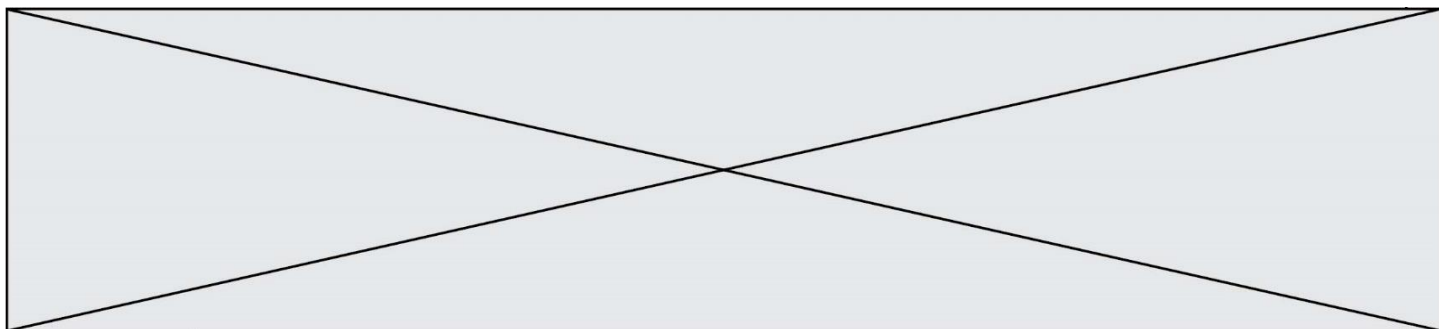




Baccalauréat STL

BACCALAURÉAT TECHNOLOGIQUE

Série : Sciences et Technologies de Laboratoire

**« Biotechnologies » ou
« Sciences physiques et chimiques en laboratoire »**

ÉVALUATION

Biochimie – Biologie

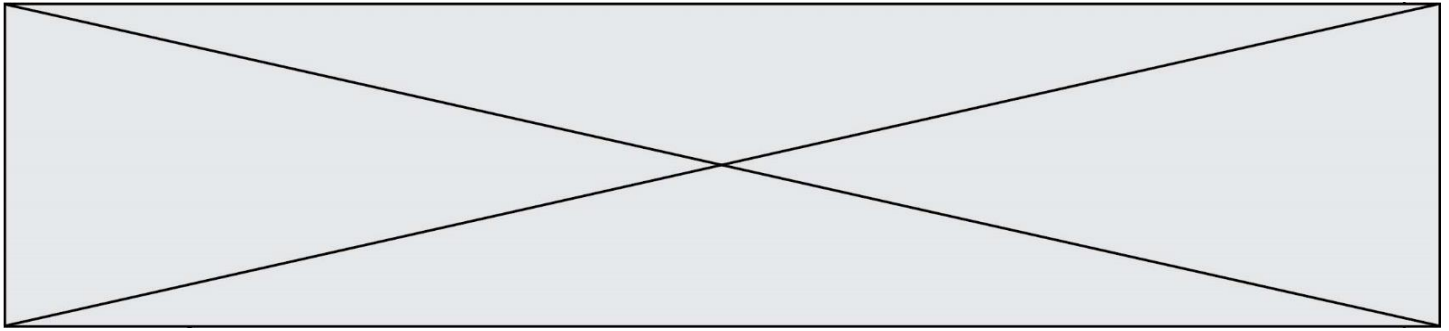
Classe de première

Ce sujet est prévu pour être traité en deux heures.

L'usage de la calculatrice est interdit.

Ce sujet comporte 10 pages

C1	C2	C3	C4	C5	C6
Analyser un document scientifique ou technologique	Interpréter des données biochimiques ou biologiques	Argumenter un choix Faire preuve d'esprit critique	Développer un raisonnement scientifique construit et rigoureux	Élaborer une synthèse sous forme de schéma ou d'un texte rédigé	Communiquer à l'aide d'une syntaxe claire et d'un vocabulaire scientifique adapté
3 points	5 points	4 points	4 points	2 points	2 points



Hyperinsulinisme congénital

L'hyperinsulinisme congénital (HIC) est une maladie rare touchant 1 nouveau-né sur 50 000 naissances. Elle résulte de divers troubles, avec des caractéristiques génétiques et morphologiques hétérogènes.

Chez un bébé non atteint de cette maladie, la glycémie diminue dans les 24h à 48h après la naissance, puis elle se normalise rapidement. Mais chez un bébé atteint d'HIC, on détecte une sécrétion excessive d'insuline qui est responsable d'hypoglycémies sévères et persistantes. Cette pathologie est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie chez le nouveau-né. Il s'agit d'une urgence thérapeutique du fait du risque de séquelles neurologiques (épilepsie, paralysie cérébrale et déficience neurodéveloppementale).

L'objectif de ce sujet est d'étudier des caractéristiques de l'hyperinsulinisme congénital et différentes stratégies de prise en charge thérapeutique.

Suite au manque de tonicité d'un nouveau-né de 72 h, nommé L., le personnel de la maternité soupçonne que son taux de glucose sanguin n'est pas revenu à la normale et suspecte une HIC. L'équipe s'appuie alors sur le logigramme de prise en charge thérapeutique fourni dans le document 1 pour décider de la marche à suivre.

1. Diagnostic biochimique de l'HIC

Dans un premier temps, les biologistes dosent la glycémie du patient L. qui est de $1,9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Le document 2 présente les valeurs seuils de glycémie attendues pour différents sujets.

Q 1. (C1) Analyser les résultats de la glycémie du patient.

L'équipe médicale de la maternité recherche alors la présence d'insuline dans le sang du nouveau-né en dehors des repas.

Le document 3 présente le mécanisme normal de sécrétion de l'insuline dépendante du glucose.

Q 2. (C2) Schématiser les étapes 1 à 4 du document 3 en faisant apparaître les différents organites impliqués. Le schéma doit être annoté.

Q 3. (C2) Expliquer l'absence d'insuline dans le sang d'un individu sain en dehors des repas en s'appuyant sur le document 3.

Modèle CCYC : ©DNE Nom de famille (naissance) : (Suivi s'il y a lieu, du nom d'usage)	
Prénom(s) :	
N° candidat :	
	N° d'inscription :
Né(e) le :	

(Les numéros figurent sur la convocation.)

1.1

De l'insuline ayant été détectée dans le sang du patient L. en dehors de la prise de nourriture, le diagnostic de l'HIC est confirmé. Les médecins mettent en place un traitement au diazoxide comme préconisé dans le document 1. Malheureusement, le patient L. ne répond pas au traitement. L'équipe soignante lui injecte alors immédiatement du glucagon. En parallèle, une analyse génétique est initiée.

2. Diagnostic génétique de l'HIC

L'hyperinsulinisme congénital peut-être dû à une altération du canal K_{ATP} . Si cette altération conduit à la fermeture permanente du canal, cela entraîne une sécrétion continue d'insuline. Le diagnostic génétique consiste donc à rechercher une mutation potentielle dans le gène *ABCC8* codant pour une sous-unité de ce canal K_{ATP} .

Le document 4 présente une portion de la séquence nucléotidique des brins transcrits du gène *ABCC8* pour l'allèle normal et pour l'allèle du patient L.

Le document 5 rappelle les différents types de mutation et leurs conséquences.

Q 4. (C1) Qualifier le type de mutation à partir de la comparaison entre les deux séquences nucléotidiques.

Le document 6 rappelle le code génétique.

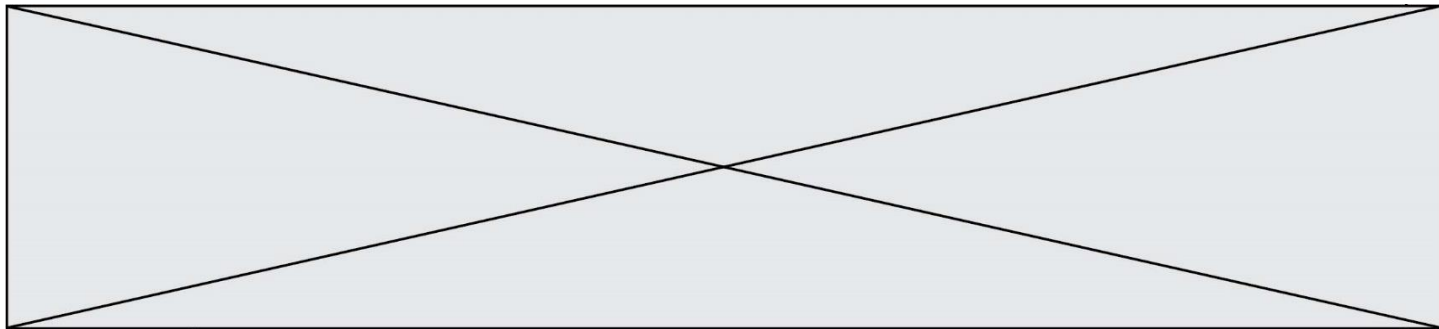
Q 5. (C2) Établir la séquence d'ARN messager pour chaque séquence de l'allèle du gène *ABCC8*. En déduire la séquence d'acides aminés correspondant à chaque allèle.

Q 6. (C3) Comparer les séquences d'acides aminés obtenues et formuler une hypothèse présentant une conséquence possible de la mutation sur le canal K_{ATP} , qui expliquerait l'hyperinsulinisme dont souffre le patient.

On cherche à déterminer les caractéristiques de la transmission du gène *ABCC8* à l'aide de l'arbre généalogique de la famille du patient L., présenté dans le document 7.

Q 7. (C4) Démontrer que cette forme de la maladie est récessive, à transmission autosomale et que le patient L. est donc homozygote pour cet allèle muté.

Q 8. (C1) Indiquer le traitement adapté à la situation du patient L, en s'appuyant sur le document 1.



3. Proposition d'un nouveau traitement

L'équipe médicale étudie avec la famille du patient L. la possibilité de participer à un essai clinique pour tester un nouveau médicament, le XMetD. Cette molécule, qui se fixe sur les récepteurs de l'insuline sans les stimuler, a été évaluée sur des modèles animaux.

Les résultats obtenus sur un modèle de souris sont présentés dans le document 8.

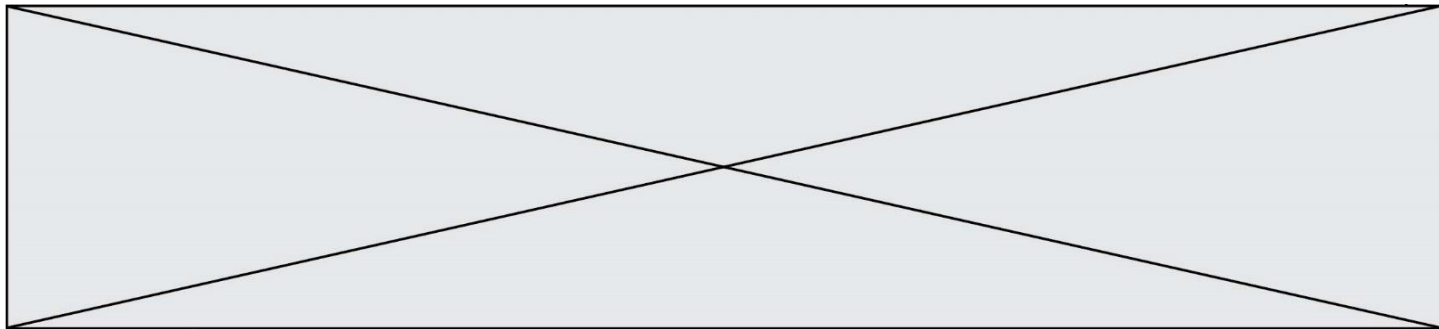
Q 9. (C3) Argumenter l'utilisation de XMetD pour traiter l'HIC en s'appuyant sur le mode d'action de cette molécule.

Q 10. (C3) Argumenter en quoi les souris modèles non traités miment bien l'HIC , en comparant leur glycémie avec celle des souris non traitées.

Q 11. (C3) Montrer en quoi XMetD peut être envisagé pour traiter l'HIC, à partir de l'analyse des résultats de l'expérience présentée dans le document 8.

Synthèse

Q 12. (C5) Présenter, sous la forme d'un schéma, d'un tableau ou d'un texte, les caractéristiques de la pathologie au niveau biochimique (glycémie) et moléculaire (mécanisme de production d'insuline, génétique et récepteur non fonctionnel). Relier ces caractéristiques aux stratégies thérapeutiques suivies par l'équipe médicale dans le cas du patient L.



Document 2 : Tableau récapitulatif des valeurs glycémiques selon l'âge du patient

	Nourrisson	Adulte
Glycémie moyenne à jeun	3,5 à 5,5 mmol·L ⁻¹	3,3 à 6 mmol·L ⁻¹
Hypoglycémie	< 2,2 mmol·L ⁻¹	< 2,7 mmol·L ⁻¹

Document 3 : Mécanisme de sécrétion de l'insuline induite par le glucose

Source : Demirebilek H. & Hussain K. « Congenital Hyperinsulinism : Diagnosis and Treatment Update » 2017

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.

Le gène de l'insuline est transcrit, puis son ARN messager est traduit en un peptide. Ce peptide est maturé dans la voie sécrétoire (réticulum endoplasmique rugueux et appareil de Golgi), puis stocké dans des vésicules trans-golgiennes sous la membrane plasmique en attente d'un signal :

- 1- Le glucose entre dans ces cellules par l'intermédiaire d'un transporteur du glucose GLUT 2.
- 2- La dégradation du glucose dans la cellule permet la formation d'énergie sous forme d'ATP au niveau de la mitochondrie.
- 3- A son tour, l'ATP induit la fermeture d'un canal potassique, nommé K_{ATP} , situé au niveau de la membrane plasmique.
- 4- La fermeture de ce canal entraîne la libération par exocytose de l'insuline stockée dans des vésicules.

Document 4 : portion des séquences de nucléotides des brins transcrits de l'allèle normal et de l'allèle du patient L. du gène **ABCC8**

Source : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_008867.1

Numéro de nucléotides	...2266	2280...
	↓	↓
Brin transcrit de l'allèle normal	3'...GCC GCA CCG CAC CTG ...5'	
Brin transcrit de l'allèle du patient L.	3'...GCC GCA CAG CAC CTG ...5'	

Modèle CCYC : ©DNE

Nom de famille (naissance) :

(Suivi s'il y a lieu, du nom d'usage)

Prénom(s) :

N° candidat : N° d'inscription :

(Les numéros figurent sur la convocation.)

Né(e) le :

 Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

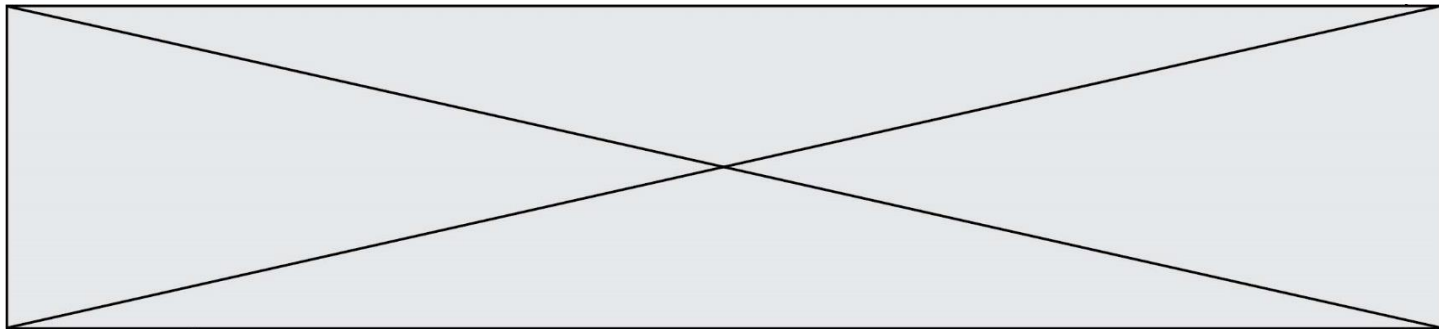
1.1

Document 5 : tableau récapitulatif des différents types de mutations

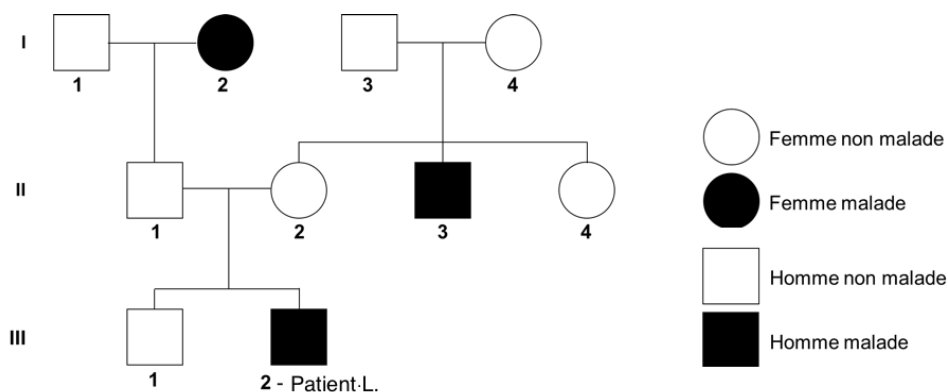
Type de mutation	Conséquence dans la séquence nucléotidique
Insertion	Ajout d'un nucléotide
Délétion	Suppression d'un nucléotide
Substitution	Remplacement d'un nucléotide

Document 6 : code génétique

		DEUXIEME NUCLEOTIDE					
		U	C	A	G		
PREMIER NUCLEOTIDE	U	UUU Phé	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U C A G	TROISIEME NUCLEOTIDE
		UUC Phé	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	U C A G	
		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	U C A G	
		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	U C A G	
		GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly		
		GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly		
		GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly		



Document 7 : arbre généalogique de la famille du patient L. atteint d'HIC



Document 8 : Effet du traitement au XMetD sur des modèles de souris

Source : Patel & al. *MABS 2018, VOL. 10, NO. 5, 796-802*

Le graphique ci-dessous présente les glycémies moyennes à jeun, mesurées chez

- 10 souris saines non traitées par le médicament à tester $\square$,
- 10 souris saines traitées par le XMetD $\blacksquare$,
- 10 souris modèles de l'HIC (mutées pour le canal K_{ATP}) non traitées $\circ$,
- 10 souris modèles de l'HIC traitées par le XMetD $\bullet$.

On considère que la glycémie normale à jeun chez une souris est comprise entre 650 et 720 mg.L⁻¹.

