

Exercice – (9 points)

Une piste possible de traitement de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie qui affecte le système nerveux central. Elle représente la première cause de handicap sévère sans cause traumatique chez les jeunes adultes.

Expliquer en quoi les anticorps anti-ALCAM pourraient représenter une piste thérapeutique pour atténuer les effets de la sclérose en plaques.

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

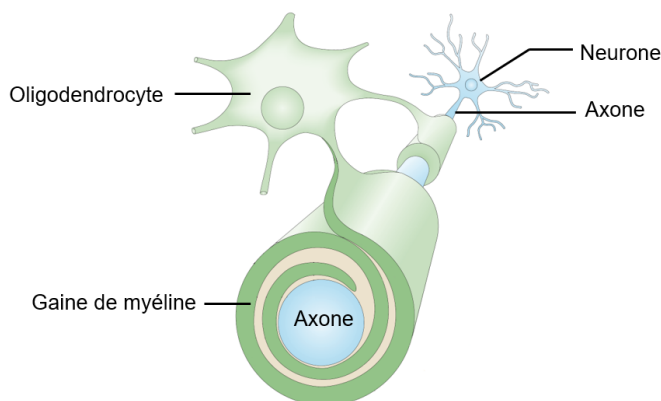
Document 1 : symptômes de la sclérose en plaques (SEP) et gaine de myéline

Document 1a : les symptômes de la SEP

Les symptômes de la SEP sont variés. Ils peuvent se caractériser par des troubles sensitifs (picotements, engourdissements...), des troubles moteurs (faiblesse et raideur musculaires...), des troubles de l'équilibre et de la coordination, des troubles cognitifs (problèmes de mémoire...). Ils sont toujours associés à une atteinte de la gaine de myéline des axones du système nerveux central.

Document 1b : origine de la gaine de myéline chez une personne saine

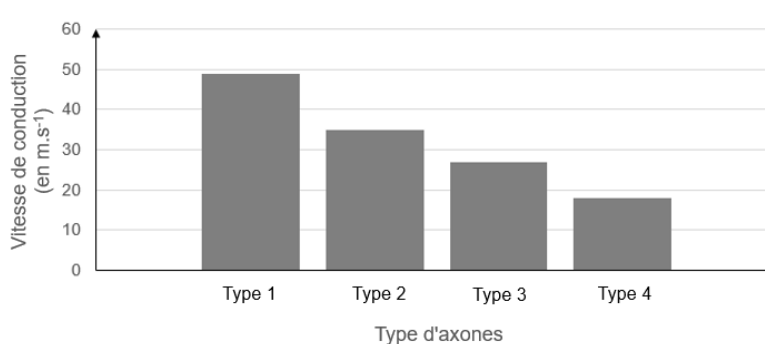
Les axones de la plupart des neurones sont recouverts d'une enveloppe discontinue appelée gaine de myéline. La myéline protège les axones et les isole électriquement les uns des autres. Dans le système nerveux central, la gaine de myéline est formée par un type particulier de cellules gliales appelées oligodendrocytes.



Document 1c : vitesse de conduction du message nerveux sur différents types d'axones

Des chercheurs ont réalisé expérimentalement une destruction de la gaine de myéline. Puis ils ont mesuré la vitesse de conduction du message nerveux sur les différents types d'axones obtenus.

Chez les mammifères, une diminution de la vitesse de conduction du message nerveux se traduit par l'apparition de troubles sensitifs et moteurs.



Type 1 : axone normalement myélinisé

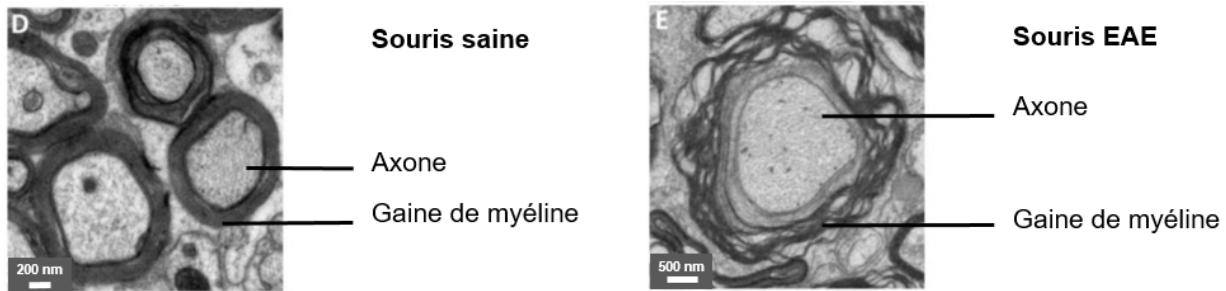
Type 2 : axone avec 50 % de sa gaine de myéline détruite

Type 3 : axone avec 67 % de sa gaine de myéline détruite

Type 4 : axone avec 80 % de sa gaine de myéline détruite

D'après C.L. Schauf et al., Journal of Neurology, 1974

Document 2 : coupe transversale d'axones de moelle épinière de souris saines et de souris EAE observées au microscope électronique à transmission



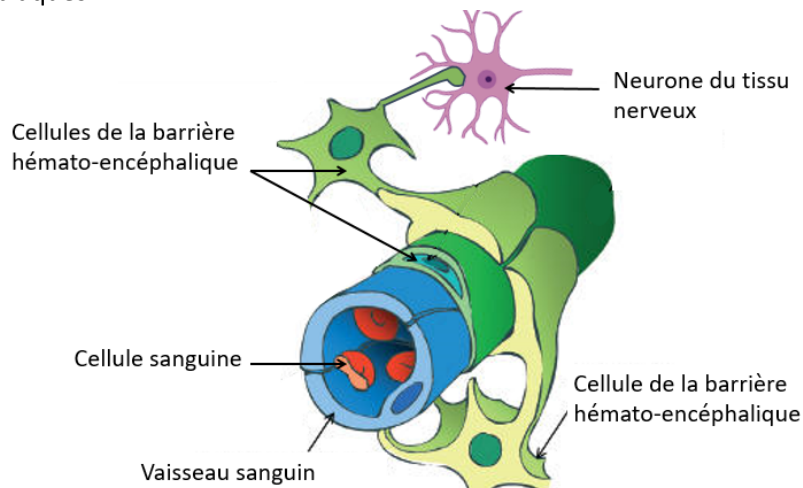
L'utilisation de souris modèles EAE (*Experimental autoimmune encephalomyelitis*) permet de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des symptômes de la sclérose en plaques chez l'être humain. Chez ces souris, une importante réponse immunitaire au niveau de leur système nerveux induit des mécanismes similaires à ceux observés dans le cas d'une sclérose en plaques chez l'être humain.

D'après Rona Shaharabani et al., JACS, 2016.

Document 3 : localisation et rôle de la barrière hémato-encéphalique

Dans le cerveau des mammifères, il existe une barrière dite barrière hémato-encéphalique qui permet d'isoler le système nerveux central des cellules et de certaines molécules du sang. Elle empêche notamment des cellules immunitaires telles que les lymphocytes de quitter la circulation sanguine.

La présence en grand nombre de lymphocytes au niveau des neurones du système nerveux central témoigne de réactions immunitaires impliquées dans certaines manifestations de maladies neurodégénératives, telles que la sclérose en plaques.



D'après Thierry Buclin et al., Revue médicale Suisse, 2005

Document 4 : observation par une technique d'imagerie des lymphocytes B au niveau des vaisseaux sanguins de la barrière hémato-encéphalique de souris

Comme chez les êtres humains atteints de SEP, les lymphocytes B des souris EAE, expriment davantage le gène ALCAM. Ce gène code la protéine ALCAM localisée sur la membrane plasmique des lymphocytes B. Elle favorise l'interaction avec la paroi des vaisseaux sanguins.

Des chercheurs réalisent une expérience en utilisant des anticorps anti-ALCAM. Ce sont des molécules qui se lient spécifiquement à la protéine ALCAM et empêchent son action.

Ils ont mis en culture pendant 1 heure des lymphocytes B issus de souris EAE en présence :

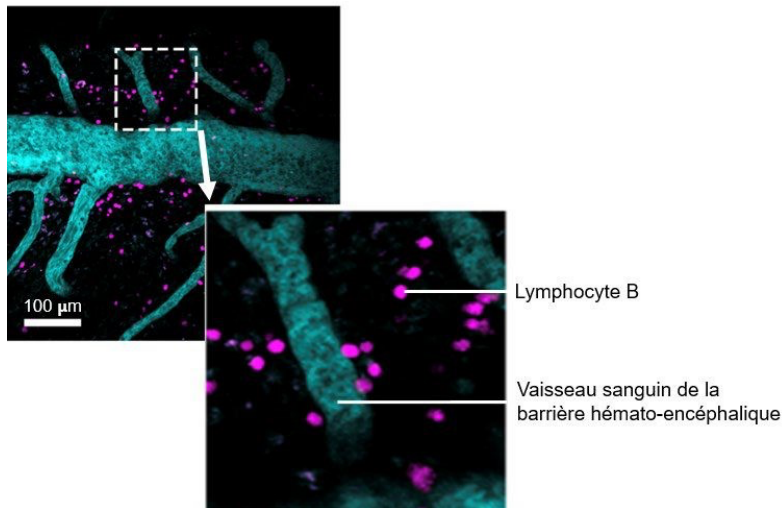
- soit d'une molécule sans effet ;
- soit d'un anticorps anti-ALCAM.

Ces lymphocytes B sont ensuite réinjectés dans le sang des souris et une technique d'imagerie permet de les repérer au sein du système nerveux central.

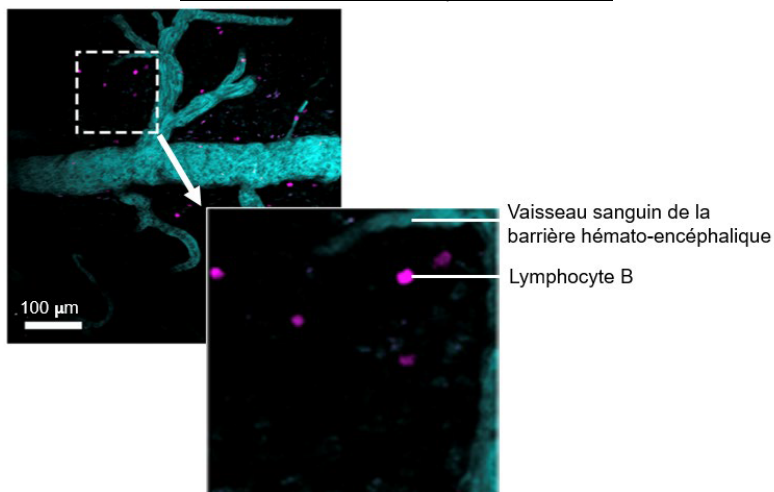
Des photographies obtenues à partir de ces techniques d'imagerie sont présentées ci-après.

Les zones choisies dans les encadrés agrandis ci-dessous sont statistiquement représentatives.

Souris EAE avec molécule sans effet



Souris EAE avec anticorps anti-ALCAM



D'après Laure Michel et al., Science Translational Medicine, 2019

Document 5 : capacité de lymphocytes B humains à traverser in vitro la paroi des vaisseaux sanguins de la barrière hémato-encéphalique

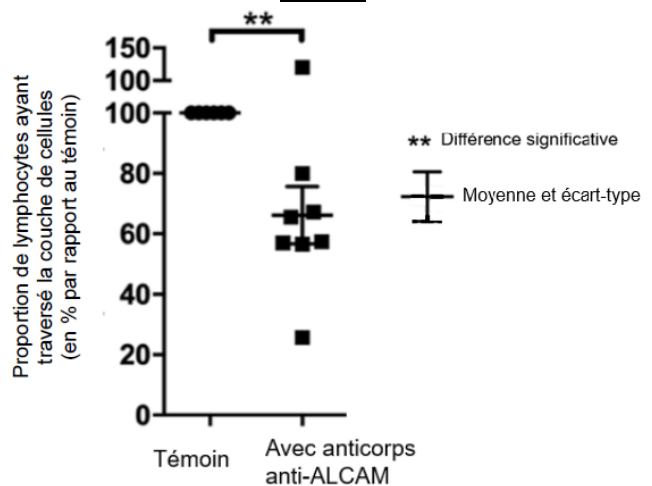
Des chercheurs ont prélevé des lymphocytes B chez des humains sains volontaires puis les ont mis en culture pendant 1 heure en présence soit d'une molécule sans effet (témoin), soit d'un anticorps anti-ALCAM.

Ils ont ensuite comptabilisé le nombre de lymphocytes B témoins et de lymphocytes traités anti-ALCAM ayant traversé in vitro une couche de cellules de paroi de vaisseau sanguin de la barrière hémato-encéphalique humaine mises en culture.

Les résultats sont présentés en pourcentage de lymphocytes B ayant traversé la couche de cellules par rapport au nombre de lymphocytes témoins ayant traversé cette même couche.

La manipulation est réalisée plusieurs fois. Chaque carré sur le graphique représente un essai.

Proportion de lymphocytes B ayant traversé une couche de cellules de paroi de vaisseau sanguin de barrière hémato-encéphalique par rapport au nombre de lymphocytes témoins ayant traversé cette même couche



D'après Laure Michel et al., Science Translational Medicine, 2019

Barème.

Problématique : Expliquer en quoi des anticorps pourraient représenter une piste thérapeutique pour atténuer les effets de la sclérose en plaques, maladie qui affecte le SNC.

Document 1.a. La SEP regroupe un ensemble de symptômes : troubles sensitifs, moteurs, de l'équilibre et de la coordination, cognitifs. Ils sont systématiquement associés à une atteinte de la gaine de myéline des axones du SNC.

Document 1b. La gaine de myéline entoure la plupart des axones du SN. Elle les protège et les isole électriquement les uns des autres. Dans le SNC, la gaine de myéline est formée par les oligodendrocytes (cellules gliales).

Document 1c. Les axones normalement myélinisés ont une vitesse de conduction d'environ 50 m.s^{-1} (axones témoins). Lorsque 50 % de la gaine de myéline est détruite, la vitesse de conduction diminue à 35 m.s^{-1} . Si 67 % de la gaine de myéline est détruite, on tombe à moins de 30 m.s^{-1} . Si 80 % de la gaine est détruite, la vitesse de conduction devient inférieure à 20 m.s^{-1} . Ainsi, plus la gaine de myéline est détruite, moins la vitesse de conduction est grande. Or, chez les mammifères, une diminution de la vitesse de conduction du message nerveux se traduit par l'apparition de troubles sensitifs et moteurs. On peut donc penser que cette démyélinisation est à l'origine des symptômes de la SEP.

Document 2. Le MET montre la présence d'une gaine de myéline épaisse chez les souris témoin. En revanche, chez les souris EAE, la gaine de myéline semble fortement endommagée. On sait que chez ces souris, une importante réponse immunitaire au niveau de leur système nerveux induit des mécanismes similaires à ceux observés dans le cas d'une sclérose en plaques chez l'être humain. On en conclut donc que la gaine de myéline des patients atteints de SLA doit être détruite par le SI (maladie auto-immune).

Document 3. Dans le cerveau des mammifères, la barrière hémato-encéphalique permet d'isoler le SNC des cellules et de certaines molécules du sang. Elle empêche les lymphocytes de quitter la circulation sanguine. La présence en grand nombre de lymphocytes au niveau des neurones du SNC témoigne de réactions immunitaires impliquées dans certaines manifestations de maladies neurodégénératives, telles que la sclérose en plaques.

Document 4. Comme chez les êtres humains atteints de SEP, les lymphocytes B des souris EAE, expriment davantage le gène ALCAM, gène codant la protéine ALCAM localisée sur la membrane plasmique des lymphocytes B. Cette dernière favorise l'interaction avec la paroi des vaisseaux sanguins (*rôle dans la SEP ?*). Des chercheurs ont utilisé des AC anti-ALCAM qui se lient spécifiquement à la protéine ALCAM, empêchant son action.

Ces lymphocytes B issus de souris EAE ont été mis en culture pendant 1 heure en présence soit d'une molécule sans effet (placébo), soit d'un anticorps anti-ALCAM. Ils sont ensuite réinjectés dans le sang des souris puis repérés dans le SNC.

- Placébo : de nombreux LB sont en dehors des vaisseaux sanguins de la barrière hémato-encéphalique
- Souris avec AC anti-ALCAM : on voit très peu de LB en dehors des vaisseaux sanguins de la barrière hémato-encéphalique.

Cette expérience prouve que les cellules du SI (LB) quittent le compartiment sanguin dans le cas de SEP.

Document 5. Des chercheurs ont prélevé des LB chez des humains sains puis les ont mis en culture pendant 1 heure en présence soit d'une molécule sans effet (témoin), soit d'un anticorps anti-ALCAM.

Ils ont ensuite comptabilisé le nombre de LB témoins et de lymphocytes traités anti-ALCAM ayant traversé in vitro une couche de cellules de paroi de vaisseau sanguin de la barrière hémato-encéphalique humaine mises en culture. Pour le témoin, 100 % des lymphocytes ont traversé la barrière hémato encéphalique.

Pour les patients avec AC anti-ALCAM, on constate globalement une moindre traversée de la barrière hématoencéphalique par les lymphocytes (moyenne de 65 %, écart-type compris entre 55 et 75 %).

Conclusion. La SEP est une maladie neurodégénérative qui se traduit par une perte de la gaine de myéline des neurones du SNC, et qui est synthétisée par les oligodendrocytes. Cela affecte la vitesse de conduction des messages nerveux, provoquant l'apparition de troubles sensitifs et moteurs.

Cette perte est due à une maladie auto-immune : des cellules immunitaires traversent la barrière hémato-encéphalique. Ces cellules expriment davantage le gène ALCAM, favorisant l'interaction avec les vaisseaux sanguins.

L'utilisation d'AC anti-ALCAM permet de diminuer cette interaction, et de baisser le nombre de LB qui traversent la barrière hémato-encéphalique. Cela évite alors qu'ils s'attaquent à la gaine de myéline, permettant d'atténuer les effets de la SEP.

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

Analyse des documents et mobilisation des connaissances, dans le cadre du problème scientifique posé				
4	3	2	1	0
Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter	Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes mais connaissances à mobiliser insuffisantes 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

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