

**BACCALAUREAT TECHNOLOGIQUE**

**SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
DE LA SANTE ET DU SOCIAL**

**BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINES**

**SESSION 2018**

Durée : 3 heures

Coefficient : 7

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

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

# La maladie de Rendu-Osler

La maladie de Rendu-Osler, aussi appelée Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (THH), est une maladie héréditaire relativement fréquente : sa prévalence en France est de l'ordre d'une naissance sur 7 000. Il s'agit d'un trouble de l'angiogenèse qui aboutit le plus souvent à l'absence de réseau capillaire. Des communications directes se forment entre artères et veines.

La maladie se traduit par la survenue de saignements de nez répétés (épistaxis) responsables d'une anémie et par la présence de petites taches rouges sur la peau appelées télangiectasies. Les signes cliniques habituels apparaissent à l'âge adulte et s'aggravent avec l'âge.

Le diagnostic clinique initial repose sur un examen ORL avec endoscopie des fosses nasales, un examen dermatologique complet, un interrogatoire à la recherche du caractère héréditaire de l'affection conduisant à l'établissement d'un arbre généalogique. Le bilan d'extension de la maladie repose sur un examen clinique et sur des examens complémentaires notamment l'angiographie et la tomодensitométrie qui sont indispensables pour les traitements.

## 1. La maladie de Rendu-Osler, une pathologie héréditaire

### 1.1. Mode de transmission de la maladie

1.1.1. Proposer une définition des trois termes soulignés dans le texte.

La maladie de Rendu-Osler peut être liée à la mutation du gène *eng*, responsable de la synthèse de l'endogline. Cette glycoprotéine de l'endothélium vasculaire est directement impliquée dans la régulation de l'angiogenèse.

Une étude génétique a montré que dans la famille de madame X., on trouve deux allèles du gène *eng* :

- l'allèle normal récessif (*eng-001*, noté n) ;
- l'allèle muté dominant (*eng-004*, noté M), responsable de la maladie.

Le **document 1** montre l'arbre généalogique de madame X. (Individu III1).

1.1.2. À partir de l'étude de la transmission de la maladie entre les individus II1, II2 et III1, démontrer que l'allèle responsable de la maladie ne peut pas être récessif.

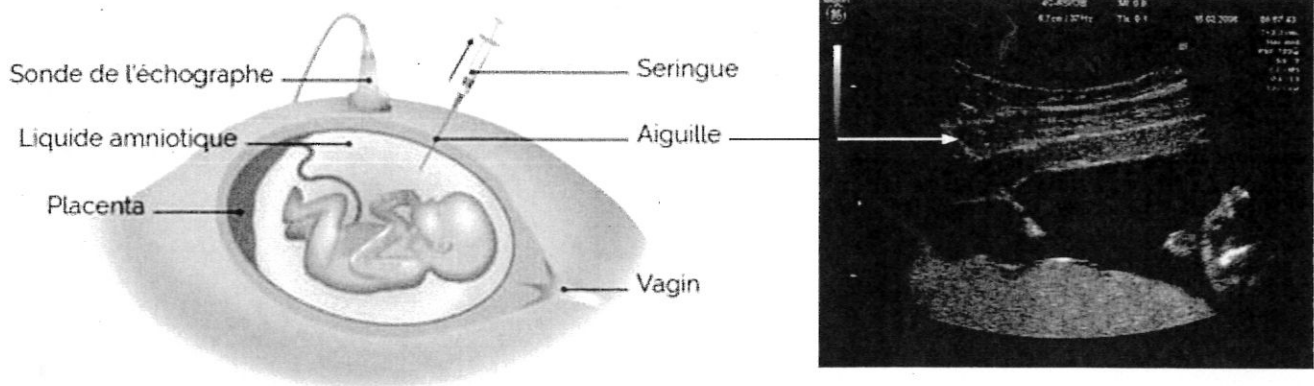
1.1.3. À partir de l'analyse de l'arbre généalogique, démontrer que le gène impliqué dans la maladie ne peut être ni porté par le gonosome Y, ni par le gonosome X.

1.1.4. Indiquer les génotypes des individus II1, II2 et III1. Justifier les réponses.

Les parents de madame X. désirent avoir un nouvel enfant.

1.1.5. Déterminer à l'aide d'un échiquier de croisement, la probabilité que cet enfant soit malade.

On peut réaliser un diagnostic prénatal de certaines maladies génétiques à l'aide de la technique d'amniocentèse et son suivi échographique présentés ci-dessous.



1.1.6. Sachant que le liquide amniotique contient des cellules fœtales, expliquer comment l'amniocentèse contribue au diagnostic d'une maladie génétique.

L'amniocentèse se déroule sous contrôle échographique.

1.1.7. Rappeler le principe de l'échographie et son intérêt dans le cas d'une amniocentèse.

## 1.2. Expression génétique du gène *eng*

La perte de 9 nucléotides au niveau de l'allèle normal *eng-001*, conduit à l'apparition de l'allèle muté *eng-004*.

Le tableau ci-dessous présente la séquence d'un fragment d'ADN de l'allèle normal (*eng-001*) et celle de l'allèle muté (*eng-004*).

Allèles	Séquence de nucléotides du brin transcrit d'ADN
Allèle normal : <i>eng-001</i>	.....TCTTTCCAGCTGGGCCTCTAC..... <span style="float: right;">→ Sens de la transcription</span>
Allèle muté : <i>eng-004</i>	.....CTGGGCCTCTAC..... <span style="float: right;">→ Sens de la transcription</span>

1.2.1. Déterminer la séquence de l'ARN messager correspondant à chacun des deux allèles *eng*. Expliquer la démarche.

1.2.2. A l'aide du **document 2**, déterminer la séquence polypeptidique obtenue à partir de chacun des ARN messager.

1.2.3. Expliquer pourquoi l'allèle *eng-004* ne permet pas la production d'une protéine fonctionnelle.

## **2. Impact de la maladie de Rendu-Osler sur les poumons**

Au cours de la maladie de Rendu-Osler, des malformations artério-veineuses pulmonaires (ou MAVP) conduisent à la disparition des capillaires alvéolaires : le sang passe alors directement des artérioles aux veinules.

### **2.1. La structure du poumon**

L'arbre bronchique est composé des bronches principales droite et gauche, qui se subdivisent en bronches plus petites, en bronchioles puis en canaux alvéolaires. Les alvéoles sont regroupées en sacs alvéolaires comprenant 5 à 6 alvéoles.

La paroi alvéolaire est composée d'un épithélium simple formé par les pneumocytes I. Elle comporte également quelques pneumocytes II, d'aspect cubique, orientés vers la lumière alvéolaire.

Chaque alvéole est entourée d'un grand nombre de capillaires sanguins.

Les **documents 3a et 3b** schématisent la structure de l'arbre bronchique et une coupe d'alvéole pulmonaire.

**2.1.1.** Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 9 des **documents 3a et 3b** en utilisant le texte ci-dessus.

**2.1.2.** Expliquer le lien existant entre la structure de la barrière alvéolo-capillaire et sa fonction.

### **2.2. Conséquence des MAVP (malformations artério-veineuses pulmonaires) sur l'oxygénation**

Monsieur X., le père de madame X. est atteint de la maladie de Rendu-Osler. Il voit son état de santé se dégrader. Afin de vérifier si l'oxygénation du sang est correcte, il subit une série de prélèvements sanguins dans une artère du poignet, l'artère radiale.

Les résultats du patient sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	<b>Valeur de monsieur X.</b>	<b>Valeurs de référence</b>
<b>Pression partielle en O<sub>2</sub> (kPa)</b>	8,0	9,7- 13,3
<b>Pression partielle en CO<sub>2</sub> (kPa)</b>	8,7	4,7 – 6,0
<b>Pourcentage de saturation de l'hémoglobine en dioxygène</b>	75 %	95 à 100 %

**2.2.1.** Analyser les résultats du tableau afin d'expliquer le pourcentage de saturation de l'hémoglobine observé chez monsieur X.

**2.2.2.** Nommer les anomalies de pressions partielles mises en évidence en utilisant la terminologie médicale appropriée.

**2.2.3.** En déduire les conséquences des MAVP sur l'oxygénation des organes.

### 2.3. Traitement des MAVP (Malformations Artério-Veineuses Pulmonaires)

Le pneumologue doit rechercher les MAVP chez monsieur X. grâce à la tomodensitométrie après injection d'un produit radio-opaque.

Elle permet de localiser précisément les MAVP et éventuellement de les traiter par embolisation. L'embolisation est une intervention thérapeutique consistant à obstruer une artère, en lui injectant un produit spécifique.

Dans le cas de monsieur X., plusieurs malformations affectant les artères du poumon nécessitent un traitement par embolisation.

Le **document 4** est un cliché par tomodensitométrie présentant une malformation artério-veineuse pulmonaire avant embolisation.

**2.3.1.** Donner le principe de la tomodensitométrie.

**2.3.2.** Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 3 du **document 4**.

### 3. Impact de la maladie de Rendu-Osler sur le foie

La maladie de Rendu-Osler peut aussi entraîner d'autres complications liées à des malformations notamment du foie.

#### 3.1. Rôle du foie dans l'organisme

Le texte suivant est écrit par Claude Bernard en 1855 et le **document 5** présente les relations métaboliques entre le foie, les muscles et le tissu adipeux.

« J'ai nourri un chien adulte, vigoureux et bien portant, qui depuis quelques jours était nourri exclusivement avec de la viande, et je le sacrifiai par la section du bulbe rachidien, sept heures après un repas copieux de tripes. Aussitôt l'abdomen fut ouvert ; le foie enlevé en évitant de blesser son tissu, et cet organe encore tout chaud et avant que le sang eût le temps de se coaguler dans ses vaisseaux, fut soumis à un lavage à l'eau froide par la veine porte [...].

Sous l'influence de ce lavage énergique, le foie se gonflait, la couleur du tissu pâlisait, et le sang était chassé avec l'eau qui s'échappait en jet fort par les veines hépatiques [...].

J'avais constaté au début de l'expérience que l'eau colorée en rouge qui jaillissait par les veines hépatiques était sucrée [...].

Je laissai ce foie soumis à ce lavage continu pendant quarante minutes sans interruption. [...] J'abandonnai alors dans un vase ce foie à température ambiante, et en revenant vingt-quatre heures après, je constatai que cet organe bien lavé de son sang, que j'avais laissé la veille complètement privé de sucre, s'en trouvait alors pourvu très abondamment ».

**3.1.1.** Utiliser le **document 5** pour proposer une définition des trois termes suivants : glycogénogenèse, glycogénolyse et néoglucogenèse.

- 3.1.2. Analyser l'expérience de Claude Bernard. En déduire la fonction du foie mise en évidence à l'aide du **document 5**.
- 3.1.3. Utiliser les données précédentes pour indiquer une conséquence possible de la maladie de Rendu-Osler lorsqu'elle affecte les vaisseaux du foie.

### 3.2. Le seul traitement actuellement efficace : la greffe

En cas de maladie hépatique, une transplantation du foie est actuellement la seule solution efficace et durable.

Afin de mieux comprendre le mécanisme du rejet de greffe, des expériences de greffes de peau ont été réalisées (par Peter Brian Medawar) chez des lapins de lignées pures (= homozygotes pour tous leurs gènes) appelées lignée A et lignée B.

La greffe de peau d'un lapin de lignée A sur un autre lapin de lignée A n'entraîne pas de rejet.

Le **document 6** présente les résultats de l'expérience de Peter Brian Medawar obtenus à la suite de greffes de peau sur des lignées de lapins génétiquement différentes.

Dans un premier temps, un greffon de peau issu d'un lapin de lignée A est greffé sur un lapin de lignée B (B<sub>0</sub>).

- 3.2.1. Justifier le rejet de greffe observé lors de cette expérience.

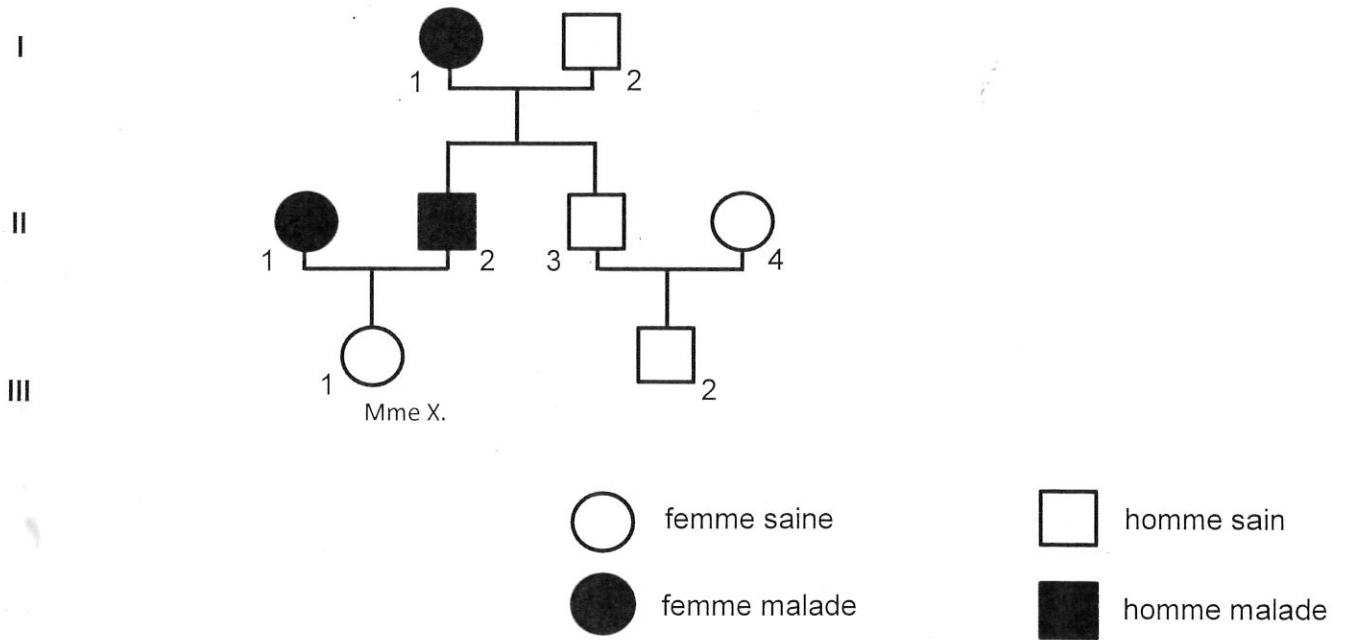
Dans un deuxième temps, des prélèvements de sérum et de lymphocytes ont été réalisés sur le lapin B ayant rejeté la greffe. Ces prélèvements sont injectés à deux lapins de lignée B (lapins B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub>), l'un ayant reçu du sérum l'autre des lymphocytes.

- 3.2.2. Démontrer, à l'aide du **document 6**, que le type d'immunité impliqué dans le rejet du greffon est à médiation cellulaire.

A la suite d'une greffe, monsieur X. serait contraint de suivre un traitement anti-rejet à base de cyclosporine. La cyclosporine inhibe la production, par les LT4, de l'interleukine 2. Cette interleukine stimule la prolifération et la différenciation des LT8.

- 3.2.3. Expliquer l'intérêt de l'utilisation de la cyclosporine après une greffe.

**Document 1 : Arbre généalogique de la famille de madame X.**

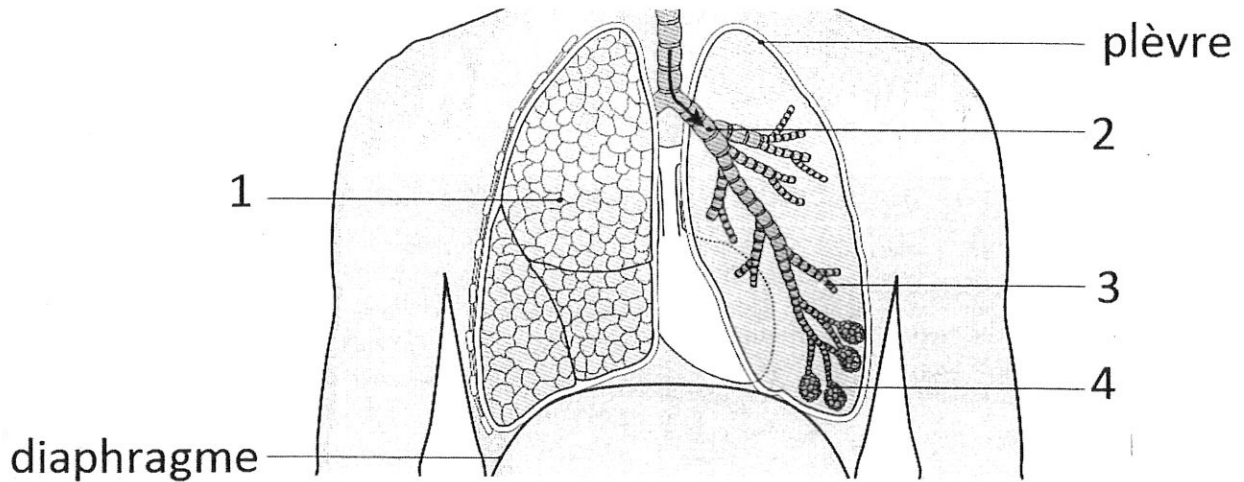


**Document 2 : Tableau du code génétique**

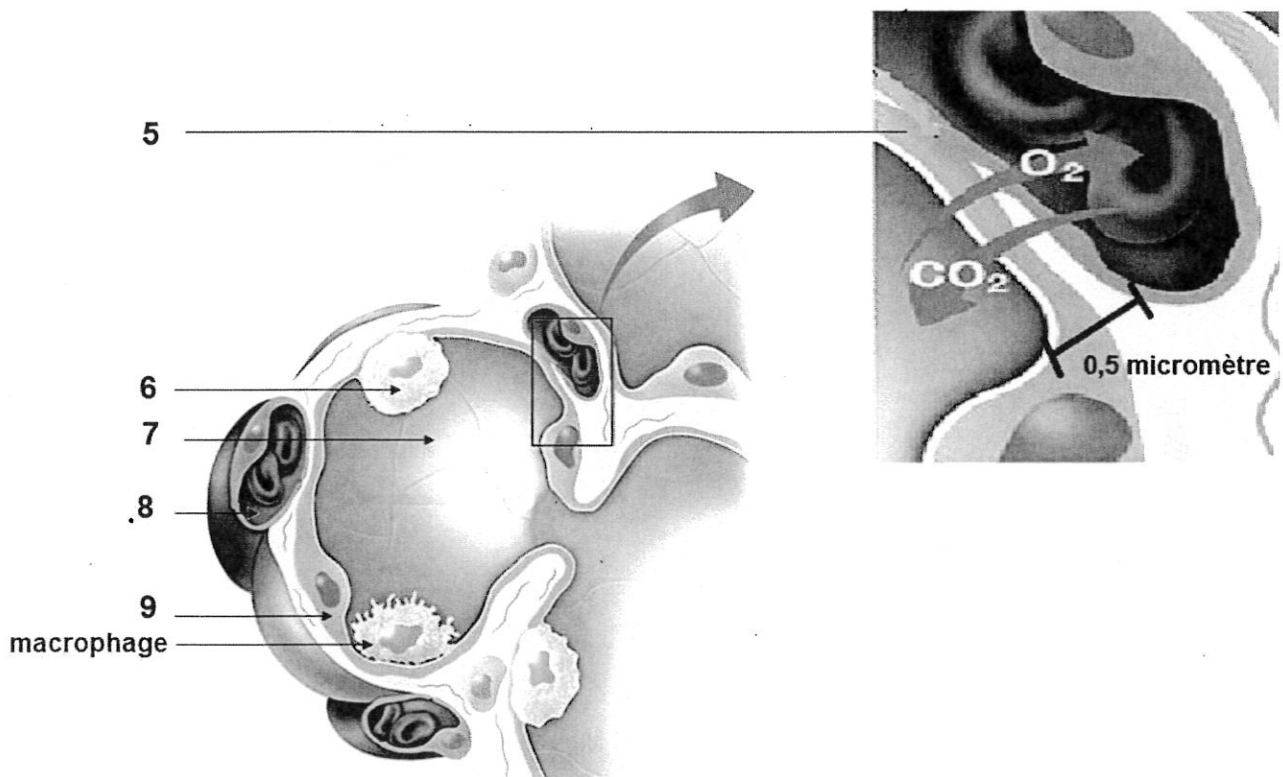
		Deuxième lettre									
		U		C		A		G			
Première lettre	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	Troisième lettre	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys		C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop		A
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp		G
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
	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



**Document 3a : Structure de l'arbre bronchique**

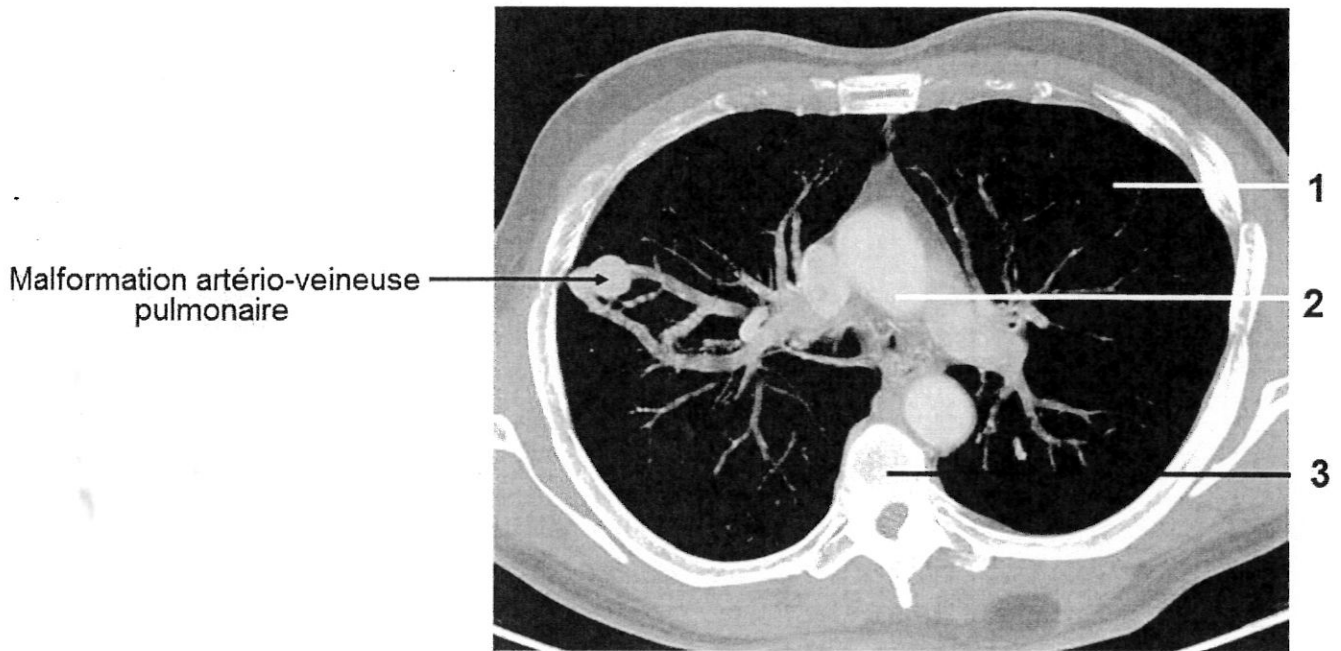


**Document 3b : Structure d'une alvéole pulmonaire**

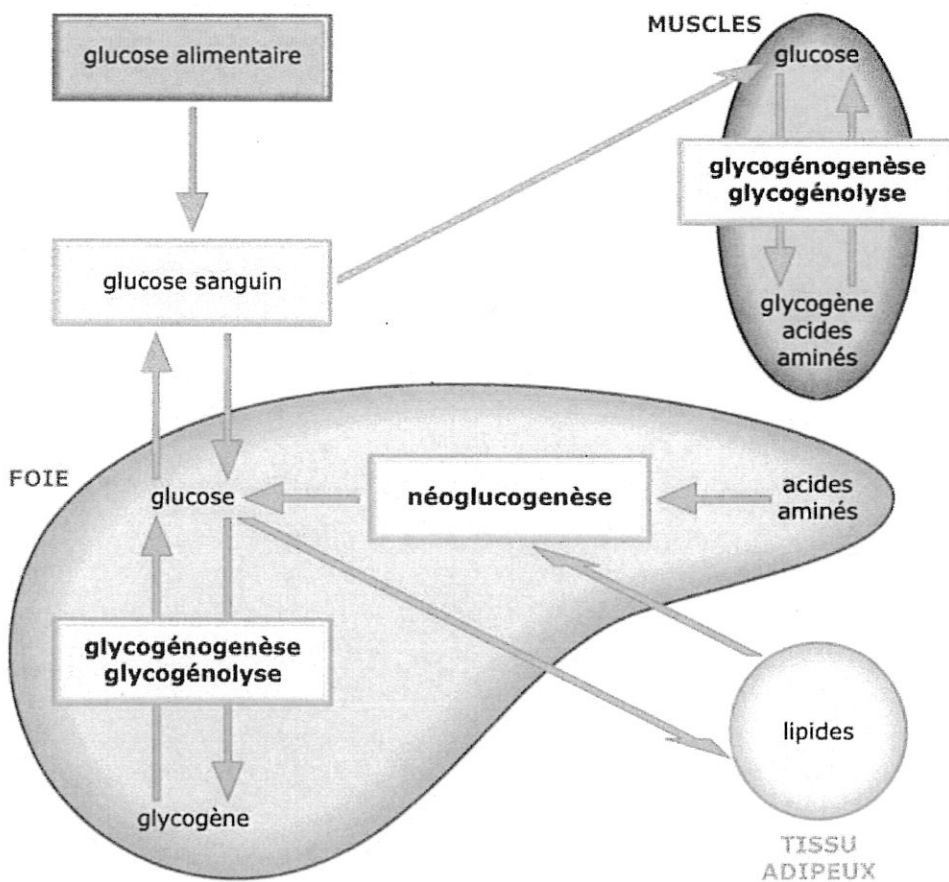




Document 4 : Tomodensitométrie thoracique de monsieur X.



Document 5 : Relations métaboliques entre foie, muscles et tissu adipeux



**Document 6 : Les résultats de l'expérience de Peter Brian Medawar**

