

# La myopathie de Duchenne

## 1. Étude du gène de la dystrophine

### 1.1. Définir les huit termes soulignés dans le texte

myopathie : une affection au niveau des muscles  
asymptomatique : qui ne se manifeste par aucun signe  
hypertrophie : une augmentation du volume d'un organe  
arythmie : un trouble du rythme  
anesthésie : l'absence de sensation  
électromyogramme : la mesure de l'activité électrique du muscle  
kinésithérapie : le traitement par le mouvement  
trachéotomie : une incision chirurgicale de la trachée

### 1.2. Comparer les séquences d'ADN des allèles sain et muté. Repérer et nommer l'anomalie.

La cytosine en position 332 de l'allèle sain est absente sur l'allèle muté. Les nucléotides suivants sont les mêmes.

La mutation est une délétion du nucléotide numéro 332.

### 1.3. Nommer, localiser dans la cellule et décrire les deux étapes permettant la synthèse de la dystrophine à partir du gène.

Étape 1 : la transcription, dans le noyau de la cellule.

C'est la synthèse d'un ARN messager. Un seul brin de l'ADN, le brin transcrit, sert de matrice à la synthèse d'une molécule d'ARN, selon la règle de complémentarité des bases : en face de chaque nucléotide de l'ADN se place un nucléotide complémentaire. Les nucléotides sont ensuite liés entre eux par une liaison covalente.

Règle de complémentarité :

brin transcrit d'ADN	ARN
A	U
T	A
C	G
G	C

Étape 2 : la traduction dans le cytoplasme, au niveau des ribosomes

C'est la synthèse d'un polypeptide ou d'une protéine à partir de l'information portée par l'ARN messager. Le message porté par l'ARN-m doit donc être décrypté ou décodé.

L'ARN messager quitte le noyau en passant par un pore de l'enveloppe nucléaire. Le décodage est effectué au niveau d'un ribosome et fait intervenir des ARN de transfert. La lecture de l'ARNm se fait codon par codon (un codon est un triplet de nucléotides de l'ARNm). Chaque ARNt possède un anti-codon, qui se place en face du codon complémentaire de l'ARNm ; chaque ARNt est lié à un acide aminé spécifique. Une liaison peptidique se crée entre les acides aminés successifs, qui se détachent progressivement de leur ARNt.

### 1.4. À l'aide du code génétique du **document 1**, établir la séquence des acides aminés de la dystrophine normale. Indiquer la démarche.

Établir également la séquence correspondante de la dystrophine anormale.

la dystrophine normale :

ARN messager GGU UUG AUU UGG AAU AUA

polypeptide gly - leu - ile - trp - asn - ile

la dystrophine anormale :  
 ARN messager GGU UUA UUU GGA AUA UAC  
 polypeptide gly - leu - phe - gly - ile - tyr

Démarche suivie :

La transcription : en face de chaque lettre du brin transcrit d'ADN est placé son complément

La traduction : chaque triplet de bases est lu dans le tableau du code génétique.

1.5. Quelles sont les *conséquences* de cette mutation sur la structure et la fonction de la dystrophine ?

La lecture des codons est décalée à partir du 342<sup>e</sup> nucléotide. De ce fait, la séquence des acides aminés change à partir de ce point. La structure de la protéine synthétisée est différente, et donc la protéine n'est pas fonctionnelle. Par conséquent, *la fibre musculaire ne peut plus résister aux forces exercées lors de la contraction et finit par dégénérer (voir le texte du sujet).*

## 2. Étude de la transmission de la myopathie de Duchenne

2.1. *Établir*, à partir du **document 2**, le mode de transmission, récessif ou dominant, de la myopathie de Duchenne. *Indiquer* l'écriture des allèles selon les conventions usuelles.

Le sujet II2 est atteint par la maladie, donc il possède l'allèle muté du gène. Si l'allèle était dominant, l'un de ses parents serait également atteint, ce qui n'est pas le cas : les parents I1 et I2 sont sains. L'allèle muté est donc récessif.

Conventions d'écriture :

m pour l'allèle muté, récessif

S pour l'allèle sain, dominant

2.2. À partir des seules informations apportées par le document 2, *établir* de façon rigoureuse si la transmission de la myopathie de Duchenne est autosomale ou gonosomale.

Le père I2 n'a aucun antécédent de myopathie dans sa famille : le gène n'a donc pas été transmis par le père ; la mère I1 n'est pas atteinte, mais elle est vectrice de l'allèle muté.

Il s'agit donc d'une transmission gonosomale : l'allèle responsable est porté par le chromosome X.

Conventions d'écriture :

Xm pour l'allèle muté, récessif

XS pour l'allèle sain, dominant

2.3. *Indiquer* les génotypes des individus II4, III1, III2 et III3. *Justifier* la réponse.

individus	génotypes	justifications
II4	Xm//XS	femme saine mais vectrice (son fils III3 est atteint)
III1	XS//Y	homme sain
III2	XS//XS ou Xm//XS	femme saine, mais issue d'une famille avec des antécédents de myopathie
III3	Xm//Y	garçon atteint

2.4. Le couple III1 - III2 attend un enfant de sexe masculin. Quels sont tous les génotypes et phénotypes possibles de l'enfant à naître ?

- Cas où la femme III2 a pour génotype XS//XS : aucun allèle muté n'est présent ; le garçon sera donc sain et aura le génotype XS//Y

- Cas où la femme III2 a pour génotype  $X_m//XS$  : le garçon a 50% de chance d'avoir le génotype  $XS//Y$ , et donc d'être sain, mais aussi 50% de risque d'avoir le génotype  $X_m//Y$  et donc d'être atteint de myopathie.

Ce résultat est obtenu par l'échiquier de croisement :

	XS	Y	
XS	$XS//XS$	$XS//Y$	← garçon sain
$X_m$	$X_m//XS$	$X_m//Y$	← garçon atteint

### 3. Les muscles et le tissu musculaire squelettique

3.1. Identifier les trois types de tissus musculaires des microphotographies (A, B et C) et indiquer leurs principales caractéristiques cytologiques.

- Tissu A : un tissu musculaire strié.  
Les fibres musculaires, allongées, sont disposées parallèlement et présentent des stries transversales : une alternance de bandes claires et de bandes sombres, les bandes claires étant elles-mêmes traversées par une ligne sombre.
- Tissu B : le tissu musculaire cardiaque.  
Les fibres sont également striées ; elles ont une forme de Y, chaque fibre est bifurquée et chaque bifurcation est reliée à une fibre voisine.
- Tissu C : le tissu musculaire lisse.  
Les cellules sont fusiformes et ne présentent pas d'aspect strié.

3.2. Pour chaque type de tissu musculaire identifié à la question 3.1., préciser sa localisation dans l'organisme. En déduire la cause des troubles respiratoires liés à la maladie.

Localisation :

- Le tissu musculaire strié est localisé dans les muscles squelettiques
- Le tissu musculaire cardiaque constitue le myocarde
- Le tissu musculaire lisse compose le diaphragme, la paroi des conduits musculieux comme par exemple la trachée, les bronches...

Les troubles respiratoires de la maladie peuvent donc s'expliquer par un dysfonctionnement des muscles de la respiration (muscles lisses du diaphragme, muscles squelettiques intercostaux), ainsi que des muscles lisses de la trachée et des bronches qui présentent un défaut de vasomotricité.

3.3. Le document 4 représente l'ultrastructure d'une portion de fibre musculaire squelettique. Indiquer sur la copie les noms des éléments correspondant aux repères 1 à 5 du document 4.

- 1 : le sarcoplasme
- 2 : les myofibrilles
- 3 : une mitochondrie
- 4 : un tubule transverse
- 5 : le réticulum

3.4. Les électronographies du **document 5** montrent des coupes longitudinales d'une fibre musculaire au repos (A) et lors d'une contraction (B).

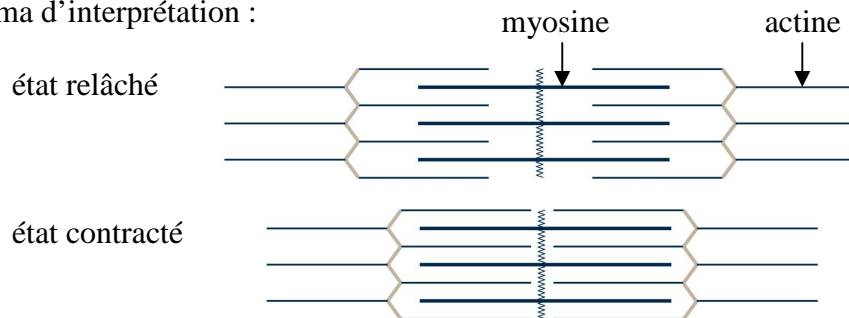
3.4.1. Reporter sur la copie les deux légendes correspondant aux repères 1 et 2 du **document 5**.

- 1 : deux stries Z
- 2 : un sarcomère

3.4.2 Citer les deux types de myofilaments constituant l'unité fonctionnelle de la fibre musculaire ; sur un schéma d'interprétation, les localiser par rapport aux repères 1 et 2 du **document 5A** et expliquer succinctement le mécanisme permettant de passer de l'état relâché à l'état contracté.

Les deux myofilaments sont l'actine et la myosine

Schéma d'interprétation :



Explication du mécanisme : les filaments d'actine glissent entre les filaments de myosine, vers le milieu du sarcomère, ce qui raccourcit chaque sarcomère.

3.5. Une biopsie du muscle chez des patients atteints de myopathie permet d'affiner le diagnostic. Définir le terme biopsie. Citer et définir l'examen consécutif à cette biopsie.

Une biopsie : un prélèvement d'un tissu ou d'un fragment d'organe sur un sujet vivant.

L'examen consécutif est un examen anatomo-pathologique : l'examen macroscopique et microscopique de tissus, réalisé sur le fragment prélevé par biopsie.

#### 4. Étude des cardiomyopathies associées à la myopathie de Duchenne

4.1. Identifier la technique d'imagerie médicale qui est utilisée pour obtenir l'image du **document 6**. Présenter le principe, l'intérêt médical et les avantages de cette technique.

L'image du document 6 est obtenue par échographie.

Principe : L'échographie utilise les ultrasons, qui ont la propriété de traverser les tissus de l'organisme et d'être réfléchis sous forme d'échos quand il y a un changement de densité tissulaire. Chaque tissu offre une résistance différente à la pénétration des ultrasons. Un écho se produit chaque fois que l'ultrason arrive sur un tissu différent.

Une sonde en contact étroit avec la peau émet des ultrasons et capte les échos renvoyés. Le temps mis par les échos pour revenir à la sonde et les échos sont enregistrés. Les données sont traitées par informatique pour construire une image.

L'intérêt médical : L'échographie cardiaque permet de visualiser la morphologie des cavités cardiaques ainsi que leur activité (contractions et relâchements) et donc d'observer une éventuelle anomalie.

Les avantages : L'échographie est un examen non invasif, non nocif, indolore ; elle est facile à mettre en œuvre et peut être répétée.

4.2. Reporter sur la copie les légendes correspondant aux repères 1 à 4 du **document 6**.

1 : l'oreillette droite

2 : le ventricule droit

3 : l'oreillette gauche

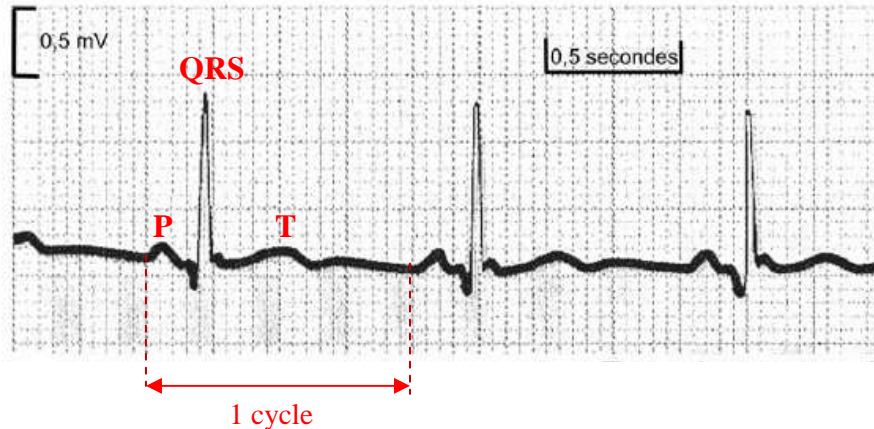
4 : le ventricule gauche

4.3. Donner la signification du sigle ECG et définir cet examen.

ECG : électrocardiogramme ou électrocardiographie

Définition : l'enregistrement de l'activité électrique du cœur.

4.4. Indiquer sur l'enregistrement A du document 7 le nom des ondes de l'ECG. Délimiter un cycle cardiaque et calculer la fréquence cardiaque du patient de l'enregistrement A.



Un cycle « mesure » 20 mm. Or 10 mm correspondent à 0,5 seconde. Donc un cycle dure 1 seconde.

La fréquence cardiaque est le nombre de cycles par minute, soient 60 cpm.

4.5. Préciser à quel évènement correspond chaque onde de l'ECG. Pour chacune de ces ondes, faire le lien avec l'activité mécanique du cœur.

Onde P : la dépolarisation de l'oreillette, qui provoque la contraction auriculaire

Complexe QRS : la dépolarisation du ventricule, qui provoque la contraction ventriculaire

Onde T : la repolarisation du ventricule, à l'origine du relâchement ventriculaire

Remarque : la repolarisation de l'oreillette, à l'origine du relâchement auriculaire, est noyée dans le complexe QRS.

4.6. Analyser l'enregistrement du patient atteint de myopathie (document 7, enregistrement B) et en déduire une des conséquences possibles sur le fonctionnement cardiaque.

L'enregistrement montre des cycles de durée irrégulière : un cycle de durée normale, suivi d'un cycle où la période de relâchement est très longue. Le cycle suivant démarre avec retard.

La myopathie a pour conséquence une arythmie cardiaque.

4.7. Analyser l'étape 1 de l'expérience. Nommer le tissu X responsable de la caractéristique du cœur ainsi mise en évidence.

Un cœur isolé de ses connexions avec l'organisme continue de fonctionner, à condition qu'il soit nourri et maintenu à la température corporelle. Il a donc un fonctionnement automatique et autonome. Son rythme est cependant plus rapide que dans la situation physiologique.

Le tissu responsable est le tissu nodal.

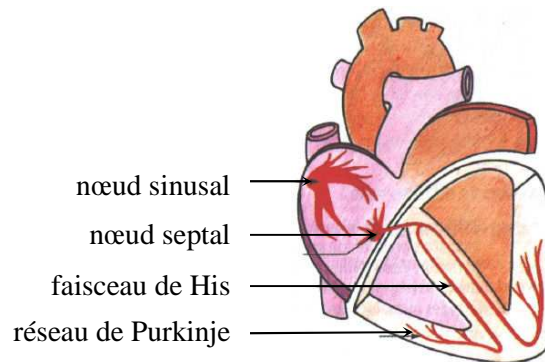
#### 4.8. Analyser l'étape 2 de l'expérience.

La zone détruite est située dans l'oreille droite. Il s'agit du nœud sinusal.

La destruction de cette partie du tissu nodal n'arrête pas l'activité cardiaque. Cependant, les oreillettes et les ventricules battent simultanément et le rythme cardiaque diminue.

Une autre zone de tissu nodal, le nœud septal, a donc pris le relai du nœud sinusal détruit. Le nœud septal est situé entre les oreillettes et les ventricules, sa dépolarisation entraîne donc la contraction simultanée des régions voisines du myocarde : oreillettes et ventricules. Par ailleurs, le rythme de ces dépolarisations est plus lent que celui du nœud sinusal.

#### 4.9. Schématiser le tissu X sur le **document 8**. Légender ses différentes zones.



### 5. Troubles respiratoires associés à la myopathie de Duchenne

#### 5.1. Citer et définir le mécanisme régissant les échanges gazeux.

Le mécanisme régissant les échanges gazeux est la diffusion. Les molécules de gaz se déplacent en fonction de leur gradient décroissant de pression partielle, c'est-à-dire du compartiment où la pression est la plus forte vers le compartiment où la pression est la plus faible.

#### 5.2. Analyser les données du tableau et en déduire le sens des échanges du dioxygène entre le sang et son milieu environnant au niveau pulmonaire et tissulaire.

Au niveau pulmonaire :

La pression partielle en dioxygène dans l'air alvéolaire et dans le sang hématosé sont identiques ; cette pression est plus élevée que celle dans le sang non hématosé.

Le O<sub>2</sub> diffuse de l'alvéole vers le capillaire sanguin issu de l'artère pulmonaire qui apporte du sang non hématosé au poumon ; le sang hématosé repart dans les veines pulmonaires.

Au niveau cellulaire :

La pression partielle en dioxygène est plus élevée dans le sang hématosé qui arrive aux cellules, que dans le milieu intracellulaire ; elle est encore plus faible dans le sang non hématosé qui repart des cellules.

Le O<sub>2</sub> diffuse du sang hématosé vers l'intérieur des cellules.

#### 5.3. Chez les patients atteints de myopathie de Duchenne, la ventilation pulmonaire est plus difficile. En l'absence de traitement, la PO<sub>2</sub> dans le sang est très basse, en déduire les conséquences au niveau tissulaire ainsi qu'à l'échelle de l'organisme.

Une PO<sub>2</sub> basse dans le sang hématosé entraîne une oxygénation insuffisante des tissus, une hypoxie. Cette hypoxie a pour conséquence un mauvais fonctionnement des organes, qui se répercute sur l'ensemble de l'organisme.