

RAPPORT SUR L'ÉPREUVE ÉCRITE DE BIOLOGIE-BIOCHIMIE

Durée : 3 heures

MEMBRE DE JURY : Nathalie ALAZARD-DANY

Le sujet portait sur la myopathie de Duchenne et différentes pistes thérapeutiques explorées à l'heure actuelle, en modèle cellulaire, animal ou déjà en essais cliniques chez l'homme. Tous les protocoles expérimentaux utilisés ont été explicités dans le texte afin de guider le candidat, des encadrés reprenaient des notions de bases sur la PCR, le western-blot et la RT-PCR. La difficulté des questions était progressive dans chaque partie et les parties pouvaient être traitées indépendamment.

En introduction, les candidats étaient invités à réfléchir sur les bases moléculaires de la maladie (absence d'expression de la dystrophine à la membrane des cellules musculaires) et son diagnostic par PCR multiplex. La notion de décalage de cadre de lecture en cas de délétion d'un intron qui n'est pas en phase, qui était attendue dès la question 8, n'a été trouvée par aucun candidat, mais n'a pas empêché les candidats de traiter la suite du sujet.

Chacune des pistes thérapeutiques était présentée à l'aide de résultats expérimentaux et, en conclusion de chaque partie, les candidats étaient pour chacune invités à réfléchir aux avantages et inconvénients de chaque approche. Certains ont donné des éléments de réponse très pertinents à ces questions de réflexion, démontrant leur bonne compréhension de la diversité des approches présentées. Les 4 pistes thérapeutiques explorées étaient :

- traitement avec l'AAV micro-dystrophine qui consiste à ajouter par thérapie génique un gène mini-dystrophine dans les cellules pour remplacer le gène défectueux,
- traitement *eteplirsén* qui vise à provoquer un saut d'exon autour de la mutation en utilisant des morpholinos pour restaurer l'expression d'une dystrophine partiellement fonctionnelle,
- traitement par CRISPR qui vise à modifier le génome pour restaurer un gène qui codera une protéine au moins partiellement fonctionnelle
- traitement *ataluren* qui est une drogue agissant au niveau des ribosomes qui vont alors ignorer un codon stop qui causait un arrêt prématuré de la traduction de la protéine et permettre la traduction d'une protéine fonctionnelle.

Les données à analyser concernaient donc soit les protéines, soit les ARNm, soit le gène lui-même. Une attention toute particulière était portée à ce que les candidats soient bien précis sur le type de résultat analysé (les données concernaient-elles l'ADN, l'ARNm ou la protéine ? après injection intraveineuse ou intramusculaire ?) et à la rigueur de leur analyse, en prenant en compte les contrôles. Il était ainsi possible de déduire de la figure 22 que le niveau de restauration de la dystrophine n'était que de 8% de la normale, ou de la figure 27 que la dose d'*ataluren* de 40mg/kg semble apporter un bénéfice, mais pas celle de 80mg/kg.

Il était rappelé en introduction que le nombre de questions étant important (29 questions), les réponses se devaient d'être courtes (entre 3 et 6 min par question), ce qui a été respecté par tous les candidats, qui ont tous été jusqu'au bout du sujet, même si certains ont choisi de ne pas répondre à certaines questions. La dernière question, à savoir quel traitement vous recommanderiez à un patient hypothétique qui pourrait être traité par les 4 techniques étudiées, permettait de tester les capacités de réflexion des candidats, seule l'argumentation a été prise en compte dans la notation. Le nombre de copies était très faible et les 6 candidats avaient des connaissances qui leur ont permis de traiter une bonne partie du sujet.