

## Partie A : Élaboration d'une stratégie de résolution

### 1. Problématique

On cherche à déterminer si les taux anormalement élevés de cortisol et d'ACTH chez l'individu X sont dus à une **maladie de Cushing** ou à une **résistance généralisée au cortisol**.

### 2. Stratégie de résolution

Pour trancher entre ces deux hypothèses, nous allons mener deux types d'investigations :

- **Étape 1 : Analyse anatomique / histologique (Échelle de l'organe et du tissu)**
  - **Ce qu'on fait :** On observe au microscope une préparation histologique de la glande surrénale de l'individu X.
  - **Résultats attendus :** Si on observe des anomalies nettes comme des **nodules dans le cortex ou une masse tumorale** (hypertrophie), cela orientera fortement vers une **maladie de Cushing** avancée. Si l'organisation est normale ou sans nodule systématique, cela peut évoquer une résistance au cortisol (ou un Cushing précoce).
- **Étape 2 : Analyse moléculaire et génétique (Échelle de la molécule)**
  - **Ce qu'on fait :** On utilise un logiciel de traitement de séquences (Anagène / Genigen) pour aligner et comparer la séquence du gène *NR3C1* (qui code le récepteur au cortisol GR) de l'individu X avec celle d'un individu sain.
  - **Résultats attendus :** Si le gène de l'individu X présente une **mutation** modifiant le récepteur GR et empêchant sa fixation sur l'ADN, alors l'origine est une **résistance généralisée au cortisol**. Si la séquence est 100 % identique à l'individu sain, l'origine est la **maladie de Cushing**.

## Partie B : Communication, interprétation et conclusion

### 1. Présentation et interprétation des résultats

#### Éléments attendus pour l'observation microscopique (Glande surrénale)

- **Si ton échantillon de l'individu X montre des nodules :** > « L'observation de la coupe de glande surrénale de l'individu X révèle la présence d'une zone de nodule / d'une masse tumorale au niveau du cortex surrénalien. Or, le tableau de référence indique qu'une telle modification de l'organisation tissulaire est caractéristique d'une maladie de Cushing avancée. »
- **Si ton échantillon est normal :** > « L'organisation du cortex surrénalien ne présente pas de nodule visible. Cela élimine un stade avancé de la maladie de Cushing mais est compatible avec une résistance au cortisol. »

#### Éléments attendus pour le traitement de séquences (Gène *NR3C1*)

- **Si tu constates une mutation (substitution/délétion/insertion) :**

« Le traitement des séquences moléculaires montre une différence (ex: au nucléotide  $n^{\{ \text{circ} \} X}$ ) entre l'allèle de l'individu X et l'allèle de référence (sain). Cette mutation du gène *NR3C1* induit une anomalie du récepteur au cortisol (GR). Ce dernier ne peut plus exercer son rétrocontrôle négatif en s'inhibant sur l'ADN, ce qui explique la surproduction continue d'ACTH et de cortisol. »

- **Si la séquence est identique à l'individu sain :**

« La comparaison des séquences montre une identité stricte (100 %) entre le gène *NR3C1* de l'individu X et celui de l'individu sain. Le récepteur GR est donc fonctionnel ; la cause de l'hypersecrétion est à chercher ailleurs (maladie de Cushing). »

## **2. Conclusion générale : Origine des taux élevés chez l'individu X**

Pour rédiger ta conclusion finale, tu dois croiser tes deux observations en appliquant le modèle logique suivant :

- **Cas du diagnostic de la Maladie de Cushing :** L'individu X présente des nodules/tumeurs sur le cortex surrénalien et possède un gène *NR3C1* normal (non muté). L'origine de ses taux élevés de cortisol et d'ACTH est donc la **maladie de Cushing**. L'absence de rétrocontrôle efficace est due à un dérèglement de l'axe hypophyse-surrénale provoqué par cette masse tumorale, et non à une défaillance de son récepteur.
- **Cas du diagnostic de la Résistance au Cortisol :** L'individu X présente une mutation sur le gène *NR3C1* codant pour le récepteur au cortisol (GR). Bien que le cortisol soit produit en grande quantité, il ne peut pas inhiber l'expression du gène de l'ACTH dans l'hypophyse car le récepteur modifié se fixe mal à l'ADN. L'absence de ce rétrocontrôle négatif lève le frein sur l'axe : l'hypophyse continue de sécréter massivement de l'ACTH, qui stimule en continu la surrénale à produire du cortisol. L'origine est donc une **résistance généralisée au cortisol**.