

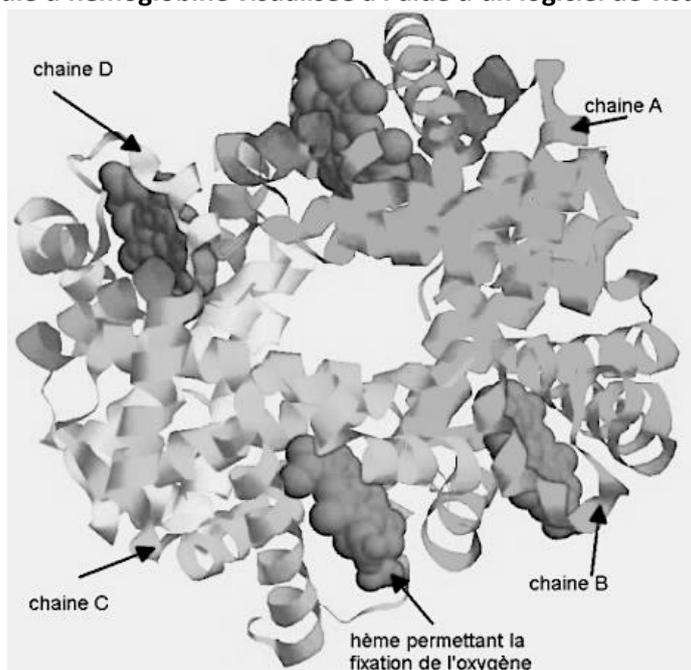
**Exercice 2 - (8 points). Le dopage à l'EPO**

L'Agence Française de lutte contre le dopage (AFLD) a introduit en France, en 2014, le « passeport biologique de l'athlète » afin de suivre les résultats des contrôles antidopage passés par le sportif. L'une des stratégies de contrôle consiste en la détection d'érythropoïétine de synthèse (EPO), qui est un produit dopant.

**Expliquez les effets de l'EPO sur l'organisme à court et à plus long terme.**

*Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données issues des documents et les connaissances complémentaires nécessaires.*

**Document 1 : molécule d'hémoglobine visualisée à l'aide d'un logiciel de visualisation moléculaire**

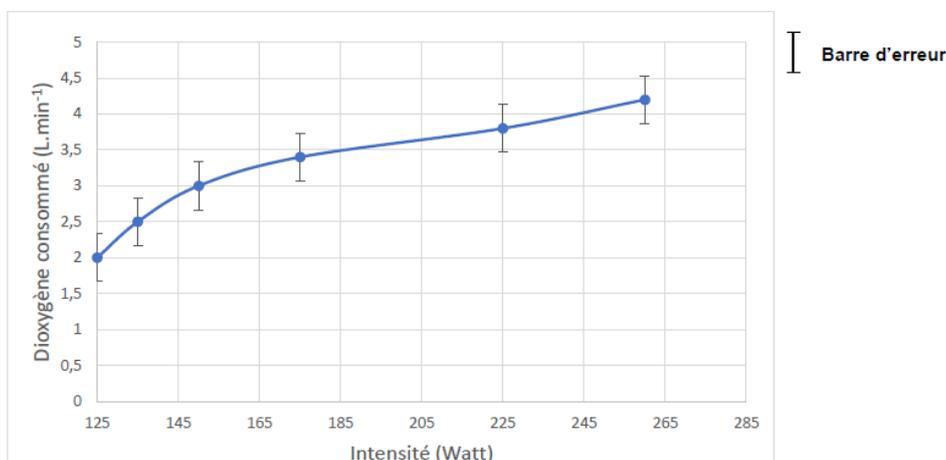


Les molécules d'hémoglobine sont contenues dans les globules rouges présents dans le sang. Quatre molécules de dioxygène se fixent sur 4 chaînes de l'hémoglobine (A, B, C et D).

*D'après libmol*

**Document 2 : graphique montrant la relation entre la consommation de dioxygène et l'intensité de l'exercice physique (pédalage)**

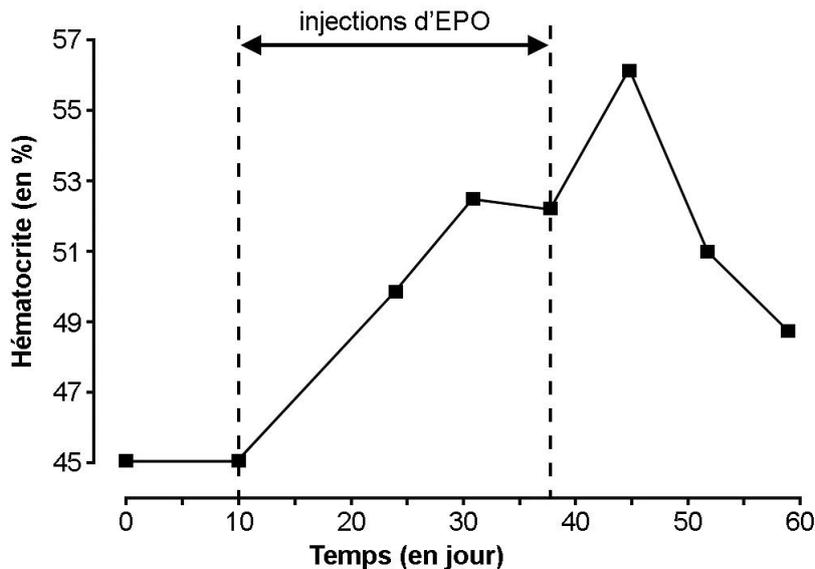
On mesure la consommation de dioxygène d'un cycliste qui fait un effort de plus en plus intense. L'intensité de l'effort est mesurée en Watt.



*D'après cyclisme et optimisation de la performance, De Boeck*

**Document 3 : graphique de la variation de l'hématocrite au cours du temps**

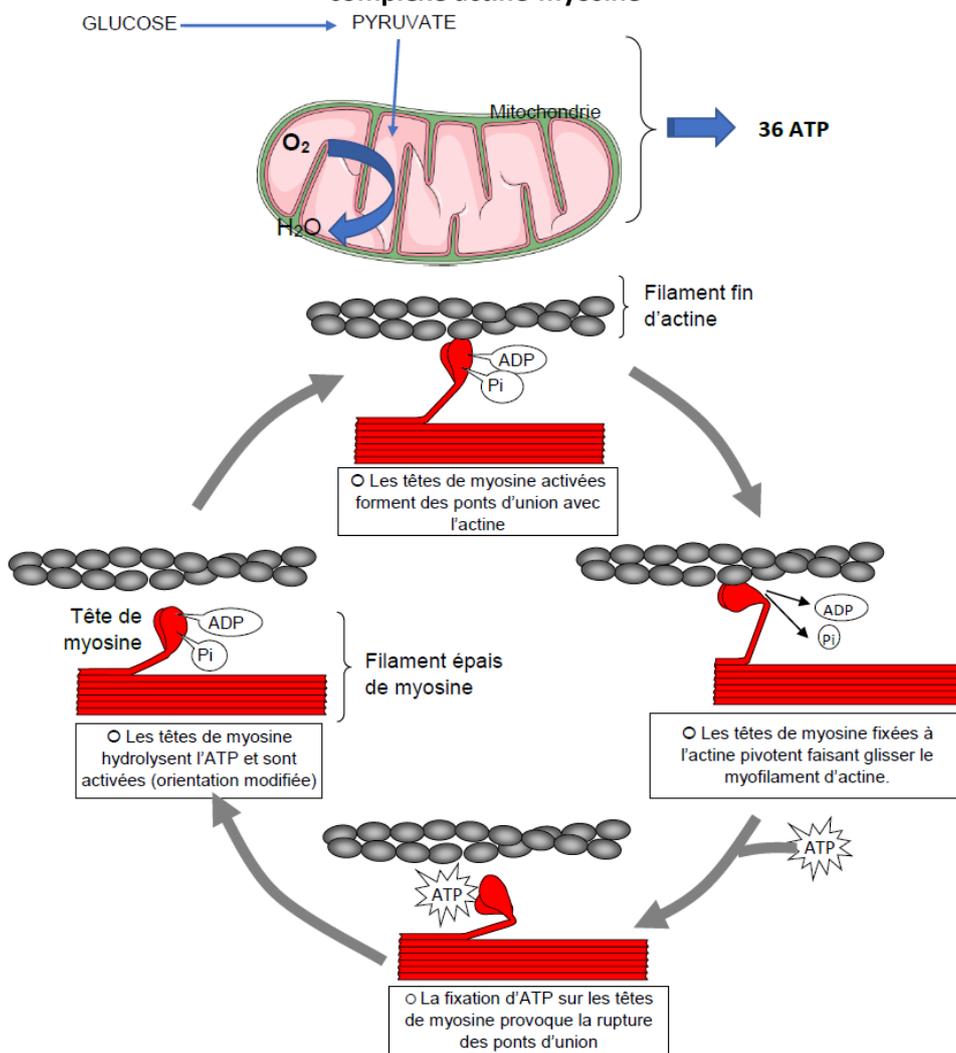
L'hématocrite est le pourcentage du volume occupé par les globules rouges par rapport au volume total du sang.



L'EPO est une hormone naturelle produite par l'organisme. Elle peut être produite et injectée chez les sujets volontaires.

*D'après The evolving science of detection of « blood doping », C. Lundby et al., British Journal of Pharmacology, 2011*

**Document 4 : schémas de la production d'ATP et de son utilisation à l'échelle moléculaire dans le complexe actine-myosine**

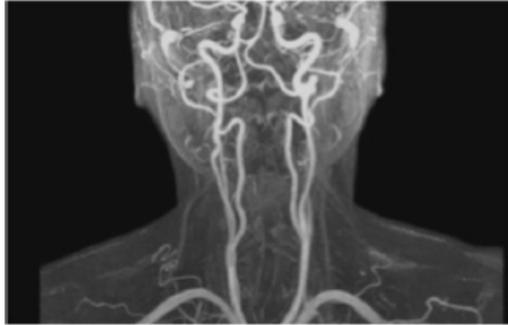


*D'après <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3134>*

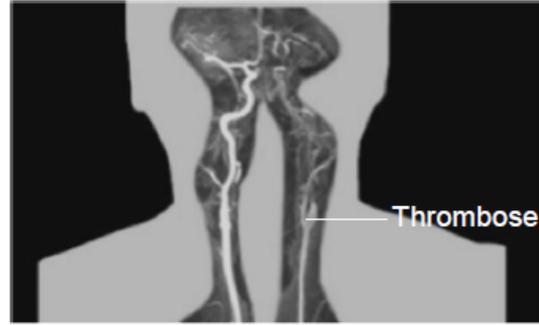
### Document 5 : IRM de deux sportifs A et B

La viscosité du sang est proportionnelle à l'hématocrite, autrement dit, plus le sang contient de globules rouges et plus il est visqueux. Lorsque l'hématocrite dépasse 52 %, le sang devient si visqueux que la circulation sanguine est perturbée. Cela expose à des complications cardiovasculaires avec la formation de caillots susceptibles de boucher des veines ou des artères. C'est ce que l'on appelle une thrombose. Un test de dépistage dans les urines montre que le sportif B consomme de l'EPO de synthèse.

#### IRM des artères carotides d'un individu sain et d'un individu victime de thrombose (vue de face)

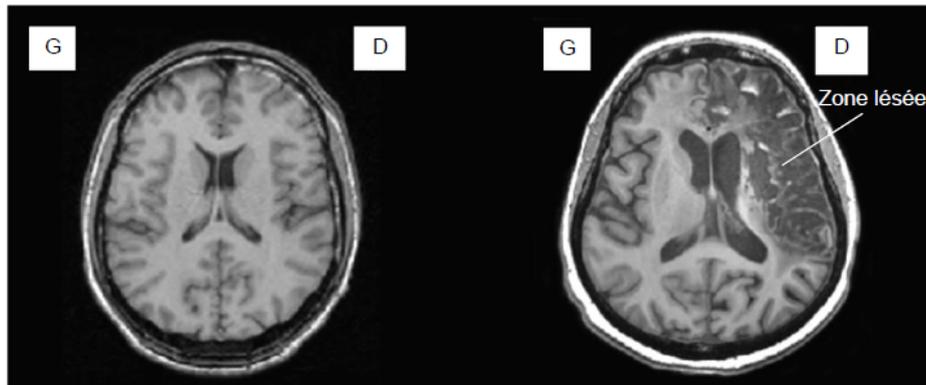


Sportif A



Sportif B

#### IRM cérébrale d'un individu sain et d'un individu victime de thrombose (coupe transversale)



Sportif A

Sportif B

*D'après <http://accs.ens-lyon.fr>*

## Correction

Le passeport biologique a été introduit par l'AFLD dans l'objectif de suivre les résultats des contrôles antidopage des sportifs. On peut, par exemple, contrôler l'EPO de synthèse, un produit dopant (donc un produit qui accroît artificiellement les performances) interdit par l'AMA. Mais quels sont les effets sur l'organisme de cette molécule à court et long terme ?

On débute notre étude par l'observation d'une molécule d'hémoglobine avec un logiciel de visualisation moléculaire. L'hémoglobine est une molécule constituée de 4 chaînes fixant chacune une molécule de dioxygène (sur l'hème de la molécule). Cette molécule est présente dans le cytoplasme des globules rouges.

On mesure par la suite la consommation de dioxygène d'un cycliste qui fait un effort de plus en plus intense (intensité mesurée en Watt). On voit ici que plus l'effort est intense, plus la consommation de dioxygène augmente, passant par exemple de 2 L.min<sup>-1</sup> à 125 W à 4,2 L.min<sup>-1</sup> à 260 W. Cela signifie qu'avec l'effort l'organisme doit transporter de plus en plus d'O<sub>2</sub> vers les muscles qui le consomment, et ce transport fait appel à l'hémoglobine et donc aux globules rouges (il s'agit donc ici d'un effort de type endurance qui nécessite un métabolisme aérobie des cellules musculaires).

Lorsque l'on étudie la variation de l'hématocrite au cours du temps, c'est-à-dire le pourcentage de volume occupé par les globules rouges dans le sang, on voit qu'avant prise d'EPO, l'hématocrite est de 45 %. Lors de la prise de plusieurs injections d'EPO durant 28 jours, l'hématocrite augmente progressivement, passant de 45 à 52 % environ. L'EPO injectée permet donc une augmentation du pourcentage de volume, c'est-à-dire du nombre de globules rouges dans le sang. Comme les globules rouges transportent l'O<sub>2</sub> via l'hémoglobine, cela améliore le transport d'O<sub>2</sub> en direction des muscles.

On voit d'ailleurs qu'après les injections l'hématocrite continue de progresser jusqu'à presque 57 % durant quelques jours (une semaine environ) : l'effet de l'hormone de synthèse est donc limité dans le temps. C'est un effet à court terme. Effectivement, après le 45<sup>ème</sup> jour, l'hématocrite baisse revenant à 49 % à J60.

Notons que l'EPO est normalement produite par l'organisme : elle est donc nécessaire à la production de globules rouges. Des injections d'EPO de synthèse permettent alors d'augmenter la production de globules rouges.

L'O<sub>2</sub> transporté par les globules rouges pénètre dans les cellules musculaires (sollicitées au cours d'un effort physique) via les capillaires sanguins (zone d'échange entre le sang et les cellules). Il permet alors la respiration cellulaire mitochondriale. Le pyruvate provenant de l'oxydation du glucose lors de la glycolyse pénètre dans la mitochondrie, puis est décarboxylé lors du cycle de Krebs. L'O<sub>2</sub> intervient lors de l'étape de la chaîne respiratoire. L'ensemble des réactions de la glycolyse et de la respiration cellulaire produit alors 36 molécules d'ATP par molécule de glucose oxydée. Plus l'apport des cellules musculaires en O<sub>2</sub> augmente, plus la respiration cellulaire s'accroît, plus la production d'ATP augmente.

Cet ATP intervient lors de la contraction musculaire : l'énergie chimique contenue dans l'ATP est convertie en énergie mécanique : l'hydrolyse de l'ATP par les têtes de myosine permet le coulisage des filaments d'actine vers le centre du sarcomère, provoquant un raccourcissement de ce dernier, puis de l'ensemble des myofibrilles, puis de la cellule musculaire. Plus d'ATP permet donc une meilleure contraction musculaire.

Ce dopage à l'EPO a-t-il un effet sur l'organisme, autre que l'accroissement des performances ? On sait que l'EPO augmente l'hématocrite, mais on sait aussi que la viscosité du sang est proportionnelle à l'hématocrite. Quand l'hématocrite augmente, il y a plus de globules rouges dans le sang, ce qui le rend plus visqueux (il s'écoule donc moins bien). Cela peut perturber la circulation sanguine, exposant à des complications cardiovasculaires avec la formation de caillots susceptibles de boucher des veines ou des artères (thrombose). Notez qu'on peut relier la valeur présentée dans le document (52 %) à l'hématocrite maximal du document 3, soit 56 %.

Ainsi, quand on regarde deux IRM de deux individus (sain et victime de thrombose), on peut dépister une thrombose, par exemple au niveau de l'artère carotide. On voit effectivement que la circulation est interrompue (pour l'artère carotide droite) chez un des deux individus.

Pour des IRM cérébrales (coupe axiale), on voit une zone lésée chez le sportif B, au niveau du cerveau droit, zone qui semble assez étendue. Cette lésion fait suite à la thrombose. Chez le sportif A, aucune lésion n'est constatée. Or, on sait que le sportif B a consommé de l'EPO de synthèse. Ainsi, la viscosité de son sang a dû

augmenter provoquant cette thrombose au niveau cérébral. Il s'agit ici d'une conséquence à long terme de la prise d'EPO.

Pour conclure, l'EPO est une hormone naturellement synthétisée par l'organisme. Elle stimule la production de globules rouges qui sont les cellules transportant l'O<sub>2</sub> (via l'hémoglobine cytoplasmique) dans le sang afin d'approvisionner les cellules, dont les cellules musculaires lors d'efforts de type endurance.

Il existe une hormone de synthèse (et même plusieurs formes) qui permettent de stimuler davantage cette production de globules rouges et donc le transport d'O<sub>2</sub> vers les cellules musculaires. Dans les cellules, l'O<sub>2</sub> permet la respiration cellulaire et donc la production d'ATP nécessaire à la contraction musculaire. Une prise d'EPO de synthèse améliore la production d'ATP et donc les capacités musculaires. Cependant, cet effet à court terme est transitoire : sans prise d'EPO, les performances reviennent à leur valeur initiale.

Cette prise d'EPO, en augmentant le nombre de globules rouges sanguins, augmente la viscosité du sang, pouvant conduire à des risques de thromboses, et à des accidents vasculaires cérébraux. Ce sont des effets secondaires indésirables qui peuvent apparaître à plus long terme.

### Démarche de résolution personnelle.

On est ici à l'échelle de l'organisation de l'exposé : la démarche a-t-elle une logique apparente ? Le problème posé est-il pris en compte tout au long de la démarche ? La démarche n'omet-elle pas la prise en compte d'éléments importants pour répondre en totalité au problème posé ? Une réponse conclusive est-elle apportée ? Rédaction de qualité (expression claire, vocabulaire scientifique rigoureux, illustrations éventuelles etc). Une démarche est considérée comme cohérente si elle est logique et qu'elle répond au problème posé.

Démarche de résolution personnelle		
2	1	0
Construction d'une démarche <b>cohérente</b> bien adaptée au sujet	Construction <b>insuffisamment cohérente</b> de la démarche	<b>Absence de démarche</b> ou démarche incohérente

### Analyse des documents et mobilisation des connaissances.

On est ici à l'échelle des informations. Quelles sont les informations identifiées comme étant en lien avec le pb (sélection) ? Leur analyse est-elle précise (quantification, conditions d'obtention des données, identification du témoin, prise en compte des barres d'erreurs, ...) ? Quelles sont les connaissances mobilisées (explicitement ou implicitement) ? Sont-elles en lien avec le pb ? Sont-elles exactes ?

Les infos extraites sont utiles à la résolution du pb, elles sont complètes. Les infos utiles ont été triées.

Analyse des documents et mobilisation des connaissances <sup>4</sup> , dans le cadre du problème scientifique posé			
3	2	1	0
Informations issues des documents <b>pertinentes, rigoureuses et complètes</b> et connaissances mobilisées <b>pertinentes et complètes</b> pour interpréter	Informations issues des documents <b>incomplètes</b> ou peu rigoureuses et <b>connaissances à mobiliser insuffisantes</b> pour interpréter	Seuls quelques éléments pertinents issus des documents et/ou des connaissances	Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés

### Exploitation (mise en relation/cohérence) des infos prélevées...

On est ici à l'échelle des mises en relation : comment les infos et les connaissances sont-elles exploitées pour répondre au problème posé ? Des interprétations pertinentes sont-elles proposées ? Des critiques sont-elles formulées ? Les relations de causes à effets ou les corrélations attendues sont-elles identifiées ?

Les mises en relations permettent de résoudre le problème.

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

### QCM

**Classer par ordre décroissant de taille** : a. muscle → faisceau musculaire → fibre musculaire → myofibrille

**Les fibres de type I** : d. sont adaptées aux efforts d'endurance

**Le curare provoque une paralysie en** : b se fixant sur les récepteurs à ACh à la place de cette dernière

**Le neurotransmetteur associé au plaisir est** : d. la dopamine

**Au cours de la digestion** : c. l'insuline est sécrétée et permet le stockage de glucose dans certains organes

**La respiration cellulaire** : b. a un rendement énergétique supérieur à la fermentation

**Dans une chaîne, le message** : c. est codé en modulations de fréquence et de concentration de NT

**Lors du réflexe myotatique** : d. le message nerveux afférent passe par la racine dorsale de la moelle épinière

## QCM.

Pour chaque série de propositions, entourer la bonne réponse.

### Classer par ordre décroissant de taille :

- a. muscle → faisceau musculaire → fibre musculaire → myofibrille
- b. muscle → fibre musculaire → faisceau musculaire → myofibrille
- c. muscle → myofibrille → fibre musculaire → faisceau musculaire
- d. muscle → faisceau musculaire → myofibrille → fibre musculaire

### Les fibres de type I :

- a. ont une vitesse de contraction rapide
- b. sont pauvres en myoglobine
- c. effectuent surtout la fermentation
- d. sont adaptées aux efforts d'endurance

### Le curare provoque une paralysie musculaire en :

- a. empêchant l'exocytose de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice
- b. se fixant sur les récepteurs à l'acétylcholine de la plaque motrice à la place de cette dernière
- c. se fixant sur l'actine empêchant la liaison des têtes de myosine
- d. se fixant sur les récepteurs cérébraux des aires motrices

### Le neurotransmetteur associé au plaisir est :

- a. la sérotonine
- b. le GABA
- c. le glutamate
- d. la dopamine

## QCM.

Pour chaque série de propositions, entourer la bonne réponse.

### Au cours de la digestion :

- a. le glucagon est sécrété et permet le stockage de glucose dans certains organes
- b. le glucagon est sécrété et permet le déstockage de glucose par certains organes
- c. l'insuline est sécrétée et permet le stockage de glucose dans certains organes
- d. l'insuline est sécrétée et permet le déstockage de glucose par certains organes

### La respiration cellulaire :

- a. se déroule à la fois dans le cytoplasme et la mitochondrie
- b. a un rendement énergétique supérieur à la fermentation
- c. produit de l'acide lactique
- d. peut se dérouler sans dioxygène

### Dans une chaîne de neurones, le message nerveux :

- a. est codé uniquement en modulation de fréquence
- b. est codé uniquement en modulation de concentration de neurotransmetteurs
- c. est codé en modulations de fréquence et de concentration de neurotransmetteurs
- d. n'est jamais modifié.

### Lors du réflexe myotatique :

- a. le motoneurone est le premier neurone emprunté
- b. le message nerveux afférent passe par la racine ventrale de la moelle épinière
- c. le relais synaptique a lieu dans la substance blanche de la moelle épinière
- d. le message nerveux afférent passe par la racine dorsale de la moelle épinière