le cytoplasme cellulaire.

4 : Décapsidation du virus et lyse de la vésicule, migration de l'ADN viral dans le noyau.

5 : Réplication de l'ADN virale dans le noyau cellulaire.

6 : Synthèse des protéines virales (transcription en ARNm et traduction en protéine).

7 : Assemblage ADN virale et protéines virales dans le noyau puis migration dans le cytoplasme : formation de nouveau virion

8 : Sortie des nouveaux virus. (PAS de bourgeonnement).

1.3.4.1.

	Culture cellulaire	PCR
Rapidité d'obtention du résultat	24 h à 1 semaine	Moins de 24 h
Locaux et équipements spécifiques	Cellules pour culture à repiquer régulièrement, milieux de culture adaptée. PSM, zone stérile, étuve.	Pièce indépendante, réactifs (amorces, sonde...) coûteux, appareils spécifiques (thermocycleur et système électrophorèse)
Spécificité du diagnostic	Peu spécifique Certains virus non cultivables	Très grande (grande sensibilité)
Mesures de sécurité	Risque de contamination de l'environnement et du personnel	Risque de contamination des échantillons

1.3.4.2. Éléments nécessaires à la réalisation d'une PCR

- Échantillon contenant l'ADN à rechercher
- Amorce d'ADN complémentaire de 2 régions de l'ADN recherché : Primer
- Enzyme de réplication : Taq polymérase
- 4 désoxynucléotides triphosphates (dATP, dTTP, cCTP, dGTP)
- Thermocycleur, électrophorèse en gel agarose

1.4. *Giardia intestinalis*

1.4.1. Cycle monoxène : le parasite ne vit que dans un seul hôte pour sa maturation (= hôte définitif)

1.4.2. Stade parasitaire infestant et voie d'entrée dans l'organisme : forme infestante : Kyste ;
voie d'entrée : contamination par ingestion de kystes

1.4.3. Examen parasitologique

1.4.3.1. Les kystes sont ovoïdes, immobiles, mesurent 8 à 12 µm sur 7 à 10 µm, contiennent deux ou quatre noyaux et quatre flagelles internes, corps parabasaux.

1.4.3.2. L'autre forme est la forme végétative ou trophozoïte ; Fragile, elle ne peut pas survivre dans le milieu extérieur et est sensible à l'action des sucs digestifs.

2. L'eau et les infections nosocomiales (12 points)

2.1. *Legionella*

2.1.1. Définir :

- incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie dans un endroit donné pour une période donnée et rapporté à la population.
- cas nosocomiaux : Infection contractée à l'hôpital, les symptômes apparaissent au moins 48 heures après l'hospitalisation.

2.1.2. Mécanismes de survie d'une bactérie dans un macrophage

- destruction du phagosome
- inhibition de la fusion phagosome-lysosome
- résistance au burst oxydatif.

2.1.3. Dépistage de *Legionella pneumophila* par test immunochromatographique BioNexia™

2.1.3.1. Antigènes solubles : antigène bactérien libéré dans le liquide biologique au cours de l'infection

2.1.3.2. Avantages de cette méthode :

- - rapidité du résultat,
- - détection plus aisée de l'agent infectieux surtout si est difficile à cultiver
- - spécificité du test

2.1.3.3. **Ligne T** : ligne de test : association Ac *anti-Legionella* immobilisés sur zone test avec le complexe immunitaire préformé dans la zone S entre les Ag solubles de *Legionella* présents dans l'urine reconnus par les Ac *anti-Legionella* conjugués à des particules d'or présents à ce niveau. Les complexes immunitaires Ac conjugué/ Ag *Legionella* sont retenus par les Ac *anti-Legionella* fixés. Les particules d'or permettent de visualiser les associations.

Ligne C+ : ligne de contrôle positif et de migration : association Ag de *Legionella* intégré, fixé à la ligne de contrôle C+ avec des Ac *anti-Legionella* conjugués à des particules d'or en excès qui ont migré depuis la zone S.

2.1.3.4. Aspect de la cassette pour un résultat non valide :

Le test est non valide

- - si la ligne C+ n'est pas visible indiquant une migration insuffisante
- des Ac *anti-Legionella* conjugués à des particules d'or
- - si les 2 lignes T et C+ ne sont pas visibles.



2.2. *Aspergillus*

2.2.1. Prélèvement pulmonaire adapté à la recherche d'*Aspergillus* : lavage broncho-alvéolaire, fibroaspiration bronchique, brossage bronchique distal protégé

2.2.2. Distinction entre une contamination et une infection à *Aspergillus* au laboratoire : Lors d'une infection, possibilité d'observation d'éléments fongiques à l'examen direct, culture abondante sur plusieurs prélèvements successifs

2.2.3. Milieu de culture : milieu Sabouraud + chloramphénicol ; la gélose Sabouraud apporte les éléments nutritifs utiles à l'*Aspergillus*, le chloramphénicol inhibe la croissance bactérienne.

2.2.4. Document 9

2.2.4.1. Légende : 1 : vésicule / 2 : phialide / 3 : conidie / 4 : conidiophore

2.2.4.2. Les conidies assurent la reproduction asexuée et la dissémination du champignon. Ces spores, volatiles et de petite taille, sont inhalées et peuvent être responsables de pathologies respiratoires

2.3. Bactéries multirésistantes

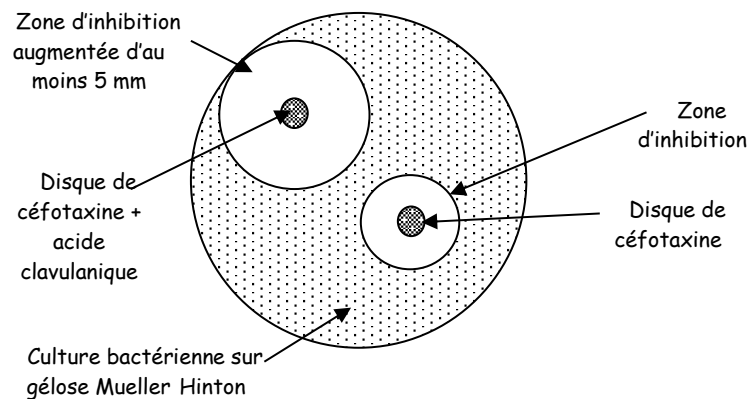
2.3.1. Nature et mode d'action d'une β lactamase : de nature protéique, la β lactamase agit en clivant (hydrolysant) le cycle β lactame des antibiotiques de la famille des β lactamines les inactivant.

2.3.2. Plasmide : molécule d'ADN bicaténaire, circulaire, extra chromosomique, libre dans le cytoplasme, autorépliatif et indépendant de l'ADN bactérien.

Le mécanisme le plus fréquent de transfert entre bactéries est la conjugaison

2.3.3. Méthodes qualitatives et quantitatives de recherche d'une BLSE

2.3.3.1. La présence d'une BLSE se caractérise par une augmentation d'au moins 5mm de la zone d'inhibition autour du disque qui contient la Céphalosporine + l'acide clavulanique par rapport à la zone d'inhibition autour du disque de la même céphalosporine seule



2.3.3.2. céftazidime : antibiotique de la famille des β lactamines

La zone A montre la synergie en « bouchon de champagne » entre la ceftazidime et l'acide clavulanique contenu dans l'association Amoxicilline + acide clavulanique. La ceftazidime retrouve ainsi son activité et inhibe la BLSE.

3. Les eaux naturelles et les parasites (3 points)

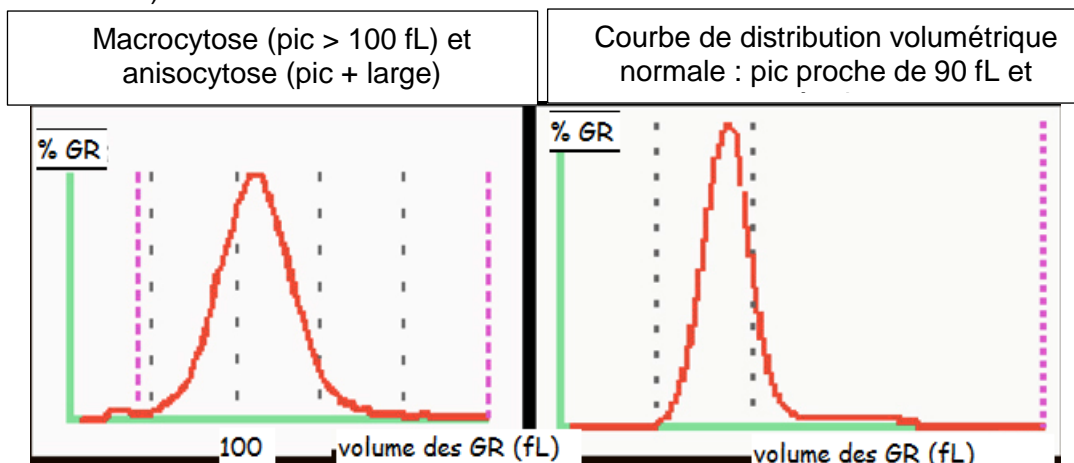
La Bilharziose

- 3.1. Mode de contamination : transcutanée lors de baignades dans de l'eau douce contaminées
Forme infestante : larves furcocercaires présentes dans l'eau qui se fixent à la peau et pénètrent après action d'enzymes lytiques secrétées.
- 3.2. Hôte intermédiaire : mollusque aquatique. Le miracidium dans le mollusque bourgeonne et donne des milliers sporocystes
Hôte définitif : l'homme car il héberge les formes adultes.
- 3.3. Élément parasitaire recherché : œufs
Critères d'identification : grande taille des œufs, forme allongée, position de l'éperon.

LES ALARMES : VIGILANCE ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES AU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE

1. Alarmes révélant des anomalies érythrocytaires (19 pts)

- 1.1. Les résultats de l'hémogramme révèlent : une (hyper) leucocytose discrète, une anémie franche macrocytaire normochrome avec anisocytose forte, régénérative.
- 1.2. Les intervalles des valeurs physiologiques sont obtenus suite à des mesures effectuées sur un panel de patients représentatifs et en bonne santé.
- 1.3. Le graphe (% ou nombre de GR = f(volume des GR en fL) montre une courbe décalée vers la droite (pic > 100 fL) indiquant la macrocytose et plus large (ou avec deux pics = double population d'hématies) ce qui révèle l'anisocytose (plus grande variabilité de taille des hématies).



- 1.4. Description de la morphologie des anomalies soulignées :
 - Macrocyte : hématie de diamètre supérieur au diamètre normal (> 7 µm)
 - Sphérocytes : hématies qui apparaissent sans halo clair, plus foncées et souvent plus petites
 - Érythroblaste acidophile ; cellule ronde et régulière de 8 à 10 µm de diamètre, cytoplasme acidophile proche de celui des hématies, noyau rond centré ou excentré, à chromatine très dense, sans granulation.
- 1.5. Erreur par excès de la numération des leucocytes s'il y a des érythroblastes circulants : lors du dénombrement des leucocytes, l'automate compte toutes les cellules nucléées parmi lesquelles les érythroblastes (EB) .

1.6. Numération des leucocytes corrigée

$$= \frac{N \text{ leucocytes} \times 100}{100 + \% EB}$$

$$= \frac{11 \times 10^9 \times 100}{100 + 10} = 10 \times 10^9/L$$

Il n'y a donc pas de leucocytose (résultat compris dans les valeurs physiologiques entre 4 et 10 10⁹/L)

- 1.7. L'hémolyse physiologique par les macrophages tissulaires conduit à la séparation des différents composants de l'hémoglobine :
- Le fer est stocké ou réutilisé
 - La globine (protéine) est dissociée en différents acides aminés pour de nouvelles synthèses protéiques
 - L'hème est dégradé en bilirubine non conjuguée (BNC) qui est transportée dans le sang jusqu'au foie par l'albumine. Dans le foie, la BNC est conjuguée à l'acide glucuronique. La bilirubine conjuguée passe par les voies biliaires et s'élimine dans les selles sous forme de pigments (stercobilinogène). Une partie des pigments est réabsorbée et éliminée par les urines.
- 1.8. Une hyperhémolyse pathologique est repérée grâce au dosage sérique de la bilirubine libre (BNC).
Le résultat est supérieur à la valeur normale ce qui indique une dégradation excessive d'hème.
- 1.9. L'haptoglobine est une protéine qui permet le transport de l'Hb plasmatique jusqu'au foie. Sa concentration sérique faible témoigne de sa « consommation » et donc d'une hyperhémolyse (intra-vasculaire)
- 1.10. Légendes de la structure d'une IgM
- 1- Chaîne légère
 - 2- Partie variable de la chaîne légère (VL)
 - 3- Partie constante de la chaîne légère
 - 4- Partie variable de la chaîne lourde (VH)
 - 5- Partie constante de la chaîne lourde (CH)
 - 6- chaîne lourde
 - 7- Chaîne J
 - 8- Ponts disulfures
- 1.11. Paratope = Site de reconnaissance et de liaison à un épitope antigénique = repliement VH+ VL
- 1.12. Les autoanticorps se fixent sur les hématies circulantes du patient. La fixation des Ac entraîne l'activation du complément et la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Cela conduit à la lyse des hématies = hyperhémolyse (intravasculaire)

2. Alarmes leucocytaires (15 points)

2.1- Cas A : bilan sanguin réalisé chez un homme de 42 ans

- 2.1.1. Analyse optique basée sur la diffraction d'un faisceau lumineux permettant de classer les cellules en fonction de leur taille et de leur activité peroxydasique (cytochimie). Cette analyse est combinée à la cytométrie de flux qui permet le passage individuelle des cellules devant le dispositif de détection.
- 2.1.2. LUC : *Large Unstained Cell* = grande cellule (point haut de l'axe des ordonnées) et non « marquée » c'est-à-dire sans granulations ni peroxydase (points à gauche de l'axe des abscisses) → En haut et à gauche du graphe
- 2.1.3. Paramètres à contrôler sur le frottis : Cytologie des plaquettes (estimation du nombre et recherche d'agrégats pour confirmer ou non la thrombopénie et la présence des agrégats signalés par l'automate) + cytologie des leucocytes et formule leucocytaire (pour identifier les grandes cellules nommées « LUC » et vérifier la formule leucocytaire) + cytologie des hématies (en lien avec l'anémie)

2.1.4. Lymphoblaste = Cellule immature de la lignée lymphoïde.

Morphologie d'un lymphoblaste = Cellule arrondie, grande (15-20 µm), RNC élevé (80 -90%), noyau à chromatine fine et lâche et 1 à plusieurs nucléoles fréquents, cytoplasme basophile sans granulation.

2.1.5. Précurseurs : myéloblaste, – Promyélocyte – myélocyte – métamyélocyte.

Évolution : diminution de la taille (sauf pour le promyélocyte parfois + grand que le myéloblaste), évolution des granulations (quelques granulations primaires azurophiles qui deviennent très nombreuses puis apparition des granulations spécifiques alors que disparaissent les granulations primaires) + évolution du cytoplasme (basophile puis acidophile) et déformation du noyau (rond – aplati-incurvé puis lobé) avec condensation de la chromatine et disparition des nucléoles.

2.1.6. La moelle est colonisée par plus de 20% de blastes → le patient est atteint d'une leucémie aiguë. Cela explique l'origine de l'anémie normochrome normocytaire (insuffisance de la lignée érythroblastique) et de la thrombopénie (origine centrale = insuffisance très probable des MGC) ainsi que la présence de blastes dans le sang (signalés en « LUC » par l'automate)

2.2- Cas B : un faible pourcentage de LUC peut aussi être signalé lors d'une mononucléose infectieuse (MNI), maladie infectieuse due au virus Epstein Barr (EBV)

2.2.1. Étape du western blot pour la recherche des IgG et IgM anti-EBV

- 1- incubation des bandelettes avec le sérum dilué du patient
- 2- lavage
- 3- ajout du conjugué adéquat (pour révéler IgM ou IgG) couplé à la peroxydase + incubation
- 4- lavage
- 5- ajout du substrat + incubation selon le temps recommandé
- 6- lavage

2.2.2. Spécificité du conjugué = Anticorps anti-isotype (chaîne lourdes γ) des IgG humaines

2.2.3. Intérêt : Pour connaître l'ancienneté de l'infection et distinguer une infection aiguë (en cours) d'une infection protectrice acquise lors d'une infection ancienne :

- Infection récente et en cours : IgM et +/- IgG
- Infection ancienne : IgG seulement

3- Vigilance en hémostase (6 points)

3.1 TQ : exploration de la voie exogène de la coagulation
TCA : exploration de la voie endogène de la coagulation
Fibrinogène : quantification d'un facteur du tronc commun

3.2 Déficit de l'ensemble des facteurs de coagulation ou déficit d'au moins un des facteurs de la voie commune ou présence d'un inhibiteur

3.3 Des caillots visibles dans le tube de prélèvement témoignent d'un début de coagulation dans le tube donc de la consommation de facteurs de coagulation. Les tests de coagulation réalisés avec ce plasma sont donc perturbés et les résultats erronés.

3.4 L'héparine potentialise l'action de l'antithrombine III (ATIII) ce qui ralentit l'activité de la thrombine libre. Elle a donc un rôle dans la régulation physiologique de la coagulation. Une

erreur de prélèvement (mauvais ordre des tubes de prélèvement, cathéter contaminé par de l'héparine...) peut conduire parfois à la contamination du prélèvement par de l'héparine.

3.5 Temps de Thrombine (TT) = mesure de temps de coagulation (test chronométrique) d'un plasma en présence de calcium et de thrombine en quantité connue et limitante. L'allongement du TT indique la présence d'un inhibiteur de la thrombine dans le plasma.

3.6 L'allongement du TT explique celui du temps de Quick et du TCA : il est lié à la présence d'héparine qui inhibe la thrombine, facteur de la voie commune. Le technicien doit refaire les analyses sur un nouveau prélèvement.

SESSION 2017

E2 Mathématiques

2017 corrigé

Exercice 1 : (10 points)

PARTIE A : Étude quantitative du problème

1. (a) Avec un débit de 20 cm^3 par seconde, on met 20×150 soit $3\,000 \text{ cm}^3$ au bout de 150 s. Donc 3 litres ont été ajoutés dans le réservoir aux 2 litres de concentré de parfum. Au total, il y aura bien 5 litres dans ce réservoir au bout de 150s.

(b) Pour remplir totalement ce réservoir il faut ajouter 8 litres d'éthanol soit $8\,000 \text{ cm}^3$. Il faudra donc $\frac{8000}{20}$ soit 400 s pour remplir cette cuve.

2. (a) Pendant les 400 premières secondes le réservoir se remplit donc la quantité d'éthanol Q augmente. Ensuite de l'éthanol pur entre toujours mais un mélange d'éthanol-parfum en ressort par le trop-plein. Il y a donc encore une augmentation de la quantité d'éthanol. Conclusion la quantité Q en fonction du temps augmente. Cette fonction sera donc croissante.

(b) C'est la courbe n°3 qui représente la quantité Q en fonction du temps.

Dans une première phase (le remplissage) la quantité augmente de façon linéaire (proportionnalité entre quantité et temps grâce au débit constant) puis dans un second temps (trop-plein) la quantité d'éthanol augmente toujours comme indiquée à la question précédente.

PARTIE B : Une équation différentielle

1. L'équation différentielle (Eo) est du modèle $y' + a y = 0$ avec $a=0,002$. Donc d'après le cours, les solutions de (Eo) sont les fonctions de la forme $k e^{-0,002 t}$ avec k une constante réelle.

2. La fonction constante a est solution particulière de (E) donc elle vérifie cette équation.

D'où $0 + 0,002 a = 20$ soit $a = \frac{20}{0,002} = 10\,000$.

3. Les solutions de l'équation différentielle (E) sont donc de la forme $k e^{-0,002 t} + 10\,000$.

4. La fonction Q solution de (E) vérifie la condition $Q(400)=8\,000$.

D'où $k e^{-0,002 \times 400} + 10\,000 = 8\,000$ soit $k \approx -4451,1$. Conclusion $Q(t) = 10\,000 - 4451,1 e^{-0,002 t}$.

PARTIE C : Étude d'une fonction

1. Si $t \rightarrow +\infty$ alors $-0,002 t \rightarrow -\infty$ d'où $e^{-0,002 t} \rightarrow 0$ donc $Q_1(t) \rightarrow 10\,000$.

La droite d'équation $y = 10\,000$ est donc asymptote horizontale à la représentation graphique de Q_1 .

2. Calculons la dérivée de Q_1 :

$$Q_1'(t) = 0 - 4451,1 \times -0,002 e^{-0,002 t} = 8,9022 e^{-0,002 t}.$$

Étudions le signe de cette dérivée :

$e^{-0,002 t}$ et 8,9022 sont toujours strictement positif donc la dérivée est strictement positive.

La fonction est donc strictement croissante sur $[400 ; + \infty [$.

On vérifie ainsi la réponse donnée à la question A-2-(a).

3. Il faut donc chercher t tel que $\frac{Q_1(t)}{10000} = 0,85$. En résolvant cette équation, en utilisant une table ou en utilisant la fonction trace d'une calculatrice etc. on obtient $t = 544$.

La proportion d'éthanol dans le réservoir vaut 85% au bout d'environ 544 secondes.

4. Réponse (c).

Vérification non demandée dans le sujet

Par exemple avec $A = 8\ 100$, on obtient pas à pas avec cet algorithme

T	400	410	420	430
$Q_1(T)$	$\approx 8\ 000$	$\approx 8\ 040$	$\approx 8\ 078$	$\approx 8\ 116$
Condition Tant que	Vrai	Vrai	Vrai	Faux

L'algorithme affiche alors 430 qui est une valeur approchée par excès de l'équation $Q_1(t) = 8\ 100$

Exercice 2 : (10 points)

PARTIE A : Défauts de fabrication

1. Il faut calculer $P(A \cap B)$. Or les événements sont indépendants donc $P(A \cap B) = P(A) \times P(B)$
On obtient alors avec les données de texte $P(A \cap B) = 0,05 \times 0,02$ soit 0,001.

2. Au moins un défaut est l'événement $A \cup B$. Or $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$.
D'où la probabilité que le verre soit défectueux est de $0,05 + 0,02 - 0\ 001$ soit de 0,069.

PARTIE B : Vérification du lot

1. Expérience à deux issues possibles : « verre défectueux » (succès) ou « verres sans défaut » (échec). Donc $P(\text{succès}) = p = 0,069$.

Expériences identiques et indépendantes répétées 20 fois (*assimilation à un tirage avec remise*).
D'où X suit une loi binomiale de paramètres 20 et 0,069.

2. Il faut calculer $P(X \geq 5)$ soit $1 - P(X \leq 4)$ pour pouvoir utiliser au mieux la calculatrice.
 $P(X \geq 5) = 1 - 0,9899 \approx 0,01$.

PARTIE C : Diamètre du buvant du verre

1. A la calculatrice, on obtient $P(45,8 \leq D \leq 46,3) \approx 0,59$.

2. On estime qu'avec une loi normale de paramètres m et σ , $P(m - 2\sigma \leq D \leq m + 2\sigma) \approx 0,95$.
Donc $a \approx 2 \times 0,3$ soit $a \approx 0,6$

PARTIE D : Brillance des verres

1. $P(T \leq t) = F(t) - F(0)$ où F est une primitive de $\lambda e^{-\lambda t}$.

$$F(t) = -e^{-\lambda t} \text{ d'où } P(T \leq t) = (-e^{-\lambda t}) - (-e^{-\lambda \times 0}) = (-e^{-\lambda t}) - (-1) = 1 - e^{-\lambda t}.$$

2. $P(T \leq 24) = 0,93$ donc $1 - e^{-\lambda \times 24} = 0,93$ soit $e^{-\lambda \times 24} = 0,07$.

En utilisant le logarithme népérien on obtient $-24 \lambda = \ln(0,07)$ soit $\lambda \approx 0,11$.

3. On sait que pour une loi exponentielle de paramètre λ , l'espérance mathématique est $\frac{1}{\lambda}$.

Donc $E(T) \approx 9$.

En moyenne ce dispositif fonctionne correctement pendant 9 mois.

4. 4 ans correspondent à 48 mois. Calculons donc $P(T > 48)$ soit $1 - P(T \leq 48) = 1 - (1 - e^{-0,11 \times 48})$

D'où $P(T > 48) = e^{-5,28} \approx 0,005$.

La probabilité que la durée de vie soit supérieure à 4 ans n'est pas supérieure à 1 %.

Partie I : Des anticoagulants ou fluidifiants sanguins

A. Les coumariniques

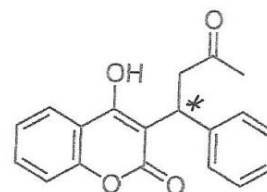
Q1 Les deux fonctions A et B

A : fonction cétone

B : fonction ester

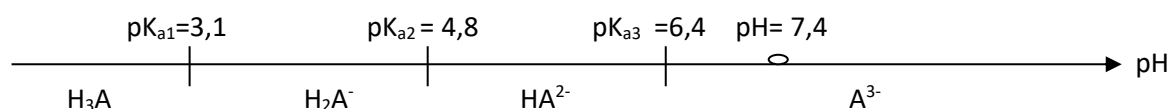
Q2 Un carbone asymétrique est un atome de carbone qui est lié à 4 atomes ou groupes d'atomes différents

Q3 La molécule de coumaphène ne comporte qu'un seul atome de carbone asymétrique repéré par le symbole (*)



Q4 Espèce majoritaire dans le plasma sanguin

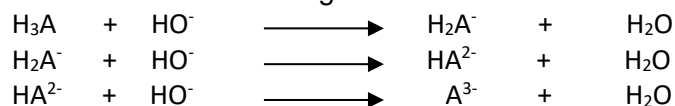
On trace le diagramme de prédominance des formes acido- basique liées à l'acide citrique



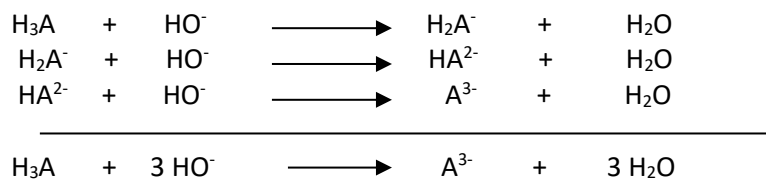
Le diagramme fait apparaître qu'à pH = 7,4 c'est l'espèce A³⁻ qui prédomine

B. Les ions citrates

Q5 Équations relatives aux titrages



Q6 On fait la somme des 3 équations



On retrouve l'équation bilan de la réaction support du titrage donnée dans le texte

Q7 À l'équivalence les réactifs sont introduits dans les proportions stœchiométriques de l'équation de la réaction de dosage

À l'équivalence $\frac{n_{\text{H}_3\text{A}} \text{ introduits}}{1} = \frac{n_{\text{HO}^-} \text{ versés}}{3}$ soit $C \times V = \frac{C' \times V_{\text{éq}}}{3}$ soit $C = \frac{C' \times V_{\text{éq}}}{3V}$

Q8 À l'équivalence le volume de soude versé est V_E = 26,9 mL (27mL). On obtient ce résultat en prenant le pic de la courbe dérivée dpH/dV_B ou en utilisant la méthode des tangentes.

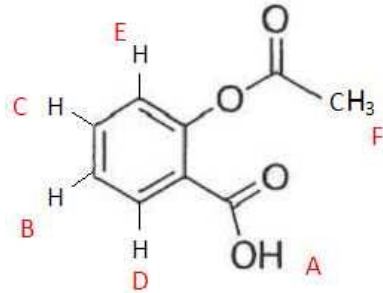
$$C = \frac{C' \times V_{\text{éq}}}{3V}$$

$$C = \frac{0,1 \times 26,9}{3} = 0,089 \text{ mol.L}^{-1}$$

Le résultat obtenu est assez éloigné du résultat attendu environ $0,09 \text{ mol.L}^{-1}$ pour $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. L'écart peut provenir de la concentration d'hydroxyde de sodium préparée trop longtemps à l'avance et dont la concentration ne serait plus de $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. Des erreurs peuvent également être commises lors du prélèvement des 10mL d'acide citrique.

C- L'aspirine, une espèce fluidifiante

- Q9 C'est la réaction d'estérification
 Q10 C'est une réaction lente, limitée et athermique
 Q11 X est l'acide éthanoïque $\text{CH}_3\text{-COOH}$
 Q12 Y est la molécule d'eau H_2O
 Q13 Analyse du spectre RMN de l'aspirine



δ (ppm)	Multiplicité du signal	Nombre de protons	Identification des protons	Identification des protons voisins
2,4	Singulet	3	F	Aucun
4,8	Singulet	1	A	Aucun
7,2	Doublet	1	E	C
7,35	triplet	1	B	C et D
7.6	Triplet	1	C	B et E
8,2	doublet	1	D	B

Le groupe COOH est attracteur et déblindé les protons.
 Le groupe O-CO-CH_3 est faiblement donneur.
 Les effets s'exercent sur les sites ortho et plus faiblement en para. Il s'agit bien du spectre RMN de l'aspirine.

Partie II : La viscosité du sang

Q14 Au cours de la chute, la bille est soumise aux 3 forces suivantes : son poids \vec{P} , la poussée d'Archimède \vec{F} exercée par le sang, la force de frottement fluide \vec{f}

$$\text{Poids de la bille : } \vec{P} = m_{\text{bille}} \cdot \vec{g} = r_B V_B \cdot \vec{g}$$

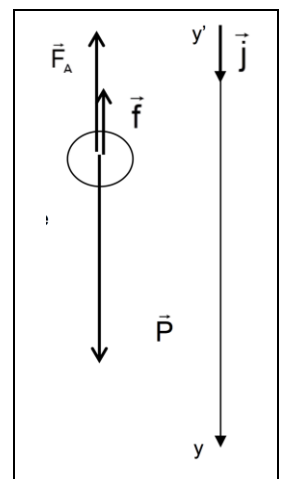
$$\text{Poussée d'Archimède : } \vec{F}_A = -m_{\text{sang}} \cdot \vec{g} \text{ où } m_{\text{sang}} \text{ est la masse de sang}$$

$$\text{déplacé par la bille, } \vec{F}_A = -m_{\text{sang}} \cdot \vec{g} = -r_{\text{sang}} V_B \cdot \vec{g}$$

$$\text{Force de frottement de sens opposé à celui du vecteur vitesse } \vec{v} \cdot \vec{f} = -K \cdot \vec{v}$$

Avec ($K = k \cdot \eta \cdot R$)

Q15 $\vec{f} = -k \cdot \eta \cdot R \cdot v_{\text{lim}} \vec{j}$ lorsque la bille a atteint sa vitesse limite (voir schéma ci-contre)



Entre les traits A et B, la bille a atteint la vitesse limite elle a un mouvement rectiligne et uniforme : la première loi de Newton (principe d'inertie) indique que les forces se compensent. Alors $\Sigma \vec{F}_{\text{ext}} = \vec{0}$

$$\vec{P} + \vec{F}_A + \vec{f} = \vec{0}$$

La longueur de la flèche P est égale à la somme des longueurs des flèches F_A et f

Q16 Pour connaître le coefficient de viscosité dynamique du sang on doit régler la température sur le viscosimètre. En effet le coefficient de viscosité dynamique dépend du coefficient de viscosité de l'eau qui lui-même dépend de la température (voir graphe du coefficient de viscosité de l'eau en fonction de la température).

Q17 Sous l'action de la force centrifuge, les composants solides se trouvant dans le sang, sont entraînés vers le fond du tube dans lequel le sang est contenu. La force centrifuge agit alors comme une décantation accélérée. Elle permet de séparer le plasma des globules rouges et des globules blancs.

Q18 Le taux d'hématocrite se détermine en divisant la hauteur de la partie globulaire (h = 2,3 cm) par la hauteur totale des parties plasmatiques et globulaires (H = 5,2 cm) et en multipliant par 100

$$T = \frac{h}{H} \times 100 = \frac{2.3}{5.2} \times 100 = 44,2 \%$$

Le taux d'hématocrite est compris entre 40% et 52%, il est donc normal.

Q19 La vitesse de la bille du viscosimètre est égale à $V = \frac{L}{\Delta t} = \frac{0,2}{27,3} = 7,32 \times 10^{-3} m/s$

On tire de l'expression de la vitesse donnée dans le document 2 l'expression du coefficient de viscosité

$$\eta = \frac{2r^2 \times g}{9 \times v} \times (\rho_{\text{sang}} - \rho_B) = \frac{2 \times (10^{-3})^2 \times (1060 - 1050) \times 9,81}{9 \times 7,32 \times 10^{-3}} = 2,978 \times 10^{-3} \text{kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$$

$$\eta_{\text{relative}} = \eta_{\text{sang}} / \eta_{\text{eau}} = 2,978.10^{-3} / 0,910^{-3} = 3,31$$

Q20 Le patient ne souffre pas d'hyperviscosité car sa viscosité relative est comprise entre 3 et 4.

LES CONSEQUENCES DE L'OBESITE

1-Dyslipidémie (13 points)

1.1. Aspect du sérum

1.1.1. Un sérum non limpide est riche en lipoprotéines volumineuses de type chylomicrons ou VLDL.

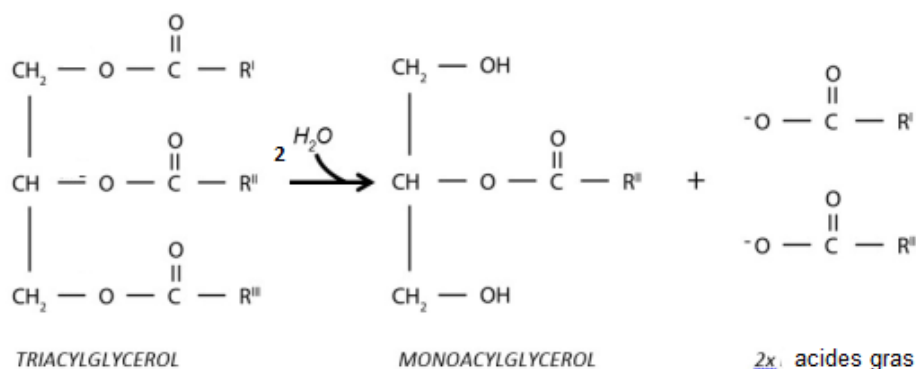
1.1.2. Le test de crémage permet de confirmer ou non la présence de chylomicrons dans le sérum. Ce test est basé sur la faible densité des chylomicrons : s'ils sont présents, ils remontent à la surface du sérum lors de l'incubation à 4°C pendant 12h (crémage).

1.2. Dosage des triglycérides

1.2.1. En passant de 37°C à 20-25°C, il faudrait allonger le temps d'incubation. L'objectif est de permettre aux réactions d'être totales (principe de la méthode en point final). Or à 25°C, les vitesses de réactions sont moins élevées. Il faut donc augmenter le temps de réaction.

1.2.2. La fiche de programmation de l'automate indique « Limite test (Conc.).....11 ». 11 mmol/L représentent la limite de linéarité du dosage. Si la valeur « patient » dépasse cette limite, l'échantillon doit être dilué et redosé par l'automate.

1.2.3. La réaction de digestion d'un triglycéride catalysée par la lipase pancréatique :



1.2.4. Les chylomicrons étant de grosses particules, ils sortent des entérocytes par exocytose (comme d'autres macromolécules ou particules).

1.3. Étude des lipoprotéines plasmatiques

1.3.1. La structure générale d'une lipoprotéine :

- le cœur hydrophobe avec les triglycérides et les esters de cholestérol
- une enveloppe avec une monocouche de phospholipides (partie liposoluble coté interne), de cholestérol et de protéines.

1.3.2. Les VLDL transportent les triglycérides endogènes (produits par le foie) aux tissus. Les HDL transportent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie (épuration).

1.3.3. Le dosage indirect des C-HDL après une étape de précipitation signifie qu'un réactif précipitant précipite les autres lipoprotéines (LDL, VLDL contenant l'apoprotéine apoB 100) dans un premier temps. Puis le cholestérol contenu dans le surnageant (des HDL qui n'ont pas été précipitées) est dosé.

2- Insulinorésistance et diabète (13 points)

2.1- Insulinorésistance

2.1.1. L'insulinorésistance correspond à une diminution de la réponse biologique des tissus cibles à l'insuline.

2.1.2. Le mécanisme qui permet d'activer ou d'inhiber la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase est un phénomène de phosphorylation et de déphosphorylation (rôle des kinases).

2.1.3. Les voies métaboliques et rôle physiologiques de ces enzymes dans le foie et les muscles.

Enzyme	Voie métabolique	Rôle dans le foie	Rôle dans le muscle
glycogène phosphorylase	glycogénolyse	Libération de glucose pour la régulation de la glycémie	Libération de Glucose-phosphate pour assurer les besoins énergétiques du muscle
glycogène synthase	glycogénogénèse	Stockage du glucose	Stockage du glucose

2.1.4. L'insulinorésistance conduit à une augmentation de la glycémie. Le glucose pénètre moins efficacement dans les muscles et le foie (moins de transporteurs membranaires, moins de stockage du glucose sous forme de glycogène).

2.2- Diabète de type 2

2.2.1. Le terme « glyqué » indique qu'une chaîne glucidique a été fixée sans intervention d'enzyme.

2.2.2. L'HbA1c est un bon marqueur de suivi des diabètes car elle reflète la glycémie des trois mois précédents (durée de vie moyenne des hématies dans lesquelles la glycation éventuelle de l'hémoglobine est irréversible). Le dosage de l'HbA1c permet donc un suivi plus efficace qu'une glycémie ponctuelle.

2.2.3. Le % d'HbA1c correspond au pourcentage par rapport à l'hémoglobine totale.

2.2.4. HPLC = Chromatographie Liquide Haute Performance

2.2.5. Groupement fonctionnel d'une résine échangeuse de cations :

Support avec Groupement NÉGATIF lié par covalence au support (**phase stationnaire**)/ CATION (contre ion positif échangeable)



2.2.6. Le dosage est réalisé à partir de sang total puisque l'Hb est localisée dans les hématies. Un prétraitement permet l'hémolyse (libération de l'Hb) et la filtration avant l'injection dans l'appareil.

2.2.7. La glycation provoque une modification de charge (voire de forme) de l'hémoglobine qui diminue ainsi son affinité pour la phase stationnaire. L'HbA1c est donc éluée plus rapidement.

2.2.8. Le pic retenu pour le calcul est le pic SA1c (fraction Stable de l'HbA1c – la fraction LA1c correspond à une forme dite Labile)

Aire totale. = 1060,7 (→ 100 %)

Aire SA1c = 59,58 (→ % HbA1c à calculer)

% HbA1c = $59,58 \times 100 / 1060,70 = 5,6 \%$ (ou si calcul simplifié : $60 \times 100 / 1000 = 6 \%$)

Conclusion : valeur comprise dans les normes physiologiques (4,5 à 6 %) = La glycémie du patient est donc stabilisée. Le traitement est efficace.

3- Maladies hépatobiliaires (14 points)

3.1- Stéatose hépatique « métabolique »

3.1.1. Une augmentation des taux de transaminases (l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST)) et de γ -GT (γ -glutamyltransférase) dans le sérum associée à l'atteinte hépatique témoigne d'une cytolysse des hépatocytes qui entraîne une libération de ces enzymes hépatocellulaires.

3.1.2. La localisation subcellulaire détermine la vitesse de libération des enzymes par cytolysse. L'AST étant majoritairement dans les mitochondries, elle est libérée plus tardivement.

3.1.3. L'activité enzymatique est basée sur la mesure de la V_{max} (vitesse initiale à saturation de substrats,) car $V_{max} = k \times [E] T$. Dans cette technique, la vitesse initiale est mesurée en continu au pH et température optimum.

Données :

Substrat	L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	Glycylglycine
K_M	650 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	3 mmol.L^{-1}
Concentration dans le milieu réactionnel (on néglige la dilution par les 10 μL d'échantillon patient)	3.2 mmol.L^{-1}	110 mmol.L^{-1}
$[S] / K_M$	5	40

$[S] > K_M$ pour les deux substrats → la saturation est donc plus ou moins assurée : la Vitesse Initiale tend donc vers V_{max} .

3.1.4. L'absorbance augmente au cours du temps. On détecte l'apparition d'un produit (5-amino-2-nitrobenzoate).

3.1.5. La fiche technique indique :

- Activité en UL = $\Delta A / \text{min} \times \text{facteur}$
- Facteur = $VT \times 1000 / (9,5 \times VE \times L)$

D'après les paramètres de l'analyseur :

$VT = 0.010 \text{ mL} + 0.200 \text{ mL}$

$VE = 0.010 \text{ mL}$

$L = 1 \text{ cm}$

Donc Facteur = $0.210 \times 1000 / (9.5 \times 0.010 \times 1)$

3.1.6. 178 laboratoires effectuaient ce dosage selon la technique *Thermo Sc.* en 2010.

3.1.7.Le coefficient de variation CVTr donné dans le tableau mesure la reproductibilité inter laboratoire.

3.1.8.Le biais permet d'évaluer la justesse = (moyenne d'un ensemble de valeurs – valeur cible). On exprime généralement le biais relatif (biais x 100 / valeur cible).

3.1.9.L'insuffisance hépatocellulaire correspond à une diminution des fonctions normales des hépatocytes parmi lesquelles la production (sécrétion) d'albumine. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, il y a donc une diminution de l'albuminémie

3.2- Cholestase

3.2.1.La cholestase = diminution ou interruption de la sécrétion biliaire.

3.2.2.Légende :

- 1- Foie
- 2- Vésicule biliaire
- 3- Canal cystique
- 4- Duodénum
- 5- Canal hépatique commun
- 6- Canal cholédoque
- 7- Estomac

3.2.3.L'ictère est dû à l'accumulation plasmatique de bilirubine (libre ou conjuguée). La bile contient de la bilirubine conjuguée. Un blocage de la sécrétion biliaire empêche l'élimination de la bilirubine conjuguée qui s'accumule. Le principal marqueur plasmatique associé à la cholestase est donc la bilirubine conjuguée.

LES SOINS MIS EN CAUSE DANS LES INFECTIONS

1. Les infections au sein de l'établissement hospitalier (10,5 points)

1.1. *Staphylococcus aureus* et sa détection

1.1.1. Définir

Infections nosocomiales : infections contractées lors d'un séjour dans une structure de soins dont les signes apparaissent 48h après l'admission.

Facteurs iatrogènes : facteurs liés aux soignants (médecin)

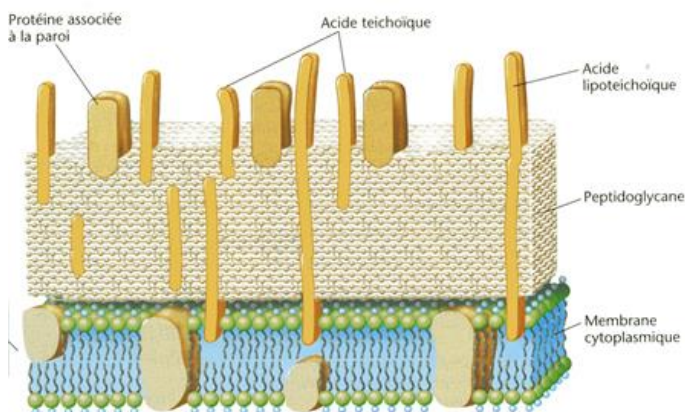
1.1.2. Schématiser et légènder la structure bactérienne portant l'acide lipoteichoïque

Schéma de la paroi d'une bactérie Gram positif

Les acides lipoteichoïques, polymères de ribitol, sont reliés à la partie lipide des phospholipides de la membrane cytoplasmique de la bactérie. Ils traversent ainsi toute la couche de peptidoglycane.

Figure 4.31 p 77

Biologie des micro-organismes
11^{ème} édition Brock



1.1.3. Décrire le mécanisme d'une bactériémie d'origine thromboembolique

La porte d'entrée est transcutanée (brèche cutanée traumatique ou chirurgicale, corps étranger, brûlures). Le foyer se constitue au voisinage de la porte d'entrée et consiste en un caillot ou thrombus (fibrine, éléments figurés du sang, bactéries). De ce thrombus se détachent des fragments qui ensemencent massivement le sang : bactériémie. Des métastases septiques disséminées peuvent apparaître.

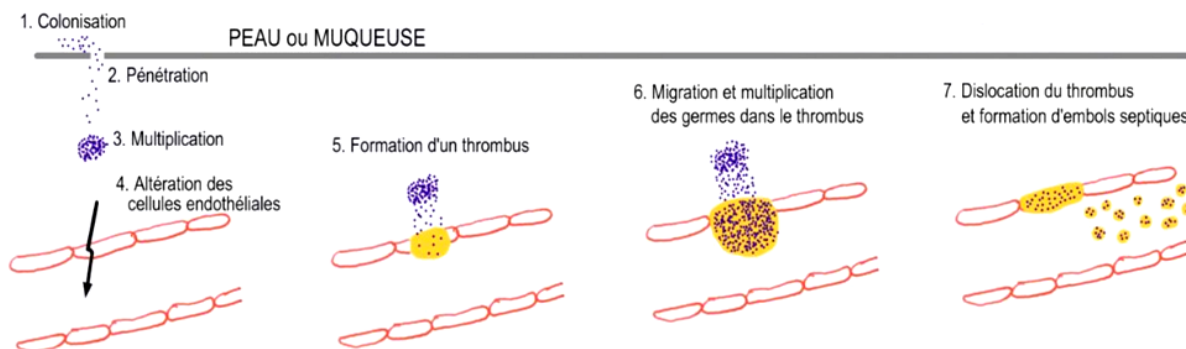


Figure 1 : Mécanisme simplifié des bactériémies d'origine thrombo-embolique
© Pascal Fraperie

1.1.4. Citer un autre mécanisme de bactériémie et son étiologie

- Bactériémie à point d'entrée lymphatique :

Étiologie souvent digestive. Les bactéries pathogènes traversent la muqueuse intestinale et se multiplient au niveau des ganglions mésentériques qui constituent le foyer d'où partent les bactéries vers le sang.

- Bactériémie endocarditique :

Étiologie cardiaque : des bactéries provenant de brèches vasculaires colonisent des lésions préexistantes de l'endocarde et sont régulièrement déversées dans la circulation sanguine.

1.1.5. Préciser le rôle des principaux constituants de la gélose Chapman

- Chlorure de sodium à 75 g/L : élément sélectif car *Staphylococcus* halophile
- Mannitol : source de carbone et d'énergie
- Rouge de phénol : indicateur de pH montrant l'utilisation du mannitol par la bactérie

1.1.6. Justifier l'aspect caractéristique des colonies de *Staphylococcus aureus*

Colonie opaque avec milieu jaune car mannitol positif. La fermentation du mannitol par la bactérie conduit à la production de molécules acides qui font virer le rouge de phénol au jaune.

1.2. Antibiogramme des souches responsables d'infections nosocomiales

1.2.1. Expliquer le mode d'action des β lactamines

Les β lactamines se fixent sur la transpeptidase (protéine liant le peptidoglycane : plp) ce qui empêche la transpeptidation, c'est-à-dire le pontage des peptides du peptidoglycane. Le peptidoglycane est donc plus fragile et sensible aux variations de pression osmotique

1.2.2. Interpréter les résultats de l'antibiogramme

Diamètre d'inhibition Pénicilline G : 27 mm avec bords nets donc > 26mm : pénicillinase

Diamètre d'inhibition céfoxitine : 24 mm donc recherche de plp additionnel. Certaines souches de *Staphylococcus aureus* ont une résistance non enzymatique due à la diminution de l'affinité des PLP (protéines liant les pénicillines) pour les β lactamines. Cette diminution est due à la synthèse d'une nouvelle protéine : PLP2 codée par le gène *mecA*.

Les souches de *Staphylococcus* résistantes à la pénicilline G et à la céfoxitine sont appelées SARM (*S.aureus* Résistant à la Mécicilline)

1.2.3. Proposer une technique de recherche du gène *mecA*

La PCR

1.2.4. Préciser la cible des aminosides

L'unité 30S des ribosomes est la cible des aminosides.

Résistance naturelle car la bactérie est imperméable à l'antibiotique

1.2.5. Expliquer la recherche de la résistance acquise des *Enterococcus* au laboratoire

Détermination de la CMI ou du diamètre d'inhibition de la croissance par diffusion en milieu gélosé avec un aminoside de charge normale ou fortement dosé

Exemples :

Résistance de haut niveau si diamètre d'inhibition < 8 mm (ou CMI >128 mg/L) avec Gentamicine 30 μ g et/ou Résistance de haut niveau si diamètre d'inhibition < 14 mm (ou CMI > 512 mg/L) avec Streptomycine 300 μ g.

2. Les infections faisant suite à la prise de médicaments (15,5 points)

2.1. Caractéristiques de *Clostridium*

Les *Clostridium* sont des bacilles Gram positif, longs, trapus, sporulés.

Anaérobies stricts

Catalase et oxydase négatives

Fermentatifs du glucose et souvent beaucoup d'autres glucides

2.2. Taux de mortalité

Le taux de mortalité est le rapport du nombre de décès pour une maladie dans une population sur une période donnée.

Dans l'exemple, 3 décès sur 10 000 personnes en EHPAD entre février et septembre 2013 soit $3/10\ 000 = 0,03\ %$ de mortalité sur la population ciblée.

2.3. Microorganismes responsables du Choléra et de la diphtérie

Choléra : *Vibrio cholerae*

Diphtérie : *Corynebacterium diphtheriae*

2.4. Toxine de type « AB »

Toxine de type AB : toxine formée de deux sous unités :

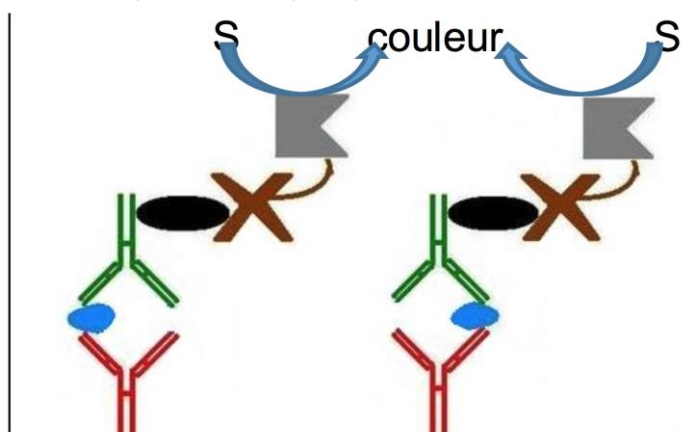
- une sous unité A à activité catalytique
- une sous unité B qui se fixe sur un récepteur membranaire de la cellule cible

2.5. Effets cellulaires des toxines

- Toxine cholérique : entrée uniquement dans la cellule de la sous unité A de la toxine qui va activer le fonctionnement d'une enzyme (adénylcyclase) perturbant les transports ioniques dans la cellule. Il en résulte une fuite d'ions chlorures et donc d'eau : effet cytotonique
- Toxine diphtérique : entrée des 2 sous unités dans la cellule par endocytose puis libération de la sous unité A grâce à l'action du fragment T. Le fragment A de la toxine a une activité enzymatique, ADP riboxylase qui, en présence de NAD cellulaire, inhibe les synthèses protéiques en bloquant l'élongation lors de la traduction dans les ribosomes : effet cytotoxique

2.6. Principe du kit de détection des toxines de *Clostridium difficile*

Schéma pour une cupule positive:



- S = Substrats (H_2O_2 /TMB) oxydé par la peroxydase colorant la cupule
 - Conjugué streptavidine-enzyme (peroxydase)
 - Anticorps anti-toxine de *Clostridium difficile* lié à la biotine
 - Toxine de *Clostridium difficile*
 - Anticorps anti toxine de *Clostridium difficile*
- Une cupule positive sera colorée ;
Une cupule négative sera incolore.

2.7. Validation technique

Pour valider la technique, il faut contrôler le kit en réalisant une cupule avec :

- le contrôle positif qui permettra de vérifier la fonctionnalité du kit donc des anticorps ;
- le contrôle négatif qui permettra de vérifier la spécificité des anticorps.

2.8. Propriétés de la spore bactérienne

- Résistance aux agents physiques : température, pression
- Résistance aux agents chimiques, acides, détergents

2.9. Milieu CDSA

Caractère sélectif :

- par la présence d'antibiotique (cyclosérine et céfoxitine) qui inhibent la flore fécale

Caractère différentiel :

- par l'utilisation des acides aminés par les *Clostridium difficile* qui vont donner des colonies plus grosses,
- par le mannitol comme source d'énergie peu utilisée par les autres *Clostridium*.

2.10. Conditions d'incubation de CDSA

Clostridium difficile est une bactérie anaérobie stricte donc incubation en jarre anaérobie à 37 °C.

2.11. Aspect des colonies

Colonies assez grosses de type S avec milieu jaune car l'utilisation des acides aminés par la bactérie provoque une désamination et donc une libération de molécules basiques qui vont alcaliniser le milieu faisant virer le rouge neutre au jaune.

3. Les infections nosocomiales à l'étiologie non bactérienne (14 points)

3.1. Transmission virale dans les services de pédiatrie

3.1.1. Réaliser un schéma simple du VRS

- capsidie hélicoïdale
- enveloppe avec la glycoprotéine G qui permet l'attachement du virus à la cellule hôte et la glycoprotéine F (ou protéine de fusion) qui permet la fusion des membranes cellulaires lors de la pénétration du virus.
- ARN simple brin à polarité négative
- ARN polymérase ARN dépendante : transcriptase



3.1.2. Préciser le mécanisme de formation de l'enveloppe virale

La totalité du cycle du VRS se fait dans le cytoplasme de la cellule hôte. La formation de l'enveloppe virale se fait par bourgeonnement lors de la sortie du virus de la cellule, la membrane cellulaire recouvrant la capsidie.

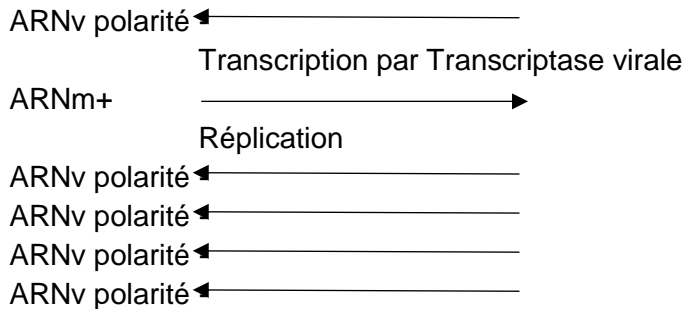
3.1.3. Définir un ARN à polarité négative

ARN polarité négative : brin d'ARN non codant, complémentaire de l'ARN messager d'où la nécessité d'une transcriptase virale pour le former.

3.1.4. Proposer un schéma de la réplication du génome viral

Deux étapes sont nécessaires pour répliquer le génome viral :

- Transcription de l'ARN polarité négative en ARN+ par la transcriptase virale présente dans la nucléocapside.
- ARNm+ sert de matrice pour la réplication du génome viral



3.1.5. Indiquer la signification de PSM : Poste Sécurité Microbiologique

3.1.6. Donner le principe de fonctionnement du PSM de type II

L'asepsie se fait grâce à des filtres HEPA donc protection du poste de travail (échantillon) (filtre1), protection de l'environnement (filtre 2) et protection du manipulateur par aspiration de l'air extérieur.

3.1.7. Proposer un exemple d'effet cytopathogène

Les cellules perdent leur forme originelle.

3.1.8. Définir un milieu synthétique

Milieu dont la composition est parfaitement connue qualitativement et quantitativement.

3.1.9. Préciser le rôle du SVF

Apport en facteurs de croissance

3.2. Infections nosocomiales à éléments fongiques

3.2.1. Citer les autres genres de dermatophytes

- *Microsporum*
- *Epidermophyton*

3.2.2. Préciser le type d'examen microscopique mis en œuvre

Etat Frais au bleu coton.

- Prélèvement du thalle végétatif avec un morceau de ruban adhésif : technique du drapeau,
- Dépôt d'une goutte de bleu coton sur une lame,
- Recouvrement de la goutte de bleu coton avec le ruban adhésif
- Observation microscopique.

3.2.3. Reporter les légendes du document 7

- 1- Hyphes cloisonnés
- 2- Microconidies

3.2.4. Citer un milieu sélectif et conditions d'incubation

Milieu Sabouraud + chloramphénicol + actidione à 30 °C en aérobiose.

3.2.5. Préciser la nature uni ou pluricellulaire de *Cryptococcus neoformans* et déduire sa catégorie

Microorganisme unicellulaire : levure

3.2.6. Indiquer le principal facteur de virulence

Sa capsule mucopolysaccharidique

3.2.7. Citer un produit pathologique pouvant contenir *Cryptococcus neoformans*

Le Liquide céphalorachidien (LCR) car *Cryptococcus neoformans* est responsable de méningo-encéphalites chez les sujets très immunodéprimés par prolifération et envahissement de l'encéphale et des méninges.

3.2.8. Analyser la composition du milieu « API C medium » et justifier son utilisation

Le milieu contient uniquement des sels minéraux, acides aminés et facteurs de croissance mais aucune source de carbone. La seule source de carbone sera celle apportée dans chacune des cupules. Les composants du milieu vont favoriser la croissance des levures mais ne vont pas interférer dans la recherche des sources de carbone utilisées.

3.2.9. Expliquer le rôle de la cupule 0 de la galerie.

Témoins milieu de culture permettant de vérifier que la levure ne cultive pas en présence de l'API C medium seul.

Cette cupule ne doit pas avoir de colonies pour valider la galerie.

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

1- Analyse de l'hémogramme (4,5 points)

- 1.1- Conséquence de la séquestration splénique :
 - des hématies = érythropénie (anémie),
 - des leucocytes = leucopénie
 - des thrombocytes = thrombopénie

- 1.2- Les lymphocytes normaux (non activés) étant petits ou de taille moyenne et sans activité peroxydasique sont positionnés sur le graphe à gauche (sans activité PO) et en bas (taille petite ou moyenne) alors que les lymphocytes activés sont un peu plus grands (donc un peu plus haut sur le graphe) mais toujours sans activité PO (à gauche).

2- Analyse des cellules médullaires (14 points)

- 2.1- Un syndrome lymphoprolifératif est défini par une prolifération maligne monoclonale de cellules lymphoïdes sans blocage de maturation. Les cellules lymphoïdes produites sont abondantes et différenciées.

- 2.2- Différences entre syndrome lymphoprolifératif et leucémie aiguë

	Syndrome lymphoprolifératif	Leucémie aiguë
Cellules qui prolifèrent	matures	Immatures (processus de maturation bloquée)
Évolution	Lente et chronique	Rapide
Âge des patients	Plutôt âgés	A tous les âges (dont les enfants)

- 2.3- La recherche des marqueurs dans le cadre du diagnostic d'une hémopathie maligne participe au diagnostic (démontre la lignée et le stade de maturation des cellules cancéreuses, ainsi que la clonalité éventuellement = ce sont des critères de classification des hémopathies malignes), au pronostic et peut avoir un intérêt thérapeutique.

- 2.4- La cytométrie de flux en fluorescence : Pour obtenir le premier graphe, les cellules sont incubées avec des anticorps dirigés contre le marqueur CD5 couplés à un fluorochrome (la PE= phycoérythrine) et des anticorps anti-CD19 couplés à un second fluorochrome (*Peridinin chlorophyll protein* (PerCP)). La cytométrie de flux permet ensuite de mesurer l'intensité de fluorescence due à chaque fluorochrome et pour chaque cellule. L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la quantité de marqueur (CD) en surface de la cellule. Sur le graphe, chaque point (= une cellule) est positionné en fonction de l'intensité de fluorescence due à chaque fluorochrome (axe des abscisses : fluorescence due au marqueur CD5, axe des ordonnées : fluorescence due au marqueur CD19). Les barres horizontale et verticale représentent le seuil de positivité pour le marqueur CD19 et CD5 respectivement.

Le texte indique que les cellules lymphoplasmocytaires de la maladie de Waldenström sont :

- CD19+ et CD5- = les points sont donc en haut et à gauche sur le graphe 1
- CD19+ et CD23- = les points sont donc en haut et à gauche sur le graphe 2 (graphe du milieu)
- CD19- et FMC7 = les points sont donc en haut et à droite de la barre verticale sur le graphe 3

2.5- La biopsie ostéo-médullaire (BOM) permet d'obtenir les informations nécessaires sur la structure de la moelle osseuse rouge.

2.6- Quatre syndromes myéloprolifératifs

- Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) impliquant essentiellement la lignée des granulocytes
- La Maladie (Polyglobulie) de Vaquez impliquant essentiellement la lignée des érythrocytes
- La Thrombocytémie Essentielle impliquant essentiellement la lignée des thrombocytes
- La Splénomégalie Myéloïde Chronique impliquant essentiellement la lignée granulocytaire et la lignée mégacaryocytaire

(voir aussi la nouvelle classification selon l'OMS de 2016)

3- Étude des protéines sériques (4 points)

3.1- Profil attendu de l'électrophorégramme par rapport à un profil normal :

- Si Ig M monoclonale lors d'une maladie de Waldenström ; pic étroit et haut en plus au niveau des β_2 globulines
- Si hypogammaglobulinémie : niveau très faible des gammaglobulines

3.2- Le terme « monoclonal » indique que les Ig sont produites par un clone de plasmocytes (provenant d'un seul lymphocyte B). Toutes les Ig sont de même structure (mêmes chaînes lourde et légère, mêmes régions variables donc avec le même paratope) et dirigé contre un seul et même épitope.

3.3- Une bande intense et relativement étroite (et non large et diffuse comme au niveau des IgG) au niveau des pistes révélant les IgM et les chaînes K indique qu'il s'agit d'une Ig monoclonale de chaîne lourde μ et chaîne légère kappa (IgM, k monoclonale).

4- Étude de l'hémostase (8 points)

Des troubles de l'hémostase sont observés dans la maladie de Waldenström.

4.1- Les tests d'un bilan d'hémostase de première intention : numération des thrombocytes (exploration de l'hémostase primaire), Temps de Quick (TQ) et Temps de Céphaline Activée (TCA) pour l'exploration de la coagulation. On peut ajouter le dosage du fibrinogène.

Hémostase primaire

4.2- Interaction molécule-récepteur dans chacune des étapes suivantes de l'hémostase primaire :

- adhésion des plaquettes au sous-endothélium ; elle implique le sous endothélium (collagène) – le facteur de Willebrand et le récepteur au facteur de Willebrand (GPIb), le récepteur au collagène (GPIa) de la surface des plaquettes
- agrégation des plaquettes = elle implique le fibrinogène et le récepteur au fibrinogène (GPIIb IIIa) de la surface des plaquettes. Le fibrinogène assure le pontage moléculaire entre les plaquettes.

Coagulation

Lors d'une maladie de Waldenström, l'Ig M monoclonale peut entraîner une diminution des facteurs I, II, VII, VIII et X de la coagulation en formant des complexes immuns avec eux.

4.3- Le résultat attendu compte tenu des anomalies de facteurs indiqués.

Si déficit en facteur :	TQ	TCA	Dosage du fibrinogène
I	allongé	allongé	diminué
II	allongé	allongé	normal
VII	allongé	normal	normal
VIII	normal	allongé	normal
X	allongé	allongé	normal

En effet :

- Le TQ explore la voie exogène et le tronc commun impliquant notamment les facteurs VII, X, II et I
- Le TCA explore la voie endogène et le tronc commun impliquant notamment les facteurs VIII, X, II et I

Donc, une diminution d'un des facteurs peut entraîner un déficit de la coagulation (donc un allongement des temps de coagulation *in vitro*)

Fibrinoformation

L'Ig M monoclonale produite lors de cette pathologie interfère avec la polymérisation des monomères de fibrine.

4.4- Le dosage du fibrinogène (test chromométrique avec le plasma dilué et de la thrombine calcique = temps de coagulation inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène) ou le Temps de Thrombine (TT = test chromométrique avec le plasma du patient et de la thrombine calcique en quantité limitante) explore spécifiquement la fibrinoformation.

4.5- Si l'IgM monoclonale produite lors d'une maladie de Waldenström interfère avec la polymérisation des monomères de fibrine, le temps de Thrombine (TT) sera allongé ou la concentration en fibrinogène apparemment plus basse (temps de coagulation plus long) puisque les monomères de fibrine pourront plus difficilement polymériser ce qui ralentit l'apparition du caillot.

5- Autres propriétés possibles de l'Ig M monoclonale lors d'une maladie de Waldenström (5,5 points)

L'Ig M peut avoir une activité auto anticorps anti antigène li de l'hématie, révélée *in vitro* par un test mettant en jeu une réaction d'agglutination.

5.1- Le test direct de Coombs (ou test direct à l'antiglobuline) permet de révéler des autoanticorps anti-érythrocytaires (anti-I ou anti-i ou autre)

5.2- Le complexe agglutinant du test direct de Coombs est formé des hématies du patient (recouvertes des Ig autoréactives) réunies en amas par des anticorps anti-Ig humaines.

Hématies du patient (sensibilisées *in vivo* par les autoAc anti-érythrocytaires) + anti-globulines → amas d'hématies

(Remarques : certaines IgM autoréactives peuvent entraîner une agglutination spontanée)

L'Ig M peut avoir à la place une activité anti-phospholipides provoquant un allongement du TCA.

5.3- L'activité anti-phospholipides peut être distinguée d'un simple déficit par l'épreuve de correction du TCA (TCA mélange).

- 5.4- Le TCA réalisé en mélangeant le plasma du patient et un plasma normal reste allongé : les Ac anti-phospholipides ralentissent la coagulation en bloquant les phospholipides apportés par le réactif (en cas de déficit, le plasma normal comble le ou les déficits et contribue à rendre le temps de coagulation normal. L'indice de Rosner < 12 %)

6- Mécanismes impliqués dans l'anémie lors d'une maladie de Waldenström (4 points)

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent participer à l'apparition de l'anémie au cours de la maladie de Waldenström :

Mécanisme physiopathologique	Anémie
Prolifération lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse	Les cellules cancéreuses (lymphoplasmocytes) prolifèrent au détriment des autres lignées médullaires dont la lignée des érythrocytes → anémie de cause centrale non régénérative (insuffisance de production des hématies)
à la présence d'une Ig en forte concentration	L'anémie peut paraître accentuée en raison d'une hémodilution due à l'Ig en forte concentration dans le plasma (non régénératif). Si l'IgM monoclonale a une activité hémolytique (autoAc anti-GR) → anémie hémolytique régénérative (de cause périphérique)
à l'hypersplénisme	La séquestration des GR dans la rate diminue le nombre de GR circulants ce qui entraîne une hypoxie et donc une anémie régénérative. Le phénomène de phagocytose éventuel des GR par les macrophages de la rate peut accentuer le caractère régénératif de l'anémie.
Les thrombopathies	La thrombopathie (anomalie fonctionnelle des plaquettes) peut être plus ou moins reliée à l'anémie selon son importance : <ul style="list-style-type: none"> - si la thrombopathie n'induit pas d'hémorragies significatives : pas d'implication dans l'anémie - si la thrombopathie provoque des hémorragies (petites mais chroniques) : elle peut être responsables d'anémie d'abord régénérative puis non régénérative s'il y a épuisement des réserves en fer.

CATALOGUE DE L'UPBM :



<http://www.upbm.org>

Vous trouverez sur notre site le catalogue avec possibilité d'édition des bons de commande.

Dès que possible, des corrigés complémentaires ou des erratums seront en ligne. Encore faut-il que les erreurs soient signalées !

Les annales épuisées et des sujets d'ÉPS sont aussi disponibles en téléchargement.

ISBN 978-2-910069-69-8

