

BREVET DE TECHNICIEN SUPÉRIEUR ANALYSES BIOLOGIQUES

Session 2006

BIOLOGIE HUMAINE

Durée : 4 heures

Coefficient : 4

Calculatrice interdite.
Aucun document autorisé.

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Le foie est un organe vital qui assure un rôle fondamental dans la transformation des nutriments, la production de divers facteurs plasmatiques et l'épuration du sang. En cas de défaillance hépatique grave et irréversible le pronostic vital est engagé et la transplantation hépatique est alors envisagée.

1. Origines des insuffisances hépatiques (21,5 points)

Les causes les plus fréquentes d'atteintes hépatiques graves sont les hépatites virales, les cancers et les cirrhoses hépatiques. Au cours de ces pathologies, il y a destruction progressive ou fulminante du tissu hépatique avec des conséquences nombreuses et parfois dramatiques sur l'ensemble de l'organisme.

1.1 - L'hépatite C

Cette maladie virale dont le taux d'incidence ne cesse d'augmenter, est due au virus VHC qui appartient à la famille des *Flaviridae* ; c'est un virus enveloppé à ARN positif.

- 1.1.1. Définir le "taux d'incidence" d'une maladie.
- 1.1.2. Décrire les principales étapes du cycle de reproduction intracellulaire d'un virus à ARN positif enveloppé.
- 1.1.3. Indiquer sommairement les constituants des enveloppes virales et préciser leur origine.

1.2 - Le cancer du foie

Dans certains cas de cancer du foie, on assiste à une production élevée et anormale d'érythropoïétine (EPO), cytokine qui stimule l'érythropoïèse.

- 1.2.1. Citer les cellules de la lignée érythropoïétique dans l'ordre de leur maturation.
- 1.2.2. Préciser et justifier l'évolution cytologique de ces cellules au cours de l'érythropoïèse ?
- 1.2.3. Une hypersécrétion d'EPO hépatique peut entraîner une polyglobulie.
Citer les paramètres de l'hémogramme modifiés, préciser leurs variations.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 1/8

1.3 - Les cirrhoses hépatiques

Elles constituent l'une des causes les plus fréquentes d'insuffisance hépatique. Les marqueurs les plus typiques sont l'élévation concomitante de la gamma-glutamyltranspeptidase (γ GT) et du volume globulaire moyen (VGM), ainsi qu'un effondrement de certaines fractions protéiques plasmatiques.

La γ GT est une enzyme membranaire localisée dans le foie et les voies biliaires.

- 1.3.1. Indiquer la classe de cette enzyme d'après la nomenclature actuelle.
- 1.3.2. Après avoir rappelé ce qui caractérise la structure d'un γ peptide, expliquer la spécificité de la réaction d'hydrolyse catalysée par cette enzyme, puis écrire l'équation simplifiée de la réaction.

Une électrophorèse et un dosage des protéines sériques permettent parfois d'orienter le diagnostic vers une cirrhose. Le document 1 représente un profil électrophorétique à pH = 8,6 obtenu chez un sujet atteint d'une cirrhose du foie.

- 1.3.3. Identifier les fractions 1 à 5 de l'électrophorégramme. Justifier la réponse.
- 1.3.4. Analyser le profil et les résultats quantitatifs.
- 1.3.5. Justifier la diminution pathologique des fractions protéiques analysées.
- 1.3.6. Justifier l'implication de la fraction 1 dans l'apparition d'un œdème constaté chez certains patients cirrhotiques.

Les cirrhoses éthyliques s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytaire qui s'explique, entre autres, par des carences en folates.

- 1.3.7. Présenter les résultats de l'hémogramme qui orientent un diagnostic d'anémie macrocytaire.

La moelle osseuse des patients montre alors un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique de la ligne érythroblastique.

- 1.3.8. Préciser au cours de quel processus biochimique interviennent les folates.
- 1.3.9. Expliquer l'asynchronisme de maturation et la macrocytose qui en découlent.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 2/8

2. Les conséquences des insuffisances hépatiques et leur diagnostic (34,5 points)

2.1 - Les syndromes hémorragiques.

Les facteurs plasmatiques de la coagulation sont synthétisés par le foie. Lors d'insuffisances hépatiques, on pourra observer des syndromes hémorragiques.

- 2.1.1. Préciser et justifier les résultats des tests d'exploration de l'hémostase suivants chez une personne souffrant d'insuffisance hépatique :
- temps de saignement,
 - numération des thrombocytes,
 - temps de céphaline activateur,
 - temps de Quick,
 - temps de thrombine.
- 2.1.2. Préciser la partie de l'hémostase explorée par chacun des tests précédents.

Certains facteurs sont vitamine K dépendants.

- 2.1.3. Citer les quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.
- 2.1.4. Expliquer le rôle de la vitamine K dans la particularité fonctionnelle de ces facteurs.
- 2.1.5. En déduire l'intérêt d'un traitement par les anti vitamine K chez les personnes souffrant de thromboses veineuses.

2.2 - Dysfonctionnement de la réaction inflammatoire.

Les protéines du complément synthétisées par le foie interviennent notamment dans la réaction inflammatoire.

- 2.2.1. Définir le système du complément et indiquer brièvement son mécanisme de fonctionnement.
- 2.2.2. Citer les composants du complément en précisant les composants mis en jeu.

La phagocytose est un processus permettant aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA) de présenter les déterminants antigéniques aux lymphocytes T et donc d'activer la réponse immunitaire spécifique. Les lymphocytes T possèdent un récepteur pour l'antigène (le TCR). Ils acquièrent ce récepteur spécifique au cours de la maturation thymique au cours de laquelle ils subissent une éducation.

- 2.2.3. Citer les mécanismes de sélection thymique des lymphocytes T en indiquant les conséquences de cette sélection.
- 2.2.4. Illustrer par un schéma légendé les interactions entre le TCR du lymphocyte T et le peptide antigénique présenté par la CPA.
- 2.2.5. Les lymphocytes T sanguins possèdent des antigènes de différenciation permettant de définir deux sous-populations. Citer les marqueurs membranaires caractérisant ces deux sous-populations.
- 2.2.6. La numération des sous-populations lymphocytaires T s'obtient par une technique d'immunofluorescence directe en double marquage. Présenter le principe de cette technique.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 3/8

2.3 - L'hyperbilirubinémie.

Les insuffisances hépatiques s'accompagnent d'ictères. En effet, Les atteintes chroniques de la fonction hépatique (cirrhose, hépatite chronique) entraînent le plus souvent une hyperbilirubinémie de type mixte.

- 2.3.1. Expliciter ce terme.
- 2.3.2. Décrire succinctement les étapes de la formation de la bilirubine dans le cytoplasme des macrophages.
- 2.3.3. Expliquer l'insolubilité dans l'eau et la liposolubilité de la bilirubine libre. Indiquer pourquoi la bilirubine libre pénètre facilement dans le tissu nerveux. En déduire le risque et les conséquences d'une hyperbilirubinémie en particulier chez le nouveau-né.
- 2.3.4. Transformation hépatique de la bilirubine
 - 2.3.4.1. Présenter la transformation de la bilirubine dans le foie.
 - 2.3.4.2. Préciser les conséquences d'un déficit de l'enzyme catalysant cette transformation.
 - 2.3.4.3. Indiquer les conséquences de cette transformation sur la solubilité de la bilirubine.
- 2.3.5. Indiquer la voie d'excrétion de la bilirubine après transformation hépatique.

2.4 - Métabolisme de l'urée.

Les insuffisances hépatiques avancées et graves sont accompagnées d'un abaissement de l'urée sanguine jusqu'à $1,6 \text{ mmol.L}^{-1}$ alors que les valeurs de référence oscillent entre $2,5$ et $7,5 \text{ mmol.L}^{-1}$.

- 2.4.1. Donner la formule de l'urée.
- 2.4.2. La première étape du cycle de l'uréogénèse est la synthèse du carbamyl-phosphate, selon l'équation suivante :
$$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 2 \text{ ATP} \rightarrow \text{carbamyl-phosphate} + 2 \text{ ADP} + \text{Pi}$$
 - 2.4.2.1. Donner le nom de l'enzyme catalysant cette réaction.
 - 2.4.2.2. Indiquer les origines du dioxyde de carbone, de l'ammoniac et de l'ATP.
- 2.4.3. En déduire le lien entre la formation de l'urée et la fonction de détoxification du foie. Expliquer la conséquence d'une altération de cette fonction sur l'ammoniémie.

Un taux trop élevé d'ammoniac dans le sang présente un danger imminent pour le cerveau. La réaction catalysée par la glutamate déshydrogénase se trouve déplacée dans le sens de la consommation de l'ammoniac.

- 2.4.4. Écrire la réaction catalysée par la glutamate déshydrogénase dans le sens de la consommation de l'ammoniac (formules complètes non exigées).
- 2.4.5. Après avoir fait le lien entre cette réaction et le cycle de Krebs, expliquer comment s'exerce la toxicité de l'ammoniac sur les cellules du cerveau, grandes consommatrices d'énergie.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 4/8

3. Préparation et suivi de la transplantation hépatique : choix du donneur (4 points)

Les cas d'insuffisances hépatiques extrêmes et irréversibles relèvent d'une transplantation. Afin de diminuer le risque de rejet de cette allogreffe, on doit s'assurer d'une certaine compatibilité entre le donneur et le receveur.

- 3.1. Définir une allogreffe.
- 3.2. Citer les cellules immunitaires responsables de la destruction du greffon.

La compatibilité entre le donneur et le receveur concerne les antigènes de groupe sanguin et les antigènes HLA (Human Leucocyte Antigen).

- 3.3. Indiquer la nature biochimique des allo-antigènes du système ABO.
- 3.4. En tenant compte des groupes du système ABO et Rhésus standard, préciser le groupe sanguin donneur universel. Justifier la réponse.
- 3.5. La compatibilité HLA ne pouvant être respectée lors d'une transplantation d'un organe unique, le traitement immunosuppresseur est indispensable pour éviter le rejet de greffe. Donner un exemple d'immunosuppresseur en précisant ses effets.

4. Surinfections post opératoires (20 points)

Dans le cas d'un traitement immunosuppresseur, il est indispensable de prévenir les infections bactériennes et fongiques car le sujet devient très sensible aux infections. Avec le risque de rejet, les complications infectieuses constituent les risques majeurs de la transplantation.

- 4.1. Les complications précoces, qui surviennent au cours du premier mois après l'opération, sont souvent des infections causées par *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli*.
 - 4.1.1. Le document 2 montre les structures limitant les bactéries Gram positif et des bactéries Gram négatif. Légender ce document en reportant les numéros des légendes sur la copie (1 à 14).
 - 4.1.2. *Staphylococcus aureus* souvent impliqué dans des infections cutanéomuqueuses, peut être responsable d'une septicémie thromboembolique. Présenter le mécanisme physiopathologique de cette septicémie.

En milieu hospitalier *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SAMR) est redouté étant donné son niveau de résistance aux antibiotiques.

- 4.1.3. Présenter les deux principes mécanismes de résistance des staphylocoques aux β -lactamines.
- 4.1.4. Indiquer le principe de la recherche de la résistance hétérogène à la méticilline sur une souche de *Staphylocoque aureus*. Préciser les modalités pratiques de cette recherche.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 5/8

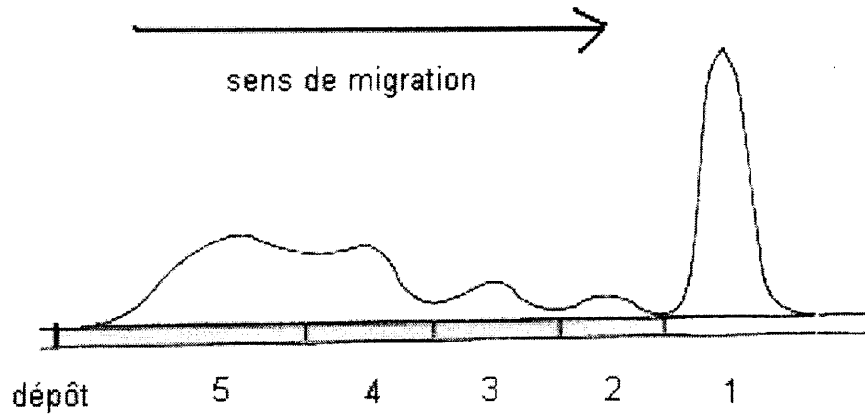
Les infections dues à *Escherichia coli* peuvent être favorisées par les traitements immunosuppresseurs.

- 4.1.5. Citer les facteurs de virulence des *Escherichia.coli* uropathogènes en indiquant leur rôle face aux moyens de défense naturels du tractus urinaire.
 - 4.1.6. Après avoir défini le terme "*pathovar*", indiquer les pathovars d'*Escherichia.coli*, responsables d'infections intestinales.
- 4.2. Outre les infections bactériennes, les infections mycosiques observées dans ce contexte sont de différents types. Il s'agit soit d'infections localisées dues le plus souvent à *Candida albicans* soit d'infections systémiques dues, entre autres, à *Aspergillus*.
- 4.2.1. *Candida albicans* est un microorganisme opportuniste. Justifier cette affirmation en rappelant la niche écologique de cette levure.
 - 4.2.2. Faire un schéma légendé d'une tête aspergillaire.
Indiquer quatre particularités de cette tête qui permettent de différencier les différentes espèces d'*Aspergillus*.

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 6/8

DOCUMENT N°1 :

ÉLECTROPHORÉGRAMME



FRACTION	Résultats du patient		Normes	
	%	g.L ⁻¹	%	g.L ⁻¹
1	32	15,7	55-65	35-49
2	3	1,5	1-4	1,5-4,5
3	4,6	2,2	6-10	4-8
4	11	5,4	8-14	5-11
5	49,4	24,2	12-20	8-16
Total		49		60-75

BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 7/8

Document n°2

(d'après Prescott, Harley, Klein « Microbiologie », Ed. De Boeck Universités)

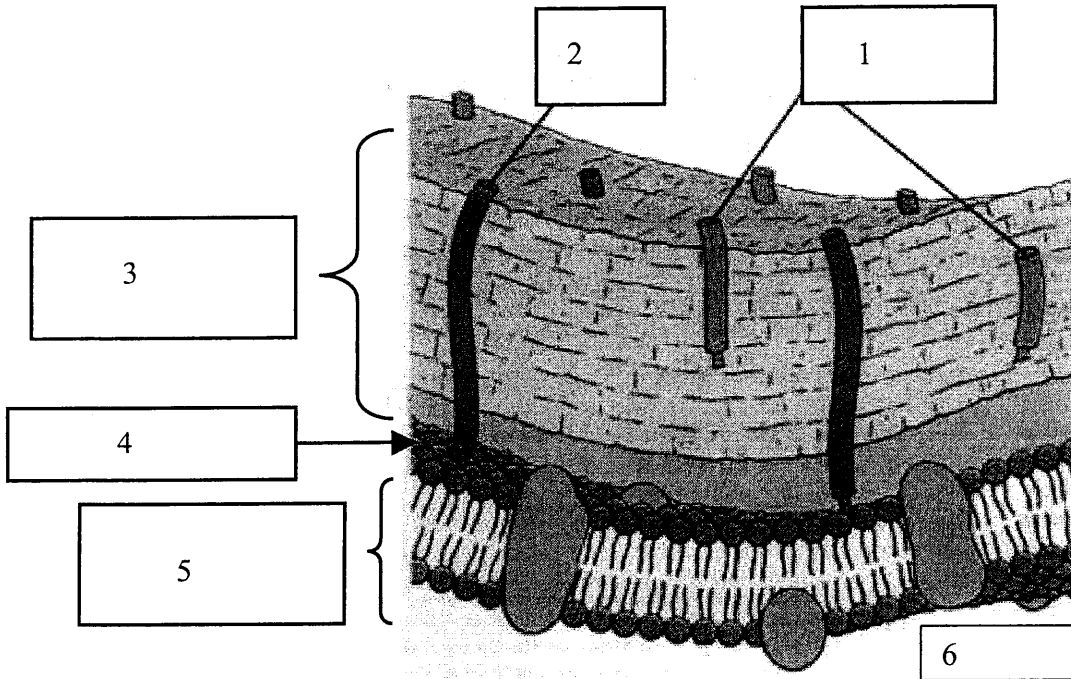
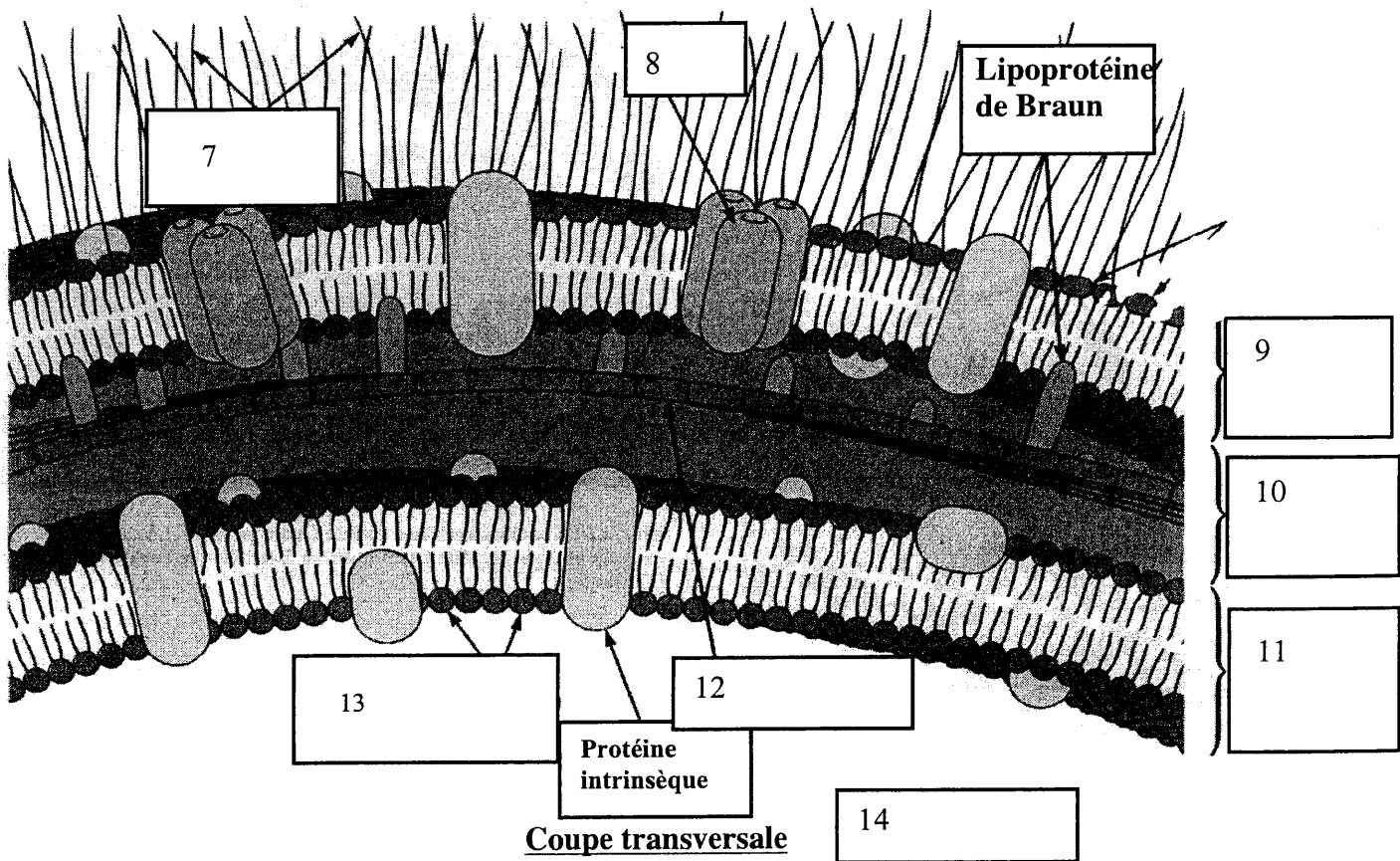


Schéma des structures limitant les bactéries – vue cavalière et en coupe



BTS ANALYSES BIOLOGIQUES	SUJET	Session 2006
Épreuve U4 BIOLOGIE HUMAINE	Durée : 4 heures	Coefficient : 4
CODE : ABBIOH		Page 8/8