

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE SUD

## DOSSIER N°: 3

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

Il n'existe pas d'anomalie évidente de développement des cellules hématopoïétiques, au vu de la numération-formule sanguine, et l'hyperleucocytose, due à une augmentation du nombre de polynucléaires, peut être liée à l'épisode infectieux en cours (fièvre persistante). La concentration en immunoglobulines sériques, et la réponse aux antigènes vaccinaux (diphtérie, tétanos) permettent d'exclure un déficit de l'immunité spécifique, en particulier humorale. Le type d'infections, bactériennes récidivantes, et leur localisation (abcès), orienteront le diagnostic vers une anomalie des cellules phagocytaires. Cette anomalie est fonctionnelle, les cellules étant par ailleurs en nombre normal voire augmenté.

#### REPONSES n°: 2

Les cellules phagocytaires interviennent en première ligne pour assurer l'immunité innée (non spécifique), lors d'une agression autorisant la pénétration d'un microorganisme. Elles sont recrutées au cours de la réaction inflammatoire, provoquée par l'agression, et migrent sur le site en réponse aux différents facteurs chimiotactiques libérés localement, en se déplaçant par adhérence aux cellules endothéliales (transmigration) puis à la matrice extracellulaire.

Elles internalisent les microorganismes et débris cellulaires sur le site de l'inflammation, et les dégradent. Elles possèdent des propriétés bactéricides (NADPH-oxydase, protéines cationiques, défensines) et des systèmes enzymatiques capables de dégrader le "matériel internalisé". La phagocytose est facilitée par l'intervention de récepteurs membranaires : récepteurs de composants génériques des microorganismes (PPRs dont les Toll-like receptors, récepteurs de mannose, de fMLP), ou d'opsonines (récepteurs du complément et FcR), qui activent les fonctions des cellules phagocytaires : phagocytose, bactéricidie, et la libération de médiateurs - médiateurs lipidiques et cytokines - impliqués dans le recrutement d'autres cellules. Ces fonctions sont stimulées dans le cadre d'une réaction immunitaire spécifique - adaptative - par les cytokines sécrétées par des lymphocytes T, telles que l'IFN $\gamma$ .

#### REPONSES n°: 3

On explore la phagocytose des leucocytes du sang par la mesure de leur capacité d'englober des particules, billes de latex, levures ou bactéries, "visibles" après coloration des suspensions cellulaires sur lame, ou conférant une fluorescence aux cellules qui les ont phagocytés, mesurable en cytofluorométrie, dans le cas de bactéries fluorescentes.

Les propriétés bactéricides (activité des oxydases) sont appréciées par le test de réduction du NBT (nitrobleu de tétrazolium) en précipité bleu (formazan) après coloration des cellules au MGG ; ou mieux, par la réduction de la dihydrorhodamine en un composé fluorescent détectable en cytofluorométrie, sous l'action des formes réactives de l'oxygène (FRO) libérées dans les cellules activées par la phagocytose de bactéries, ou par des activateurs non spécifiques (type PMA). La production des FRO peut également être quantifiée par mesure de chimiluminescence.

Pour mesurer le chimiotactisme, les suspensions de leucocytes sont soumises au pouvoir attractant de substances chimiotactiques (tels que fMLP, zymosan...) introduites dans la gélose recouvrant le support sur lequel s'effectue le déplacement, à partir du puits de dépôt des cellules ; ou dans le puits vers lequel les cellules se précipiteront en empruntant les pores de la membrane qui les sépare.

Il est également possible d'étudier le niveau d'expression des molécules d'adhérence (les intégrines) qui conditionnent les déplacements et le recrutement des cellules par interaction avec leurs ligands sur les cellules endothéliales et/ou la matrice extracellulaire. L'analyse est réalisée en immunofluorescence indirecte, à l'aide d'anticorps spécifiques des "marqueurs" recherchés, couplée à une analyse cytofluorométrique.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE SUD

## DOSSIER N°: 3 (suite)

### Propositions de réponses

L'étude des capacités de production de cytokines ne se justifie pas ici : les dosages visent plutôt à l'inverse à rechercher des productions excessives ou inappropriées (dosage des cytokines pro-inflammatoires) dans les réactions d'hypersensibilité plus que dans les déficits immunitaires.

#### **REPONSES n°: 4**

Les infections fatales pour les frères de Marc, dans leur plus jeune âge, évoquent une maladie génétique, affectant préférentiellement les garçons, et vraisemblablement liée à l'X puisque ses 2 soeurs sont en bonne santé ; et la naissance par césarienne permet de réduire le risque infectieux dès les premières heures de la vie. La survenue d'abcès à répétition, dus à des staphylocoques, avec une concentration normale des immunoglobulines sériques permettant d'exclure un déficit de l'immunité humorale, suggère une atteinte des cellules phagocytaires.

Leur nombre étant normal, voire augmenté par le syndrome infectieux, il s'agit d'une atteinte fonctionnelle et non pas de développement, vraisemblablement la granulomatose septique.

Les anomalies génétiques responsables portent sur l'un ou l'autre des gènes codant les composants de la NADPH-oxydase. L'anomalie la plus fréquente (50% des cas) touche le gène codant l'un des composants du cyt b558, (p91phox) qui est situé sur le chromosome X.

#### **REPONSES n°: 5**

- A la naissance, traitement antimicrobien approprié et mesures de prophylaxie.
- Prophylaxie à long terme par Pénicilline M plus antifongique. Toutefois, on observe en général une réponse médiocre aux antibiotiques, liée à une mauvaise pénétration intracellulaire de ces derniers (probablement en relation avec le déficit enzymatique). Le traitement des infections aiguës doit être poursuivi au moins huit semaines.
- Interféron gamma (Imukin®), mais résultats décevants.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.