

Partie Biologie et physiopathologie humaines

Étude d'un cas clinique de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Madame G., 65 ans, présente depuis plusieurs mois d'importantes difficultés à marcher avec essoufflement rapide.

Récemment, elle a constaté que sa voix était modifiée et difficilement compréhensible. Elle ressent par ailleurs des difficultés à déglutir, avec des fausses routes de plus en plus fréquentes. Tous ces symptômes se sont fortement amplifiés depuis quelques semaines.

Son médecin généraliste envisage une atteinte du système nerveux. Madame G. est alors orientée vers un neurologue. Ce dernier soupçonne une SLA.

Le candidat traite obligatoirement la partie 1.

PARTIE 1 : Étiologie de la maladie

Pour une majorité de patients, la cause de la SLA est inconnue. L'exposition aux pesticides, une alimentation trop riche en glucides, le tabagisme ou le dopage sont soupçonnés d'être des facteurs de risque de la maladie, mais ces hypothèses ne sont pour l'instant pas confirmées.

Dans 5 à 10 % des cas, la SLA a une origine génétique démontrée.

Dans le cas de madame G., on diagnostique une mutation du gène *C9orf72*, codant une protéine impliquée dans les échanges membranaires par endocytose.

1.1. Production d'une protéine anormale

La mutation du gène *C9orf72* est caractérisée par la répétition anormale de la séquence d'ADN suivante : Brin transcrit : GGGGCC

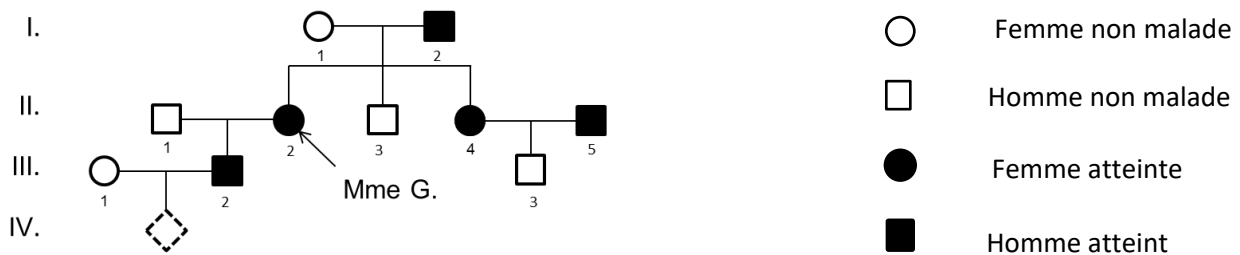
Le nombre de répétitions de cette séquence est déterminant pour l'âge du début de la maladie : plus elles sont nombreuses, plus l'apparition des symptômes est précoce.

- 1.1.1. Effectuer la transcription de la séquence nucléotidique impliquée dans la SLA. Préciser le nom de la molécule produite.
- 1.1.2. Donner, à l'aide du tableau du code génétique, la séquence peptidique correspondant au fragment d'ADN répété. Présenter la démarche. Indiquer la conséquence, pour la protéine de l'insertion de 20 répétitions dans le gène.

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

1.2. Transmission et diagnostic de la mutation

Bien que certaines mutations responsables de SLA soient récessives, celle dont est atteinte madame G. se transmet de manière autosomique dominante. L'arbre généalogique ci-dessous montre la présence de plusieurs cas de SLA dans sa famille.



1.2.1. Expliquer les notions de dominance et de récessivité.

L'allèle porteur de la mutation sera noté « M » et l'allèle normal « n ».

1.2.2. Démontrer, à partir de l'arbre généalogique, que l'allèle normal « n » est récessif.

1.2.3. Déterminer le génotype du fils de madame G. et celui de sa conjointe. Justifier la réponse.

1.2.4. Construire un échiquier de croisement pour déterminer la probabilité de ce couple d'avoir un enfant porteur de la mutation responsable de la SLA.

Les gamètes mâles sont produits par méiose au niveau des testicules, selon le mécanisme décrit dans le **document 1**.

1.2.5. Construire le terme médical désignant la fabrication des gamètes mâles.

1.2.6. Porter sur la copie, les annotations correspondant aux repères 1 à 10 du **document 1A**.

1.2.7. Associer, en justifiant la réponse, les termes « haploïde » et « diploïde » à chaque caryotype du **document 1B**. En déduire l'intérêt de la méiose pour la fécondation.

Le fils de madame G. va avoir un enfant. Afin de s'assurer que celui-ci ne sera pas porteur de la mutation, un examen cytogénétique sur les cellules épidermiques fœtales est réalisé grâce à la méthode FISH (Fluorescent *in-situ* hybridization). Le principe de cette technique est présenté sur le **document 2**.

Une amniocentèse est réalisée au cours de la treizième semaine d'aménorrhée grâce à un guidage par échographie. Les cellules prélevées lors de l'examen sont ensuite analysées en laboratoire grâce à la méthode FISH afin de mettre en évidence la mutation responsable de la SLA.

1.2.8. Donner la définition des termes soulignés dans le texte.

1.2.9. Expliquer le principe du diagnostic de la mutation par la méthode FISH à l'aide du **document 2** en montrant son caractère spécifique et son intérêt dans le diagnostic de cette maladie.

Le candidat indique clairement son choix sur la copie.

PARTIE 2A : Atteinte du système nerveux et conséquences de la SLA sur l'appareil respiratoire

- **Destruction des motoneurones**

La SLA est due à la destruction progressive des neurones moteurs (ou motoneurones), cellules qui contrôlent les muscles squelettiques par l'intermédiaire de la jonction neuromusculaire.

Cette jonction neuromusculaire permet la communication entre un neurone et un myocyte. Elle se déroule au niveau des terminaisons des axones appelées boutons synaptiques. Ces derniers contiennent des vésicules renfermant des substances chimiques appelées neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs vont être libérés dans la fente synaptique. Ils se fixeront alors sur les récepteurs du sarcolemme du myocyte qui conduiront à la contraction du muscle.

Le **document 3** présente la structure de la jonction neuromusculaire.

2A.1. Reporter sur la copie le nom des structures anatomiques repérées sur le **document 3**.

Pour évaluer l'importance des lésions des neurones moteurs, un électromyogramme (EMG) est réalisé. Le but de cet examen est d'évaluer l'activité électrique d'un muscle suite à une stimulation et au cours d'une contraction volontaire.

La destruction des motoneurones est caractérisée par l'apparition d'activités électriques parasites au repos et l'augmentation de la fréquence des potentiels d'action musculaires lors de la contraction. Une diminution de la vitesse de conduction motrice, témoignant du degré de perte de motoneurones, est également constatée.

Le principe de l'électromyographie et les résultats de madame G. sont présentés dans le **document 4**.

2A.2. Découper le terme électromyogramme en unités de sens, définir chacune d'entre elles, puis proposer une définition globale de ce mot.

2A.3. Calculer la vitesse de conduction motrice (VCM) de l'individu de référence et de madame G., à l'aide du **document 4**.

2A.4. Montrer que les résultats du **document 4** confirment le diagnostic de SLA chez madame G.

La mobilité n'est pas la seule fonction atteinte au cours de la SLA. La destruction de différents motoneurones aboutit à des troubles respiratoires.

- **Troubles respiratoires**

Les nerfs intercostaux et phréniques innervent respectivement les muscles intercostaux et le diaphragme. La destruction de ces motoneurones affecte la fonction respiratoire de madame G. et engendre une fatigue intense.

L'impact de l'atteinte respiratoire de madame G. est évalué à l'aide de deux examens paracliniques :

- une gazométrie artérielle (prélèvement sanguin dans l'artère radiale du poignet) qui met en évidence une hypoxie et une hypercapnie (**document 5A**),
- un examen de spirométrie qui étudie ses capacités de ventilation (**document 5B**).

- 2A.5.** Donner le terme médical correspondant à l'expression soulignée précédemment.
- 2A.6.** Montrer comment les résultats de la gazométrie du **document 5A** permettent de conclure à une diminution de la quantité de dioxygène apportée aux tissus (hypoxie) et une augmentation de la quantité de dioxyde de carbone (hypercapnie). Relier ces résultats à la fatigue intense de madame G.
- 2A.7.** Présenter la technique de la spirométrie à partir du **document 5B**.
- 2A.8.** Déterminer graphiquement le VEMS et la CVF de madame G., à l'aide du spirogramme du **document 5B**, puis calculer son coefficient de Tiffeneau. Conclure en établissant un lien entre ses résultats de spirométrie et ses résultats de la gazométrie.

PARTIE 2B : Conséquences de la SLA sur l'appareil digestif

Le diagnostic de SLA chez madame G. a été confirmé par un examen d'électromyographie.

Cette pathologie se caractérise par la destruction progressive des neurones moteurs (ou motoneurones), cellules qui contrôlent les muscles squelettiques par l'intermédiaire de la jonction neuromusculaire.

La destruction de différents motoneurones aboutit à des difficultés pour s'alimenter.

- **Troubles de la déglutition : la dysphagie**

La dysphagie, ou difficulté à déglutir, constatée chez madame G. est due à un dysfonctionnement de l'épiglotte. Cela se traduit par de fréquentes fausses routes, avec risque d'étouffement.

Le **document 6** illustre l'anatomie du carrefour aéro-digestif au cours de l'inspiration.

- 2B.1.** Reporter sur la copie le nom des structures anatomiques 1 et 2 repérées sur le **document 6**.
- 2B.2.** Exploiter les informations du **document 6** pour montrer en quoi la SLA peut être responsable des fausses routes de madame G.

Lorsque la dysphagie s'accroît, les prises alimentaires deviennent de plus en plus difficiles. L'état nutritionnel de madame G. se dégrade et nécessite une prise en charge médicale par gastrostomie.

- **Principe de la gastrostomie**

La gastrostomie est un acte chirurgical effectué sous guidage radiographique. Lors de l'intervention, la lumière gastrique est remplie d'air afin de manipuler et de fixer la sonde de gastrostomie. On vérifie ensuite son positionnement grâce à des clichés de scanographie. Le principe de la gastrostomie et un cliché de contrôle sont présentés dans le **document 7**.

- 2B.3.** Expliquer le principe de la gastrostomie réalisée, à l'aide du **document 7A**. Cette technique chirurgicale peut également être utilisée au niveau de l'intestin grêle. Construire le terme médical correspondant.
- 2B.4.** Expliquer, à l'aide du principe de la scanographie, pourquoi la lumière gastrique apparaît en noir sur le **document 7B**.

- **Intérêt de la gastrostomie**

La principale source d'énergie des cellules est le glucose. La glycémie est maintenue à 1g.L^{-1} , en dépit de la diminution des apports alimentaires.

L'organisme sécrète différentes hormones, dont le glucagon, qui ont une action hyperglycémiant. La fixation de ces hormones sur leurs organes cibles déclenche les mécanismes de régulation de l'homéostasie. L'action des organes effecteurs impliqués est présentée dans le **document 8**.

2B.5. Définir les termes suivants : hyperglycémiant, glycogénolyse, néoglucogenèse, hormone et homéostasie.

En absence de prise en charge de madame G., la diminution des prises alimentaires liée à la dysphagie mène à des carences responsables à la fois d'un amaigrissement important et d'une fonte musculaire.

2B.6. Démontrer, à partir des informations du **document 8**, que les mécanismes de régulation de la glycémie peuvent participer à l'amaigrissement et à la fonte musculaire chez madame G.

Le tableau suivant présente la composition d'une poche de liquide nutritif reliée à la gastrostomie de madame G.

Valeur énergétique	2792 kJ
Lipides	26,5 g
dont acides gras saturés	9 g
dont acides gras insaturés	17,5 g
Glucides	73 g
dont mono- et disaccharides	5 g
Fibres	7,5 g
Protéines	34,5 g
Eau	390 mL
Sodium	425 mg
Potassium	675 mg

Le détail des vitamines et des oligoéléments n'est pas mentionné.

2B.7. Montrer comment cette solution nutritive permet de limiter la fonte musculaire à l'aide du **document 8**.

Le candidat réalise obligatoirement la synthèse.

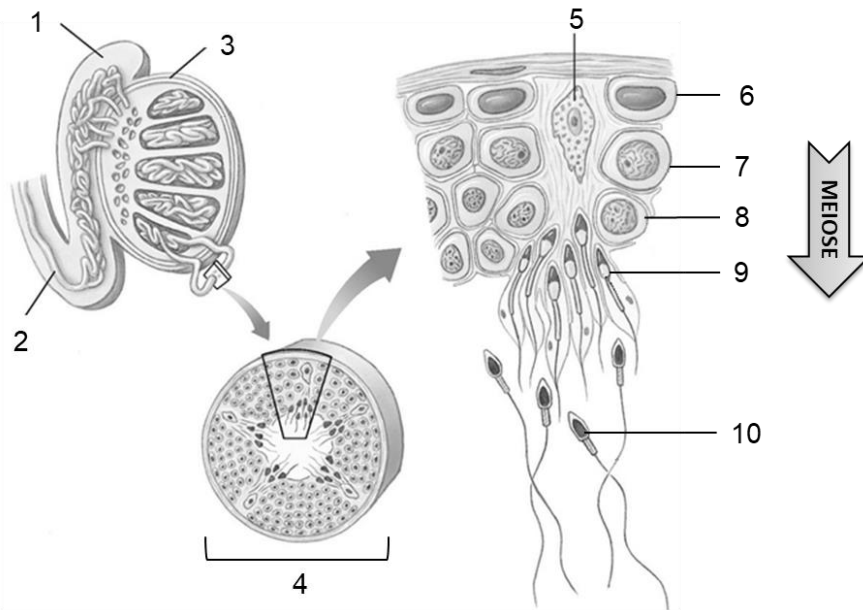
SYNTHÈSE

Présenter à l'aide d'un texte court, d'un schéma, d'une carte mentale ou d'un tableau, les origines et une des conséquences de la SLA.

Le candidat effectue la synthèse à partir des éléments de la partie 1 et de la partie 2 qu'il a traitée.

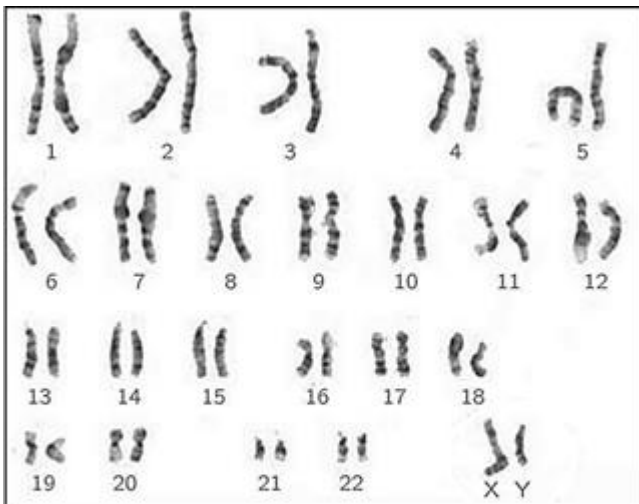
PARTIE1 - Document 1 : Production des gamètes mâles

Document 1A : Structures impliquées dans la production des gamètes mâles

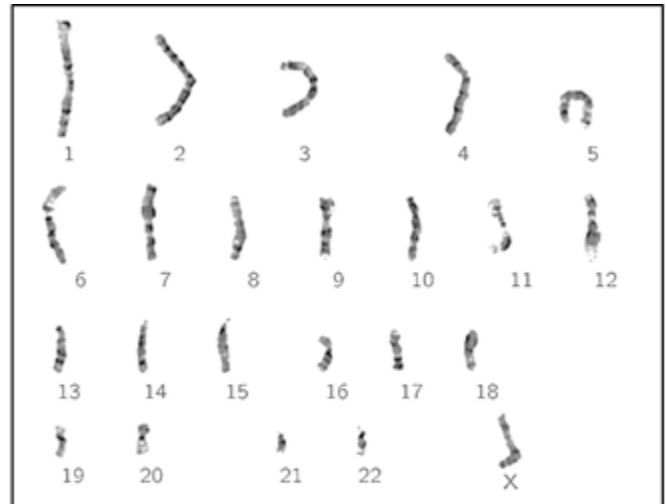


D'après <https://lewebpedagogique.com/brefjailuleblogduprofdesvt/2014/11/19/gametogenese/illustration> De Boeck University, 2007

Document 1B : Caryotypes des cellules sexuelles

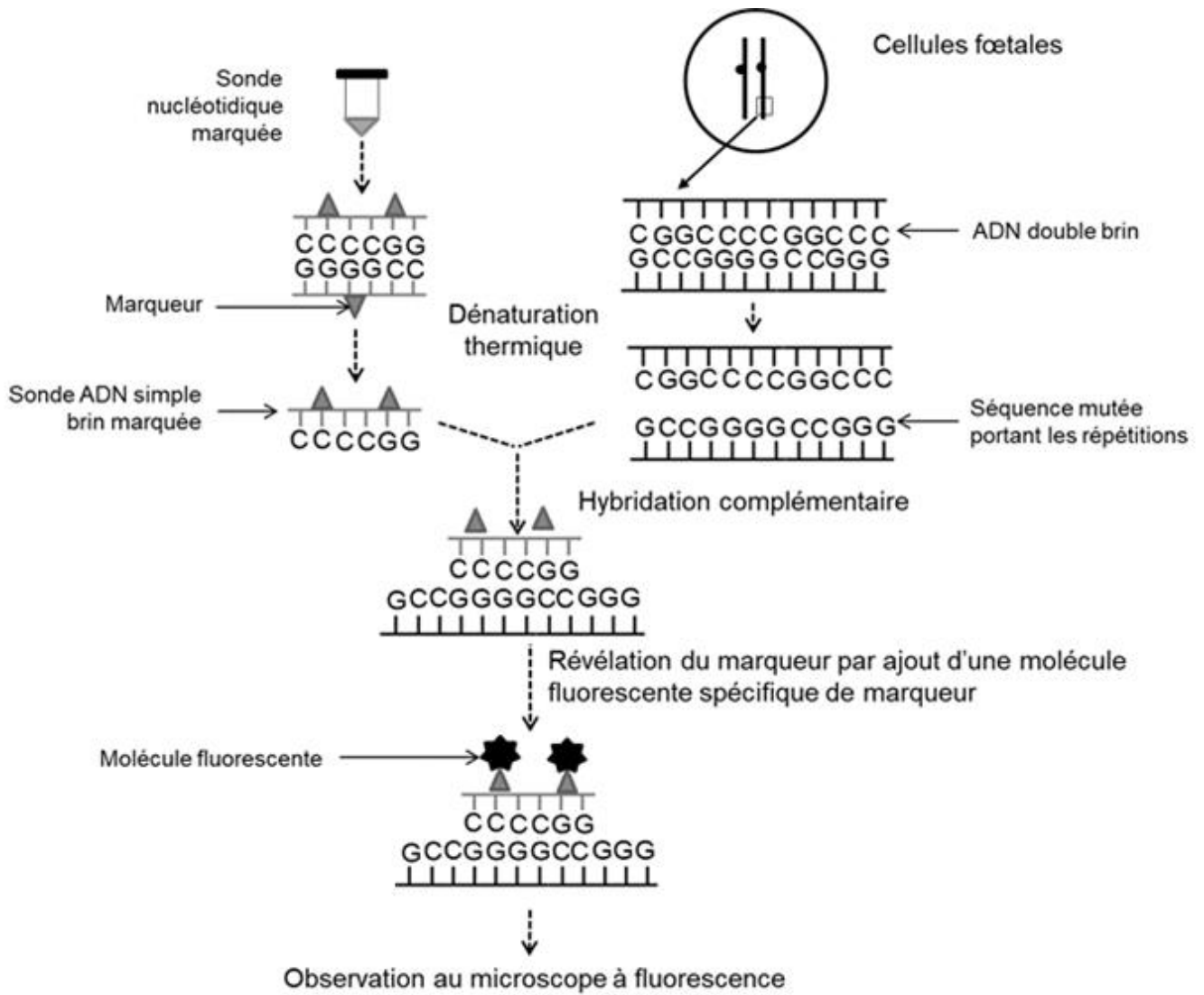


Caryotype de la cellule n°6 du document 7A



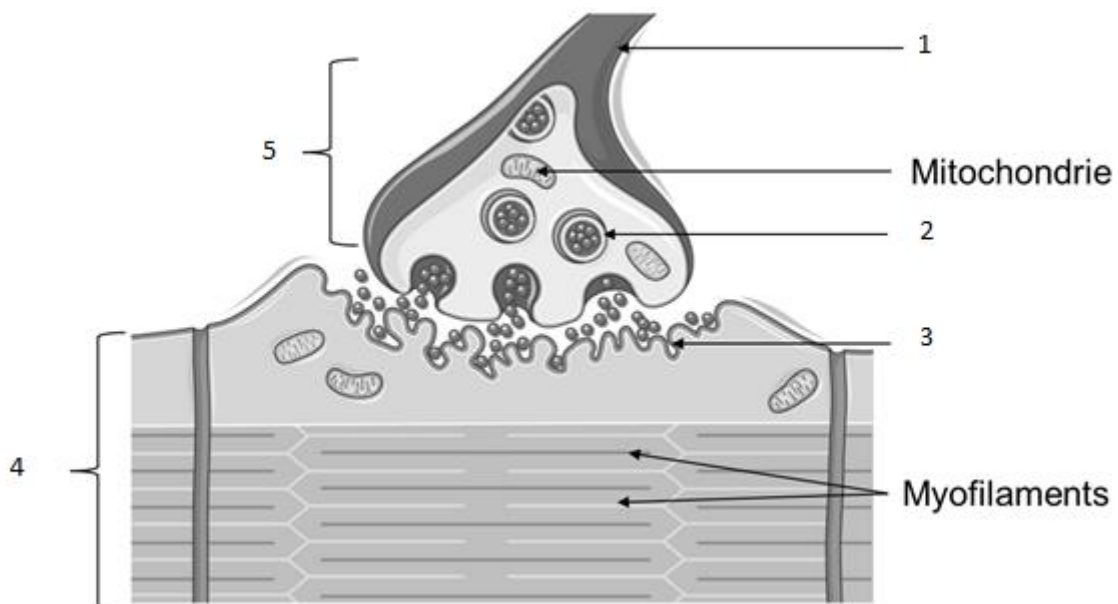
Caryotype de la cellule n°10 du document 7A

PARTIE1 - Document 2 : Principe de l'examen cytogénétique par FISH



(source : auteur)

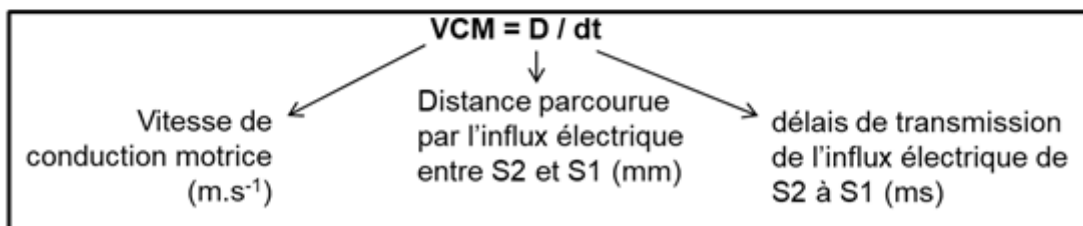
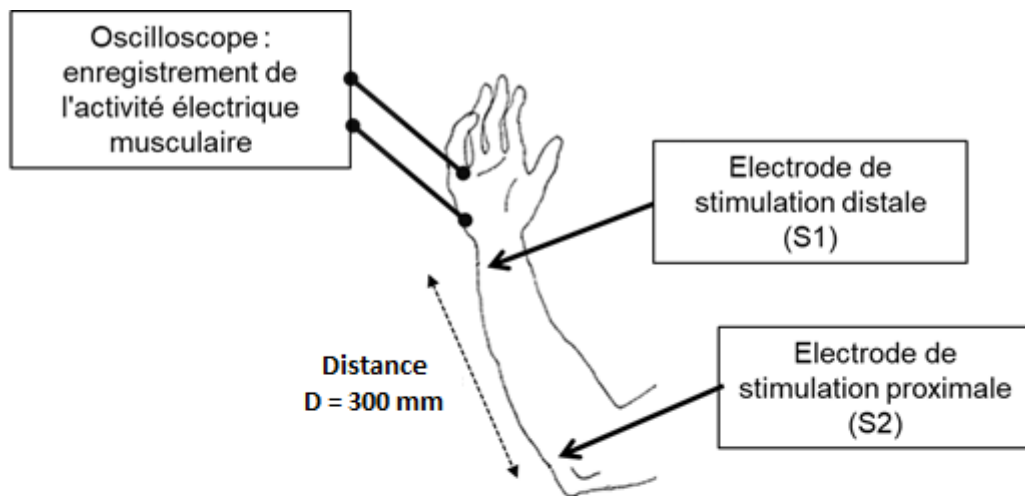
PARTIE 2A - Document 3 : Structure de la jonction neuromusculaire



D'après https://smart.servier.com/smart_image/synapse-11/

PARTIE 2A - Document 4 : Étude de la conduction de l'influx moteur par EMG

Montage expérimental



Résultats de madame G. et d'un individu de référence

	dt (ms)	EMG au repos	EMG lors d'une contraction volontaire
Individu de référence	5,5		
Mme G.	7,5		

D'après Emmanuel Fournier, Le point de vue de l'examen EMG dans les affections neuromusculaires, 2013/2014, pdf

PARTIE 2A - Document 5 : Étude de la fonction respiratoire de madame G. (source : auteur)

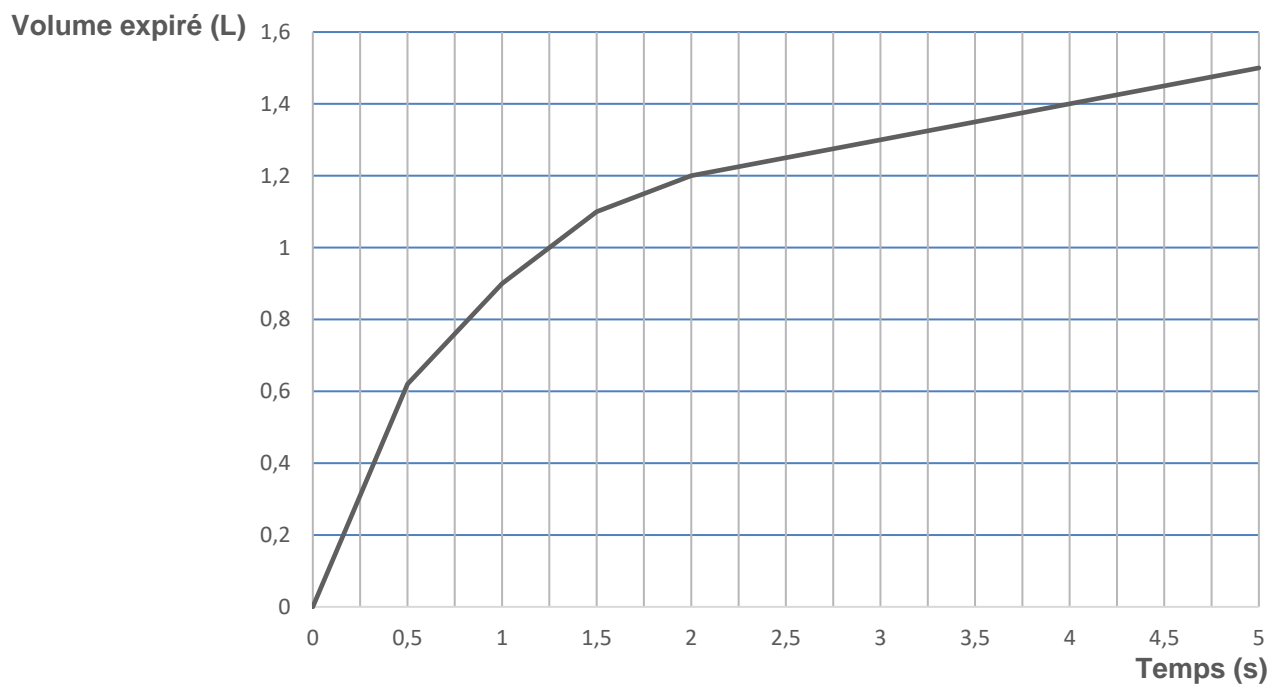
Document 5A : Gazométrie artérielle

	Valeurs de référence	Madame G.
Pression partielle en O ₂ (kPa)	10 - 13	9
Pression partielle en CO ₂ (kPa)	5,0 - 5,2	9,4

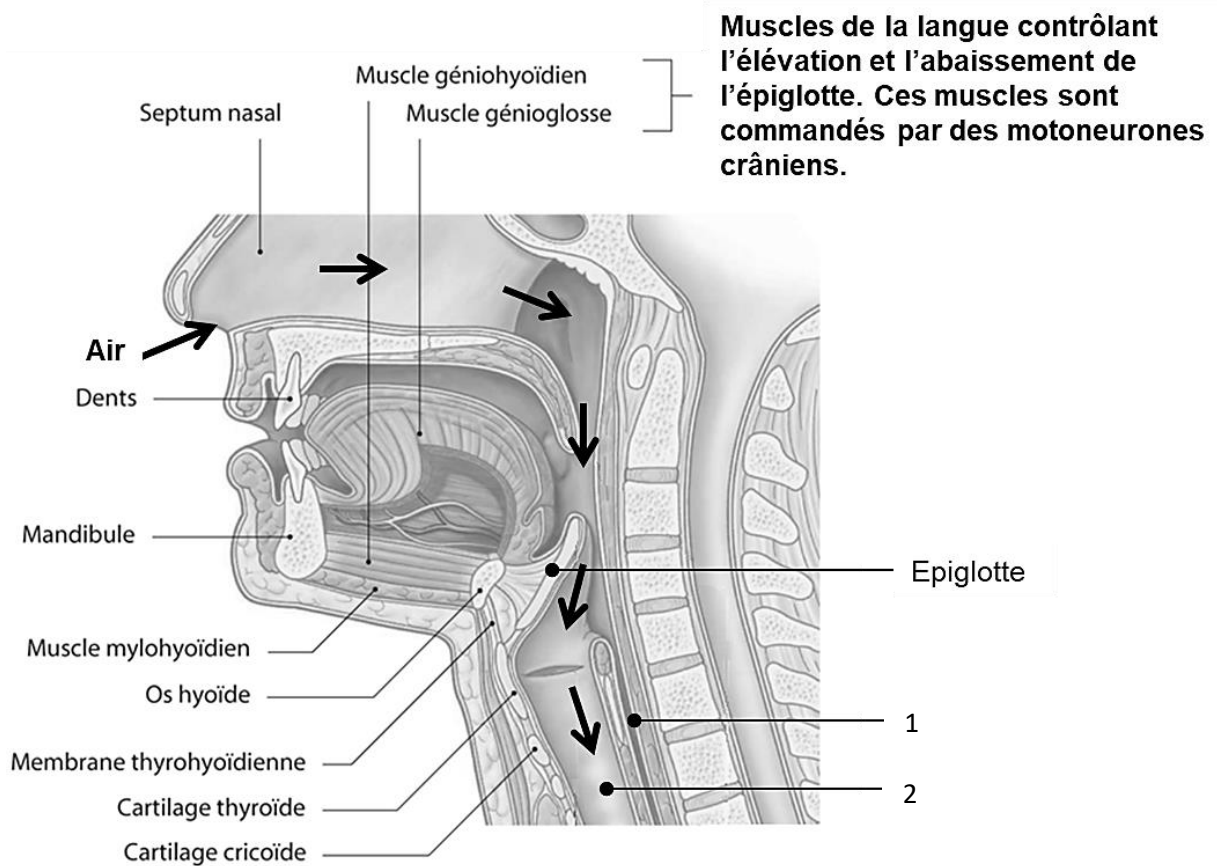
Document 5B : Examen de spirométrie

<u>Spiromètre</u>	<u>Paramètres étudiés</u>
<p>Cylindre rotatif</p> <p>Styilet</p> <p>Volume (mL)</p> <p>Temps (s)</p> <p>Spirogramme</p>	<p>VEMS : Volume expiratoire maximum au cours de la première seconde après une inspiration forcée (en L).</p> <p>CVF : Capacité vitale forcée correspondant au volume d'air maximum expiré après une inspiration forcée (en L). Ce paramètre est déterminé après 5 secondes d'expiration dans le cas de madame G.</p> <p>Coefficient de Tiffeneau : VEMS / CVF : Il doit être compris entre 0,7 et 0,8 chez l'adulte en bonne santé.</p>

Spirogramme de madame G.



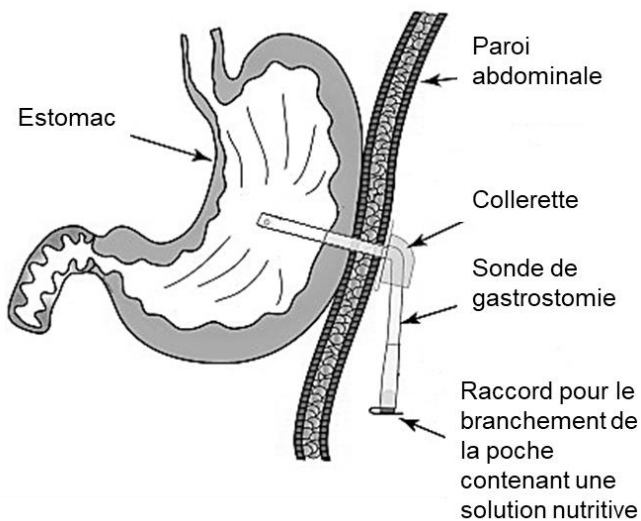
PARTIE 2B - Document 6 : Organisation anatomique du carrefour aérodigestif à l'inspiration



D'après <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/region-submandibulaire-anatomie>
 Région submandibulaire : Anatomie, Anne Claire Nonnotte ,2017(consulté le 02 juillet 2020)

PARTIE 2B - Document 7 : Gastrostomie

Document 7A :
 Illustration du principe



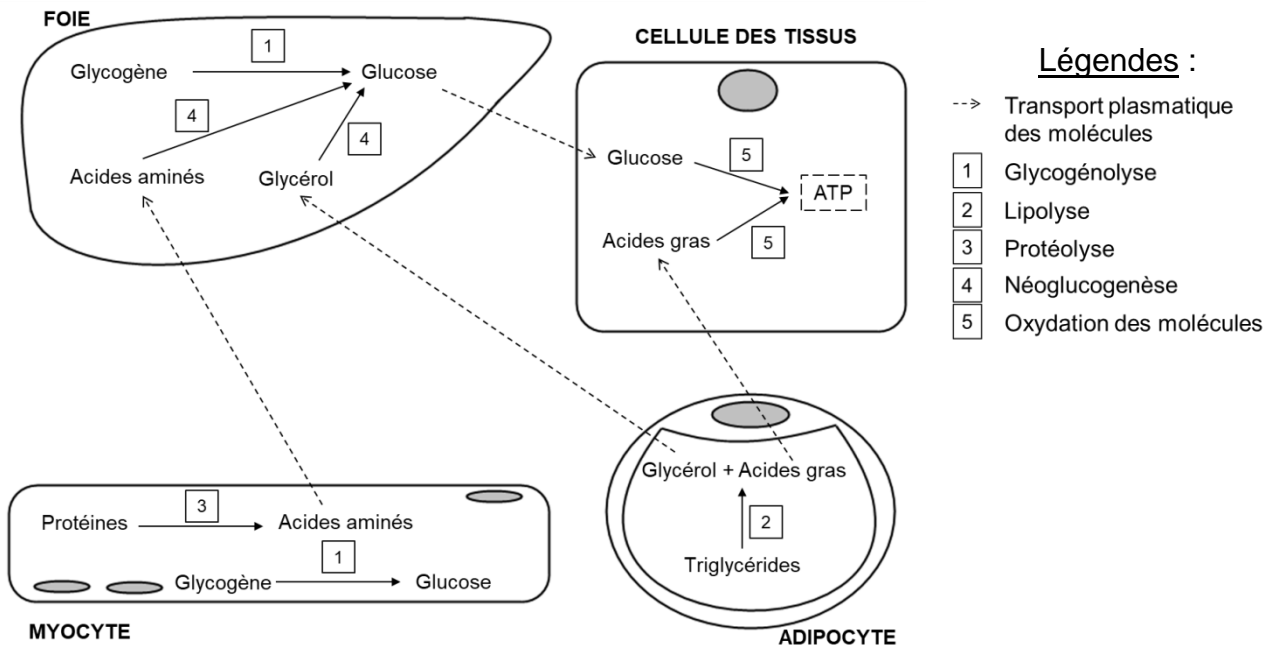
D'après Nutrition Clinique et Métabolisme
 Volume 25, Issue 3, September 2011, Pages 190-195

Document 7B :
 Contrôle par scanographie



D'après Journal de Radiologie
 Volume 89, Issue 9, Part 1, September 2008,
 Pages 1065-1075

PARTIE 2B - Document 8 : Rôle des organes effecteurs de la régulation de la glycémie en présence de glucagon



(source : auteur)