

Exercice 2

(/8 points)

COMPORTEMENT, MOUVEMENT ET SYSTEME NERVEUX

La pyridostigmine, un traitement contre la myasthénie

La myasthénie est une maladie neuro-musculaire auto-immune, c'est-à-dire que des réactions immunitaires se déclenchent contre les parties saines de l'organisme. Elle se caractérise par une faiblesse fluctuante de la musculature et une fatigabilité excessive des muscles. La pyridostigmine est un des traitements symptomatiques les plus utilisés chez les patients atteints de cette pathologie.

À partir de l'exploitation de l'ensemble des documents et de l'apport des connaissances nécessaires, expliquer comment l'action de la pyridostigmine entraîne une diminution des symptômes engendrés par la myasthénie.

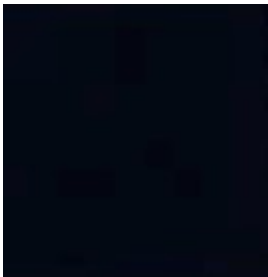
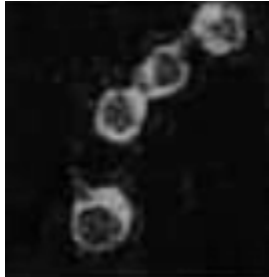
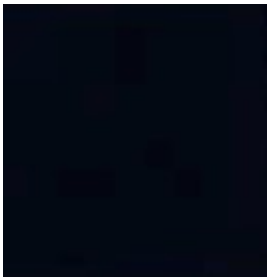
Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données des documents et les connaissances utiles.

Document 1 : la myasthénie, une maladie auto-immune

Pour mettre en évidence l'origine auto-immune de la myasthénie, un test cellulaire peut être réalisé ex vivo, c'est-à-dire en dehors de l'organisme. Ce test permet d'identifier la présence d'anticorps apparaissant spécifiquement dans le sérum des patients atteints de myasthénie. Des cellules embryonnaires humaines exprimant ou non des récepteurs à acétylcholine à leur surface sont mises en contact avec du sérum, contenant entre autres les différents anticorps produits par un individu, d'une personne myasthénique ou saine. Ensuite, un premier lavage est effectué pour enlever les anticorps libres. D'autres anticorps associés à une molécule fluorescente et dirigés contre la partie constante des anticorps potentiellement fixés sont alors ajoutés au milieu. Pour finir, un second lavage est réalisé pour éliminer les molécules fluorescentes non fixées. Par conséquent, la fluorescence n'apparaît que lorsque l'anticorps anti-anticorps a pu se lier à une partie constante des anticorps initialement présents dans le sérum.

Les cellules sont ensuite observées au microscope. Sur les résultats présentés ci-dessous, seules les parties fluorescentes sont visibles. Elles apparaissent en gris sur les images.

Résultats du test cellulaire avec les différents sérums

Récepteurs à acétylcholine à la surface des cellules embryonnaires	Absents	Présents	Présents
Sérum mis au contact des cellules embryonnaires	Sérum de personnes atteintes de myasthénie		Sérum d'une personne saine
Résultats du test (grossissement x 400)			

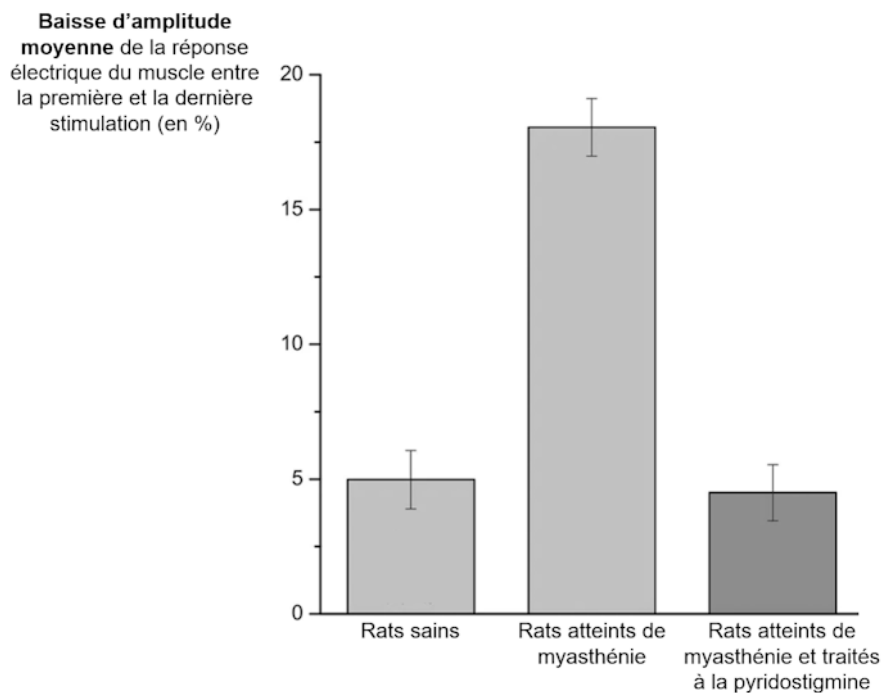
Source : d'après www.nature.com

Document 2 : variation de la réponse motrice des membres postérieurs suite à une stimulation répétitive du nerf sciatique sur différents lots de rats.

Chez une personne saine, la quantité d'acétylcholine libérée par le neurone présynaptique tend à diminuer naturellement à chaque impulsion nerveuse si les stimulations sont espacées de moins de 1 seconde (fréquence > 1 Hz), car l'acétylcholine n'a pas le temps d'être renouvelée.

Dans les résultats expérimentaux exposés ci-dessous, on réalise une stimulation répétitive du nerf sciatique en le stimulant 200 fois en 5 secondes et on enregistre la réponse électrique des muscles innervés.

Le graphique présente le pourcentage moyen de baisse d'amplitude de la réponse électrique musculaire entre la première et la 200^{ème} stimulation.

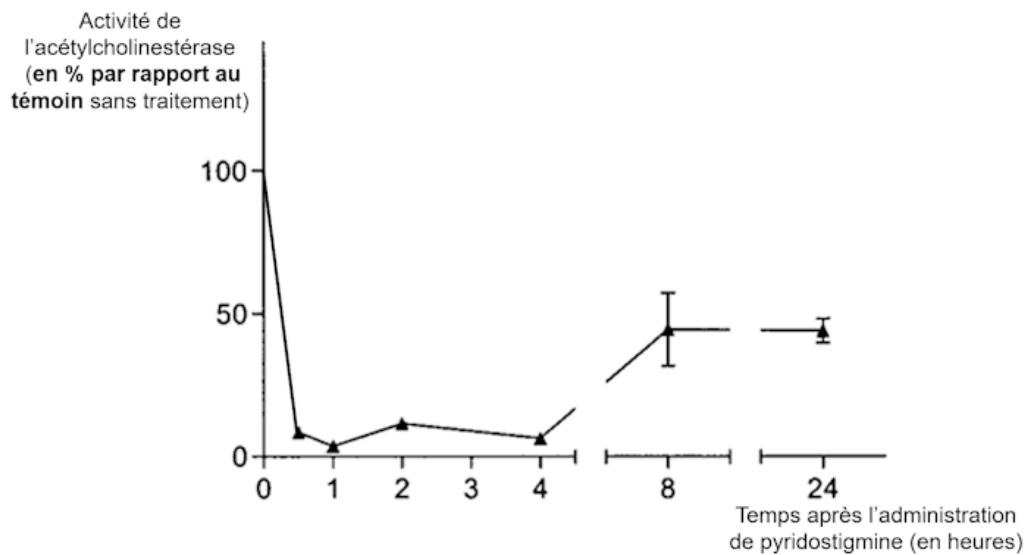


Les incertitudes sont dues à la variabilité des réponses musculaires enregistrées chez les différents lots de rats testés.

Source : d'après www.nature.com

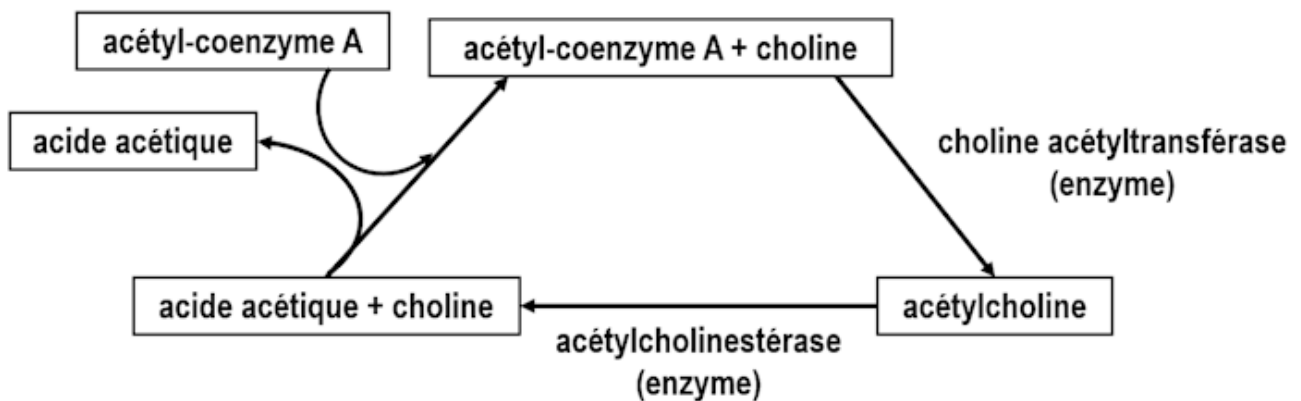
Document 3 : action de la pyridostigmine sur l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique

On mesure l'activité de l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique chez des rats sains suite à l'injection d'une dose de 30 mg/kg de pyridostigmine et on la compare à l'activité de cette enzyme chez des rats sains n'ayant subi aucun traitement.



Source : d'après *toxicological Sciences* Octobre 2002

Document 4 : production, dégradation et recyclage de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire



Nom, Prénom :			Type 2	/8												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #fff9c4;">Démarche de résolution personnelle</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; background-color: #fff9c4;">2</td> <td style="text-align: center; background-color: #fff9c4;">1</td> <td style="text-align: center; background-color: #fff9c4;">0</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d4b87d; text-align: center;">Construction d'une démarche cohérente bien adaptée au sujet</td> <td style="background-color: #d4b87d; text-align: center;">Construction insuffisamment cohérente de la démarche</td> <td style="background-color: #d4b87d; text-align: center;">Absence de démarche ou démarche incohérente</td> </tr> </table>					Démarche de résolution personnelle			2	1	0	Construction d'une démarche cohérente bien adaptée au sujet	Construction insuffisamment cohérente de la démarche	Absence de démarche ou démarche incohérente			
Démarche de résolution personnelle																
2	1	0														
Construction d'une démarche cohérente bien adaptée au sujet	Construction insuffisamment cohérente de la démarche	Absence de démarche ou démarche incohérente														
<p>On cherche à comprendre l'administration de pyridostigmine permet de réduire les symptômes des personnes atteintes de myasthénie.</p> <p>Idées essentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Les personnes atteintes de myasthénie produisent des anticorps dirigés contre les récepteurs à acétylcholine (neurotransmetteur). Ces anticorps, en se fixant sur les récepteurs empêchent l'action de l'ACh et donc la transmission du message nerveux au niveau de la jonction neuro-musculaire, ce qui explique les symptômes de la myasthénie. <input type="checkbox"/> La pyridostigmine réduit l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase, une enzyme spécialisée dans la dégradation de l'acétylcholine. Ceci augmente la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique et réduit les symptômes de la maladie. 																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d9ead3;">Analyse des documents et mobilisation des connaissances⁴, dans le cadre du problème scientifique posé</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; background-color: #d9ead3;">3</td> <td style="text-align: center; background-color: #d9ead3;">2</td> <td style="text-align: center; background-color: #d9ead3;">1</td> <td style="text-align: center; background-color: #d9ead3;">0</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter</td> <td style="background-color: #d9ead3;">Informations issues des documents incomplètes ou peu rigoureuses et connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter</td> <td style="background-color: #d9ead3;">Seuls quelques éléments <i>pertinents</i> issus des documents et/ou des connaissances</td> <td style="background-color: #d9ead3;">Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés</td> </tr> </table>					Analyse des documents et mobilisation des connaissances ⁴ , dans le cadre du problème scientifique posé				3	2	1	0	Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter	Informations issues des documents incomplètes ou peu rigoureuses et connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter	Seuls quelques éléments <i>pertinents</i> issus des documents et/ou des connaissances	Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés
Analyse des documents et mobilisation des connaissances ⁴ , dans le cadre du problème scientifique posé																
3	2	1	0													
Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter	Informations issues des documents incomplètes ou peu rigoureuses et connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter	Seuls quelques éléments <i>pertinents</i> issus des documents et/ou des connaissances	Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés													
<p>Doc 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Je vois de la fluorescence à la surface des cellules embryonnaires qui expriment des récepteurs à l'acétylcholine uniquement lorsque le sérum utilisé est celui d'une personne malade. <input type="checkbox"/> Cela signifie que le sérum contient des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine, qui ont été eux même détectés par des anticorps anti-anticorps couplés à la fluorescence. <p>Doc 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> l'acétylcholinestérase est une enzyme qui dégrade spécifiquement l'acétylcholine en acide acétique et choline au niveau de la jonction neuromusculaire. Ces éléments seront recyclés par la suite pour reformer de l'acétylcholine <input type="checkbox"/> La modification du neurotransmetteur ne permet plus sa fixation au récepteur. Les récepteurs sont donc « libérés », disponibles pour la réception d'un nouveau message chimique. <p>Doc 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> L'administration de pyridostigmine provoque une baisse de l'activité enzymatique d'acétylcholinestérase (diminution de + de 50% pendant 24h) <p>Doc 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Chez des individus sains, on note une baisse d'amplitude moyenne de 5% lorsqu'on l'on stimule de façon répétée (et très rapprochée) le nerf sciatique. Cette baisse est due à une libération plus faible d'acétylcholine (difficulté à être renouvelée) <input type="checkbox"/> Chez les rats atteints de myasthénie cette baisse d'amplitude est significativement augmentée, elle passe de 5% à 17%. <input type="checkbox"/> Cet écart disparaît si le rat myasthénique est traité à la pyridostigmine 																

Connaissances complémentaires :

- un anticorps se fixe spécifiquement à son antigène – complémentarité de forme (1ere spé)
- une enzyme est spécifique d'un substrat – complémentarité de forme (1ere spé)
- la rapidité de transformation d'un substrat dépend de la concentration en enzyme (1ere spé)
- l'acétylcholine est un neurotransmetteur
- l'acétylcholine est libérée dans les synapses neuro-musculaires, au niveau des plaques motrices
- les récepteurs à neurotransmetteurs sont localisés au niveau de la membrane des cellules post-synaptiques (cellule musculaire)
- si la quantité de neurotransmetteurs libérée est suffisante, la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur déclenche l'apparition de potentiels d'action sur l'élément postsynaptique.
- Suite à sa libération dans la synapse, les neurotransmetteurs sont dégradés par une enzyme présente dans la fente synaptique et/ou recapturés par le bouton présynaptique (endocytose).

Exploitation (mise en relation/cohérence) des informations prélevées et des connaissances ³ au service de la résolution du problème			
3	2	1	0
Argumentation complète et pertinente pour répondre au problème posé	Argumentation incomplète ou peu rigoureuse		Argumentation absente et/ou réponse explicative absente ou incohérente
Réponse <i>explicative, cohérente et complète</i> au problème scientifique	Réponse explicative cohérente avec le problème posé	Absence de réponse ou réponse non cohérente avec le problème posé	

Mise en relation :

Production d'anticorps anti récepteurs à acétylcholine chez les individus atteints de myasthénie (maladie auto-immune)

→ doc 1 : présence d'Ac à Ach chez les personnes malades. J'en déduis que des anticorps anti-récepteurs à acétylcholine doivent se fixer sur les récepteurs chez la personne malade, cette fixation doit empêcher la fixation de l'acétylcholine, et de ce fait interfère avec la formation de potentiels d'actions musculaires responsables de la contraction du muscle, ce qui explique les symptômes de la maladie.

(la fixation des anticorps est spécifique car elle n'existe pas si les cellules ne possèdent pas de récepteurs à acétylcholine)

- Les anticorps se fixent sur les récepteurs à acetylcholine dans les synapses neuro-musculaires
- Le neurotransmetteur, l'acétylcholine, ne se fixe plus que sur les récepteurs disponibles
- Perturbation du message délivré par le motoneurone, difficultés à déclencher la contraction
- Faiblesse musculaire

Administration de pyridostigmine chez les patients

- Baisse de l'activité de l'acétylcholine estérase
- Moins de dégradation de l'acétylcholine
- Signal persistant sur les récepteurs laissés vacants par les anticorps // concentration en acétylcholine accrue (réduction de la baisse d'amplitude moyenne l'atteste)
- Compensation du déficit en récepteurs vacants en augmentant le signal sur les récepteurs vides
- Atténuation des symptômes, meilleure contraction musculaire.