

BACCALAUREAT TECHNOLOGIQUE

**SCIENCES ET TECHNOLOGIES
DE LA SANTE ET DU SOCIAL**

**BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE
HUMAINES**

SESSION 2013

Durée : 3 h 30

Coefficient : 7

Avant de composer, le candidat s'assurera que le sujet comporte bien
11 pages numérotées de 1/11 à 11/11.

Les pages 8/11 et 9/11 sont à rendre avec la copie.

L'usage de la calculatrice n'est pas autorisé.

La myopathie de Duchenne

La myopathie de Duchenne ou dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie héréditaire qui touche environ 2500 personnes en France. Cette pathologie est due à une mutation du gène de la dystrophine, conduisant à la production d'une dystrophine modifiée. En raison de cette anomalie, les cellules musculaires se déchirent à la contraction, entraînant à terme une dégénérescence du muscle. Cette pathologie affecte progressivement tous les muscles de l'organisme.

On se propose d'étudier le cas de Thomas, 9 ans, atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne.

1. Atteintes des muscles des membres et du tronc (4 points)

Thomas a commencé à ressentir les premiers symptômes vers l'âge de 4 ans. Les muscles de ses membres inférieurs ont été les premiers atteints, entraînant des troubles locomoteurs tels que : marche sur la pointe des pieds, difficulté à la course et chutes fréquentes.

1.1. Organisation du muscle strié squelettique

Le **document 1** présente l'organisation d'une fibre musculaire squelettique.

Les fibres musculaires comportent des myofibrilles. L'unité contractile de cette myofibrille est nommée le sarcomère, délimité par deux stries. Ce dernier est constitué de deux types de filaments : l'actine et la myosine.

Dans cette cellule, se trouvent, en grand nombre, des organites qui produisent des molécules énergétiques.

A l'aide des connaissances et des indications précédentes, reporter sur la copie les légendes du **document 1**.

1.2. Mécanisme de la contraction musculaire

On réalise différentes expériences pour identifier les facteurs nécessaires à la contraction musculaire.

Expérience 1 : Il est possible d'extraire des myofibrilles isolées à partir de cellules musculaires. Lorsque ces myofibrilles se contractent, on observe une augmentation de leur tension. Le **document 2** présente l'évolution de cette tension en présence de différents facteurs :

- le salyrgan bloque l'hydrolyse de l'ATP,
- le chélateur fixe les ions Ca^{2+} , inhibant ainsi leur action.

1.2.1. Analyser l'expérience 1. En déduire les conditions nécessaires à la contraction musculaire.

Expérience 2 : On cultive des fibres musculaires dans un milieu contenant du calcium radioactif. On observe par autoradiographie que le calcium radioactif est localisé dans le réticulum sarcoplasmique quand les fibres musculaires sont relâchées et dans le sarcoplasme quand les fibres musculaires sont contractées.

1.2.2. Quelle information supplémentaire apporte l'expérience 2 ?

1.3. Atteinte du squelette.

Les difficultés motrices et la fatigue musculaire entraînent chez Thomas une fragilisation et des déformations du squelette.

La radiographie du rachis de Thomas est présentée sur le **document 3**.

1.3.1. Présenter le principe de la radiographie en précisant comment apparaissent les différents types d'organes.

1.3.2. Identifier l'anomalie visible sur ce cliché.

2. Atteinte du muscle cardiaque (8 points)

Dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne, l'atteinte du muscle cardiaque se manifeste assez tardivement. Un suivi médical annuel et un traitement adapté permettent de retarder la dégénérescence musculaire cardiaque.

2.1. Anatomie du cœur

2.1.1. Légender le **document 4** (à rendre avec la copie).

2.1.2. Sur ce **document 4**, flécher le trajet du sang dans le cœur en utilisant les couleurs conventionnelles. Préciser la signification des couleurs utilisées.

2.2. Activité mécanique cardiaque

On étudie l'activité mécanique de la pompe cardiaque en mesurant les pressions sanguines dans le ventricule gauche, l'oreillette gauche et l'aorte, ainsi que le volume ventriculaire gauche. Les résultats sont regroupés dans le **document 5**.

2.2.1. Définir les termes systole et diastole.

2.2.2. Délimiter sur le **document 5** un cycle cardiaque (à rendre avec la copie). Déterminer la durée de ce cycle, puis la fréquence cardiaque.

2.2.3. Nommer et délimiter sur le **document 5** les différentes phases du cycle cardiaque.

2.2.4. Expliquer le trajet du sang dans le cœur et le jeu des valvules par l'analyse des variations de pression et de volume données dans le **document 5** au cours des phases a, b et c.

2.2.5. Déterminer graphiquement sur le **document 5** le volume d'éjection systolique.

2.2.6. Calculer le débit cardiaque, après avoir rappelé la formule.

2.3. Activité électrique cardiaque

Le cœur génère un signal déclenchant sa propre contraction : on parle d'automatisme cardiaque. Les cellules du cœur responsables de cet automatisme sont les cellules nodales.

2.3.1. Reporter sur la copie les légendes du **document 6** qui représente le tissu nodal.

2.3.2. On enregistre l'activité électrique du cœur, cet enregistrement est représenté sur le **document 7**.

2.3.2.1. Indiquer le nom de cet enregistrement.

2.3.2.2. Indiquer à quels phénomènes électriques et mécaniques correspondent les ondes observées sur le **document 7**.

2.4. Bilan cardiaque de Thomas

La fonction cardiaque de Thomas est surveillée régulièrement grâce à l'examen dont le résultat figure sur le **document 7**. Cet examen révèle une tachycardie.

Cette année, Thomas doit pratiquer une échographie cardiaque afin de détecter d'éventuelles atteintes cardiaques.

L'analyse des résultats ne montre aucune valvulopathie.

2.4.1. Définir les termes soulignés.

2.4.2. Citer un autre examen d'imagerie médicale pouvant être réalisé sur le cœur.

3. Diagnostic (5 points)

La maladie a été diagnostiquée chez Thomas à l'âge de 4 ans, quand les premiers signes évocateurs sont apparus. Une biopsie musculaire a permis de montrer la présence d'une dystrophine anormale. De plus, Thomas présentait une élévation caractéristique de la concentration sanguine d'une enzyme, la créatine kinase. Cette enzyme, normalement présente dans les muscles, se retrouve dans le sang quand les cellules musculaires sont détruites.

3.1. Définir les termes soulignés.

Les parents de Thomas ont une fille, Marie, 15 ans, qui n'est pas atteinte de la myopathie de Duchenne. Ils attendent un troisième enfant. Une analyse génétique leur est proposée, afin d'estimer le risque pour cet enfant d'être atteint de la myopathie de Duchenne. Le **document 8** présente l'arbre généalogique de la famille de Thomas (individu III 2).

3.2. Déterminer si l'allèle responsable de la maladie est récessif ou dominant. Justifier la réponse.

3.3. Déterminer si l'allèle responsable de la maladie est porté par un gonosome ou par un autosome. On précise qu'aucun cas de myopathie de Duchenne n'a été détecté dans la famille du père de Thomas, ce qui signifie que tous ces individus sont homozygotes.

3.4. Indiquer les génotypes de la mère de Thomas (II 4), de son père (II 5), de Marie (III 1) et de Thomas (III 2). Justifier les réponses.

3.5. Déterminer la probabilité pour que le troisième enfant (III 3) de ce couple soit atteint : distinguer le cas d'une fille de celui d'un garçon.

Un diagnostic prénatal doit être pratiqué sur l'enfant à naître afin d'analyser son ADN. Pour cela, on doit prélever des cellules fœtales.

3.6. Nommer une technique de prélèvement des cellules fœtales. Présenter son mode de réalisation.

3.7. Citer l'examen le plus réalisé à partir de ces cellules fœtales.

3.8. Cet examen a-t-il un intérêt dans le cas du dépistage de la myopathie de Duchenne ? Justifier.

4. Recherche en thérapie génique (3 points)

En 2010, des chercheurs canadiens ont publié des résultats montrant qu'il était possible de réparer *in vitro* le gène défectueux impliqué dans la myopathie de Duchenne. Ils ont conçu des enzymes, appelées méganucléases, capables de reconnaître les régions mutées du gène et de les restaurer.

Le gène de la dystrophine est le plus grand gène connu. Il est constitué de 2,4 millions de paires de bases et code une protéine de 3685 acides aminés, la dystrophine, qui s'exprime dans les cellules musculaires. On a pu identifier de nombreuses mutations sur le gène de la dystrophine, impliquées dans la myopathie de Duchenne.

On se propose d'étudier ici une portion de la séquence du gène de la dystrophine et une mutation impliquée dans la myopathie de Duchenne.

4.1. Définir les deux termes soulignés.

4.2. La séquence ci-dessous représente le brin transcrit d'une portion du gène « normal » de la dystrophine, du nucléotide 2362 au nucléotide 2376.

Brin transcrit d'ADN :

CACCTTGTCTACCAC
↑ ↑ ↑
2362 2368 2376

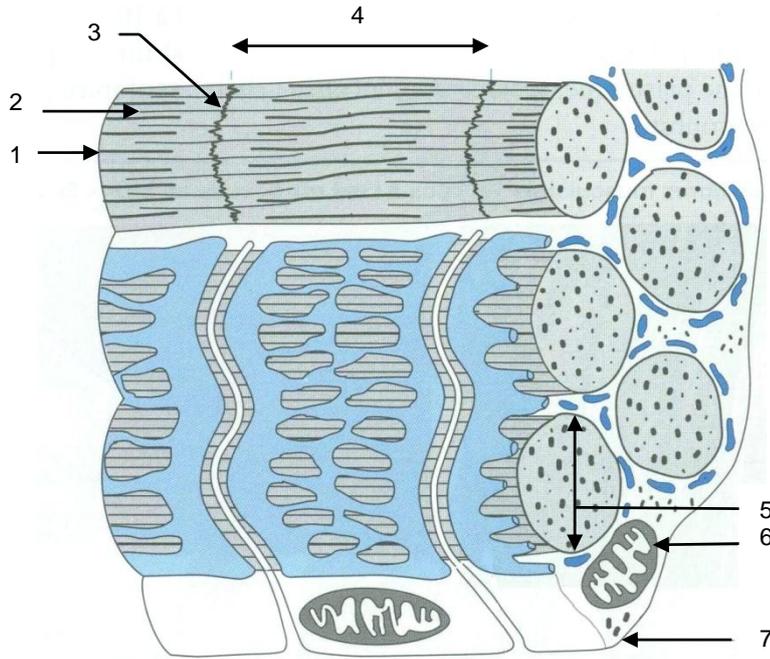
A l'aide du **document 9**, transcrire puis traduire la portion de ce gène non muté. Justifier précisément la démarche.

4.3 Dans la myopathie de Duchenne, on a mis en évidence la mutation «2368» : la guanine est remplacée par une adénine en position 2368 sur le brin transcrit.

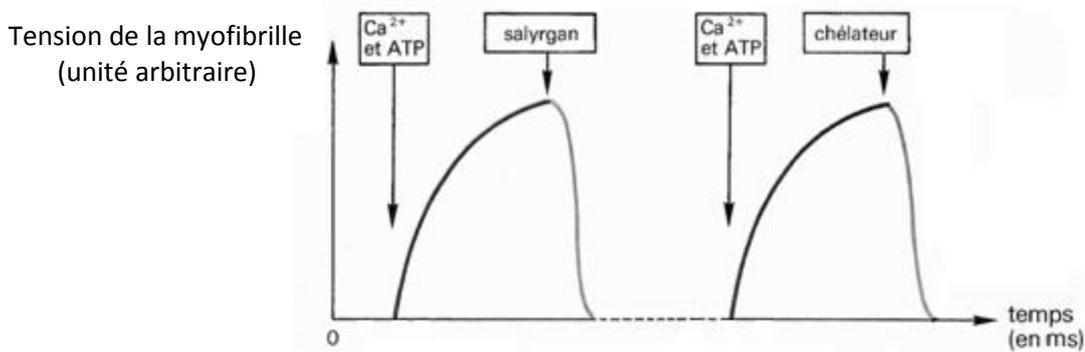
4.3.1 Nommer ce type de mutation au niveau de l'ADN.

4.3.2 Indiquer la conséquence de la mutation «2368» sur la dystrophine.

Document 1 : Organisation d'une fibre musculaire



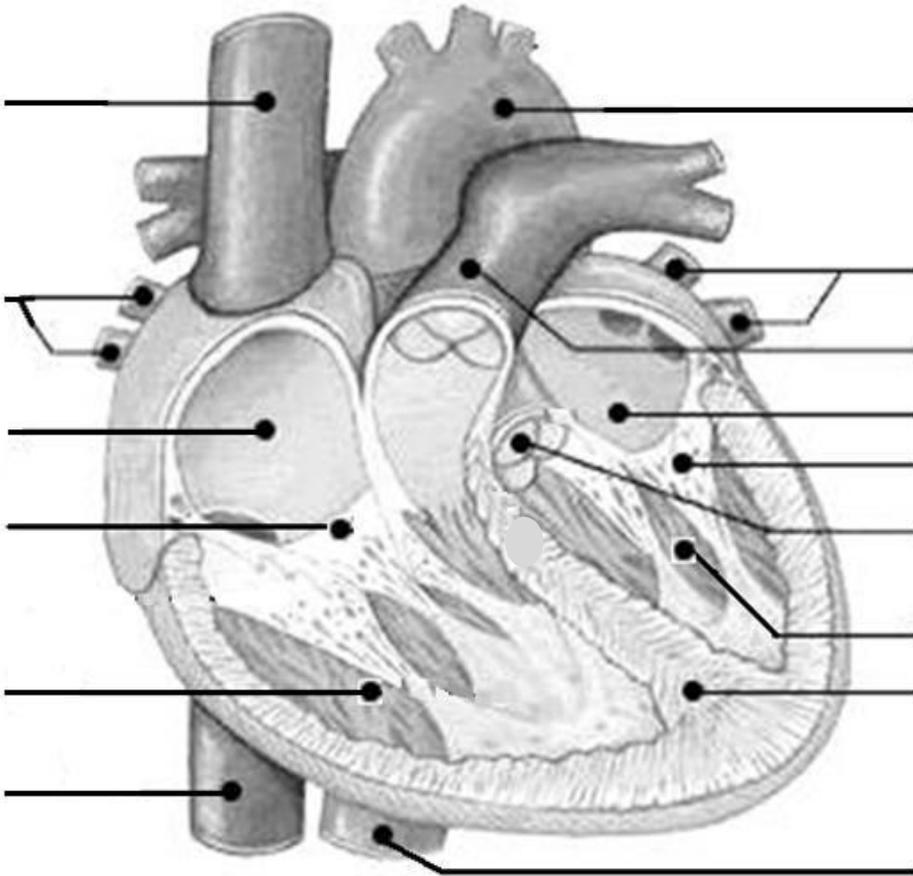
Document 2 : Evolution de la tension des myofibrilles en fonction de différents facteurs



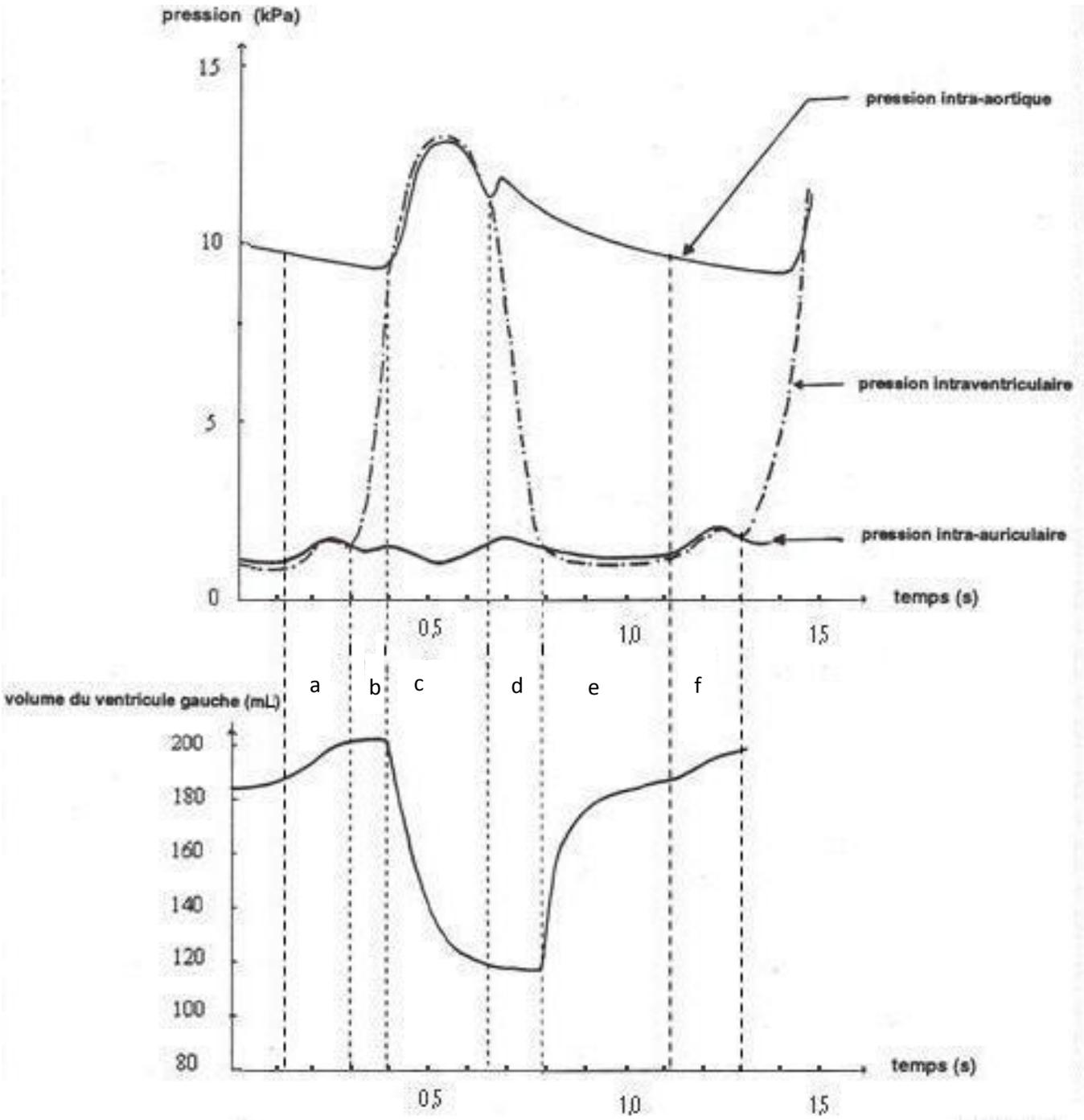
Document 3 : Radiographie du rachis de Thomas (vue de dos)



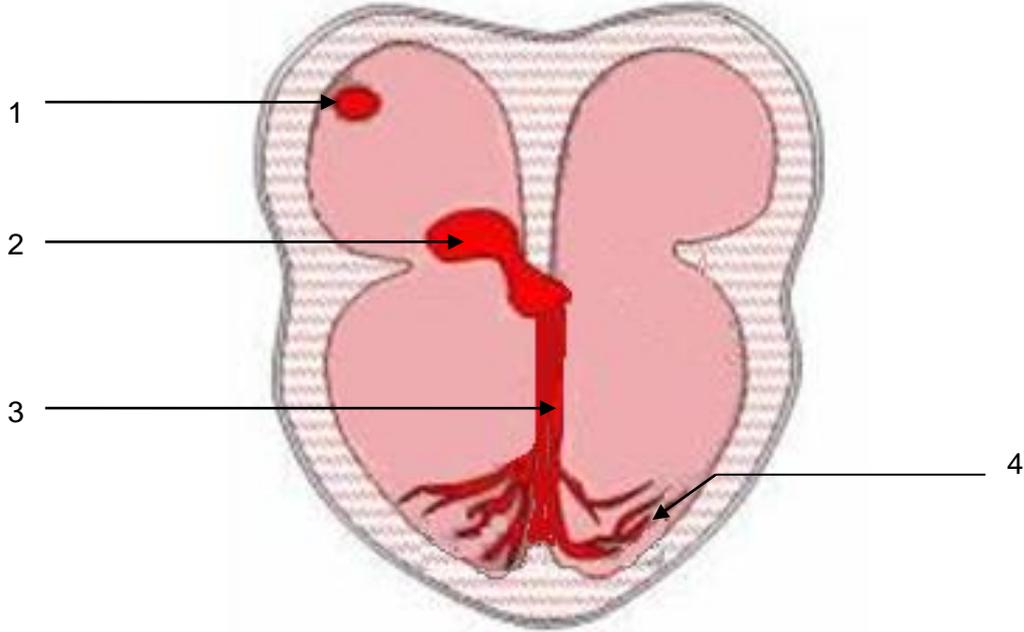
Document 4 : Coupe frontale du coeur



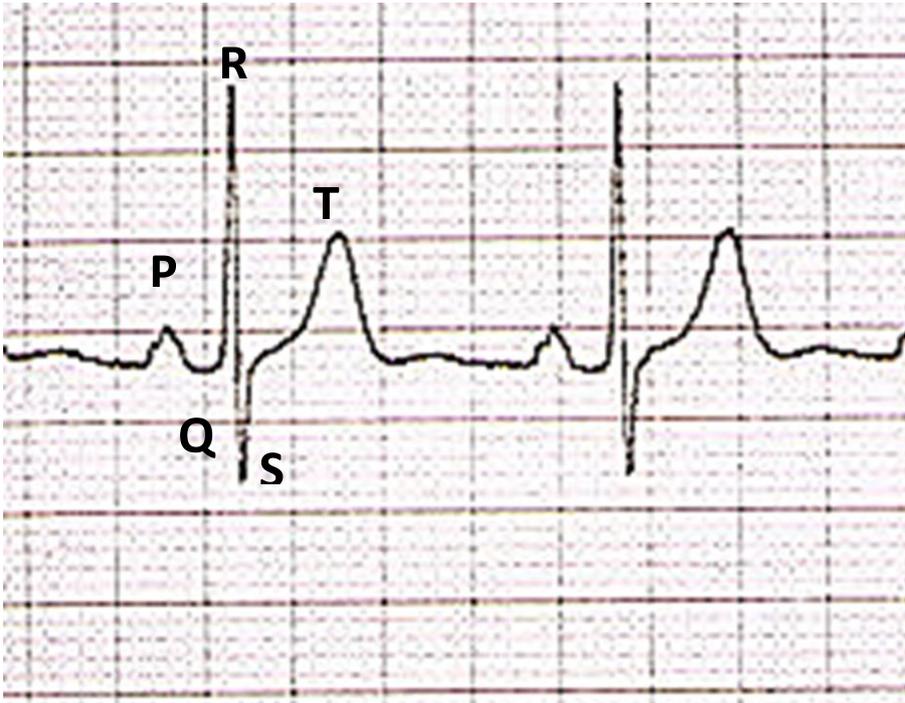
Document 5 : Etude de l'activité mécanique cardiaque



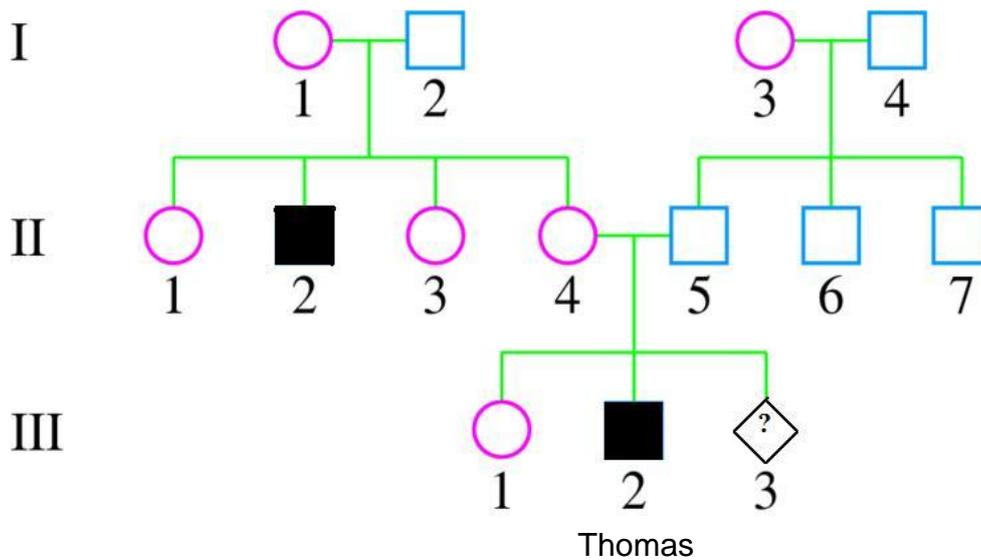
Document 6 : Schéma simplifié du tissu nodal



Document 7 : Enregistrement de l'activité électrique du cœur



Document 8 : Arbre généalogique de la famille de Thomas



Les femmes sont représentées par un cercle et les hommes par un carré.
 Les individus présentés par des symboles noirs sont atteints de la myopathie de Duchenne.

- II 4 et II 5 : parents de Thomas
- III 1 : Marie
- III 2 : Thomas
- III 3 : enfant à naître, sexe non connu

Document 9 : Le code génétique

| | | Deuxième lettre | | | | | | | | | |
|-----------------|---|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|------------------|--|
| | | U | | C | | A | | G | | | |
| Première lettre | U | UUU | Phe | UCU | Ser | UAU | Tyr | UGU | Cys | Troisième lettre | |
| | | UUC | Phe | UCC | Ser | UAC | Tyr | UGC | Cys | | |
| | | UUA | Leu | UCA | Ser | UAA | Stop | UGA | Stop | | |
| | | UUG | Leu | UCG | Ser | UAG | Stop | UGG | Trp | | |
| | C | CUU | Leu | CCU | Pro | CAU | His | CGU | Arg | | |
| | | CUC | Leu | CCC | Pro | CAC | His | CGC | Arg | | |
| | | CUA | Leu | CCA | Pro | CAA | Gln | CGA | Arg | | |
| | | CUG | Leu | CCG | Pro | CAG | Gln | CGG | Arg | | |
| | A | AUU | Ile | ACU | Thr | AAU | Asn | AGU | Ser | | |
| | | AUC | Ile | ACC | Thr | AAC | Asn | AGC | Ser | | |
| | | AUA | Ile | ACA | Thr | AAA | Lys | AGA | Arg | | |
| | | AUG | Met | ACG | Thr | AAG | Lys | AGG | Arg | | |
| | G | GUU | Val | GCU | Ala | GAU | Asp | GGU | Gly | | |
| | | GUC | Val | GCC | Ala | GAC | Asp | GGC | Gly | | |
| | | GUA | Val | GCA | Ala | GAA | Glu | GGA | Gly | | |
| | | GUG | Val | GCG | Ala | GAG | Glu | GGG | Gly | | |