**Correction DM - La trisomie 21 et ses complications**

**Partie 1A : Dépistage prénatal de la trisomie 21**

**1A.1.** Proposer une définition des cinq termes en caractères gras

* Trisomie = présence d’un chromosome surnuméraire dans une paire de chromosomes
* Caryotype = Le caryotype représentation, sous forme de photographie, de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, classés par paire et selon la taille. Il permet ainsi de dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques.
* Amniocentèse = Amnio/centèse : Ponction de liquide amniotique, par voie abdominale, sous contrôle échographique.  
  -centèse = piquer, ponctionner
* Aménorrhées = A/méno/rrhée : Absence de règles chez une femme en âge d’être réglée.  
  a = sans  
  mén(o) = mois  
  -rrhée = écoulement
* Gynécologue = Gynéco/logie : Spécialité médicale relative à l’appareil génital féminin et ses maladies  
  gynéc(o) = femme  
  logie  = étude

**1A.2.** Déduire des résultats de madame X. et du document 1, le risque, pour son enfant à naître, d’être atteint de trisomie 21.

D’après le document 1A, madame X ayant 38 ans, sa probabilité de concevoir un enfant atteint de trisomie 21 est de 0,7%.

Les dosages réalisés chez madame X révèlent un taux d’hormone gonadotrophique chorionique (β-hCG) de 2,3 UA, supérieur à la valeur de référence de 1 UA, et signe d’une femme porteuse d’un enfant atteint de trisomie 21 (document 1B). D’autre part, le taux de protéine plasmatique associée à la grossesse (PaPP-A) est de 0,5 UA chez madame X. Ce taux est également inquiétant puisqu’il est inférieur à la valeur de référence de 1 UA et pourrait également être un signe de trisomie 21 chez l’enfant à naître (document 1B).

Enfin, la clarté nucale de madame X est de 4 mm à 13 semaines d’aménorrhées ce qui est supérieur aux valeurs de référence présentées dans le document 1C (entre 1 et 2,5 mm pour 13 semaines d’aménorrhées).

En conclusion, les divers examens effectués chez madame X montrent qu’il existe un risque sérieux pour son enfant à naître d’être atteint de trisomie 21.

**1A.3.** Présenter le principe de l’échographie et son intérêt dans le cadre de l’amniocentèse.

L’échographie est une technique d’imagerie médicale basée sur l’utilisation d’ultrasons. Les ultrasons sont émis par une sonde à une certaine fréquence vers les régions à examiner. Ces ondes reviennent vers la sonde selon le principe de l’écho. Selon la densité des tissus traversés, leur éloignement par rapport à la sonde, la fréquence des ultrasons est plus ou moins modifiée. Un système informatique permet d’obtenir des images en direct.

Dans le cas de l’amniocentèse, l'échographie permet au médecin de localiser le fœtus à travers le ventre de la mère pour savoir où effectuer la ponction du liquide amniotique sans toucher le fœtus.

**1A.4.** Donner la signification du sigle ADN.

ADN = acide désoxyribonucléique

**1A.5.** Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5 du document 3.

1 = chromatide

2 = acide phosphorique

3 = désoxyribose

4 = base azotée

5 = nucléotide

**1A.6.** La molécule d’ADN est dite bicaténaire et hélicoïdale. Justifier cette affirmation.

La molécule d’ADN est dite bicaténaire car elle est formée de deux brins antiparallèles enroulés l’un autour de l’autre pour former une double hélice.

**1A.7.** Analyser les variations de la quantité d’ADN au cours du cycle cellulaire. Déduire la phase du cycle durant laquelle a lieu la réplication de l’ADN.

Le cycle cellulaire se divise en quatre phases :

* Lors de la phase G1, la quantité d’ADN reste constante à 1 UA.
* Lors de la phase S on observe une augmentation de la quantité d’ADN qui double de 1 UA à 2UA.
* Lors de la phase G2, la quantité d’ADN reste constante à 2 UA.
* Enfin, lors de la phase M ou mitose, la quantité d’ADN diminue et est divisée par deux, passant de 1 UA à 2UA.

La phase de réplication de l’ADN correspond donc à la phase S puisqu’elle permet la synthèse d’une copie conforme du matériel génétique qui est donc dupliqué, d’où le doublement de la quantité en ADN lors de cette phase.

**1A.8.** Décrire l’aspect de l’ADN au cours du cycle cellulaire.

* Lors de la phase G1, l’ADN est sous la forme d’une chromatine formée d’un long filament relâché unique.
* Lors de la phase S, l’ADN est répliqué donc la chromatine passe de un filament à deux filaments relâchés reliés au niveau du centromère.
* Lors de la phase G2, la réplication est achevée et la chromatine possède deux filaments relâchés.
* Enfin, lors de la phase M ou mitose, la chromatine se replie et se condense pour former les chromosomes à deux chromatides.

**1A.9.** Le caryotype doit être réalisé en début de mitose car la chromatine y est condensée et permet de visualiser les chromosomes à deux chromatides.

**1A.10.** Présenter l’analyse du caryotype du fœtus présenté dans le document 2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre d’autosomes** | **Nombre de gonosomes** | **Formule chromosomique** | **Sexe du fœtus** | **Conclusion** |
| 21 paires + 1 triplet = 45 autosomes | 1 paire XX  = 2 gonosomes | 46, XX, +21 | Féminin | Le fœtus est de sexe féminin et atteint de trisomie 21 |

**Partie 1B : Trisomie 21 et leucémie**

**1B.1.** Proposer une définition des deux termes en caractères gras.

* Cancer = Tumeur maligne causée par une multiplication anarchique des cellules
* Anuclées = A/nuclées = sans noyaux = cellule dépourvue de noyau

**1B.2.** Expliquer, à l’aide du texte d’introduction, pourquoi l’expression « éléments figurés du sang » est préférée à l’expression « cellules sanguines »

On préfère le terme « d’éléments figurés du sang » plutôt que « cellules sanguines » car les thrombocytes du sang sont des fragments cellulaires et non pas des cellules à proprement parler.

**1B.3.** Montrer que le tissu sanguin est un tissu conjonctif à l’aide du document 4A.

Le tissu sanguin est un tissu conjonctif car il est composé de cellules non jointives, les hématies et les leucocytes, baignant dans une matrice extracellulaire, le plasma.

**1B.4.** Comparer les deux microphotographies du document 4 afin d’en déduire la conséquence de la leucémie sur l’évolution du nombre de leucocytes.

Les deux microphotographies présentant les frottis sanguins d’un individu de référence et d’un individu atteint de leucémie sont de même taille et possèdent les mêmes échelles. Or, sur la photo du frottis de l’individu de référence on compte 3 leucocytes alors qu’on en compte 12 sur le frottis de l’individu atteint de leucémie. La leucémie semble donc entraîner l’augmentation du nombre de leucocytes dans le sang.

**1B.5.** Proposer une définition du terme asthénie et indiquer le terme médical correspondant à l’expression soulignée.

* Asthénie = fatigue intense
* Effets secondaires indésirables = effets iatrogènes (iatro = traitement + -gène = à l’origine de)

**1B.6.** Présenter le principe de la chimiothérapie anticancéreuse.

La chimiothérapie anticancéreuse correspond à l’administration de médicaments cytotoxiques qui détruisent les cellules cancéreuses de l’organisme. Ces agents chimiques empêchent la division des cellules à croissance rapide.

**1B.7.** Rappeler le rôle des hématies et établir, à l’aide du document 5, le lien entre la chimiothérapie et l’asthénie.

Les hématies permettent le transport du dioxygène dans le sang. Ces cellules apportent donc de l’oxygène à tous les tissus de l’organisme à partir duquel les cellules des tissus pourront produire de l’énergie sous forme d’ATP.

Le document 5 montre une microphotographie du frottis sanguin d’un individu après une chimiothérapie. On observe une nette diminution du nombre d’hématies par rapport au frottis sanguin d’un individu de référence (voir document 4A). La chimiothérapie est cytotoxique et détruits donc les cellules, notamment les hématies, qui ne sont donc plus en nombre suffisant pour assurer le transport de l’oxygène vers les tissus de l’organisme. Il y aura donc moins de production d’énergie et l’individu concerné ressentira une grande fatigue.

**1B.8.** Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 6 du document 6.

1 = capsule fibreuse

2 = pyramide de Malpighi

3 = artère rénale

4 = veine rénale

5 = bassinet

6 = uretère

**1B.9.** Expliquer le principe de la filtration glomérulaire.

La filtration glomérulaire correspond au passage des petites molécules (eau, glucose, Na+, urée…) du sang vers la capsule de Bowman au niveau du glomérule des reins pour obtenir l’urine primitive.

**1B.10.** Justifier, d’après le document fournit, la nécessité d’une transplantation rénale au stade 5 de l’insuffisance rénale.

Au stade 5 de l’insuffisance rénale chronique on observe que le volume de liquide filtré par les reins par unité de temps est inférieur à 15 mL.min-1 comparé à plus de 90 mL.min-1 chez un individu sain. Au stade 5 de l’insuffisance rénale, les reins ne sont donc plus capables de filtrer le sang pour éliminer ses déchets ce qui peut entraîner de graves conséquence. Il faut donc effectuer une transplantation rénale.

**Partie 2 : Trisomie 21 et diabète**

**2.1.** Déterminer si l’allèle responsable de la maladie est dominant ou récessif.

L’arbre généalogique montre que des enfants malades ont des parents sains : les individus III.1 et III.2 sont malades alors que leurs parents II.1 et II.2 sont sains. Les parents II.1 et II.2 sont donc porteurs de la maladie mais de phénotype sain. L’allèle responsable de la maladie est donc récessif.

Convention d’écriture : On note m l’allèle malade récessif et S l’allèle sain dominant.

**2.2.** Déterminer si le gène est porté par un autosome ou un gonosome.

- Hypothèse 1 : L’allèle malade est porté par le gonosome Y : allèle noté Ym

Si l’allèle malade était porté par Y seul des hommes seraient malades, or la femmes III2 est malade. L’allèle malade ne peut donc pas être porté par Y.

- Hypothèse 2 : L’allèle malade est porté par le gonosome X : allèle noté Xm

Si l’allèle malade était porté par X, les filles malades auraient pour génotype Xm//Xm avec un chromosome Xm transmis par la mère et un chromosome Xm transmis par le père forcément exprimé chez le père. Tous les pères des filles malades seraient forcément malade avec pour génotype Xm//Y. Or, la fille malade III2 a un père II2 sain. L’allèle malade n’est donc pas porté par X.

En conclusion, puisque l’allèle malade n’est ni porté par Y, ni porté par X, il n’est pas porté par un gonosome mais par un autosome.

**2.3.** Ecrire le génotype des parents II1 et II2, ainsi que celui de leurs enfants.

Comme des enfants des parents II1 et II2 sont malades, ces individus sont forcément porteurs sains de la maladie et ont pour génotype m//S.

Les enfants III1 et III2 étant malades ils ont pour génotype m//m.

Le fils III3 est sain et comme ses parents sont hétérozygotes pour le gène malade, il peut être soit de génotype S//S soit de génotype S//m.

**2.4.** Indiquer, à l’aide d’un échiquier de croisement, la probabilité pour ce couple d’avoir un enfant sain.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Père  Mère | S | m |
| S | S//S  [S] | S//m  [S] |
| m | m//S  [S] | m//m  [m] |

D’après l’échiquier de croisement on observe que le couple de parents II1 et II2 a 75% de chance d’avoir un enfant sain.

**2.5.** Construire un schéma présentant les organes et les mécanismes de la régulation de la glycémie par l’insuline.

**2.6.** Comparer les séquences nucléotidiques afin de décrire la mutation

Dans la séquence d’ADN de l’individu diabétique on observe qu’une adénine A a été remplacée par une guanine G en position 10 par rapport à l’individu sain. Il s’agit donc d’une mutation par substitution de nucléotide.

**2.7.** Donner la séquence peptidique correspondant aux deux fragments d’ADN à l’aide du tableau du code génétique présenté dans le document 8. Expliquer la démarche.

- 1ère étape : la transcription consiste à la synthèse d’un ARNm à partir du brin transcrit d’ADN en respectant la règle de complémentarité des base AU, CG, GC et TA.

Brin transcrit de l’ADN de l’individu diabétique : CTT GCA CCG GAA AAG ATG

ARNm de l’individu diabétique : GAA CGU GGC CUU UUC UAC

Brin transcrit de l’ADN de l’individu non diabétique : CTT GCA CCG AAA AAG ATG

ARNm de l’individu non diabétique : GAA CGU GGC UUU UUC UAC

- 2ème étape : la traduction consiste à synthétiser la protéine à partir de l’ARNm. A chaque triplet de nucléotide de l’ARNm (= codon) correspond un acide aminé, la correspondance se faisant à l’aide du code génétique.

ARNm de l’individu diabétique : GAA CGU GGC CUU UUC UAC

Séquence peptidique de l’individu diabétique : Glu-Arg-Gly-Leu-Phe-Tyr

ARNm de l’individu non diabétique : GAA CGU GGC UUU UUC UAC

Séquence peptidique de l’individu non diabétique : Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr

**2.8.** Comparer les séquences peptidiques obtenues et en déduire pourquoi les patients atteints par cette forme de diabète héréditaire présentent une hyperglycémie.

On observe que la mutation par substitution du nucléotide n°10 dans la séquence d’ADN entraine le changement d’un acide aminé dans la séquence peptidique avec une phénylalanine remplacée par une leucine. C’est une mutation faux-sens qui va entrainer un changement de la conformation de l’insuline chez l’individu malade et la protéine ne pourra plus effectuer sa fonction correctement.

**2.9.** Présence de glucose dans les urines = glycosurie ; diurèse trop importante = polyurie

**2.10.** Présenter le lien entre l’hyperglycémie et la présence de glucose dans les urines.

L’insuline défectueuse ne permet plus d’induire le stockage correct du glucose dans le foie, les muscles et les tissus adipeux. Le glucose reste donc dans le sang à concentration élevée et l’organisme cherche à l’éliminer par voie urinaire grâce à la filtration du rein. On retrouve donc beaucoup de glucose dans les urines des personnes atteintes de diabète.

**2.11.** Présenter le principe de l’angiographie.

L’angiographie est un examen d’imagerie médicale des vaisseaux sanguins qui utilise la radiographie après injection d’un produit de contraste radio-opaque. Après injection dans le vaisseau à étudier, différents clichés sont pris à l’aide de rayons X. Les rayons sont absorbés par le produit opaque et le sang apparait donc par contraste en clair (opacité). Cet examen permet donc d’observer les sténoses qui correspondent au rétrécissement de vaisseaux sanguins entrainant une diminution de l’irrigation.

**SYNTHESE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **LA TRISOMIE 21** | | | |
| **Cause** | **Dépistage** | **Diagnostic** | **Complications potentielles** |
| - Présence d’un chromosome surnuméraire dans la paire de chromosomes 21 | - Dosage de l’hormone gonadotrophique chorionique (β-hCG)  - Dosage de la protéine plasmatique associée à la grossesse (PaPP-A)  - Mesure de la clarté nucale sous échographie | - Vérification du caryotype après amniocentèse sous contrôle échographique | - Les personnes porteuses de la trisomie 21 ont plus de chance de développer une leucémie  - 1 à 2 % des personnes porteuses de la trisomie 21 souffrent d’une forme de diabète héréditaire qui va entraîner une hyperglycémie, une glycosurie et une diurèse |