

B.T.S. ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

E4 – U41 **Bases scientifiques et technologiques** **de la biologie médicale**

Biochimie

SESSION 2020

Durée : 3 heures

Coefficient : 2

Aucun document ou matériel autorisé.

Ce sujet comporte un dossier technique dont la lecture est conseillée avant la rédaction.

Dès que le sujet vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.
Le sujet se compose de 15 pages, numérotées de 1/15 à 15/15.

BTS Analyses de Biologie Médicale		Session 2020
E4 – U41 : B.S.T.B.M. (BIOCHIMIE)	20ABE4BC1	Page : 1/15

LES DIABÈTES

Le mot diabète vient du grec ancien « dia baïno » qui signifie « passer au travers ». Les médecins grecs avaient remarqué que les malades semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils ne pouvaient retenir l'eau.

On distingue le diabète sucré, caractérisé par la présence de glucose dans les urines et le diabète insipide (absence de glucose dans les urines).

Ces deux types de diabète ont des origines très différentes et ont les symptômes de polyurie et de polydypsie en commun.

1. Le diabète sucré et son métabolisme (7,5 points)

Le diabète sucré de type 1 se manifeste dans un premier temps par une polydypsie et une polyurie. D'autres troubles peuvent apparaître s'il n'est pas traité.

Une patiente de 29 ans se présente aux urgences de l'hôpital pour une fatigue intense, proche du malaise. Un bilan sanguin complet est réalisé.

1.1. Le glucose et son métabolisme

1.1.1. Analyser le résultat de la glycémie de la patiente et conclure.

Le glucose est dosé par la méthode GLU.

1.1.2. Lister les éléments constituant le réactif 1.

1.1.3. Justifier la durée de réaction à respecter.

1.1.4. Justifier le sens de l'évolution de l'absorbance lors du dosage.

Le glucose est stocké dans l'organisme sous forme de glycogène.

1.1.5. Dessiner la molécule d' α -D-glucopyrannose en représentation de Haworth puis décrire la structure du glycogène et citer l'organe de stockage qui intervient dans la régulation de la glycémie.

1.1.6. Nommer les voies métaboliques 1 à 4 intervenant dans le métabolisme glucidique hépatique.

1.1.7. Citer le mécanisme de régulation de l'activité des enzymes E1 et E2. Justifier laquelle de ces enzymes est activée par l'insuline.

1.2. Diabète et acidose

Malgré une hyperglycémie, l'hypoinsulinémie entraîne une baisse de l'apport en glucose des cellules. Deux voies métaboliques compensent ce déficit en produisant du glucose intracellulaire à partir de composés non glucidiques et des corps cétoniques acides.

Un bilan de gazométrie est effectué chez cette patiente.

1.2.1. Proposer un appareillage de mesure des paramètres pH, pCO₂ et pO₂.

BTS Analyses de Biologie Médicale		Session 2020
E4 – U41 : B.S.T.B.M. (BIOCHIMIE)	20ABE4BC1	Page : 2/15

- 1.2.2. Sur la base du bilan gazométrique, justifier si la patiente est en état d'acidose ou d'alcalose, ainsi que l'origine métabolique ou respiratoire du trouble observé.
- 1.2.3. Indiquer le nom de l'organe et la voie métabolique produisant les corps cétoniques.
- 1.2.4. Préciser la molécule à l'origine des corps cétoniques ainsi que la voie métabolique qui permet de l'obtenir en cas de diabète.
- 1.2.5. Citer deux organes utilisant ces corps cétoniques comme source énergétique.

2. Le suivi du diabète sucré (7 points)

Le suivi des patients diabétiques se fait par le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c).

2.1. Dosage de l'hémoglobine glyquée par HPLC

- 2.1.1. Argumenter l'intérêt du dosage de l'hémoglobine glyquée lors du suivi des patients diabétiques.
- 2.1.2. Expliquer sur quelle fraction sanguine est effectué le dosage de l'Hb glyquée.

La méthode de dosage de l'HbA1c utilisée par le plateau technique de l'hôpital fait appel à l'HPLC.

- 2.1.3. Préciser la charge des hémoglobines au début de l'analyse et expliquer le mode d'élution.
- 2.1.4. Reporter sur la copie et expliquer l'ordre d'élution des différentes hémoglobines.
- 2.1.5. Établir l'équation aux grandeurs et l'équation aux valeurs numériques permettant le calcul du pourcentage correspondant à l'hémoglobine HbA1c.
- 2.1.6. Proposer deux autres techniques permettant de réaliser le dosage de l'hémoglobine glyquée.

2.2. Contrôle national de qualité sur l'hémoglobine glyquée

L'ANSM a envoyé un Contrôle National de Qualité (CNQ) à tous les laboratoires effectuant le dosage de l'hémoglobine glyquée.

Deux échantillons ont été envoyés H21 et H22, il s'agit d'échantillons de sang total d'origine humaine lyophilisé.

- 2.2.1. Comparer deux points principaux qui différencient les CNQ et les CIQ.
- 2.2.2. Indiquer le nombre de laboratoires qui ont participé à cette campagne, ainsi que le nombre de laboratoires effectuant ce dosage avec le même automate que le laboratoire de l'hôpital.
- 2.2.3. Identifier l'appareil le plus fidèle dans cette campagne 2015 de l'ANSM et justifier ce choix.

BTS Analyses de Biologie Médicale		Session 2020
E4 – U41 : B.S.T.B.M. (BIOCHIMIE)	20ABE4BC1	Page : 3/15

- 2.2.4. Sachant que l'échantillon H21 avait pour valeur cible 4,83 %, calculer le biais des deux appareils étudiés (le variant II BIORAD et l'appareil précédemment identifié). Conclure quant à l'appareil le plus juste.
- 2.2.5. Proposer une méthode permettant au laboratoire d'obtenir cette valeur cible de 4,83 %.

3. Le diabète insipide (5,5 points)

Le diabète insipide se définit comme une situation où les urines sont abondantes, hypotoniques et non « sucrées ». Le diabète insipide peut avoir plusieurs origines :

- Une anomalie de synthèse de l'hormone antidiurétique (ADH).
- Une anomalie des récepteurs de l'ADH sur les cellules du tube rénal.
- Une anomalie des aquaporines 2, qui interviennent dans la réabsorption d'eau.

Ces pathologies peuvent avoir des causes multiples (traumatiques, génétiques, infectieuses ...).

3.1. L'hormone antidiurétique ADH

L'ADH (aussi appelée vasopressine) est une neurohormone sécrétée par la neurohypophyse. C'est un nonapeptide.

- 3.1.1. À partir des données fournies, écrire en formule semi-développée le début de la séquence peptidique composé des acides aminés Cys-Tyr-Phe.
- 3.1.2. « L'ADH agit en se fixant sur un récepteur membranaire ». Justifier cette affirmation.

3.2. Le rein et le mode d'action de l'ADH

L'ADH agit sur la réabsorption facultative de l'eau au niveau de protéines : les aquaporines (AQP2) du tube collecteur du néphron. Elle permet ainsi de réguler le volume d'eau plasmatique. Les aquaporines sont des canaux transmembranaires qui permettent le passage d'eau.

- 3.2.1. Reporter sur la copie les éléments constitutifs du néphron.
- 3.2.2. Exposer les 3 principales étapes de la formation de l'urine en précisant les mouvements des solutés.
- 3.2.3. En détaillant le mode d'action de l'ADH au niveau de la cellule rénale, établir le lien entre un défaut d'ADH et une polyurie.
- 3.2.4. Localiser dans la cellule la synthèse des aquaporines ainsi que leur cheminement jusqu'à leur site d'action.

DOSSIER TECHNIQUE

Liste des documents

Document 1 : Extrait des résultats biologiques d'une patiente de 29 ans

Document 2 : Extrait de la fiche technique SIEMENS Dosage du Glucose

Document 2 (suite) : Spectre d'absorption du NAD^+ et du NADH

Document 3 : Schéma du métabolisme du glucose de la cellule hépatique

Document 4 : Métabolisme des corps cétoniques

Document 5 : Extrait de la notice d'utilisation du VARIANT II BIORAD pour le dosage de l'HbA1c

Document 6 : Annales du contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie médicale

Document 7 : Formule semi-développée de quelques acides aminés

Document 8 : Structure d'un néphron

Document 9 : Mode d'action de l'ADH au niveau du néphron

Résultats biologiques d'une patiente de 29 ans**BIOCHIMIE DU SANG**

=====

Analyses		Résultats		Valeurs de référence	Résultats précédents
GLUCOSE	*Hexokinase*	25,00	mmol/L	4,07 - 5,83	
UREE	* Uréase GLDH*	7,5	mmol/L	2,5 - 6,4	
CREATININE	* Jaffé *	60	µmol/L	49 - 90	
PROTIDES PLASMA	* Biuret *	85	g/L	64 - 82	
BILIRUBINE TOTALE	*Jendra.mod*	15	µmol/L	3 - 17	
SODIUM	*Potent.ind*	142	mmol/L	136 - 145	
POTASSIUM	*Potent.ind*	5,20	mmol/L	3,20 - 4,80	
CHLORE	*Potent.ind*	106	mmol/L	98 - 107	

BIOCHIMIE DU SANG

=====

Analyses		Résultats		Valeurs de référence	Résultats précédents
HbA1c (hémoglobine glyquée)		9,2	%		
chromato HPLC VARIANT II					
Diabète de Type I < 7,5 % HAS 07/2007					
Diabète de Type II < 7 % HAS/ANSM 01/2013					
		78	mmol/mol		

GAZOMETRIE

=====

Analyseur RADIOMETER ABL 835

Attention! Changement des valeurs de référence à compter du 24/11/2017.

GAZOMETRIE ARTERIELLE			Valeurs de référence	Résultats précédents
PH	7,170		7,350 - 7,450
PCO2	41,0	mmHg	32,0 - 48,0
HCO3	13,5	mmol/L	21,0 - 28,0
PO2	85,0	mmHg	83,0 - 108,0

Extrait de la fiche technique SIEMENS Dosage du Glucose**SIEMENS**

REF K1039

Dimension Vista® System**GLU****Flex® reagent cartridge**

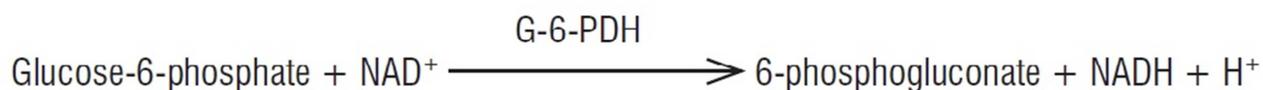
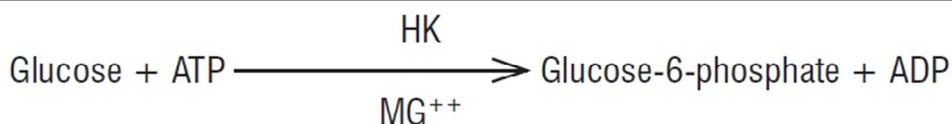
FN 781039.001 2017-08-29 G

Glucose

Utilisation : La méthode GLU est un test diagnostique *in vitro* utilisé pour la mesure quantitative du glucose dans le sérum, le plasma, l'urine et le liquide céphalorachidien humains sur le Système Dimension Vista®.

Résumé : La méthode glucose est une adaptation de la méthode hexokinase-glucose-6-phosphate déshydrogénase, présentée comme une méthode de laboratoire clinique générale par Kunst, et al.¹

La méthode par l'hexokinase constitue la méthode de référence généralement acceptée pour mesurer le glucose.² Les mesures de glucose sont utilisées pour diagnostiquer et traiter les troubles du métabolisme des glucides comme le diabète sucré, l'hypoglycémie néonatale et l'insulinome.²

**Étapes du dosage**

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement assurés par le Système Dimension Vista®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'utilisateur du Système Dimension Vista®.

	Conditions du dosage
Volume d'échantillon (distribué dans la cuvette)	1.2 µl
Volume de réactif 1	22.4 µl
Température	37.0 °C
Temps de réaction	2.0 minutes
Longueur d'onde	340 et 383 nm
Type de mesure	Bichromatisme en point final

Spectre d'absorption du NAD⁺ et du NADH
disciplines.ac-montpellier.fr/

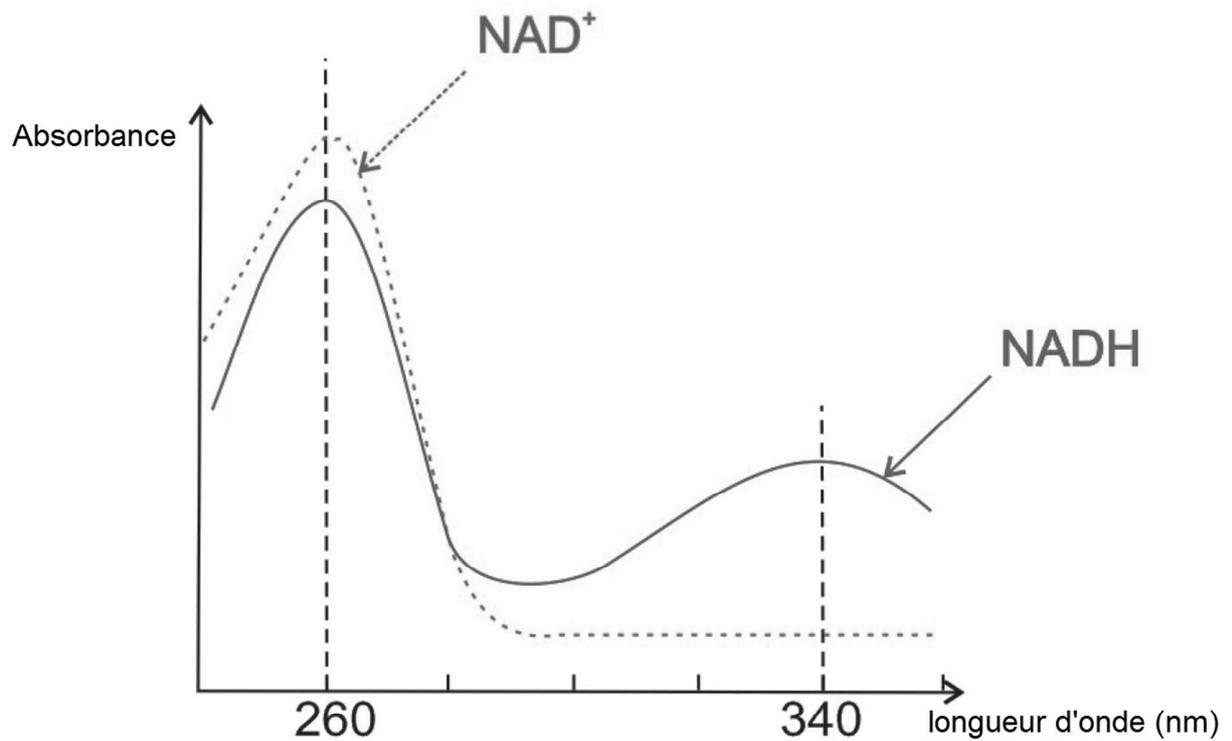
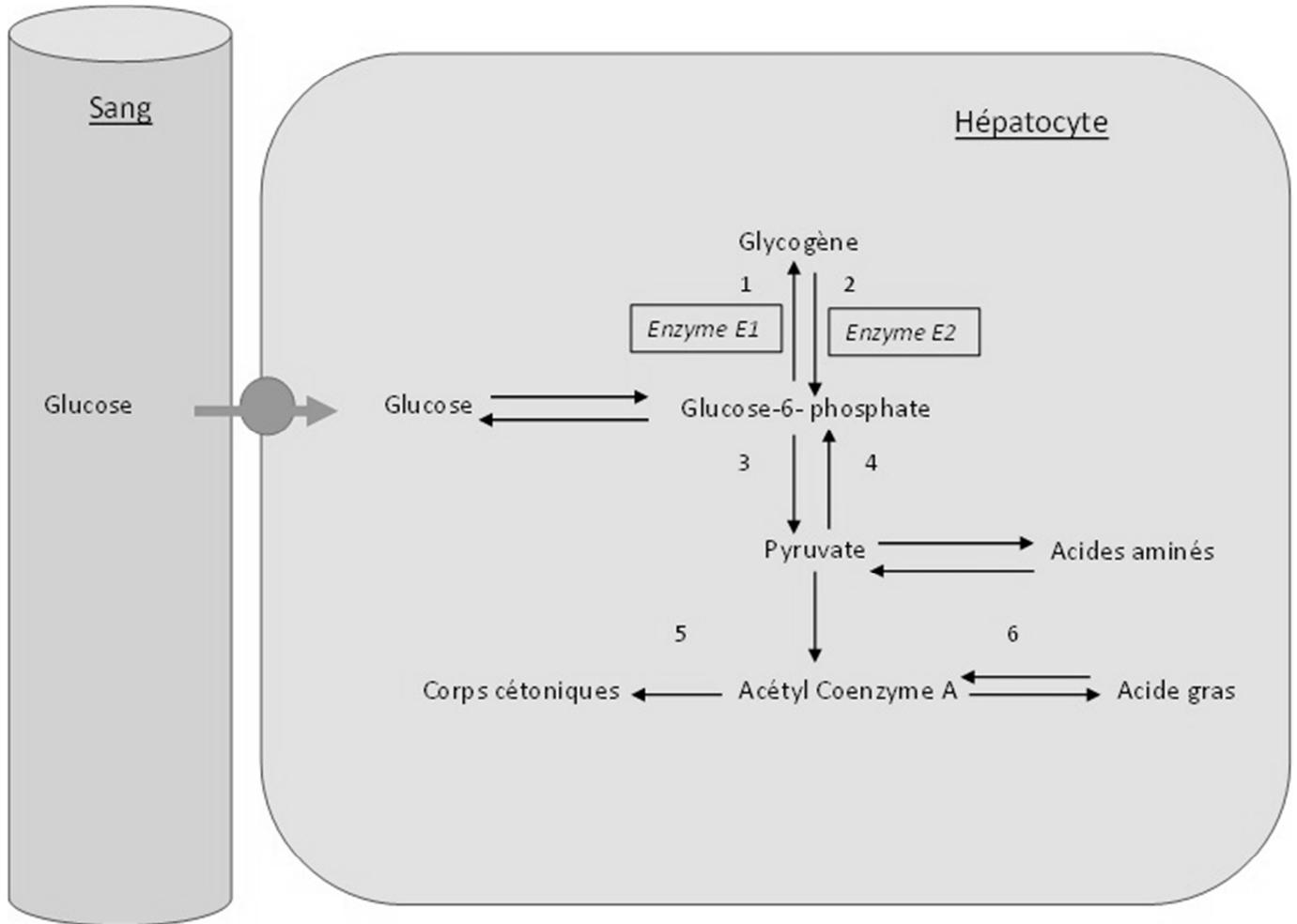


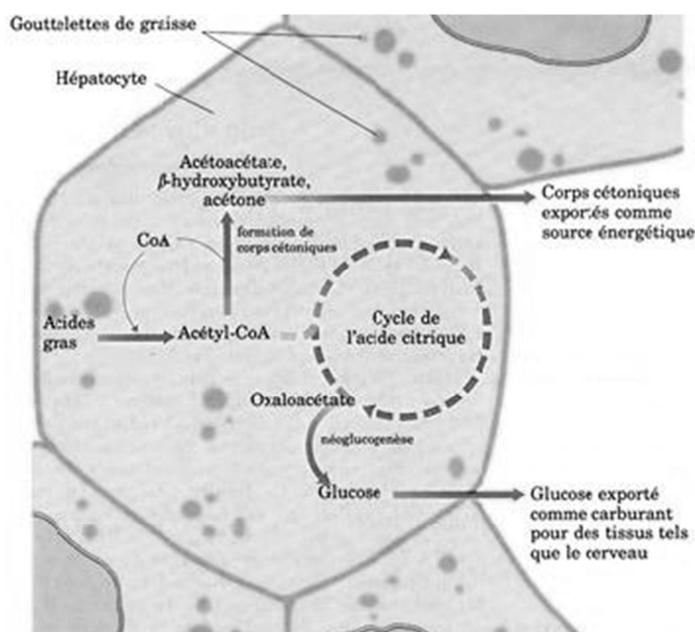
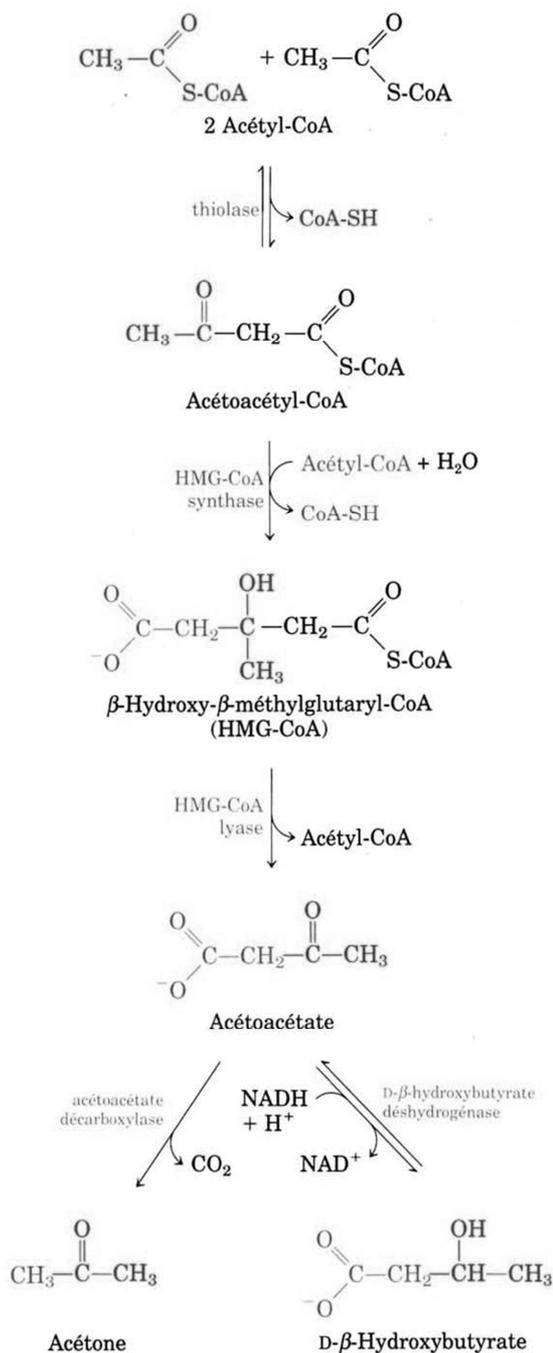
Schéma du métabolisme du glucose de la cellule hépatique

Enzyme E1 : Glycogène synthase

Enzyme E2 : Glycogène phosphorylase

Métabolisme des corps cétoniques

D'après « *Principes de Biochimie* » de Lehninger, Nelson, Cox 2^{ème} édition
Médecines-Sciences Flammarion



Extrait de la notice d'utilisation du VARIANT II de BIORAD
pour le dosage de l'HbA1c

UTILISATION

Le VARIANT™ II HbA₂/HbA_{1c} Dual Program de Bio-Rad est conçu pour permettre le dosage des hémoglobines A₂, F et A_{1c} dans le sang total humain par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) par échange d'ions.

Le VARIANT II HbA₂/HbA_{1c} Dual Program de Bio-Rad est destiné à être utilisé avec le VARIANT™ II Hemoglobin Testing System de Bio-Rad.

Utilisation comme test de diagnostic in vitro.

PRINCIPE DE LA PROCÉDURE

Le VARIANT II HbA₂/HbA_{1c} Dual Program utilise les principes de la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) par échange d'ions pour effectuer la séparation automatique des hémoglobines normales et anormales et le dosage précis des hémoglobines A₂, F et A_{1c} dans des échantillons de sang total, sans subir d'interférence ni de l'A_{1c} labile, ni d'une lipémie, ni de fluctuations de température.

Les échantillons sont automatiquement mélangés et dilués dans la VARIANT II Sampling Station (VSS, Station d'échantillonnage VARIANT II), puis injectés dans la cartouche analytique. Les pompes à double piston de la VARIANT II Chromatographic Station (VCS, Station chromatographique VARIANT II) envoient un gradient programmé de tampon de force ionique croissante dans la cartouche où les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leur interaction ionique avec le matériau contenu dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobine séparées traversent ensuite la cellule à circulation du photomètre filtre où sont mesurés les changements d'absorbance (à 415 nm) ; les variations dues au bruit sont corrigées à l'aide d'un filtre supplémentaire à 690 nm.

Prélèvement des échantillons

Les échantillons de sang total doivent être recueillis dans un tube sous vide contenant de l'EDTA en tant qu'anticoagulant. Les échantillons de patients restent stables pendant 7 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8 °C.

Contrôle de la qualité

Comme l'exigent les bonnes pratiques de laboratoire, des échantillons de contrôle haut et bas doivent être inclus dans chaque série. Si les valeurs des contrôles obtenues ne se situent pas dans la fourchette attendue, recommencer l'analyse.

BTS Analyses de Biologie Médicale		Session 2020
E4 – U41 : B.S.T.B.M. (BIOCHIMIE)	20ABE4BC1	Page : 11/15

DOCUMENT 5 (suite)

MATÉRIEL DISPONIBLE SÉPARÉMENT AUPRÈS DE BIO-RAD

REF

Description

270-2510

ANLT **CRTR** **SET**, jeu de cartouches analytiques contenant :

- 1 **ANLT** **CRTR** échangeuse de cations, 4,6 mm DI x 30 mm
- **WB** **PRM**, sang total de conditionnement, lyophilisé, 1 x 1,0 ml, hémolysat lyophilisé de globules rouges humains, contient de la gentamicine, de la tobramycine et de l'EDTA en tant qu'agents conservateurs. Conserver entre 2 et 8 °C.
- 2 préfiltres, 0,5 µm x 4 mm, pour 400 injections chacun.

Exemple de résultat :

Peak Name	IFCC mmol/mol	NGSP %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	---		0.101	4828
A1a	---	---		0.160	11103
A1b	---	---		0.253	23445
F	---	---		0.352	20526
LA1c	---	---		0.666	54568
A1c	78*	9.2*		0.880	114332
Ao	---	---		1.646	1536383

*Values outside of expected ranges

1,765,186

* Values outside of expected ranges: valeurs en dehors des références attendues

Peak Name : Nom du pic

IFCC : International Federation Clinical Chemistry

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

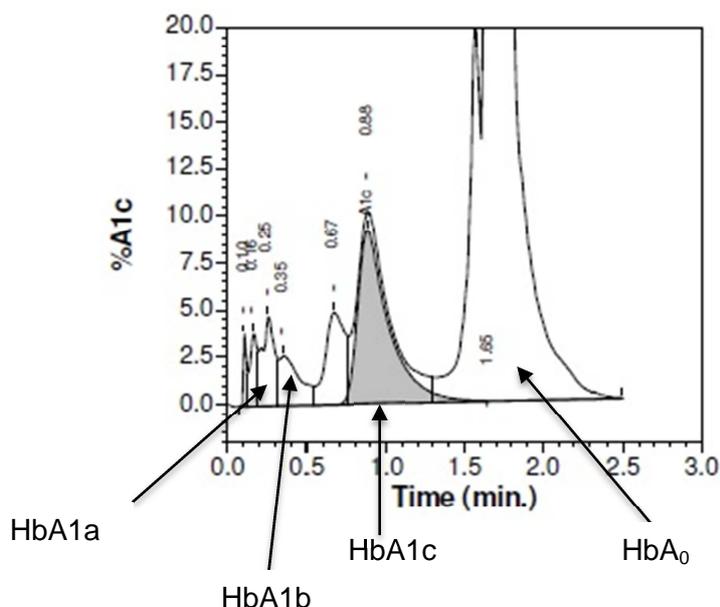
Area : Aire

Peak Area : Aire du pic

HbA1c (IFCC) = 78* mmol/mol

HbA1c (NGSP) = 9.2* %

Analysis comments:



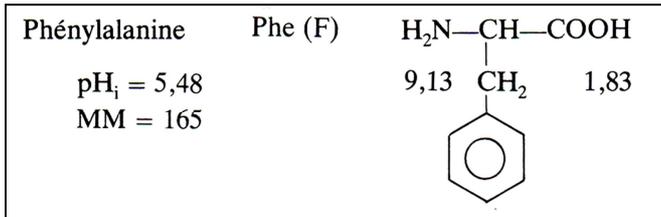
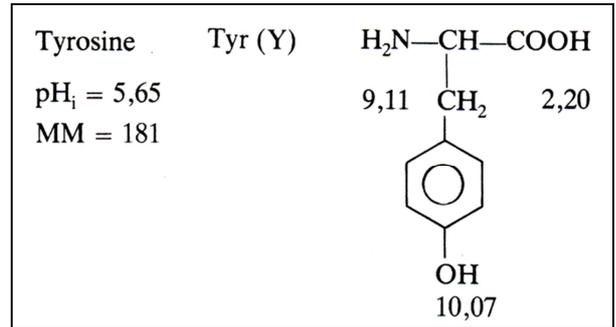
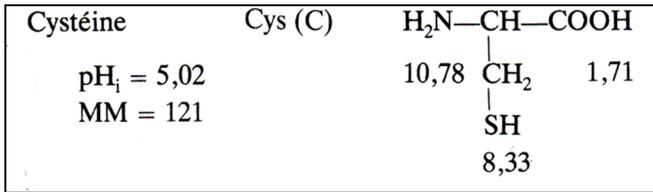
DOCUMENT 6

Annales du contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie médicale
ANSM 2015 (extraits publication septembre 2017)

Techniques ou appareils	HbA1c (%)		H21		
	Effectif	%	Moyenne (%)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					3,5 4 4,5 5 5,5 6
TOUTES TECHNIQUES	934		4,80	4,6	
EIA, fluorimétrie	1	0,1	-	-	
ABBOTT, AxSYM HbA1c	1	0,1	-	-	
IA, chimiluminescence	1	0,1	-	-	
ABBOTT (AXIS-SHIELD), ARCHITECT I-Systems HbA1c, 4P72	1	0,1	-	-	
IA, immuno-turbidimétrie	238	25,5	4,95	5,1	
BECKMAN COULTER, AU Systems HbA1c	11	1,2	4,86	3,5	
- BECKMAN COULTER AU480	5		-	-	
BECKMAN COULTER, UniCel DxC HbA1c3	10	1,1	5,05	3,9	
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	5		-	-	
DIASYS, One HbA1c FS	1	0,1	-	-	
HORIBA, ABX Pentra HbA1c WB	4	0,4	-	-	
ORTHO-CD, VITROS d% A1c	7	0,7	-	-	
ROCHE, COBAS C-Systems A1C-3	81	8,7	4,78	3,4	
- ROCHE COBAS C501/502	78		4,78	3,3	
ROCHE, COBAS Integra A1C-2	15	1,6	4,92	6,0	
- ROCHE COBAS Integra 400/400+	13		4,87	5,8	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P HbA1c Gen.3	1	0,1	-	-	
SIEMENS, ADVIA Chemistry HbA1C_3	6	0,6	-	-	
SIEMENS, DCA 2000+ / DCA Vantage	35	3,7	5,20	3,1	
- SIEMENS DCA 2000+	11		5,25	1,7	
- SIEMENS DCA Vantage	24		5,19	3,2	
SIEMENS, Dimension HB1C	48	5,1	4,99	3,9	
- SIEMENS Dimension EXL	29		5,00	4,2	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	15		4,97	4,1	
SIEMENS, Dimension VISTA HA1C	10	1,1	4,97	2,9	
THERMO FISHER, Koneta/indiko HbA1c	9	1,0	-	-	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES (HPLC)	530	56,7	4,83	3,1	
BIO-RAD, D-10	104	11,1	5,00	2,9	
BIO-RAD, D-100	2	0,2	-	-	
BIO-RAD, Variant II	41	4,4	4,80	3,1	
BIO-RAD, Variant II TURBO	120	12,8	4,84	2,9	
ELITECH (ARKRAY), ADAMS A1c HA-8180V	4	0,4	-	-	
MENARINI (ARKRAY), ADAMS A1c HA-8160	2	0,2	-	-	
TOSOH, G7	57	6,1	4,75	2,9	
TOSOH, G8	176	18,8	4,76	1,7	
TOSOH, GX (HLC-723GX)	11	1,2	4,74	1,5	
TRINITY MENARINI, Premier Hb9210	13	1,4	4,95	1,2	
Techniques ÉLECTROPHORÉTIQUES	138	14,8	4,53	2,4	
SEBIA, CAPI 3 Hb A1c w/ CAPILLARYS 3	1	0,1	-	-	
SEBIA, CAPILLARYS Hb A1c w/ CAPILLARYS 2 Flex-Piercing	107	11,5	4,53	2,4	
SEBIA, MINICAP Hb A1c w/ MINICAP Flex-Piercing	30	3,2	4,54	2,2	
Techniques ENZYMATIQUES	24	2,6	4,50	2,4	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems HbA1c, 4P52	23	2,5	4,51	2,2	
- ABBOTT ARCHITECT C4000	13		4,51	3,0	
- ABBOTT ARCHITECT C8000	10		4,51	1,9	
DIASYS, HbA1c net FS	1	0,1	-	-	
Techniques par AFFINITÉ	2	0,2	-	-	
BIO-RAD, In2it A1C	2	0,2	-	-	

DOCUMENT 7

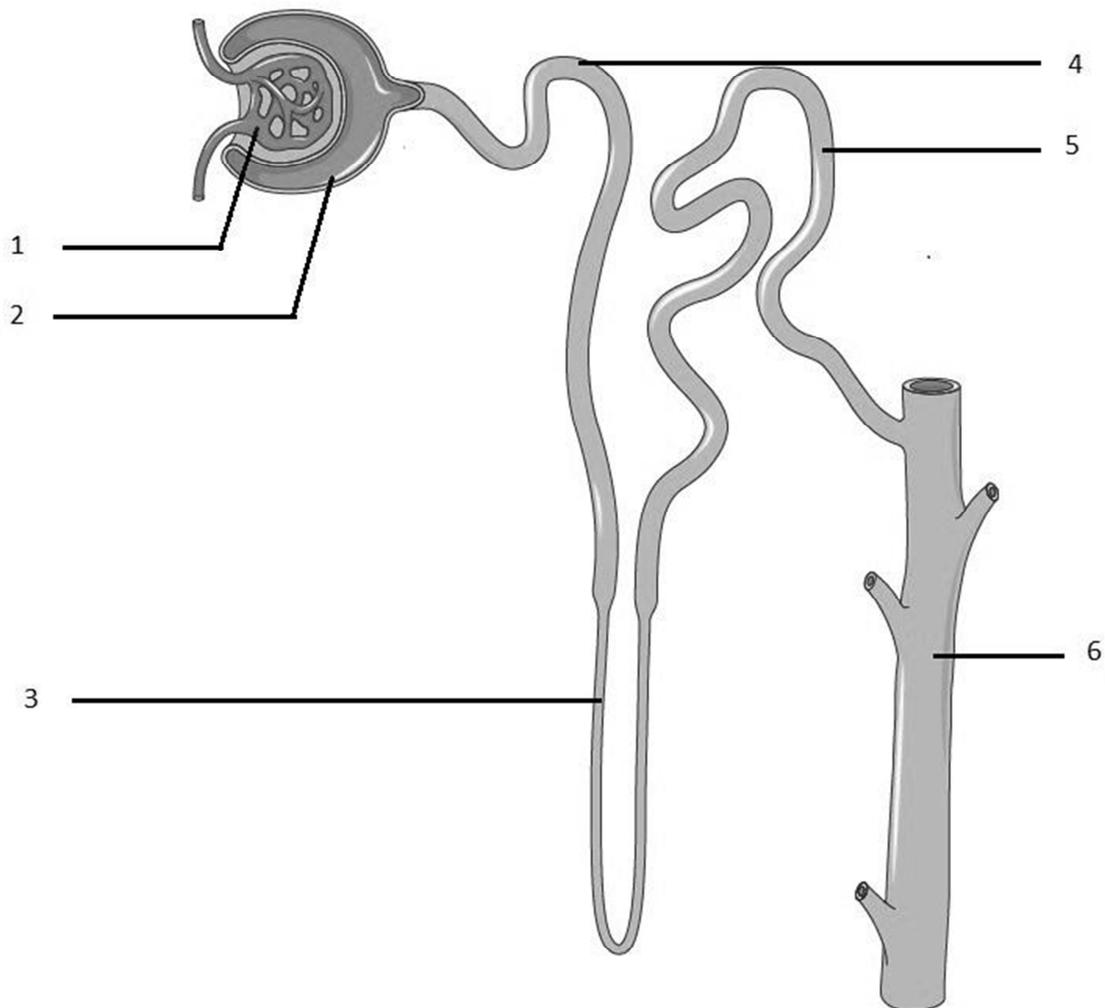
Formule semi-développée de quelques acides aminés



DOCUMENT 8

Structure d'un néphron

document créé à partir du site d'illustrations : <https://smart.servier.com/>



DOCUMENT 9

Mode d'action de l'ADH au niveau du néphron

<http://www.keywordbasket.com>

Published by Allyson Jacobs

