

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

ÉPREUVE D'ENSEIGNEMENT DE SPÉCIALITÉ

SESSION 2024

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

CHIMIE - BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINES

Durée : 4 heures

Coefficient : 16

**Avant de composer, le candidat s'assure que le sujet comporte bien
15 pages numérotées de 1 sur 15 à 15 sur 15.**

Le candidat compose sur deux copies séparées :

- La partie Chimie, notée sur 20, d'une durée indicative de **1 heure**, coefficient 3
- La partie Biologie et physiopathologie humaines, notée sur 20, d'une durée indicative de **3 heures**, coefficient 13

Aucune page n'est à rendre avec la copie de Chimie.

La **page 15 sur 15** est à rendre avec la copie de Biologie et physiopathologie humaines.

*L'usage de la calculatrice avec mode examen actif est autorisé.
L'usage de la calculatrice sans mémoire, « type collègue » est autorisé.*

La maladie à corps de Lewy

Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, la maladie à corps de Lewy*, appelée aussi **Démence à Corps de Lewy (DCL)** présente des symptômes apparentés à la maladie d'Alzheimer et à celle de Parkinson. En France, près de 200 000 personnes en seraient atteintes mais on estime que 67 % des malades ne sont pas diagnostiqués. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif mais seulement des traitements symptomatiques capables de ralentir sa progression.

*Dr Friederich Heinrich Lewy, neuroanatomiste et psychiatre du XXème siècle

D'après les sites Fédération pour la recherche sur le Cerveau (<https://www.frcneurodon.org>) et France Alzheimer (<https://www.francealzheimer.org>)

Le sujet comporte deux parties indépendantes :

- La partie Chimie : **Diagnostic et traitement d'un symptôme de la DCL.**
- La partie BPH : **Étiologie de la Démence à Corps de Lewy.**

Toute réponse, même incomplète, montrant la qualité rédactionnelle et la démarche de recherche du candidat sera prise en compte.

Partie Chimie

Diagnostic et traitement d'un symptôme de la DCL

Les exercices sont indépendants.

Exercice 1 : Diagnostic différentiel par imagerie nucléaire (10 points)

Le diagnostic de la maladie à corps de Lewy peut être confirmé par un examen utilisant l'imagerie médicale : la scintigraphie cérébrale à l'ioflupane.

Document 1 : Principe général de la scintigraphie

La scintigraphie est une méthode d'examen utilisée en imagerie médicale pour observer le fonctionnement d'un organe ou détecter des tumeurs. Une faible dose de traceur radioactif spécifique à l'organe à explorer est administrée au patient. L'élément radioactif fixé sur l'organe à explorer se désintègre en émettant des rayonnements γ (gamma) qui permettent d'obtenir des images à l'aide de caméras spécifiques.

Document 2 : La scintigraphie cérébrale à l'ioflupane

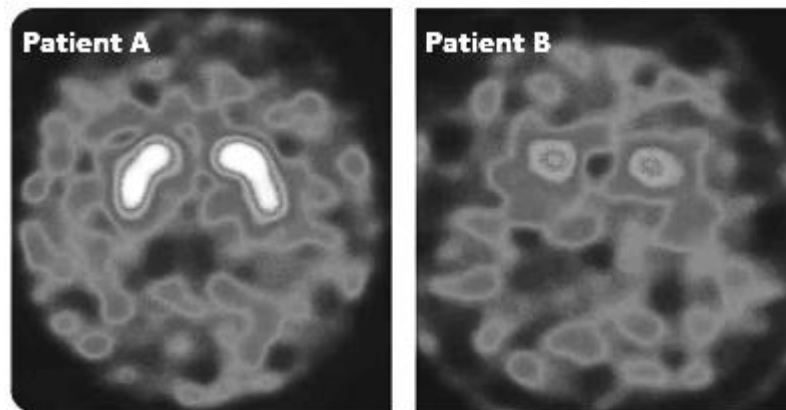
L'ioflupane est une molécule qui contient de l'iode 123 ($^{123}_{53}\text{I}$), un isotope radioactif de l'iode. Injecté au patient dans le cas d'une scintigraphie cérébrale, ce traceur radioactif se lie de manière spécifique à des structures responsables du transport de la dopamine. Chez les patients souffrant de la maladie à corps de Lewy, on observe une diminution significative de fixation de l'ioflupane par rapport aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

1. Donner la composition d'un noyau d'iode 123.
2. Justifier par un calcul que les rayonnements émis lors de la désintégration de l'iode 123 sont effectivement des rayonnements γ (gamma).

Données :

- Longueur d'onde λ des rayonnements émis lors de la désintégration de l'iode 123 : $\lambda = 7,8 \times 10^{-12}$ m.
- Domaine des fréquences ν des rayonnements γ : $\nu > 10^{19}$ Hz.
- Célérité c des ondes électromagnétiques dans l'air : $c = 3,0 \times 10^8$ m·s⁻¹.

Les images cérébrales obtenues par scintigraphie à l'ioflupane pour deux malades sont données ci-dessous :



Donnée : les zones claires correspondent à une forte fixation de l'ioflupane.

3. À l'aide du **document 2**, déterminer en justifiant lequel des deux patients malades (A ou B) est atteint de la maladie à corps de Lewy (DCL) et celui atteint de la maladie d'Alzheimer.
4. Pour réaliser ces images, l'activité initiale du traceur à injecter doit valoir $A_0 = 185 \text{ MBq}$. Sachant que l'activité par unité de volume de la solution injectable vaut $74 \text{ MBq}\cdot\text{mL}^{-1}$, déterminer le volume V de solution de traceur à injecter aux patients.
5. Citer une précaution que doit prendre le personnel médical qui manipule l'ioflupane.
6. La période radioactive (ou demi-vie) de l'iode 123 vaut 13,2 heures. Déterminer l'activité de l'échantillon radioactif au bout de 39,6 heures soit trois périodes radioactives.

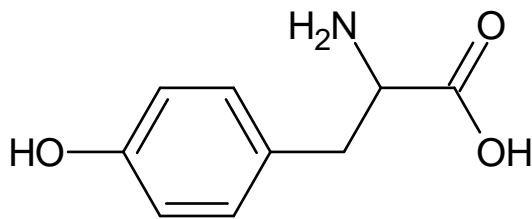
À la suite des examens, l'hôpital dispose de cuves d'entreposage qui permettent de stocker et de contrôler les rejets liquides qui seront envoyés vers le réseau d'assainissement après avoir vérifié que leur activité volumique est inférieure à $10 \text{ Bq}\cdot\text{L}^{-1}$. (Source IRSN)

7. En supposant que l'on retrouve dans les cuves d'entreposage de l'ioflupane en quantité telle que l'activité soit au-dessus de la norme de $10 \text{ Bq}\cdot\text{L}^{-1}$, proposer une stratégie que l'hôpital peut mettre en œuvre pour obtenir des rejets conformes à la norme.

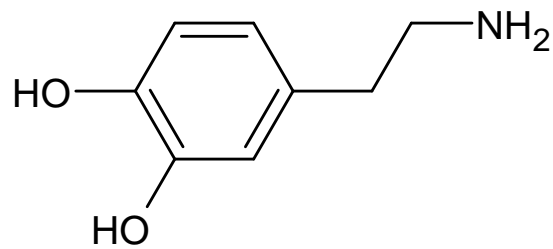
Exercice 2 : Dopathérapie (10 points)

Le cerveau des patients atteint de la maladie à corps de Lewy (DCL) présente des réductions importantes de la production de neurotransmetteurs dont la dopamine. La dopathérapie est une des stratégies thérapeutiques actuelles qui consiste à compenser les pertes de dopamine dans le cerveau des patients.

La dopamine est naturellement synthétisée dans les neurones à partir de la L-tyrosine produite par le cerveau. Les formules topologiques de la tyrosine et de la dopamine sont données ci-dessous :



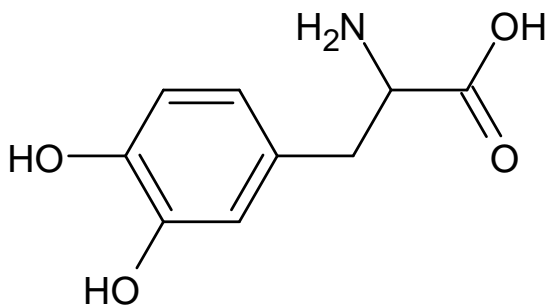
Tyrosine



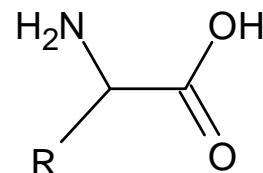
Dopamine

La dopathérapie consiste à administrer aux patients atteints de la maladie à corps de Lewy (DCL) un traitement médicamenteux dont le principal principe actif est la L-dopa. Cette molécule se transforme en dopamine dans l'organisme.

La formule topologique de la L-dopa est la suivante :



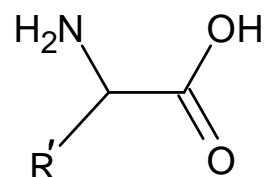
notée



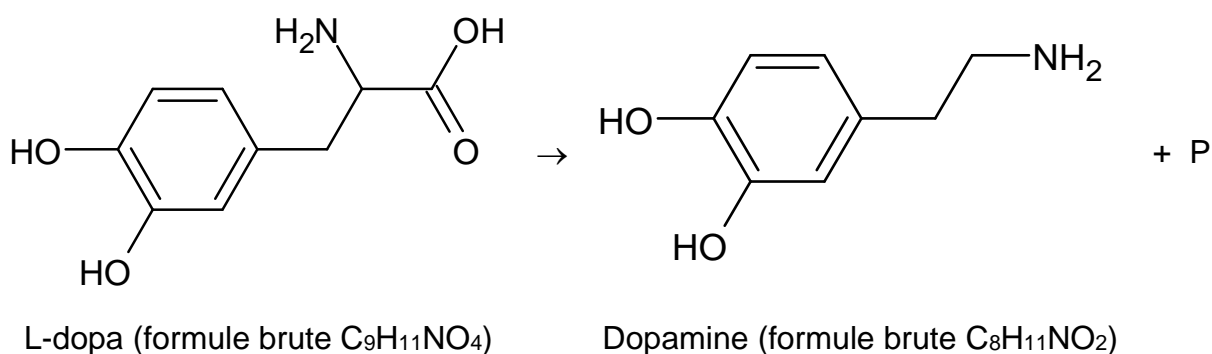
1. Indiquer si la dopamine, la tyrosine et la L-dopa sont des acides alpha-aminés. Justifier en nommant les groupes caractéristiques présents dans ces molécules et en précisant la signification du préfixe alpha.
2. Recopier la formule topologique de la tyrosine et repérer par un astérisque (*), la position du (ou des) éventuel(s) atome(s) de carbone asymétrique.

La biosynthèse de la dopamine se fait à partir de la L-tyrosine.

On note la formule semi-développée de la tyrosine :



3. Donner la représentation de Fischer de l'énantiomère L de la tyrosine. Préciser à l'aide de cette représentation, ce qui différencie l'énantiomère L de l'énantiomère D.
4. Indiquer en justifiant si la dopamine présente aussi des énantiomères.
5. La biosynthèse de la dopamine à partir de la L-dopa a pour équation :



Écrire cette équation à l'aide des formules brutes des espèces chimiques et indiquer la formule du produit P.

6. Montrer que la masse molaire de la L-dopa vaut $197 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
Données : Masses molaires atomiques $M(\text{H}) = 1,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $M(\text{C}) = 12,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$;
 $M(\text{N}) = 14,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $M(\text{O}) = 16,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
7. La dose maximale de L-dopa administrable par jour est estimée à $1,02 \times 10^{-2} \text{ mol}$. Un comprimé contient 250 mg de L-dopa. Déterminer le nombre maximal de comprimés que peut prendre un patient chaque jour.
8. La dopamine a été synthétisée pour la première fois en 1910 par George Barger et James Ewens. Expliquer l'avancée que représente l'utilisation de la dopamine de synthèse.

Partie Biologie et physiopathologie humaines

Étiologie de la Démence à Corps de Lewy

La démence à Corps de Lewy (DCL) est une maladie neurodégénérative. Les principaux symptômes peuvent notamment associer des troubles cognitifs ou du comportement et de l'humeur, des troubles moteurs et des hallucinations.

1. Mise en évidence des corps de Lewy par immunohistochimie

Les corps de Lewy sont principalement constitués d'une protéine appelée alpha-synucléine. Cette protéine s'accumule de façon anormale à l'intérieur des cellules nerveuses sous forme d'agrégats insolubles, entraînant la formation de dépôts et l'interruption des messages nerveux.

1.1 Principe de l'immunohistochimie

L'alpha-synucléine peut être localisée au sein des cellules par immunohistochimie. Cette technique implique l'utilisation d'anticorps pour détecter et repérer des protéines spécifiques appelées antigènes dans les cellules d'une coupe tissulaire. Son principe est représenté sur le **document 1**.

1.1.1 Reporter sur la copie les annotations des structures 1 à 7 du **document 1**.

1.1.2 Expliquer le rôle de l'anticorps secondaire dans cette technique.

1.2 Obtention des anticorps pour l'immunohistochimie

Les anticorps utilisés lors de l'immunohistochimie peuvent être produits par immunisation de souris à l'aide de l'antigène spécifique de la molécule à détecter. In vivo, la production des anticorps fait intervenir les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Afin de comprendre les mécanismes mis en jeu dans la production des anticorps, des expériences ont été réalisées. Des souris sont irradiées, afin de détruire leurs cellules sanguines dont les lymphocytes. En fonction des conditions expérimentales, des lymphocytes ainsi qu'un antigène sont injectés dans différents lots de souris. Pour chaque lot de souris, la quantité d'anticorps produits est mesurée.

Lot de souris n°	0	1	2	3	4	5	6
Lymphocytes injectés	Aucun	LB	LT4	LT8	LB + LT4	LT4 + LT8	LB + LT8
Antigène injecté	+	+	+	+	+	+	+
Production d'anticorps	-	+/-	-	-	+++	-	+/-

- : pas de production +/- très faible production +++ : forte production

- 1.2.1 Expliquer le rôle du lot noté 0.
- 1.2.2 Analyser les résultats obtenus pour chaque lot de souris pour en déduire le rôle de chaque type de lymphocytes dans la production d'anticorps.

2. Diagnostic de la maladie des corps de Lewy et conséquences sur le système nerveux

Les neurones dopaminergiques et cholinergiques sécrètent respectivement deux neurotransmetteurs : la dopamine et l'acétylcholine. La présence des corps de Lewy dans ces neurones entraîne une modification du cytosquelette au niveau des dendrites et de l'axone. La transmission du message nerveux au niveau de l'arborisation terminale est alors altérée.

Le **document 2** présente une micrographie d'un neurone comportant un corps de Lewy.

- 2.1 Reporter sur la copie les annotations correspondantes aux structures 1 à 5 du **document 2**, en utilisant les termes suivants : dendrites, corps cellulaire, noyau, axone, cytoplasme.

La démence à corps de Lewy (DCL), la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence associée à la maladie de Parkinson (DMP) sont des pathologies neurodégénératives qui se caractérisent par des anomalies décelées lors d'un examen clinique tels que la **dysmnésie** et **dysphagie**, qui s'accompagne d'une fatigue profonde. La maladie à Corps de Lewy est caractérisée par une **atrophie** cérébrale diffuse.

- 2.2 Décomposer, en unités de sens, les trois termes en caractère gras. Préciser la signification de chacune des unités puis proposer une définition de ces termes.
- 2.3 Indiquer les termes correspondant aux deux expressions soulignées dans le texte ci-dessus.

Le **document 3**, résume les caractéristiques physiopathologiques et biochimiques des trois pathologies neurodégénératives évoquées précédemment.

- 2.4 Indiquer, à partir du **document 3**, les localisations des corps de Lewy dans le système nerveux.
- 2.5 Montrer, en comparant la DCL aux autres maladies présentées dans le **document 3**, que la DCL présente des caractéristiques d'une maladie neurodégénérative.

Le diagnostic de la maladie à corps de Lewy repose sur l'observation d'un déclin cognitif suffisamment grave pour interférer avec un fonctionnement social ou professionnel.

Les principaux signes cliniques de cette pathologie sont :

- le développement de troubles comportementaux qui aboutissent à une démence cliniquement proche de la maladie d'Alzheimer,
- une instabilité posturale, des troubles de la marche, une lenteur dans l'exécution des mouvements,
- une fluctuation des performances cognitives en particulier de l'attention et de la vigilance,
- des hallucinations visuelles.

Le cortex cérébral est découpé en aires cérébrales assurant chacune une fonction particulière. Le **document 4** représente le rôle des différentes parties de l'encéphale.

2.6 Argumenter, à partir des documents 3 et 4, l'apparition de deux signes cliniques parmi ceux cités ci-dessus.

Le **document 5** présente deux clichés de scanographie cérébrale : patient sain (**document 5A**) et patient atteint de démence (**document 5B**).

Les flèches numérotées 1, 2 et 3 pointent des anomalies chez le patient atteint de démence.

2.7 Rappeler le principe de la scanographie.

2.8 Justifier, en utilisant ce principe, l'apparence des anomalies repérées par les flèches numérotées de 1 à 3 sur le **document 5B**.

3. Facteurs génétiques de la maladie à corps de Lewy

Les **mutations** des **gènes** *SNCA*, codant l'alpha-synucléine, et *LRRK2*, codant la dardarine, sont impliquées dans la maladie à corps de Lewy.

3.1 L'implication de mutations des gènes *SNCA*

Le **document 6** présente les séquences nucléotidiques d'une portion des **allèles** du gène *SNCA* sain et muté.

3.1.1 Définir les trois termes en gras dans les textes ci-dessus.

3.1.2 Comparer, à l'aide du **document 6**, les séquences d'ADN des allèles sain et muté afin d'identifier et de localiser la mutation.

3.1.3 Déterminer, à l'aide du **document 6**, les séquences d'ARNm obtenues à partir des séquences nucléotidiques des allèles *SNCA* sain et muté. Expliquer la démarche.

3.1.4 Établir, à l'aide du code génétique suivant, les séquences polypeptidiques des allèles *SNCA* sain et muté. Expliquer la démarche.

Code génétique

		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		

3.1.5 Comparer les deux séquences polypeptidiques obtenues afin d'en déduire les conséquences au niveau moléculaire, au niveau cellulaire et à l'échelle de l'organisme en lien avec les signes cliniques décrits précédemment.

3.2 Transmission de la mutation du gène *LRRK2*

Le gène *LRRK2* est porté par le chromosome 12. L'allèle muté « M » de ce gène est dominant et l'allèle sain « s » est récessif.

Le **document 7** représente le mode de transmission de cette mutation au sein d'une famille.

- 3.2.1 Réaliser un schéma simplifié d'un chromosome et l'annoter à l'aide des termes suivants : centromère, bras court, bras long, chromatide, télomère.
- 3.2.2 Démontrer, à partir du **document 7**, le caractère autosomal de cette maladie.
- 3.2.3 Indiquer sur le **document 7**, les allèles et les génotypes des parents et des enfants, en respectant les conventions d'écriture.
- 3.2.4 Donner, à l'aide du **document 7**, la probabilité pour ce couple d'avoir un enfant atteint de la maladie.

4. Bilan

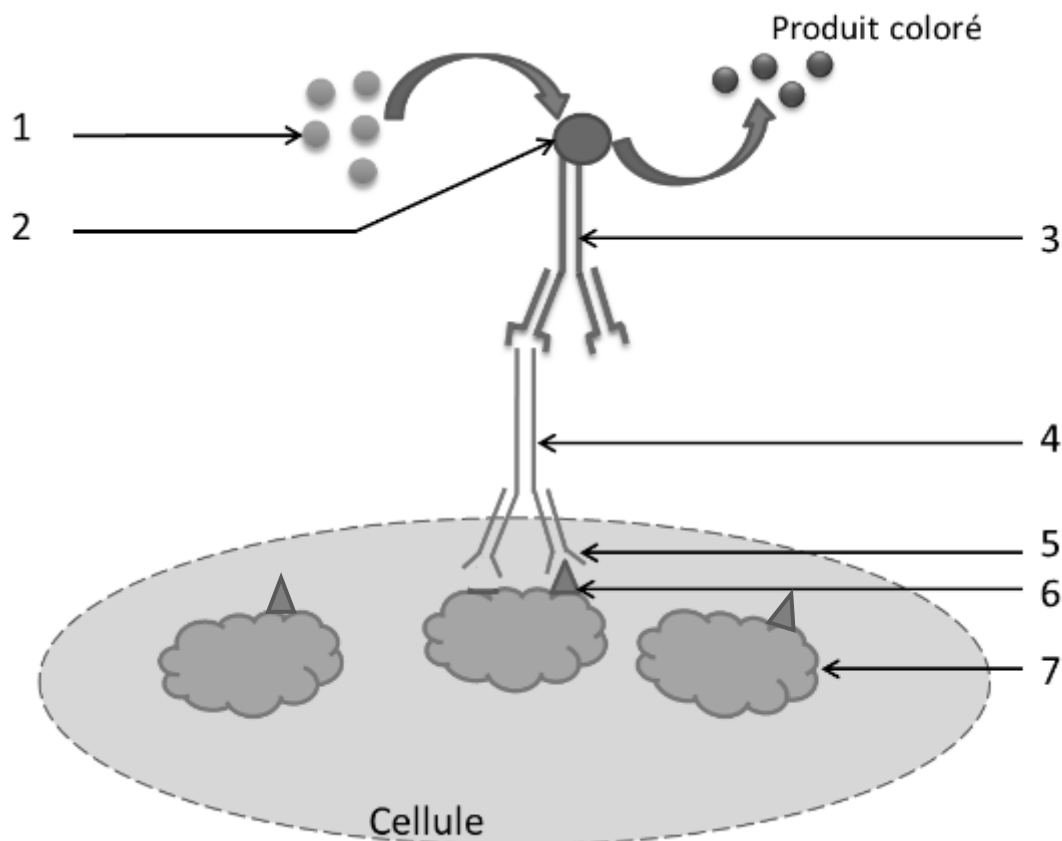
Présenter de manière synthétique et organisée (texte court, tableau, organigramme ou carte mentale) l'origine de la maladie à corps de Lewy et ses conséquences.

Document 1 : Technique d'immunohistochimie

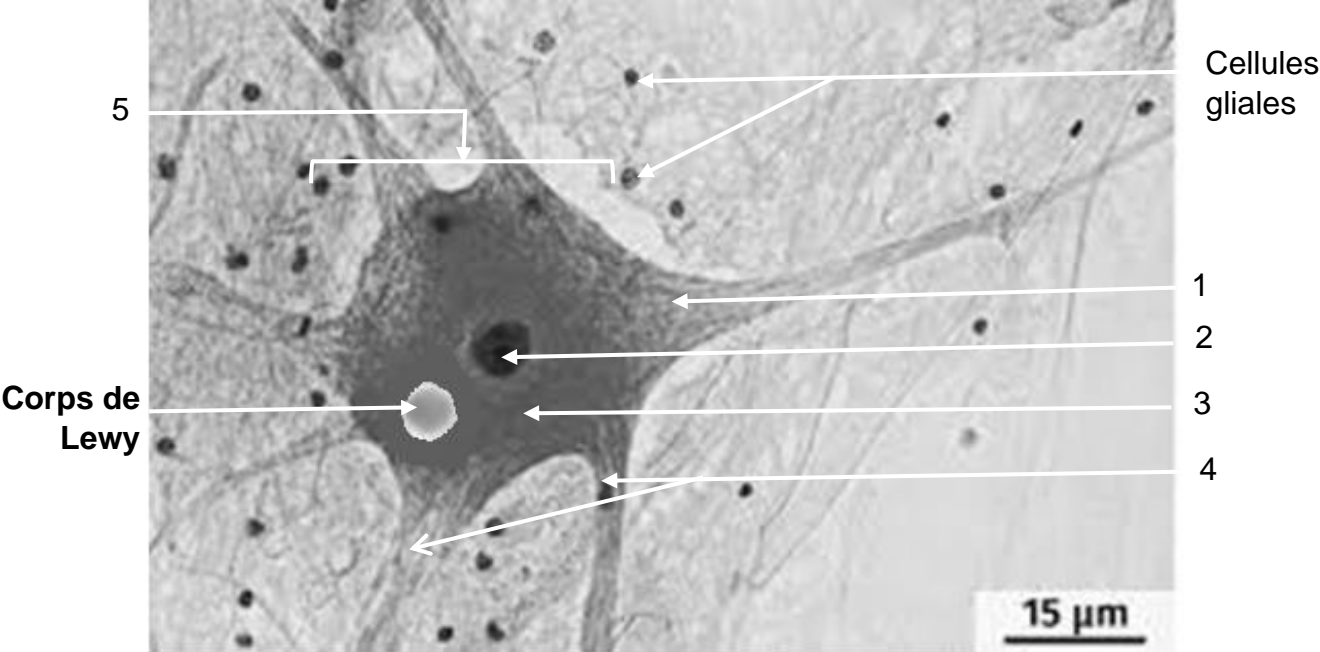
Document 1A : Protocole

- Fixation préalable des tissus à l'aide de paraformaldéhyde.
- Inclusion des tissus en paraffine.
- Réalisation de coupes très fines afin de permettre des observations ultérieures au microscope.
- Incubation des échantillons avec un anticorps de souris anti-alpha-synucléine non marqué.
- Lavage des échantillons à l'aide d'un tampon isotonique.
- Incubation des échantillons avec un anticorps anti-anticorps de souris conjugué à une enzyme, la peroxydase de raifort (HRPO).
- Lavage des échantillons à l'aide d'un tampon isotonique.
- Incubation des échantillons avec le DAB (3,3-Diaminobenzidine), substrat de la HRPO. Sa transformation permet la formation d'un produit coloré.

Document 1B : Représentation de l'édifice moléculaire



Document 2 : Micrographie d'une cellule nerveuse



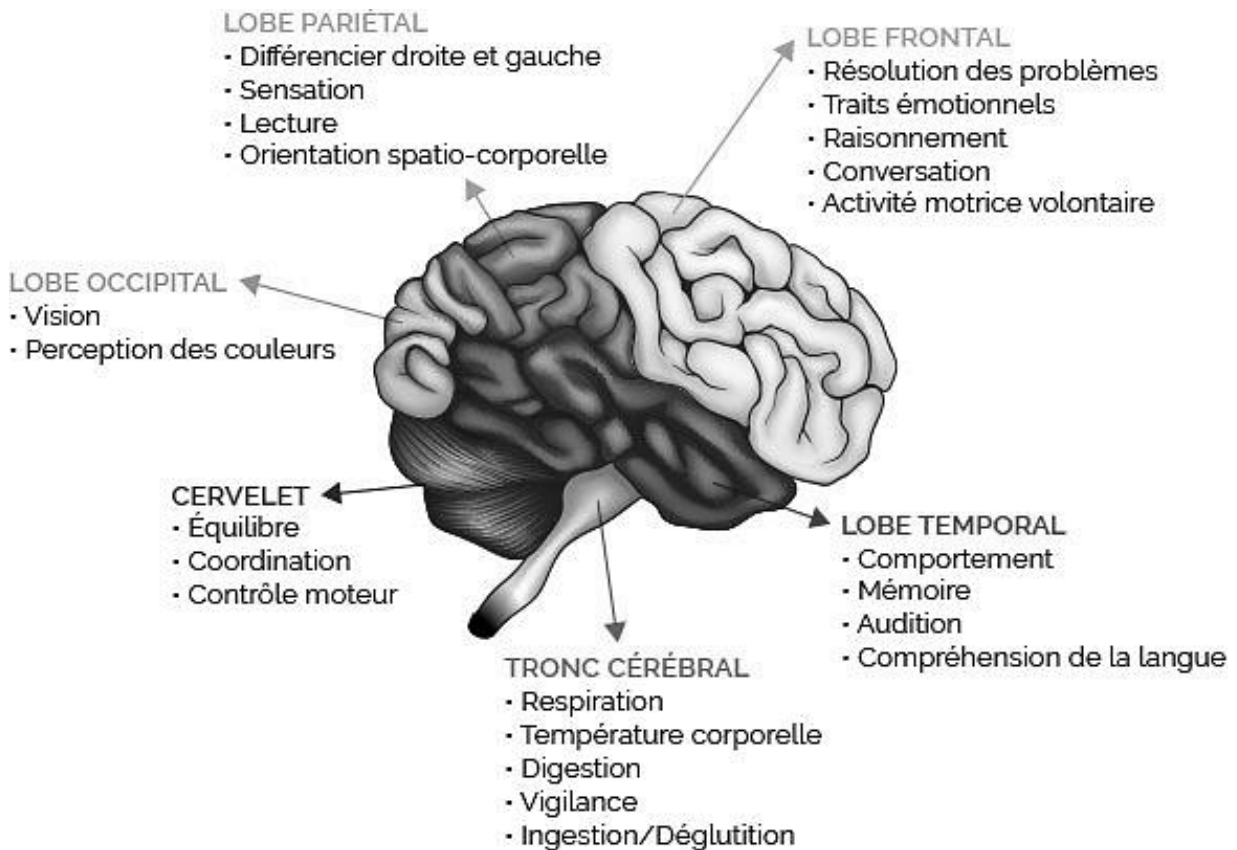
Document 3 : Caractéristiques pathologiques et biochimiques de trois maladies neurodégénératives

	DCL	MA	DMP
Type de lésions			
Plaques amyloïdes	++	++ (lobes pariétal, temporal et occipital)	0
Dépôts de filaments appariés en hélice	+	++	0
Corps de Lewy	++ (tronc cérébral, lobes temporal et occipital)	0	+ (tronc cérébral)
Biochimie			
Niveaux d'acétylcholine	↓↓	↓↓	↑
Niveaux de dopamine	↓↓	=	↓↓

Légende :

+ : présence 0 : absence ↓ : diminution = : valeur physiologique

Document 4 : Fonctions des différentes parties de l'encéphale



Document 5 : Scanner cérébral

5A : Cliché d'un sujet sain

5B : Cliché d'un sujet atteint de démence



Document 6 : Séquences nucléotidiques des allèles sain et muté du gène SNCA

Brin transcrit de l'allèle *SNCA* normal :

3'...GAGAACATACGGTCCGTTTCT...5'

Brin transcrit de l'allèle *SNCA* muté :

3'...GAGAACATACTGTCCGTTTCT...5'

Document 7 : Transmission de la mutation du gène LRRK2

