

# Concours général des lycées Session 2014

## Biotechnologies

### COMPOSITION DU JURY

#### Président du jury

Jean-Pascal DUMON, Inspecteur général de l'éducation nationale

#### Vice-président

Isabelle FALLER, Inspecteur d'académie - Inspecteur pédagogique régional, Rectorat Académie de Strasbourg

#### Membres

Eric BARBIERI - Professeur certifié – LPO Jean Rostand Strasbourg

Catherine DAHM-DUPUIS - Professeur certifiée – LPO Jean Rostand Strasbourg

Catherine HAUCK - Professeur certifiée – LPO Jean Rostand Strasbourg

Anne ISSENLOR - Professeur agrégée – LPO Jean Rostand Strasbourg

Patricia LAURENCOT - Professeur certifiée – LPO Jean Rostand Strasbourg

Annie PFEFFER - Professeur agrégée – LPO Jean Rostand Strasbourg

« **Les thérapies ciblées du cancer** », épreuve écrite d'admissibilité, 5h.

Présenté en quatre parties, le sujet proposé abordait tout d'abord les aspects histologiques, cellulaires et moléculaires du processus tumoral. Un exemple de stratégie thérapeutique ciblée, fondée sur l'inhibition des tyrosines kinases par l'erlotinib, était ensuite développé pour ses aspects enzymatiques. La troisième partie du sujet permettait d'appréhender les contraintes de stérilité liées à la production d'un médicament injectable : les caractéristiques des zones à atmosphère contrôlée ou ZAC ainsi que l'étude des tests de stérilité comportant une analyse des milieux de culture utilisés et une comparaison entre techniques classique et nouvelle. Enfin, la dernière partie présentait la mise au point d'une technique de suivi thérapeutique par chromatographie en phase liquide à haute performance ou CLHP, en vue d'optimiser l'efficacité du traitement à l'erlotinib.

Le sujet comportait une soixantaine de questions, prenant pour la plupart appui sur des documents à analyser ou permettant de mobiliser des notions de biotechnologies du programme de première ou de terminale. Les questions recouvraient les différents domaines des biotechnologies, mais aussi quelques notions fondamentales de chimie.

Les candidats ayant traité le sujet dans son ensemble sont peu nombreux, ce qui peut s'expliquer par le caractère discriminant de l'épreuve. La présentation des copies est très disparate : les copies « sortant du lot » sont à la fois bien présentées et les questions sont traitées de façon pertinente et adroite, attestant d'une bonne compréhension des questions et des documents à exploiter, d'un bagage scientifique solide et de l'acquisition d'un savoir-faire pour l'exploitation des documents.

Les élèves sont globalement à l'aise dans l'analyse de documents. En revanche, le vocabulaire employé est souvent approximatif et certaines confusions semblent démontrer un manque de maîtrise ou de recul par rapport à des connaissances scientifiques de base, en particulier la chimie. Dans de trop nombreuses copies, l'orthographe, la grammaire et la construction des phrases constituent une réelle difficulté.

Les conseils mentionnés dans le rapport de 2013 restent valables ; on peut néanmoins rajouter que les parties de la composition n'ont pas nécessité d'être traitées dans l'ordre présenté dans le sujet.

#### 1. Le processus tumoral

Posée en début de sujet, la question relative aux étapes opératoires nécessaires à l'observation au microscope optique devait mettre l'ensemble des candidats en confiance. Malgré cela, de nombreuses erreurs ont été relevées dans les copies : confusion entre microscopie optique et électronique, approximations au niveau des réglages. Si la majorité des candidats a su expliquer comment le dioxygène et les nutriments sont apportés à la tumeur, en revanche rares sont ceux qui, dans la question suivante, ont établi le lien entre le contexte et l'histologie des coupes présentées. Les questions faisant appel aux notions de chimie ou de biochimie structurale ont posé des difficultés pour la grande majorité des candidats : structure d'un nucléotide, dénomination des liaisons covalentes, formule développée du pyrophosphate inorganique. Les analyses des documents 5, 6 et 7, portant sur le pyroséquençage et les mutations, ont été correctement menées par les candidats ayant traité les questions qui y faisaient référence. Cependant, le vocabulaire utilisé est parfois inexact : confusions entre ADN et ARNm, base azotée et nucléotide, transcription et traduction. Certaines questions n'ont pas été traitées de façon complète, comme la prise en compte de la hauteur des pics du pyrogramme ou la fonction d'inhibiteur des tyrosines kinases du récepteur à l'endothélial growth factor ou EGF attendue en tant que fonction du médicament utilisé pour la thérapie ciblée.

## 2. Une stratégie de thérapie ciblée : l'imatinib

Cette partie du sujet faisait appel à des notions d'enzymologie fondamentale et laissait la part belle à l'exploitation de résultats expérimentaux présentés majoritairement sous la forme de courbes.

Le socle de connaissances scientifiques en enzymologie ( $v_i$ ,  $v_{(c,S) i \max}$ ,  $K_M$ , ...) est généralement peu ou mal acquis. Les notions retenues par les élèves restent superficielles. L'emploi de l'outil mathématique (équation de droite, calcul fractionnaire, ...) est lui aussi délicat pour de nombreux candidats. Les calculs demandés sont rarement menés à leur terme.

L'exploitation des documents est généralement plus pertinente même si, dans un nombre non négligeable de copies, la paraphrase prend la place d'une réelle analyse.

## 3. Les contrôles de stérilité pour la production d'un médicament injectable

L'analyse de la qualité de l'air du laboratoire a été traitée de manière très rigoureuse par quelques candidats, jugés trop rares. Ils ont su établir le lien entre la validation des locaux et/ou la libération des lots.

Pour les autres candidats, cette question n'a pas été traitée ou de façon peu satisfaisante. Certaines difficultés s'expliquent par des problèmes de compréhension :

- classement des ZAC traité pour l'ensemble des opérations de production alors que seul le laboratoire de contrôle était concerné,
- relation entre le volume de prélèvement et la faible charge microbienne rarement établie.

D'autres difficultés se traduisent par des erreurs de conversion, une rédaction qui laisse à désirer, un nombre d'UFC compté non corrigé à l'aide du tableau d'ajustement, une discussion finale restée superficielle. En revanche, le principe de fonctionnement du biocollecteur a été généralement bien compris et les équations attendues étaient correctes.

Relatives aux tests de stérilité (analyse des milieux de culture ou application à une préparation pharmaceutique injectable), les questions suivantes ont souvent été traitées de façon superficielle, soit par de la paraphrase d'informations extraites de documents, ou par un manque de connaissances en chimie. Pour l'analyse des milieux de culture utilisés pour les tests de stérilité, les points de difficultés et de réussite peuvent être détaillés comme suit :

- La notion de régénération des milieux pour en chasser le dioxygène n'est pas connue.
- La notion de chimio-organotrophie est connue d'une bonne part des candidats. En revanche, la nécessité d'azote, de soufre, d'oligoéléments, d'éventuels facteurs de croissance... semble totalement ignorée. Le terme « hydrolysats » n'est jamais commenté.
- Le jury a apprécié les réponses faisant apparaître la variété des formes, des types de Gram, des types respiratoires, des pathogénicités des bactéries-tests. Cela étant, très peu de candidats ont insisté sur le fait qu'elles sont toutes ubiquitaires, et que, par conséquent, elles ont peu d'exigences nutritionnelles, ce qui en fait de bons témoins pour vérifier la fertilité du milieu au thioglycolate.
- Même si, dans l'ensemble, les candidats ont su indiquer que tous les microorganismes n'ont pas les mêmes températures optimales de croissance, très peu d'entre eux ont su distinguer les bactéries des champignons et par conséquent établir le lien entre type cellulaire et les conditions requises pour leur croissance.

Concernant le test de stérilité de la préparation pharmaceutique injectable, les réponses aux questions se rapportant à la filtration sur membrane sont correctes dans l'ensemble, surtout lorsque la technique a été réalisée en travaux pratiques au cours de l'année. Par contre, la technique de marquage présentée dans le document 24 n'a pas été comprise, un seul candidat a donné une réponse correcte et complète en insistant sur les deux aspects : lipophile/polaire et non fluorescent/fluorescent. Quelques rares candidats ont su indiquer que l'enzyme perdait son activité dans les cellules non viables.

## 4. Mise au point d'une technique de suivi thérapeutique

L'étude du système chromatographique choisi pour le suivi thérapeutique comportait des questions faisant appel à des connaissances et à des calculs de volumes et de concentrations, utiles à la préparation de la phase mobile. Il s'agissait ensuite, de tenir compte des propriétés chimiques des molécules pour commenter les chromatogrammes obtenus. Le document 29 présentait les résultats obtenus en modifiant différents paramètres chromatographiques. Les questions posées avaient pour objectif d'orienter les candidats pour l'exploitation des documents associés.

Rares sont les candidats ayant traité cette partie du sujet. Ont-ils été déroutés par cette dernière partie, ont-ils manqué de connaissances sur le sujet ou encore manqué de temps pour traiter ces questions ?

Les questions étaient posées de façon progressive et nécessitaient quelques pré-requis relatifs aux méthodes chromatographiques ainsi qu'une capacité de réflexion intégrant les différentes informations apportées par la documentation fournie.

Cette réflexion n'a été observée que dans de très rares copies. Il est donc difficile de dresser un bilan des connaissances et des compétences des candidats concernant les techniques analytiques de biochimie.

## « Le médicament au service des thérapies ciblées », épreuve orale et pratique d'admission, 6h.

Depuis la session 2013, l'épreuve d'admission comporte deux parties :

- l'exploitation d'informations scientifiques et la présentation d'un travail de synthèse,
- la résolution expérimentale d'un problème scientifique.

Comme l'année passée, les huit candidats sélectionnés pour l'admission ont pu bénéficier d'une visite commentée du laboratoire la veille de l'épreuve, et ceci à la suite de la visite du site de production de médicaments injectables de l'entreprise Lilly France.

Le jour de l'épreuve d'admission, les candidats ont dû organiser leur travail compte tenu des contraintes imposées :

- le temps de pause d'une heure pour le déjeuner, à rajouter aux 5 heures d'épreuve,
- l'horaire de passage pour l'épreuve orale et l'utilisation du spectrophotomètre à infrarouge.

### **Exploitation d'informations scientifiques et présentation d'un travail de synthèse : 1,5 h**

Cette épreuve orale comprend deux parties avec un temps de préparation d'une heure, suivi d'une soutenance et d'un entretien avec le jury de trente minutes.

**La première partie de l'entretien**, d'une durée de dix minutes, consistait à présenter un transparent pré-imprimé fourni à compléter avec des mots-clés donnés, décrivant les étapes de fabrication d'un médicament. Une vidéo de quatre minutes environ apportait les informations utiles pour compléter le transparent. Le candidat devait également proposer *de novo* un protocole expérimental permettant de tester l'efficacité d'un nouvel antibiotique sur différentes souches bactériennes.

Presque tous les candidats ont su retrouver l'ordre des étapes de fabrication d'un médicament. Certains candidats ont simplement nommé ces différentes étapes, d'autres les ont commentées de façon approfondie d'après le support vidéo visionné lors de la préparation de l'épreuve.

Certains candidats ignorent la notion de placebo ou ont mal compris ce qu'est la pharmacovigilance. Un seul candidat a pris appui sur son expérience personnelle de lecture des notices des médicaments pour aborder la notion d'effets secondaires et de toxicité.

En ce qui concerne le protocole pour tester l'efficacité d'un antibiotique, presque tous les candidats ont cité, sans trop les approfondir, les expériences qu'ils avaient eux-mêmes réalisées lors de leurs travaux pratiques : détermination de CMI ou antibiogramme. Ils ne répondaient pas véritablement à la question posée, à savoir le test d'un antibiotique sur plusieurs souches bactériennes. La distinction entre effet bactériostatique et effet bactéricide n'était pas toujours claire. La nécessité de témoins pour valider une expérience est presque toujours oubliée.

**La seconde partie de l'épreuve orale**, d'une durée de vingt minutes, consistait en un exposé structuré de dix minutes suivi par un entretien de dix minutes avec le jury.

Le candidat devait visionner une vidéo d'environ douze minutes et consulter une série de documents « papiers » pour répondre à la question suivante : « A partir de l'exploitation de ces documents, présenter les débats de société soulevés ces dernières années au sujet des thérapies ciblées dans le traitement des cancers ».

Lors de cet exposé, le jury était attentif à la présentation d'un plan cohérent, annoncé en introduction, ainsi qu'à la capacité de synthèse du candidat. Le jury a pu apprécier le dynamisme et l'enthousiasme de certains candidats, le caractère posé et réfléchi pour d'autres.

Un seul candidat a montré un transparent bien écrit, avec une orthographe et une syntaxe correctes, un plan cohérent et les mots-clés bien mis en évidence. Pour les autres candidats, le transparent à présenter était soit absent, soit bâclé, ou encore mal présenté. Manifestement, ces candidats ont consacré trop de temps au visionnage de la vidéo et n'ont pas lu ou trop superficiellement les documents « papiers ».

L'entretien permettait d'approfondir le sujet traité. Le candidat était évalué sur la compréhension des questions posées et sur la qualité de ses réponses aux questions scientifiques et de culture générale.

Les meilleurs candidats ont montré une bonne compréhension du sujet traité, une bonne culture scientifique et de la pertinence dans les réponses aux questions posées par le jury. Un candidat s'est fait particulièrement remarquer par l'excellence de sa prestation. On peut néanmoins regretter, chez certains candidats, des lacunes graves dans leurs cultures scientifique et générale.

### **Résolution expérimentale d'un problème scientifique : 4,5 h**

Expérimentale, la **deuxième partie de l'épreuve** présentait des exemples de contrôles réalisés lors des différentes phases de fabrication :

- le contrôle microbiologique de l'air pour la qualification de l'ambiance des zones à atmosphère contrôlée ;
- la vérification de l'absence de pyrogène dans un diluant par test ELISA et le contrôle métrologique de la pipette automatique utilisée,
- la vérification de la conformité de la matière première d'une poche de perfusion par spectrométrie à infra-rouge.

#### A. Qualification de l'ambiance des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) par contrôle microbiologique de l'air

La qualification de l'ambiance de travail consistait en l'identification d'une moisissure par la technique du drapeau. L'analyse des dangers et l'évaluation des risques inhérents à la manipulation du bleu de lactophénol ont été réalisés de façon incomplète. Le danger chimique a été identifié par tous mais la situation exposant au danger n'a pas été présentée. A l'exception du port de gants, aucune mesure de prévention n'a été proposée.

Concernant le travail sous PSM, les candidats qui ont le mieux réussi sont ceux qui ont suivi scrupuleusement les consignes données et le protocole opératoire. Les gestes étaient un peu hésitants mais réfléchis et de qualité.

Annoté à l'aide des documents de l'annexe 5, le dessin réalisé pour l'orientation était de qualité moyenne. Les documents ont été exploités de façon partielle et seule la moitié des candidats a su mener l'argumentation au genre de façon satisfaisante. La formulation d'une hypothèse quant à la présence persistante de ce contaminant a placé la plupart des candidats en difficulté.

D'une manière générale, les candidats ont bien réussi à organiser leur temps de travail et les mises au point au microscope ont été réalisées de façon correcte et rapide. Cependant, la lecture superficielle des documents et la « précipitation » ont été préjudiciables pour la moitié des candidats.

#### B. Vérification de l'absence de pyrogènes dans le diluant d'un médicament par une technique ELISA

##### Contrôle métrologique de la pipette :

Une lecture attentive de la procédure opératoire, doublée d'une schématisation rapide des principales étapes, devait permettre un gain de temps appréciable lors de la mise en œuvre de la métrologie proposée.

Les élèves ont globalement maîtrisé les bonnes pratiques de laboratoire pour l'utilisation de la balance. Il est cependant dommage qu'un seul candidat sur les huit présents se soit assuré de la planéité de la balance avant son utilisation.

L'utilisation correcte de l'outil informatique pour l'exploitation des résultats expérimentaux a fait défaut chez la moitié des candidats. Une maîtrise des concepts de base d'un tableur serait nécessaire.

Enfin, les notions de justesse ont été quant à elles, assez mal maîtrisées. Un rappel de l'importance des enseignements de Mesures et Instrumentation devrait corriger les approximations observées.

##### Mise en œuvre du test ELISA

Les temps d'attente constituaient la contrainte majeure de cette partie de l'épreuve. Il était nécessaire de prendre connaissance du sujet dans sa globalité au début de l'épreuve pour optimiser l'organisation de l'épreuve dans sa globalité. Manifestement, la plupart des candidats n'ont pas eu cette vigilance. De ce fait, seulement trois candidats ont mené cette manipulation à son terme et deux d'entre eux ont exploité les résultats fournis.

Concernant la compréhension de la technique, peu de candidats ont su schématiser l'édifice moléculaire correspondant à une réaction positive. Le tableau de travail préparatoire à la réalisation de la gamme étalon a été présenté de façon peu rationnelle pour bon nombre de candidats. Manifestement, les notions de « base et raison de dilution », n'ont pas été bien comprises.

Au niveau manipulateur, même s'ils ont parfois été hésitants, les candidats ont travaillé de façon satisfaisante.

Par contre, seule une candidate particulièrement bien organisée, a réussi à finaliser l'exploitation des résultats et a rendu un écrit de qualité.

#### C. Vérification de la conformité de la matière première d'une poche de perfusion par spectrométrie à infra-rouge

Il était demandé au candidat de lire une procédure technique complexe et de l'appliquer de manière rigoureuse afin de vérifier la conformité de la matière plastique d'une poche de perfusion un utilisant un instrument de mesure non connu.

Cinq étudiants sur les huit avaient préparé leur passage au spectrophotomètre à infra-rouge par une lecture approfondie du document mis à leur disposition, ce qui leur a valu d'être plus rapides que les autres candidats. Par la suite, l'enchaînement des opérations à réaliser a été mené à bien par l'ensemble des candidats.

Par contre, l'analyse finale des résultats expérimentaux a posé des difficultés, les candidats n'ayant pas compris le lien entre les informations présentées dans le sujet (nom de la bibliothèque à utiliser) et la procédure technique. De ce fait, la conclusion a été rarement pertinente, la technique n'ayant pas été placée dans le contexte de l'analyse globale présentée dans le sujet.

En conclusion, les candidats ont bien su s'adapter aux situations nouvelles imposées par le sujet, et ceux qui ont été confrontés à des obstacles techniques ont réagi de façon constructive et raisonnée. Tous les candidats sont à féliciter concernant l'attitude et l'esprit dans lequel ils ont réalisé les travaux demandés. Néanmoins, une lecture globale du sujet aurait permis de tenir compte des contraintes liées aux techniques elles-mêmes, notamment les temps d'attente, en plus de celles qui étaient imposées par le jury.

Le jury conseille aux futurs candidats de se baser sur les éléments de ce rapport pour se préparer au mieux aux prochaines sessions du concours général de biotechnologies.